

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA KOLAYLAŞTIRILMIŞ
SUBKUTAN İMMUNGLOBULİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

DR. AYNUR KAYA KARACA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. SEVGİ KELEŞ

KONYA 2025



KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sevgi Keleş'e,

Başta Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen olmak üzere, iyi bir uzmanlık eğitimi almam için çaba sarf eden kıymetli hocalarıma,

Beraber çalışmaktan her zaman mutlu olduğum, bu yolda beraber yürüdüğüm sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman sonsuz sevgi ve özverileriyle, en büyük destekçim olan aileme,

En mutlu, en stresli ve en zor günlerimde hep yanımda olan, desteğini her an hissettiğim eşime,

Biriciğim, gün ışığım Zeynep Günseli'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2025

Dr. Aynur Kaya Karaca

ÖZET

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA KOLAYLAŞTIRILMIŞ SUBKUTAN İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

DR. AYNUR KAYA KARACA

UZMANLIK TEZİ, 2025

Bağıışıklık sistemi elemanlarının bozulmuş yanıtı, yetersizliği veya yokluğundan kaynaklanan hastalıklar primer immün yetmezlik olarak adlandırılır. Primer immün yetmezlikli hastaların büyük bir kısmı için standart tedavi yöntemi immünglobulin replasmanıdır. Bu tedavi, enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmayı, böylece organ disfonksiyonunun önlenmesini amaçlamaktadır. Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisi, intravenöz ve subkutan immünglobulin tedavisinin avantajlarını birleştirmek amacıyla son olarak geliştirilen immünglobulin replasman tedavisi yöntemidir. Bu çalışmada, intravenöz veya subkutan immünglobulin tedavisi alan primer immün yetmezlik hastalarının, kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisine geçişinin klinik ve laboratuvar etkilerinin, retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu sayede kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisinin etkinliği ve tolere edilebilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda, primer immün yetmezlik nedeniyle takip edilen ve intravenöz veya subkutan immünglobulin tedavisi almakta iken Kasım 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisine geçilen 38 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve tanısal özellikleri, immünglobulin replasman tedavileri, kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisine geçişin hastaların immünglobulin G düzeyleri ve enfeksiyon sıklığı üzerindeki etkileri, tedavi sırasında gelişen yan etkiler ve hastaların tedaviye uyumu değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın yaş ortalaması $18,50 \pm 4,87$ yıl olup, %55,3'ü erkek (n=21), %44,7'si kız (n=17) idi. Hastaların %60'ında antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlik, %15,8'inde sendromik özellikler gösteren kombine immün yetmezlik, %10,5'inde immün disregülasyonla seyreden immün yetmezlik, %7,9'unda kombine immün yetmezlik, %2,6'sında otoinflamatuar hastalık, %2,6'sında tanımlanmamış immün yetmezlik tanısı mevcuttu. Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisi öncesinde, hastaların %39,5'i (n=15) yalnızca intravenöz immünglobulin, %60,5'i (n=23) ise intravenöz ve subkutan immünglobulin tedavisi almıştı. Tedavi süreçlerinde ölçülen immünglobulin G ortalamaları intravenöz tedavi sırasında 905,60 mg/dL, subkutan tedavi sırasında 1001,60 mg/dL ve kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisi sırasında 952,83 mg/dL olarak belirlendi. Hastaneye yatış oranları intravenöz tedavi sırasında %39,5, subkutan tedavi sırasında %39,5 ve kolaylaştırılmış subkutan tedavi sırasında %13,2 olarak belirlendi. Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisi sırasında hastaların %15,8'inde lokal yan etki görüldü, sistemik yan etki tespit edilmedi. Takipte kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisi hastaların %47,4'ünde çeşitli nedenlerle sonlandırıldı.

Çalışmamız, kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisinin serum immünglobulin G seviyelerinin korunmasında ve enfeksiyonların önlenmesinde, intravenöz ve subkutan immünglobulin tedavileriyle benzer etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, hastalarımızda kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisi sırasında sistemik yan etki gözlenmemiş, gelişen lokal reaksiyonlar ise sonraki infüzyonlarda tekrar etmemiştir. Tüm veriler değerlendirildiğinde, uzun aralıklarla ve az enjeksiyon sayısı ile subkutan tedavi imkanı sunan kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisinin, özellikle uzun dönem tedavi gerektiren primer immün yetmezlikli hastalar için etkili bir immünglobulin replasman tedavisi seçeneği olduğu sonucuna varılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Primer immün yetmezlik, immünglobulin replasman tedavisi, kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin, çocuk

ABSTRACT

EFFICACY OF FACILITATED SUBCUTANEOUS IMMUNOGLOBULIN THERAPY

IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

DR. AYNUR KAYA KARACA

SPECIALTY THESIS, 2025

Primary immunodeficiencies are diseases caused by the impaired, insufficient, or absent response of immune system components. The standard treatment for most patients with primary immunodeficiency is immunoglobulin replacement therapy, which aims to reduce the frequency and severity of infections, thereby preventing organ dysfunction. Facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy is the latest method developed for immunoglobulin replacement, combining the advantages of both intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapies. In this study, we aimed to investigate the efficacy and tolerability of facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy and evaluate the clinical and laboratory effects of switching from intravenous or subcutaneous immunoglobulin therapy to facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency retrospectively.

In our study, the records of 38 patients who were followed up for primary immunodeficiency at the Department of Pediatric Allergy and Immunology, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, and who switched to facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy between November 2020 and January 2023, were reviewed retrospectively. The demographic and diagnostic characteristics of the patients, their immunoglobulin replacement therapies, the effects of transitioning to facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy on the patients' immunoglobulin G levels and infection frequency, side effects developed during treatment, and patient adherence to the therapy were evaluated.

The average age of the 38 patients included in the study was 18.50 ± 4.87 years, with 55.3% male (n=21) and 44.7% female (n=17). In 10.5% of the patients, immunodeficiency was accompanied by immune dysregulation, in 60% of the patients, immunodeficiency in 7.9% combined immunodeficiency was observed, in 2.6% auto-inflammatory diseases were diagnosed, 2.6% had undefined immunodeficiency, and in 15.8%, combined immunodeficiency with

syndromic features was found. Prior to facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy, 39.5% of the patients (n=15) received only intravenous immunoglobulin, and 60.5% (n=23) received both intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. The average immunoglobulin G levels during treatment were 905.60 mg/dL with intravenous therapy, 1001.60 mg/dL with subcutaneous therapy, and 952.83 mg/dL with facilitated subcutaneous therapy. The hospitalization rates were 39.5% with intravenous therapy, 39,5% with subcutaneous therapy, and 13,2% with facilitated subcutaneous therapy. Local side effects were observed in 15.8% of the patients during facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy, but no systemic side effects were detected. Facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy was discontinued in 47.4% of the patients for various reasons.

Our study demonstrated that facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy shows similar effectiveness to intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin therapies in maintaining serum IgG levels and preventing infections. Additionally, no systemic side effects were observed during facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy, and the local reactions that occurred did not recur in subsequent infusions. facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy was discontinued in only one patient due to side effects. Based on all the data, it can be concluded that facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy, which offers the possibility of less frequent injections with long intervals, is an effective option for immunoglobulin replacement therapy, particularly for patients with primary immunodeficiency requiring long-term treatment.

Key Words: Primary immunodeficiency, immunoglobulin replacement therapy, facilitated subcutaneous immunoglobulin, child

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Primer İmmün Yetmezlikler	3
2.1.1. Primer İmmün Yetmezliklerde Klinik Bulgular ve Tanı	4
2.1.2. Primer İmmün Yetmezliklerde Tedavi	7
2.1.2.1 Primer İmmün Yetmezliklerde Ig Tedavisi.....	9
2.1.2.1.1. IVIG Tedavisi	12
2.1.2.1.2. kSCIG Tedavisi	14
2.1.2.1.3. %20'lik SCIG Tedavisi.....	17
2.2. fSCIG Tedavisi	17
2.2.1. fSCIG Tedavisinde Doz	18
2.2.2. fSCIG Tedavisinde İnfüzyon Tekniği	19
2.2.3 fSCIG Tedavisine Bağlı Yan Etkiler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	23
3.2. Olguların Değerlendirilmesi.....	23
3.3. İstatiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Demografik Özellikler, Tanı Dağılımı, Ek Hastalık ve Komorbiditeler	25
4.2. IVIG, kSCIG, fSCIG Tedavisine İlişkin Özellikler	29
4.3. Hastaların Ig Tedavisi Sırasında Geçirdiği Enfeksiyonların Özellikleri	31
4.4. fSCIG Tedavisi Sırasında Gelişen Yan Etkilerin İncelenmesi	34
4.5. Hastaların fSCIG Tedavisine Uyumunun Değerlendirilmesi	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	57

TABLÖLAR

Sayfa no

Tablo 2.1. Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflandırılması	4
Tablo 2.2. Primer yetmezlik düşündürecek uyarıcı klinik bulgular.....	6
Tablo 2.3. Primer İmmün Yetmezlik Düşündüren Ek Bulgular	6
Tablo 2.4. SCIG uygulamalarında lokal yan etkiler ve yönetimi	16
Tablo 2.5. fSCIG kademeli doz arttırma şeması (örn:4 hafta arayla 30 gr Ig tedavisi alacak hasta için).....	19
Tablo 2.6. IVIG ve SCIG tedavilerinin özellikleri.....	22
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	26
Tablo 4.2. Hastaların tanılarına ait özellikler.....	27
Tablo 4.3. Hastaların genetik tanılarına ilişkin özellikler	28
Tablo 4.4. Patolojik varyant saptanmayan hastaların genetik mutasyonları	29
Tablo 4.5. Hastaların IVIG tedavisine ilişkin özellikleri	30
Tablo 4.6. Hastaların kSCIG tedavisine ilişkin özellikleri	30
Tablo 4.7. Hastaların fSCIG tedavisine ilişkin özellikleri	30
Tablo 4.8. Hastaların geçirilmiş enfeksiyonları ve sıklığına ilişkin özellikler	32
Tablo 4.9. Hastaların enfeksiyon özellikleri ve sıklığının tedavi türüne göre karşılaştırılması	34
Tablo 4.10. Hastaların fSCIG tedavisi sırasında lokal yan etki görülme durumuna ilişkin özellikler	35

Tablo 4.11. fSCIG tedavisi sırasında yan etki görülen ve görülmeyen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.12. fSCIG tedavisi sırasında genital ödem görülen ve görülmeyen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.13. Hastaların fSCIG tedavisi kesilme durumuna ilişkin özellikleri	37
Tablo 4.14. Ebeveynlerin tedavi etkinliğini düşük bulması nedeniyle tedavisi sonlandırılan hastaların özelliklerinin tedavi türlerine göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.15. fSCIG tedavisi sonlandırılan ve devam eden hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4.16. fSCIG tedavisi kesilme durumu ile demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	39

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 2.1. Ig tedavisinin tarihsel gelişimi	10
Şekil 2.2. SCIG uygulama bölgeleri.....	14
Şekil 4.1. Hastaların IgG ortalamalarının tedavi türüne göre dağılımı.....	31
Şekil 4.2. Tedavi türüne göre hastane yatış oranlarının dağılımı	33

SİMGELER ve KISALTMALAR

AHKHN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
AKİY	: Ağır kombine immün yetmezlik
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin
COVID-19	: Coronavirus disease 2019
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
fSCIG	: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin tedavisi
HİV	: Human Immunodeficiency Virus
Ig	: İmmünglobulin
IGRT	: İmmünglobulin replasman tedavisi
IUIS	: International Union of Immunological Societies
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
kSCIG	: Konvansiyonel subkutan immünglobulin
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NK	: Natural Killer
PİY	: Primer immün yetmezlik
rHuPH20	: Rekombinant insan hyaluronidazı
TREC	: T-cell Receptor Excision Circles
SCIG	: Subkutan immünglobulin

USG : Ultrasonografi

JIA : Juvenil idiyopatik artritis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bağıışıklık sistemi elemanlarının bozulmuş yanıtı, yetersizliğı veya yokluğundan kaynaklanan hastalıklar primer immün yetmezlikler (PİY) olarak adlandırılır (Justiz Vaillant ve Qurie 2025). PİY'ler, klinik olarak enfeksiyonlara, otoimmüniteye, otoinflamasyona, alerjilere, kemik iliğı yetmezliğıne ve malignitelere karşı artan duyarlılıkla karakterize hastalıklardır (Poli ve ark. 2025). Son zamanlarda PİY'ler, immün sistemin doğumsal defekteri (inborn error of immunity) olarak adlandırılmakta ve giderek genişleyen bir hastalık grubunu temsil etmektedir (İnan ve Kartal 2024). PİY'li hastaların prognozu, erken tanı ve uygun tedaviye bağılıdır (Rezaei ve ark. 2017).

PİY'lerin büyük bir kısmını antikor eksiklikleri oluşturur ve antikor eksikliğı bulunan hastalar için standart tedavi, immünglobulin replasman tedavisidir (IGRT) (Perez ve ark. 2021). Antikor eksikliğinin baskın olduğı PİY hastalarında, ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) ve kombine immün yetmezlik tanısı almış hastalarda asıl tedavi her ne kadar kök hücre nakli olsada, uygun dönör bulunana kadar rutin olarak uygulanan IGRT, eksik veya disfonksiyonel immünglobulinin (Ig) yerine konulmasını sağlar (Freeman Squire Joshi 2022). Bu sayede enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti azaltılarak, organ disfonksiyonunun önlenmesi hedeflenir (Jolles ve ark. 2015).

IGTR'de kullanılan farklı uygulama şekilleri vardır. Bunlar intravenöz immünglobulin (IVIG), konvansiyonel subkutan immünglobulin (kSCIG), %20'lik subkutan immünglobulin (SCIG) ve kolaylaştırılmış subkutan immünoglobulindir (fSCIG). Bunlar arasından fSCIG uygulaması, intravenöz ve subkutan uygulamaların avantajlarını birleştirmek amacıyla geliştirilmiştir (Wasserman 2020). fSCIG tedavisiyle, büyük hacimlerde IgG'nin subkutan olarak uygulanması, IVIG tedavisine benzer şekilde dört haftada bir replasman tedavisi imkanı sağlar (Wiesik-Szewczyk ve ark. 2020). Bununla birlikte, fSCIG'in sistemik yan etki oranları, IVIG'den önemli ölçüde daha düşüktür. Lokal yan etki oranı ise geleneksel SCIG ile benzerdir (Rubinstein ve ark. 2019). fSCIG tedavisinin, evde ve uzun aralıklarla tedaviye olanak sağlaması, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyum oranlarını yükseltebilir (Wiesik-Szewczyk ve ark. 2020).

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, IVIG veya SCIG tedavisi almaktayken fSCIG tedavisine geçilen PİY'li hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. fSCIG tedavisinin etkinliğinin ve

tedaviye uyumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda hastaların demografik ve tanısal zellikleri, IGRT'leri, fSCIG tedavisine geçişin hastaların IgG düzeyleri ve enfeksiyon sıklığı üzerindeki etkileri, tedavi sırasında gelişen yan etkiler ve hastaların tedaviye uyumu değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer İmmün Yetmezlikler

İmmün sistem (bağışıklık sistemi), lenfoid organlar, hücreler, humoral faktörler ve sitokinlerin etkileşim içinde çalışmasıyla oluşur (Parkin ve Cohen 2001). İmmün sistemin antijenlere karşı oluşturduğu savunma ise immün yanıt olarak adlandırılır. İmmün sistem, doğal ve adaptif olmak üzere ikiye ayrılır. İki sistem de antijenin tanınması, nötralize edilmesi, ortadan kaldırılması veya metabolize edilmesini sağlayan fizyolojik mekanizmalara sahiptir (Tomar ve De 2014).

PİY'ler lenfositler, fagositler ve kompleman sistemi dahil olmak üzere bağışıklık sistemi elemanlarının bozulmuş yanıtı, yetersizliği veya yokluğundan kaynaklanır (Justiz Vaillant ve Qurie 2025). PİY'lerin prevalansının şu anda 1/1,000 ile 1/5,000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Akalu ve Bogunovic 2024). PİY'li hastalar, klinik olarak enfeksiyonlara, otoimmüniteye, otoinflamasyona, alerjiye, kemik iliği yetmezliğine ve maligniteye karşı artmış duyarlılığa sahiptir (Poli ve ark. 2025). Bu hastalıklar, dominant veya resesif kalıtılabilir. Otozomal veya X'e bağlı kalıtsal olabilir (Tangye ve ark. 2022). Büyük kısmı otozomal resesif kalıtılır. Bu nedenle akraba evliliğinin çok olduğu toplumlarda özellikle nadir görülen formlarına daha sık rastlanır (Al-Herz ve ark. 2014). 1970 yılından bu yana, klinik immünologlar ve temel immünoloji araştırmacılarından oluşan uluslararası bir uzman komitesi, başlangıçta Dünya Sağlık Örgütü şu anda Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği (IUIS) himayesinde, bağışıklık yetersizliği ve düzensizliğinin genetik nedenlerine dair güncellemeler sunmaktadır. Son olarak 2024 güncellemesinde 504 farklı gendeki mutasyondan kaynaklanan 555 PİY hastalığı tanımlanmıştır ve PİY'ler 10 farklı grupta incelenmiştir. Bu gruplar Tablo 2.1'de görülmektedir (Poli ve ark. 2025).

Tablo 2.1. Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflandırılması (Poli ve ark. 2025)

- 1- Kombine immün yetersizlikler
- 2- Sendromik kombine immün yetersizlikler
- 3- Antikor eksiklikleri
- 4- İmmün disregülasyon sendromları
- 5- Fagositer sistem defektleri
- 6- Doğal immün sistem defektleri
- 7- Otoinflamatuar hastalıklar
- 8- Kompleman eksikliği
- 9- Kemik iliği yetmezliği
- 10- Primer immün yetmezliklerin fenokopileri

2.1.1. Primer İmmün Yetmezliklerde Klinik Bulgular ve Tanı

PİY’lerde klinik bulgular değişkendir. Tekrarlayan enfeksiyonlar en sık hekime başvuru sebebi olmakla birlikte, hematolojik ve immünolojik semptomlarla başvuran veya standart tedavilere dirençli olan hastalarda da PİY araştırılmalıdır (Fox ve Booth 2021).

PİY’lerde en sık görülen ve PİY araştırılmasına en çok neden olan komplikasyon enfeksiyondur. PİY’li hastalarda enfeksiyonlar genellikle toplumda yaygın olarak görülen patojenlerle ortaya çıkar. Ancak bu enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti artmıştır. Tedaviye dirençli seyretme ve uzun sürme eğilimindedirler (Bonilla ve ark. 2015). İlk enfeksiyon olsa bile, enfeksiyonun uygun tedaviye rağmen komplikasyonlara neden olması, virulansı düşük mikroorganizmalarla (kandida, aspergillus, nocardia, *Serratia marcescens*, *Pneumocystis jiroveci*, *Burkholderia cephalica* gibi) ortaya çıkması da PİY araştırmasını gerektirir (Walter ve ark. 2016). Bazen ilk bulgu canlı aşıları (BCG, suçiçeği, kızamık gibi) takiben ortaya çıkan ağır ve öldürücü enfeksiyonlar olabilir (Stray-Pedersen ve ark. 2000). Çocuklarda açıklanamayan büyüme geriliği, tekrarlayan oral moniliyazis, doku/organ apseleri ve ailede immün yetmezlik öyküsü PİY düşünülmesini gerektiren bulgulardır (Buckley ve ark. 2020). Özellikle otozomal resesif kalıtımla geçen PİY’lerin tanı alması için akraba evliliği, düşük/ölü doğum, erken yaşta ölüm gibi ayrıntılı aile öyküsü yol göstericidir (Al-Herz ve ark. 2014).

Kutanöz belirtiler, PİY tanısı alan hastaların %40 ile %70’ini etkiler. Derinin bakteri ve mantar enfeksiyonları, tekrarlayan piyogen apseleri sık görülen komplikasyonlardır. Özellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan şiddetli atopi, egzama ve eritrodermi olan hastalarda PİY araştırılmalıdır. PİY’i olan hastalarda kutanöz granülomlar, tırnaklarda pigment değişiklikleri ve saç displazisi de görülebilir (Bojtor ve ark. 2018).

PİY'i olan hastaların önemli bir kısmında, enfeksiyonlara yatkınlığın yanında, immün sistemin düzensizliğine bağlı olarak otoimmün ve inflamatuvar bulgular ortaya çıkar. Bu bulgular PİY tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilir (Kaplan ve ark. 2020). Otoimmün sitopeniler, inflamatuvar artropatiler ve vaskülitler bu hastalıklarda görülebilen bulgulardır (Bonilla ve ark. 2015). Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura ve otoimmün nötropeni gibi otoimmün sitopeniler genel popülasyonda görülmesine rağmen özellikle PİY'li çocuklarda bu bulgulara daha sık rastlanmaktadır (Walter ve ark. 2016).

PİY hastalıklarının bir kısmında malignite sık görülür. Bunların büyük kısmı lösemi ve lenfoma gibi hematolojik kökenlidir (Bonilla ve ark. 2015). Erken yaşta malignite geliştiğinde veya ailevi malignite varlığında PİY araştırılması önerilmektedir (Seidel ve ark. 2019). Malignitesi olan bir hastada saptanan PİY, hastanın tedavisini doğrudan etkileyebilir. Ayrıca bilinen PİY'i olan hastaların kanser gelişimi açısından takip edilmesi önerilmektedir (Bosch ve Akker 2016).

PİY'li hastalarda en sık görülen gastrointestinal bulgular malabsorpsiyon, ishal, hepatomegali ve inflamatuvar bağırsak hastalığıdır ve bunlar genellikle artmış morbidite ile ilişkilidir (Costa-Carvalho ve ark. 2014).

PİY hastalarında nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Bu semptomlar, hastalığın erken dönemlerinde veya ilerleyen aşamalarında görülebilir. Öğrenme güçlüğü gibi hafif bilişsel bozukluklardan, sensörinöral sağırılık, epilepsi, hareket bozuklukları gibi ciddi semptomlara kadar geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir. Bazı nörolojik anormallikler, PİY'i işaret edebilir. Örneğin, ataksi ile başlayan nöromusküler anormallikler, ataksi-telanjiektazinin ilk belirtisi olabilir (Chavoshzadeh ve ark. 2018).

PİY'lerde prognozun iyileştirilmesinde, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında en önemli faktör erken tanı ve tedavidir (Tavakol ve ark. 2020). AKİY'li hastaların erken tanısı için dünya çapında birçok ülkenin yenidoğan tarama programında yer alan T-cell Receptor Excision Circle (TREC) tarama testi, bu hastalıkların tanı alma yaşını düşürmüştür. AKİY'in erken tanısı, bebeklerin yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla karşılaşmadan önce kök hücre nakli veya gen tedavisi gibi kesin tedavi yöntemlerinin uygulanmasına olanak sağlar (Paris ve Wall 2023). Erken kök hücre nakli, yenidoğanda nakil başarısını belirgin oranda arttırmaktadır ve erken nakil olan bebeklerde yüksek sağ kalım oranı rapor edilmektedir (Puck 2019). Ülkemizde ise, ne yazık ki TREC testi henüz yenidoğan tarama programına dahil edilmemiştir.

Primer immün yetmezlik farkındalığını arttırmak ve hastaların erken tanı almasını sağlamak için Jeffrey Model Vakfı tarafından hem hekimlere hem ailelere yönelik uyarıcı 10 klinik bulgu belirlenmiştir. Bu uyarıcı bulgular Tablo 2.2’de sıralanmıştır (European Society for Immunodeficiencies, 2022).

Tablo 2.2. Primer yetmezlik düşündürecek uyarıcı klinik bulgular (European Society for Immunodeficiencies, 2022)

-
- 1- Yılda dörtten fazla otit
 - 2- Yılda ikiden fazla sinüzit
 - 3- İki aydan uzun süreli antibiyotik kullanımı
 - 4- Yılda ikiden fazla pnömoni geçirme
 - 5- Büyüme geriliği
 - 6- Tekrarlayan cilt veya organ apseleri
 - 7- Dirençli ağız içi veya deride mantar enfeksiyonu
 - 8- Enfeksiyon kontrolü için intravenöz antibiyotik kullanımı gereksinimi
 - 9- İkiden fazla derin doku enfeksiyonu veya sepsis geçirme
 - 10- Ailede immün yetmezlik öyküsü
-

Ayrıca, genetik alanındaki ilerlemeler, Jeffrey Model Vakfı tarafından belirlenen 10 uyarıcı bulguya yeni bulguların eklenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. PİY düşündüren ilave bulgular Tablo 2.3’de özetlenmiştir (Keles, 2022).

Tablo 2.3. Primer İmmün Yetmezlik Düşündüren Ek Bulgular (Keles, 2022)

-
- 1- Sık karşılaşılan enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan, ağır enfeksiyonlar
 - 2- Nadir görülen enfeksiyöz ajanlarla ağır enfeksiyonlar
 - 3- Yaşla enfeksiyonların sıklık ve şiddetinin artması
 - 4- Erken yaşta başlayan kronik ve antibiyotik tedavisine cevapsız ishal
 - 5- Birden fazla romatizmal veya kronik iltihabi hastalığın birlikte olması
-

Adenoid hipertrofisi ve alerjik inflamasyon, hastaları bakteriyel enfeksiyonlara yatkın hale getirebilir (orta kulak iltihabı, sinüzit). Kistik fibrozis, siliyer diskinezi ve akciğerin anatomik değişikliklerinin tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabileceği bilinmektedir. Kalabalık ev, aktif veya pasif olarak dumana maruz kalma gibi yaşam tarzı faktörleri, enfeksiyonların sıklığına ve ciddiyetine katkıda bulunabilir. Bu durumlar ve PİY kliniği oluşturabilecek diğer nedenler, PİY düşünülen hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır (Bonilla ve ark. 2015).

PİY hastalıklarının büyük kısmına, ayrıntılı klinik öykü (anamnez) ve fizik muayeneyle birlikte, tam kan sayımı, serum Ig seviyelerinin belirlenmesi gibi standart laboratuvar testleri ile tanı konulabilir. Fizik muayenede beslenme durumu, büyüme, gelişme önceki

enfeksiyonlara bağı sekeller, lenf nodları, tonsil doku, dalak, karaciğer büyüklüğü, sendromik ve dismorfik bulgular değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı ve kan yayması, sitopeni veya hücre anormalliklerinin saptanmasını sağlayacaktır. Serum Ig seviyelerinin belirlenmesi humoral bağışıklığın değerlendirilmesinde ilk adımdır. Konjenital agamaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), IgA eksikliği ve diğer antikor anormallikleri gibi kantitatif Ig eksikliklerinin teşhisine yardımcı olur. Bu test ayrıca Hiper-IgE ve hiper-IgM sendromu gibi hastalıkların teşhisi için de yol göstericidir. Ig sonuçları, yaşa göre referans değerlerine bakılarak değerlendirilmelidir. Yaşa göre normal değerler dikkate alınmadığında PİY hastalıkları gözden kaçabilir yada yanlışlıkla PİY tanısı konulabilir (Sánchez-Ramón ve ark. 2019). Bu hastalarda eşlik eden bulgulara bakılarak istenebilecek diğer immünolojik tetkikler, kan grubu, izohemaglutinin düzeyleri, aşırıya spesifik antikor düzeyleri, akan hücre ölçer ile B, T, natural killer (NK) lenfosit sayımları, major histocompatibility complex (MHC) klass I ve II sumumları, lenfosit stimülasyon testleri, kompleman sisteminin bileşenlerinin miktar tayini ve fagositer sistem aktivitesinin değerlendirilmesini içerir (Justiz Vaillant ve Qurie 2025). Ayrıca PİY’den şüphelenilen hastalarda eşlik edebilecek bozuklukları belirleyebilmek için total protein ve albümin düzeyine bakılmalı, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri de yapılmalıdır (Sánchez-Ramón ve ark. 2019).

Klinik şüphe ve laboratuvar incelemeleri bir grup PİY’i tanımamıza yardımcı olur. Bununla birlikte, PİY’lerin spektrumu geniş olduğundan, tanı koymada sadece klinik ve laboratuvar parametreleri yeterli olmayabilir. Genetik analizin rolü çok önemlidir (Gupta 2019). Çünkü genetik testler, tekrarlayan veya fırsatçı enfeksiyonları olan, ancak yukarıda bahsedilen immünolojik tetkikleri normal olan hastalardaki PİY’lerin de tanı almasını sağlamaktadır. Genetik araştırma, otoimmünite, refrakter sitopeniler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, malignitelere yatkınlık ve granümatöz inflamasyon gibi enfeksiyöz olmayan semptomlarla başvuran her yaştaki hastada PİY’leri ortaya çıkarabilmektedir (Paris ve Wall 2023).

2.1.2. Primer İmmün Yetmezliklerde Tedavi

PİY’li hastalarda tedavinin amacı; şiddetli enfeksiyonları önlemek, uzun vadede kronik organ hasarını en aza indirmek, yaşam kalitesini iyileştirmek, büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır (Burton ve ark. 2010). PİY hastalıklarının klinik şiddeti ve buna bağlı olarak tedavi stratejileri değişkendir. Hafif fenotipli PİY’li hastalar sadece destekleyici bakıma ihtiyaç duyarken, bir grup hasta IGRT ile normal bir yaşam beklentisine kavuşur. Hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olan PİY’ler ise, ilerleyici organ hasarını ve erken ölümü önlemek için,

allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) gibi kesin bir tedavi gerektirir (Fox ve Booth 2021).

Enfeksiyonları ve diğer komplikasyonları önlemek için yapılan yaşam tarzı değişiklikleri PİY hastalarının morbiditesini önemli ölçüde etkileyebilir. El yıkamanın ve genel hijyenin önemi göz ardı edilemez. Özellikle AKİY'li ve T hücre yetmezliği olan hastalar olmak üzere PİY'li hastalar, enfeksiyonlu kişi temaslarından ve aşılınmamış bireylerle temaslardan kaçınma konusunda eğitilmelidir. İlaçlara uyum bu hastaların bakımında önemli bir rol oynar. Fiziksel sağlıkla ilgili rehberliğin yanı sıra, zihinsel ve duygusal iyilik halini korumak için kaynaklar sağlanmalıdır (Raje ve Dinakar 2015).

Humoral immün yetmezliklerin tedavisinde Ig replasman tedavisi ve antibiyotik profilaksisi kullanılır. Spesifik antikor eksikliği gibi hafif humoral immün yetmezlik vakaları, antibiyotik profilaksisi ile tedavi edilebilir (Devonshire ve Makhija 2019). Çocuklara, günde bir yada iki kez 20 mg/kg dozunda amoksisilin, günlük yada haftada üç kez 5 mg/kg dozunda trimetoprim/sülfametoksazol veya haftada üç kez 5 mg/kg dozunda azitromisin olacak şekilde antibiyotik profilaksisi uygulanabilir. Bu uygulamanın, özellikle antikor eksikliği olan hastaları etkileyen organizmalarla meydana gelen enfeksiyonları önlemede faydalı olduğu bildirilmiştir. Antimikrobiyal profilaksiye klinik yanıt, bazı hafif hipogamaglobulinemi vakalarında veya invaziv enfeksiyon riski daha az olan diğer bozukluklarda, IgG replasmanı ihtiyacını saptamak için kullanılabilir (Paris ve Wall 2023).

Kronik granüloematöz hastalıklı vakalarda, enfeksiyonu ve inflamatuvar komplikasyonları azaltmak için antibakteriyel ve antifungal profilaksi ile birlikte interferon gama immünoterapisi kullanılmaktadır (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

Primer immün yetmezlik hastalıklarının bir kısmı için kesin tedavi yöntemi, AHKHN'dir. AKİY'li hastalar için, acil ve hayat kurtarıcıdır. AHKHN, Wiskott-Aldrich sendromu ve kronik granüloematöz hastalık gibi kötü klinik seyre sahip bazı PİY'ler için, tanı sonrası rutin tedavi haline gelmiştir. Değişken klinik bulgulara sahip daha az yaygın PİY'ler için nakil kararı, genellikle yaşamı tehdit eden komplikasyonların gelişmesiyle, hasta özelinde verilir (Fox ve Booth 2021).

Gen tedavisi, 2000 yılından beri, AKİY'i olan hastaları tedavi etmek için seçenek haline gelmiştir (Fischer ve Neven 2023). Gen tedavisi, adenoazin deaminaz AKİY, X'e bağlı AKİY, artemis AKİY, Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağlı kronik granüloematöz hastalık ve lökosit

adezyon defekti dahil olmak üzere bir grup PİY'in tedavisinde başarılı şekilde kullanılmıştır. Etkinlik ve güvenlik açısından son yıllarda ciddi ilerleme kaydetmiştir (Kohn ve Kohn 2021). Ortak görüş , adenzin deaminaz AKİY tanısı konulduktan sonra, gen terapisi veya AHKHN ile kesin tedaviye kadar enzim replasman tedavisinin başlatılması yönündedir. 2019 yılında, enzim replasman tedavisi için polietilen glükol ile modifiye edilmiş rekombinant sığır adenzin deaminaz enzimi onaylanmıştır (Secord ve Hartog 2022).

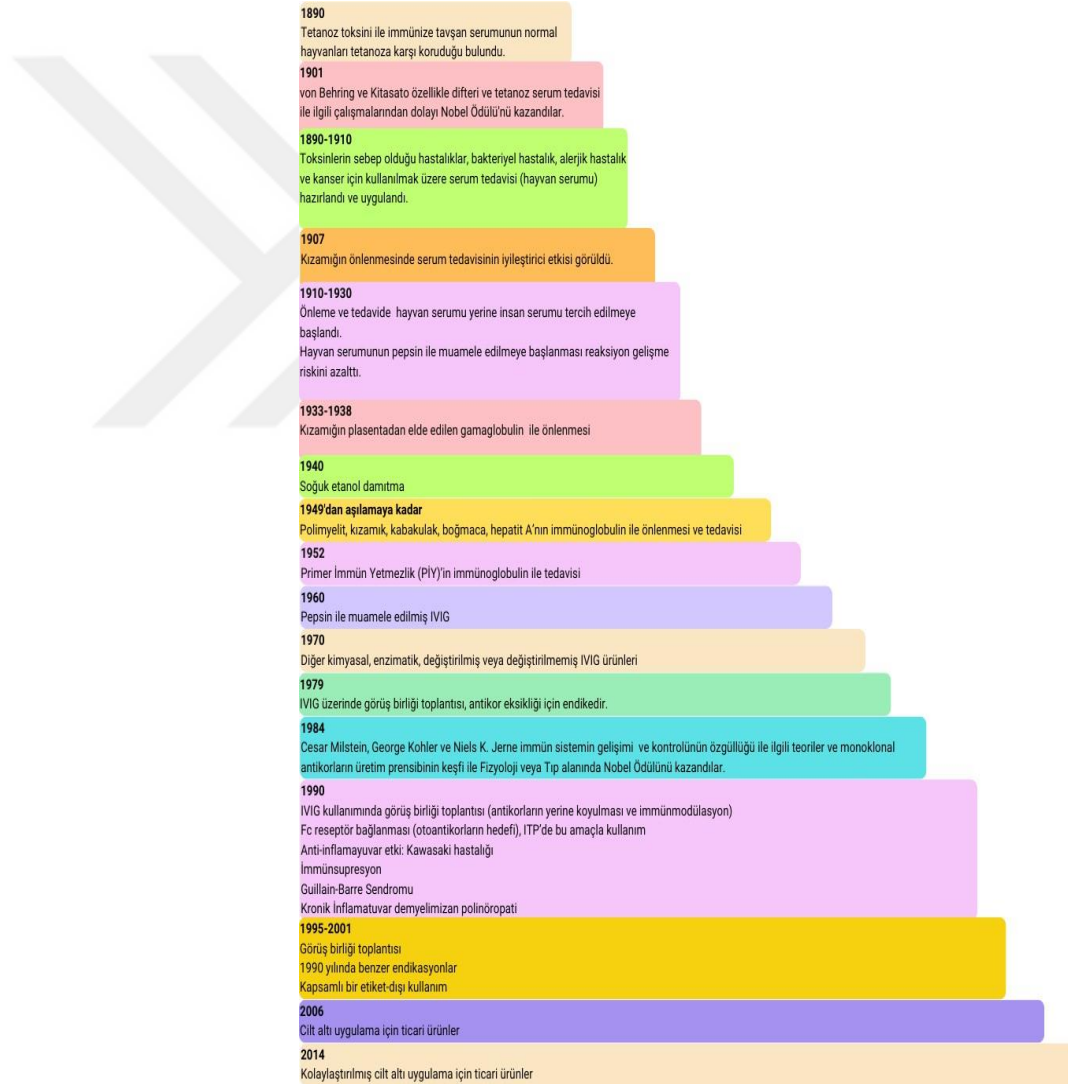
PİY'li hastalarda moleküler defektin tanımlanması, bozulmuş immün yanıtı düzenlemede etkili olan, hedefe yönelik tedavilere olanak sağlar. Örneğin, sitotoksik T-lymphocyte antijen 4 eksikliği olan hastalar, sitotoksik T-lymphocyte antijen 4 IgG füzyon proteini ile tedavi edildiğinde önemli oranda iyileşme sağlanır. Fosfatidilinositol 3-kinaz delta sendromu fosfatidilinositol 3-kinaz delta inhibitörleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (Chellapandian ve ark. 2020).

2.1.2.1 Primer İmmün Yetmezliklerde Ig Tedavisi

Ig'ler, B lenfositleri tarafından üretilen glikoproteinlerdir. Bağışıklık sisteminde, patojenleri tanımlayan ve nötralize eden bir parçayı oluştururlar. Ig'ler, içerdikleri ağır zincir tipine göre IgG, IgM, IgA, IgE ve IgD olarak sınıflandırılırlar. Plazmada en yüksek oranda IgG bulunur ve IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olarak dört alt gruba ayrılır (Mahmood ve Li 2024). IgM B hücrelerinin yüzey Ig'si olarak işlev görür. Patojenlere karşı oluşan ilk antikor yanıtıdır. Pentamerik yapısı sayesinde patojene güçlü bir şekilde bağlanır IgG, IgM ile birlikte çalışarak kompleman sistemini aktive eder, toksinleri nötralize eder ve bakterileri opsonize eder. Ayrıca, IgG, plasentayı geçebilen tek Ig'dir ve anneden bebeğe geçerek doğum sonrası dönemde bebek üzerinde yaklaşık altı aylık bir koruma sağlar. IgA, gastrointestinal ve solunum mukozasında bağışıklık cevabı oluşturur. Kanda, anne sütünde, gözyaşı ve tükürük gibi salgılarda bulunur. IgD'nin işlevi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. IgE, alerjenlere yanıt olarak tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna aracılık eder (Kilic-Gultekin ve Keles 2023).

Antikorların keşfi ve tedavi amaçlı kullanımı tarihsel olarak önemli bir gelişme göstermiştir. İlk olarak, immünize edilmiş hayvanların serumlarında antikorlar tanımlanmış ve bu antikorların özgül olarak difteri ve tetanoz toksinlerini nötralize edebileceğini gösterilmiştir. Bu bulgular, etkene spesifik antikorların tedavide kullanılmasının önünü açmıştır. Zamanla, farklı bilim insanları Ig saflaştırma yöntemleri geliştirmiş ve bu antikorlar tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Bruton, tekrarlayan enfeksiyonlar ve sepsis atakları yaşayan bir erkek çocuğunda serum elektroforez yöntemiyle gama globulin fraksiyonunun eksik olduğunu

tespit etmiş ve tedavi amacıyla subkutan Ig kullanmıştır. Bu tedavi sonrası, hastada sepsis ve ciddi enfeksiyonların tekrar etmediği gözlemlenmiştir (Kilic-Gultekin ve Keles 2023). Bu başarılı tedavi uygulamasından Sonraki 30 yıl boyunca, IgG'nin intramusküler uygulaması, farklı derecelerde hipogamaglobulinemisi olan hastalar için standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. İntravenöz kullanım için lisanslanan ilk Ig preparatı 1981 yılında kullanılmaya başlanmış, subkutan uygulama için onaylanan ilk lisanslı ürün ise 2006 yılında piyasaya sürülmüştür (Paris ve Wall 2023). Antikoru keşfinden, en son onay alan IGRT tedavi yöntemi olan fSCIG'e kadar olan, antikor tedavisinin tarihsel gelişim süreci şekil 2.1.'de gösterilmiştir (Kilic-Gultekin ve Keles 2023).



Şekil 2.1. Ig tedavisinin tarihsel gelişimi (Kilic-Gultekin ve Keles 2023)

Terapötik Ig'ler, 10000 ile 60000 donörden elde edilen geniş bir insan plazması havuzundan üretilir. Bütün vericiler hepatit B, C virüsleri ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) için taranır. İzohemaglutinin titreleri ölçülür (Torgerson 2013). Preparatlar, %95'ten fazla IgG (tüm alt sınıflarıyla birlikte) içerir; IgM, IgA ve IgE ise düşük konsantrasyonlarda bulunur. Plazma türevli tedavilerin üretim ve formülasyon sürecinde, güvenliği sağlamak amacıyla, virüslerin etkisiz hale getirilmesi veya uzaklaştırılması için genellikle üç özel yöntem uygulanır. Bunlar solvent/deterjan arıtımı, 35 nm nanofiltrasyon ve yüksek sıcaklıkta düşük pH inkübasyonudur. Nihai poliklonal antikor ürünleri, konsantrasyon, ozmolarite, ph, koruyucular ve IgG agregasyon inhibitörleri gibi fizikokimyasal özellikler açısından farklılık gösterebilir (Mahmood ve Li 2024). Çok sayıda donör plazmasından hazırlandıkları için, donörlerin enfeksiyon ve aşılamalardan kaynaklanan çeşitli antikorlarını içerirler (Ibis ve ark. 2020).

Günümüzde Ig uygulamaları iki başlık altında toplanmaktadır. Bunlar koruyucu antibakteriyel ve antiviral antikorlar sağlayan, adaptif immün sistemi uyaran, yerine koyma tedavisi ve immünomodülatör tedavidir. İmmünomodülatör tedavide replasman tedavisinden farklı olarak yüksek doz (2 gr/kg) Ig uygulaması gerekmektedir. Ig tedavisinin, dolaşımda yer alan patojenik otoantikorların nötralizasyonu, yüksek dozlarda kompleman kaskadının inhibisyonu, regülatuar T hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonunun uyarılması, dendritik hücre ve B hücre modülasyonu ile adaptif immün cevabın modülasyonu, otoantikorların Fc reseptörlerinin blokajı gibi etkilerinden faydalanılır (Kilic-Gultekin ve Keles 2023).

Ig tedavisinin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk kabul edilen klinik endikasyonu PİY'dir. PİY'li hastalarda IGRT ile eksik olan antikorun yerine konulması, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca IgG, immün sistemi modüle eden en önemli, doğal ve özgün immün moleküldür. Bu nedenle IGRT'nin PİY'de kullanımı, sadece enfeksiyonlarla mücadele için değil, aynı zamanda antiinflamatuvar ve immünomodulatuvar etkileri nedeniyle de giderek artmaktadır (Chaigne ve Mouthon 2017). FDA onaylı IVIG endikasyonları, PİY, immün trombositopenik purpura, kawasaki hastalığı, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, HIV enfeksiyonu, B hücreli kronik lenfositik lösemi, İnflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati ve multifokal motor nöropatidir. Ayrıca IGRT tedavisinin etkinliği, B lenfosit yokluğuyla karakterize PİY'lerde, hipogammaglobulinemi ve bozulmuş spesifik antikor üretiminde, kombine immün yetmezlikler gibi antikorların kalitatif ve kantitatif bozukluklarının eşlik ettiği PİY'lerde kanıtlanmıştır ve rutin olarak uygulanır (Perez ve ark. 2017).

Antikor eksikliği olan hastalar, Ig ile tedavi edildiğinde, enfeksiyon sıklıkları genel popülasyonla aynı oranda görülebilir (Lechanska-Helman ve ark. 2020). PİY’li hastalarda, uygun dozda ve sıklıkta yapılan IGRT; bronşektazi, otoimmün bozukluklar veya gastrointestinal sistem bozuklukları gibi komplikasyonların ilerlemesini ve gelişimini geciktirebilir, hatta ortadan kaldırabilir. Ayrıca, tedavi PİY’li çocukların, yetişkinlerin ve yaşlıların sağlıklı ilgili yaşam kalitesi algılarını iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Jolles ve ark. 2015).

2.1.2.1.1. IVIG Tedavisi

Dünyada PİY hastaları için kullanılan en yaygın replasman yöntemi IVIG’dir (Jolles ve ark. 2015). İntravenöz uygulama eğitimli sağlık personeli gerektirir ve ülkemizde infüzyon genellikle hastanede yatarak veya hastanelerin ayaktan tedavi ünitelerinde uygulanır (Sullivan ve Stiehm 2020).

Mevcut IVIG preparatları, %5 veya %10’luk çözeltiler halindedir. Bazıları liyofilizedir ve uygulamadan önce sulandırılmaları gerekir, ancak ürünlerin çoğu sıvı ve kullanıma hazır olarak bulunur (Jolles ve ark. 2015). IVIG preparatları birbirine benzer görünür ancak, Ig fraksiyonları, rafinasyon ve karışım aşamaları ve preparatlar için kullanılan plazma farklılık gösterirler. Bu nedenle, bazı farklı durumlarda farklı preparatlar tercih edilebilir. Her preparat diğerlerinden farklı şekilde tolere edilebilir ve farklı yan etkilere yol açabilir (Ibis ve ark. 2020).

IgG, 2-6 saatlik infüzyon süresiyle, doğrudan intravasküler alana infüze edilir. Plazma düzeyleri hızla yükselir. Bu durum serum IgG tepe değerleri sağlar ve IgG'nin ekstrasvasküler alana çok hızlı bir şekilde dağılmasına neden olur. Sonraki birkaç gün içinde, plazmadaki IgG düzeyleri hızla düşer. Ekstrasvasküler hacim, intravasküler hacmin yaklaşık iki katıdır, bu nedenle IgG seviyesi, tepe seviyesinin yaklaşık yarısına geldiğinde yeniden dengelenir (Jolles ve ark. 2015). Stabil IgG düzeyi, 3-4 haftada bir tedavi alan yeni tedavi başlanmış bir hastada IVIG’in dördüncü ve altıncı infüzyonu arasında elde edilir (Ness 2019).

IVIG için başlangıç tedavi dozu üç veya dört haftada bir 400-600 mg/kg dır. İmmün yetmezlikler için 600-800 mg/dL’lik serum çukur IgG düzeyine ulaşılması hedeflenir (Jolles ve ark. 2015). Enteropati, bronşektazi ve splenomegali gibi komplikasyonları bulunan hastalar için daha yüksek IgG seviyeleri (>700 mg/dl) ve arttırılmış replasman dozları gerekebilir

(Szaflarska ve ark. 2024). IgG düzeyi 800 mg/dl'nin üzerinde tutulduğunda ciddi bakteriyel hastalıkların ve enteroviral meningoensefalitin önlendiğine dair çalışmalar vardır (Perez ve ark. 2017). Serum IgG seviyelerindeki her 100 mg/dL artışın pnömoni insidansını %27 oranında azalttığını gösterilmiştir (Szaflarska ve ark. 2024).

Tedavide doz rejiminin yeterliliğini izlemek için IgG seviyelerinin takibi yararlıdır ancak tedavi dozunu ve uygulama aralığını belirlemek için klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte kullanılmalıdır. Bunlar arasında enfeksiyon sıklığı, antibiyotik gereksinimi, bronşektazi, enfeksiyon nedeniyle okula veya işe devam edilemeyen süre, altta yatan tanı, inflamatuvar belirteçler, beta-2 mikroglobulin ve görüntüleme yöntemleri vardır. Farklı bireylerin enfeksiyondan uzak kalmak için farklı IgG seviyelerine, bu seviyelere ulaşmak ve sürdürmek için, farklı doz rejimlerine ihtiyaç duyduğu oldukça açıktır (Jolles ve ark. 2015).

IVIG tedavisine bağlı yan etkiler lokal ve sistemik olarak ortaya çıkar. Lokal yan etkiler uygulama bölgesinde ağrı, kanama ve morarmayı içerir ancak nadir olarak görülür. Sistemik yan etkiler ise yaygın ve çeşitlidir (Stiehm 2013).

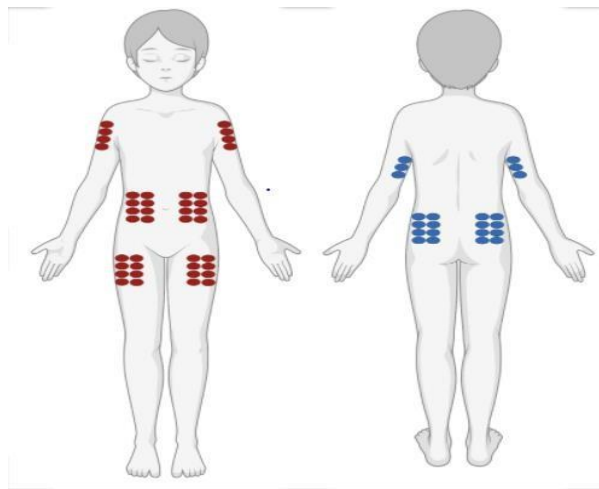
Sistemik yan etkiler, ortaya çıkma zamanına bağlı akut ve gecikmiş olarak sınıflandırılır. Yaklaşık %60'ı akut olarak, infüzyon sırasında veya ilk altı saat içinde meydana gelir. Gecikmiş reaksiyonlar, genellikle infüzyon sonrası altıncı saat ile birinci hafta arasında görülür. Ancak, bu yan etkilerin %1'inden daha az kısmı infüzyon sonrası birinci haftadan sonra ortaya çıkar (Stiehm 2013). Akut yan etkiler, hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilir. Hafif yan etkiler arasında, hafif baş ağrısı, ateş, titreme yorgunluk gibi semptomlar bulunur. Bunlar IVIG infüzyon hızı yavaşlatılarak hafifletilebilir. Göğüs ağrısı, kusma, artralji, şiddetli baş ağrısı orta derecede yan etkiler arasındadır. Bunlar infüzyonun kesilmesini veya antihistaminik yada nonsteroid antiinflamatuvar ilaç uygulamasını gerektirir. Hipertansiyon, anafilaksi, bronkospazm, bilinç bozukluğu ciddi yan etkiler grubundadır. Ciddi yan etkiler infüzyonun hemen durdurulmasını ve gerekli tıbbi müdahalenin yapılmasını gerektirir (Guo ve ark. 2018). Gecikmiş yan etkiler ciddi ve mortal seyredebilir ancak çok nadirdir. Bunlar arasında trombotik olaylar, nörolojik bozukluklar (baş ağrısı, aseptik menenjit, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, nöbet, abducens sinir felci), böbrek yetmezliği, hematolojik bozukluklar (hemoliz, nötropeni), elektrolit bozukluğu ve transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlar yer alır (Guo ve ark. 2018). İlk infüzyon olması, hızlı ve büyük infüzyonlar, iki infüzyon arası uzun süre, yeni ürüne geçiş, infüzyonlar arası enfeksiyon öyküsü, sistemik yan etki ihtimalini artırır (Stiehm 2013). Yan etkiler, Ig infüzyon hızı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, infüzyon

hızını yavaşlatmak, yan etki oranını önemli ölçüde azaltabilir. Antihistaminikler, kortikosteroidler veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla premedikasyon, IVIG'in neden olduğu yan etkilerin şiddetini en aza indirebilir veya önleyebilir (Guo ve ark. 2018).

Venöz erişim gerekmesi, uygulama için deneyimli sağlık çalışanı ihtiyacı olması, IgG seviyelerinde sistemik reaksiyonlarda artışa yol açan zirve ve dip değerler şeklinde büyük değişimlerin görülmesi IVIG uygulamasını olumsuz yönleridir. Buna rağmen tek infüzyon ile yüksek doz uygulanabilmesi, tek infüzyon bölgesine ve 3-4 haftada bir uygulanıyor olması, biyoyararlanımın yüksek olması avantajlı yönlerini oluşturmaktadır. Aynı zamanda uygulama sırasında sağlık uzmanlarıyla sık temas, daha iyi klinik izleme, sorunların daha erken tanınmasına imkân sağlayabilir (Gonzalez ve ark. 2022).

2.1.2.1.2. kSCIG Tedavisi

Subkutan immunglobulin tedavisi, 2006 yılından itibaren Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde, erişkinlerde ve çocuklarda kullanılmaktadır (Gul ve ark. 2022). SCIG tedavisi çoğunlukla PİY'li hastalarda tercih edilmektedir. Ancak son yıllarda özellikle kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve multifokal motornöropati gibi nörolojik hastalıkların idame tedavisinde kullanımı artmıştır (Allen ve ark. 2020). SCIG tedavisi için %10, %16, %20'lik konsantrasyonlarda preparatlar bulunmaktadır. Birden fazla bölgeye aynı anda infüzyon uygulanabilir. Bu bölgeler karın, uyluklar, kolların üst kısmı ve sırtın alt kısmıdır. İnfüzyonların büyük kısmı 90 dakikadan önce tamamlanır (Kobrynski 2012). SCIG uygulama bölgeleri Şekil 2.2'de gösterilmiştir (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, 2024).



Şekil 2.2. SCIG uygulama bölgeleri (ASCIA, 2024)

Tedaviye genellikle 1-2 hafta arayla 100-200 mg/kg/doz olacak şekilde başlanır (Wilson ve Freeman 2024). SCIG'in biyoyararlanımı IVIG'den daha düşüktür. Bu nedenle Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bazı çalışmalar, SCIG tedavisinin için, IVIG dozunun 1.37 katı ve 1.53 katı uygulanması gerektiğini söylemiştir. Bununla birlikte, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde kliniklerin büyük kısmında doz ayarlaması yapılmamakta, IVIG ve SCIG tedavisi aynı dozda uygulanmaktadır (Gul ve ark. 2022).

SCIG tedavisi, IVIG tedavisi ile karşılaştırıldığında, hastalara evde kendi kendilerine uygulama olanağı sağlar (Fasshauer ve ark. 2023). Başka bir avantajı ise, IVIG'e göre daha yüksek oranda fizyolojik serum IgG düzeylerinin sağlanmasıdır. IVIG tedavisinde, serum IgG düzeylerinde zirveler ve çukurlar görülür. SCIG tedavisi ise daha az değişken ve dolayısıyla daha fizyolojik IgG seviyeleri sağlar (Gul ve ark. 2022). Ancak, deri altı dokular gereken büyük hacimli Ig'yi absorbe edemez. Birden fazla bölgeye küçük hacimlerle sık infüzyon yapılması gerekir. Bu durum hastalar açısından rahatsız edici olabilir (Fasshauer ve ark. 2023). Ayrıca IVIG, immünomodülatör etkiler nedeniyle, PİY ile ilişkili immün aracılı sitopeni gibi spesifik klinik durumlarda, trombosit veya beyaz kan hücresi sayısını hızlı bir şekilde yükseltmede daha etkili olabilir (Jolles ve ark. 2015).

SCIG tedavisi, uygulama yerinde, rahatsızlık, şişme, eritem, kaşıntı gibi lokal reaksiyonlara neden olabilir. Bu şikayetler genelde 24 saat içinde düzelir. Soğuk veya sıcak kompresler, topikal kortikosteroidler, asetaminofen, oral veya topikal nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, oral veya topikal antihistaminikler semptomları rahatlatılabilir. Ancak hastaların büyük kısmı tedaviye ihtiyaç duymaz. Lokal reaksiyonlar, genellikle sonraki SCIG infüzyonlarıyla daha az şiddetli hale gelir. Kalıcı lokal reaksiyonları hafifletmek için infüzyon hızını azaltmak, infüzyon hacmini düşürmek (daha yüksek konsantrasyonlu bir ürün kullanarak veya infüzyonu birden fazla bölgeye bölerek), daha düşük konsantrasyonlu bir ürün tercih etmek, karbonhidratla stabilize edilmiş ürün kullanmak, farklı infüzyon bölgesi seçmek veya infüzyon için farklı boyutta iğneler kullanmak etkili olabilir (Wilson ve Freeman 2024). SCIG infüzyonlarında sistemik reaksiyonlar nadirdir. Bu nedenle, premedikasyon nadiren gereklidir ve infüzyon sırasında yakın izleme gerek yoktur (Stiehm 2013). SCIG uygulamalarında lokal yan etkiler ve yönetimi Tablo 2.4.'de özetlenmiştir (Kilic-Gultekin ve Keles 2023).

Tablo 2.4. SCIG uygulamalarında lokal yan etkiler ve yönetimi (Kilic-Gultekin ve Keles 2023)

Yan Etki	Muhtemel Neden	Yaklaşım
Uygulama yerinde şişlik	Kişinin subkutan doku azlığı	-İnfüzyon bölge sayısını artırmak -Bölge başına uygulanan hacmi azaltmak -İnfüzyon bölgesini değiştirmek -İnfüzyon hızını yavaşlatmak
Uygulama yerinde kızarıklık	İlacın dermis içine infüzyonu	-İğne giriş tekniğini değerlendirmek -İğne boyunu değiştirmek, daha uzun iğne kullanmak -Bant/yapışkan hassasiyetini değerlendirmek -İmmünglobulin markasını değiştirmek
Ağrılı infüzyon	İğnenin kas içine girmesi	-İğne giriş tekniğini değerlendirmek -İğne boyunu değiştirmek, daha kısa iğne kullanmak
Uygulama alanında yanma, kaşıntı	İğnenin dermise girmesi İlaca karşı reaksiyonu Uygulanan alkol, bant, yapışkanlardan irritasyonu	-Uygulama bölgesini değerlendirmek -İğne uzunluğunu değerlendirmek, gerekirse daha uzun iğne kullanmak -Soğuk kompres uygulamak -Bölge başına uygulanan hacmi azaltmak -Eğer yapışkan/bant ile reaksiyon varsa iğneyi sabitlemek için alternatif yöntemler kullanmak
İnfüzyon alanından sızma	İğne derinliği veya uygulama hacmi	-İnfüzyon rejimini değiştirmek, bölge başına uygulanan hacmi, iğne uzunluğunu ve infüzyon hızını değiştirmek
Lokal reaksiyonların şiddetini ve süresini değerlendir	İlaç yaklaşık 24-48 saatte emildiğinden reaksiyonlar tekrarlayan uygulamalarda azalmalıdır.	-Hastayı lokal yan etkiler konusunda bilgilendirmek -Semptomatik tedavi (ılık kompres vb)

İntravenöz erişimi zor olan kişilerde, IVIG ile sistemik reaksiyon gösterenlerde, kronik nefropati, enteropati veya protein kaybettiren enteropatiye bağlı kararlı IgG düzeyinin sağlanamadığı hastalarda, iş ya da okul yaşantısının etkilenmesini istemeyen hastalarda ve

sağlık kurumuna ulaşımında zorluk yaşayan hastalarda SCIG uygulaması güvenli, etkin, kolay uygulanabilir tedavi seçeneklerinden biridir (Jolles ve ark. 2015). Ancak SCIG tedavisinin yaygın cilt lezyonları olan, cilt altı yağ doku eksikliği bulunan, ciddi trombositopeni veya antikoagulan kullanımı nedeniyle kanamaya yatkınlığı olan hastalarda, sık ya da birden fazla iğne uygulamasına uyum sağlayamayan çocuklar ve adölesanlarda kullanıma uygun olmadığı unutulmamalıdır (Perez ve ark. 2017).

2.1.2.1.3. %20'lik SCIG Tedavisi

SCIG tedavisi için geliştirilen %20 derişimli Ig preparatı iki yaş ve üstü PİY'li hastalarda kullanım için onaylanmış bir IGRT yöntemidir (Rosenbach ve ark. 2023). Ülkemizde 2022 yılında geri ödeme kapsamına alınmıştır (Kilic-Gultekin ve Keles 2023). kSCIG ürünleriyle karşılaştırıldığında, yüksek saflık (% >98 IgG), daha yüksek IgG içeriği (%20) ve azalmış viskozite sayesinde daha düşük infüzyon hacimleri ve daha yüksek infüzyon hızları sağlanabilmektedir (Danieli ve ark. 2021). Ayrıca koruyucu madde olmadan formüle edilmiştir (Jolles ve Sleasman 2011). Diğer SCIG preparatlarının aksine, düşük viskozite sağlayan, insan plazmasında yüksek düzeyde bulunan L-prolin ile veya glisin ile stabilize edilmiş preparatlar bulunmaktadır. Fakat sadece glisin ile stabilize edilmiş preparat ülkemizde bulunmaktadır. kSCIG infüzyon pompalarıyla uyumludur (Maeder ve ark. 2011). Ancak infüzyon pompası kullanılmadan hızlı itme yöntemiyle de uygulama yapılabilmektedir (Milota ve ark. 2019). Hızlı itme yönteminde tedavi akut şekilde gerçekleşir, bu pediatrik hastaların tedavi yönetiminde fayda sağlayabilir (Heropolitańska-Pliszka ve ark. 2023). En sık görülen yan etkiler kSCIG tedavisine benzer şekilde infüzyon bölgesinde ağrı, eritem ve kaşıntıdır (Rosenbach ve ark. 2023).

2.2. fSCIG Tedavisi

IgG uygulamasındaki en yeni yöntemlerden biri, fSCIG replasman tedavisidir (Wiesik-Szewczyk ve ark. 2020). fSCIG tedavisi, IVIG ve kSCIG tedavilerinin avantajlarını birleştirmek için geliştirilmiştir (Wasserman 2020). fSCIG, rekombinant insan hyaluronidazı (rHuPH20) ve %10'luk Ig solüsyonu içeren iki flakonlu bir preparattır (Borte ve ark. 2023).

Hyaluronan (hyaluronik asit), deri altı boşluğun bağ dokusundaki ekstraselüler matriksin yapısında bulunan önemli bir glikozaminoglikandır. Büyük, viskoz ve hidroskopik yapısı sayesinde sıvıların subkutan boşluktan vasküler sisteme geçişini engeller. Bu özellik kSCIG infüzyonlarının hacmini, SCIG formülasyonuna bağlı olarak 20-60 ml/bölge ile sınırlamaktadır.

Daha büyük hacimlerin infüzyonu cilt altı dokuda ciddi sertleşmeye, azalmış IgG emilimine ve ağrıya neden olur.

Hayvansal kaynaklı, HuPH20 preparatları, subkutan verilen ilaçların dağılımını arttırmak için 50 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Ancak immünojenisite ve düşük saflık, insanlarda kronik kullanımlarını engellemektedir. rHuPH20, doğal olarak oluşan insan hyaluronidaz enziminin yüksek oranda saflaştırılmış ve çözünür bir formudur (Wasserman ve ark. 2012). rHuPH20, subkutan dokuya enjekte edilir. Hyaluronanı geçici olarak depolimerize ederek, ekstraselüler matriksin geçirgenliğini artıran nanometre boyutunda mikro kanallar oluşturur. Bu sayede infüze edilen sıvıların ve ilaçların, dağılımı ve emilimi artar. Böylece büyük hacimlerde IgG'nin tek bir infüzyon bölgesine infüzyonu kolaylaşır ve tedavi minimal şişlik ile uygulanabilir (Wasserman 2017).

rHuPH20, glikozaminoglikanlardaki β 1-4 bağlantısına oldukça spesifik bir enzimatik aktiviteye sahiptir ve ciltteki yapısal protein bileşenlerini bozmaz. Yüksek saflıkta olduğu için iltihaplanma, artmış vasküler geçirgenlik veya sık alerjik reaksiyonlarla ilişkilendirilmez. Etkileri tamamen geri dönüşümlüdür ve uygulamadan 24-48 saat sonra kaybolur (Wasserman 2017). Preklinik çalışmalarda, rHuPH20'nin kısa etkili olduğu ve subkutan uygulamada 30 dakikadan daha kısa bir yarı ömre sahip olduğu gösterilmiştir. Subkutan infüzyonlarda kullanılan dozlarda, uygulama sonrasında plazmada tespit edilemez (Wasserman ve ark. 2016). rHuPH20, dehidrate pediatrik hastalarda, subkutan sıvı ve elektrolit tedavisinde kullanılmış, güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (Spandorfer ve ark. 2012).

Ig bileşeninden hemen önce subkutan olarak uygulanan rHuPH20, tek bir subkutan bölgesine daha büyük hacimlerde Ig infüzyonuna olanak tanır ve bu sayede geleneksel SCIG ürünlerine kıyasla daha az sıklıkla uygulama yapılmasını sağlar (Wasserman 2020).

2.2.1. fSCIG Tedavisinde Doz

fSCIG tedavisi, kSCIG tedavisi ile kıyaslandığında, subkutan dokulara on kata kadar daha büyük dozların infüze edilmesine olanak sağlar (Baumann ve ark. 2022). kSCIG tedavisinde, deri altı dokuya sınırlı hacimde IgG infüze edilebildiğinden haftalık ila 10 günde bir uygulama gereklidir. Ancak, fSCIG tedavisiyle daha büyük hacimlerde IgG'nin subkutan olarak uygulanması, IVIG tedavisine benzer şekilde üç dört haftada bir enjeksiyon yapma imkanı sunar. fSCIG tedavisinin, daha kısa sürede, daha az enjeksiyonla, kendi kendine evde ve dört

haftada bir uygulanan tedaviye olanak tanınması, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Wiesik-Szewczyk ve ark. 2020).

fSCIG tedavisinin başlangıcı, büyük subkutan tedavi dozlarının hasta tarafından tolere edilebilirliğini arttırmak ve hasta eğitimini kolaylaştırmak amacıyla 7 haftalık kademeli doz arttırma (ramp up) dönemini içerir (Wasserman 2020). Hastalar tedaviye, bir haftalık Ig tedavi dozunun yani hedeflenen dozun %25'ini alarak başlar. Bir hafta sonra, iki haftalık tedavi yani hedeflenen dozun %50'si uygulanır. Sonraki infüzyonlarda, hedeflenen tedavi dozuna ulaşmak için kademeli olarak doz arttırılmaya devam edilir. fSCIG tedavisi kademeli doz arttırma şeması Tablo 2.5.'de özetlenmiştir. Bu dozlama algoritması tedavinin başlatılmasına rehberlik sağlar ancak uygulama dozu her zaman klinik yanıtı göre belirlenmelidir (Miars ve ark. 2016).

Tablo 2.5. fSCIG kademeli doz arttırma şeması (örn:4 hafta arayla 30 gr Ig tedavisi alacak hasta için) (Miars ve ark. 2016)

Tedavi	İnfüzyon Sayısı	IgG Dozu
1. Hafta	1	7.5 gr (%25- 1 haftalık doz)
2. Hafta	2	15 gr (%50- 2 haftalık doz)
4. Hafta	3	22.5 gr (%75- 3 haftalık doz)
7. Hafta	4	30 gr (%100- 4 haftalık doz)

fSCIG tedavisinin biyoyararlanımının IVIG tedavisine benzer olduğu gösterilmiştir (Mach-Tomalska ve ark. 2024). Bu nedenle ramp-up dönemi sonrası tedavi dozu, IVIG'den geçiş yapan hastalar için önceki tedaviyle aynı doz ve sıklıkta, SCIG'den geçiş yapan hastalar için 3 veya 4 haftalık aralıklarla 300-600 mg/kg olacak şekilde önerilir (Wasserman 2020).

2.2.2. fSCIG Tedavisinde İnfüzyon Tekniği

rHuPH20 ve IgG solüsyonlarından oluşan ikili tedavi ünitesinden, rHuPH20 her zaman ilk olarak uygulanmalıdır. Bileşenlerin uygulama sırası değiştirilirse IgG, subkutan dokuya düzgün bir şekilde dağılmaz. Klinik çalışmalarda kullanılan iğne uzunlukları 6, 9, 12 ve 14 mm'dir. fSCIG uygulaması için tavsiye edilen iğne tipi, kSCIG için kullanılanlardan daha yüksek Ig akış hızına izin veren, düşük dirençli ve ince cidarlı 24 gauge iğnedir. rHuPH20, infüzyon bölgesine, dakikada 1-2 ml hızında, subkutan iğne seti kullanılarak uygulanır. Hastalar, infüzyon sırasında hafif yanma hissi yaşayabilir, gerekirse infüzyon hızı kısa bir süre yavaşlatılır (Miars ve ark. 2016).

IgG infüzyonu, rHuPH20 infüzyonunun tamamlanmasından sonraki 10 dakika içinde aynı infüzyon seti kullanılarak başlatılmalıdır. İnfüzyon hızı, IVIG'e benzer şekildedir ve hastanın

vücut ağırlığına bağlıdır. Ancak başlangıç hızı IVIG'ten daha düşüktür. Tolere edilmesi halinde her 5 ile 15 dakikada bir kademeli olarak artırılır. İnfüzyon hızı ve hız arttırma aralıkları, tolere edilebilirliğe bağlı olarak, hekim ve hastanın kararıyla değiştirilebilir. Klinik çalışmalarda, maksimum infüzyon hızı 40 kg ve üzerindeki hastalar için bölge başına 300 ml/saat, 40 kg'ın altındaki hastalar için ise bölge başına 160 ml/saat olarak önerilmektedir Hasta tam doz tedaviye geçtiğinde, infüzyon hacmi 600 ml'yi aşarsa, vücudun zıt taraflarında iki infüzyon bölgesi kullanılabilir. Hasta ve doktor infüzyon süresini azaltmak isterse de iki infüzyon bölgesi kullanılabilir. İnfüzyon tamamlandıktan ve iğne çıkartıldıktan sonra herhangi bir IgG sızıntısı fark edilirse, birkaç dakika boyunca hafif basınç uygulanmalı ve bölge sıkı bir bandajla kapatılmalıdır (Miars ve ark. 2016).

2.2.3 fSCIG Tedavisine Bağlı Yan Etkiler

fSCIG uygulamasını takiben en sık görülen yan etkiler, infüzyon bölgesinde rahatsızlık hissi, ağrı, yanma, eritem, şişlik ve kaşıntı gibi lokal reaksiyonlardır. Sistemik yan etkiler ise nadiren ortaya çıkar ve baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, ateş, kusma ve titreme şeklinde görülebilir (Wasserman ve ark. 2012). Sistemik yan etki oranları IVIG'den önemli ölçüde düşüktür. Lokal yan etki oranı ise geleneksel SCIG ile benzerdir (Rubinstein ve ark. 2019).

Lokal reaksiyonların çoğu, uygulama tekniğindeki hatalarla ilişkilidir. Bu nedenle, hastalara uygun iğne uzunluğunun seçilmesi, infüzyon bölgesinin doğru belirlenmesi ve iğnenin doğru yerleştirilmesinin önemi açıklanmalıdır. Yetersiz uzunlukta bir iğne subkutan dokuya ulaşamaz ve ilacın intradermal enjeksiyonu ağrıya neden olabilir. İğne yerleştirmek için orta-üst karın, lateral karın (göbek deliğinden uzakta) veya uyluklar tercih edilmelidir. Lokal yan etki görülen hastalarda, infüzyon hızının değiştirilmesi, daha uzun infüzyon iğnelerine geçilmesi, 10 dakikadan uzun olmamak üzere soğuk uygulama ve ek bir yerde infüzyon genellikle olumlu sonuçlar verir. Hastalar her uygulamada infüzyon bölgelerini değiştirmeye teşvik edilmelidir (Miars ve ark. 2016).

İnfüzyon yeri reaksiyonları genellikle hafiftir, rHuPH20'nin yıkılmasıyla 24-48 saat içinde tamamen düzelir. Ayrıca, yan etki sıklığı ve yoğunluğu zamanla azalır. Ancak, bu durum özellikle fSCIG tedavisine yeni başlayan hastalar için önemlidir, çünkü klinik çalışmalar fSCIG tedavisinin kesilmesinin başlıca nedenlerinden biri olarak infüzyon yeri reaksiyonlarını göstermiştir (Epland ve ark. 2022).

PİY’li pediyatrik hastalarla ilgili yapılan son araştırmalar, tedavi sürecinin, yorgunluk, okul devamsızlığı, anksiyete, depresif belirtilerde artış, duygusal ve sosyal işlevsellikte bozulmaya sebep olduğunu vurgulamaktadır (Epland ve ark. 2022). Bu bulgular, uzun süreli ve çoğunlukla yaşam boyu süren IGRT’nin hastaların genel yaşam kalitesini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. IGRT tedavisinin, infüzyon uygulama bölgesi, sıklığı, dozu, tedavinin tolere edilebilirlik düzeyi, ve her hasta için en uygun IGRT formülasyonunun seçimi, tedavi sürecinin etkinliği ve hastaların yaşam kalitesinin korunması açısından büyük önem taşımaktadır (Baumann ve ark. 2022). fSCIG, özellikle IVIG veya kSCIG tedavisine uyum sağlayamayan hastalar için uygun bir alternatiftir. Bu hastalar genellikle IVIG tedavisi sırasında sistemik yan etkilerle karşılaşan, daha kısa tedavi süreleri talep eden, intravenöz erişimi zor olan veya intravenöz tedaviye isteksiz olan, subkutan tedavi uygulamalarını sağlık merkezlerinde daha seyrek almak isteyen, intravenöz tedavi için yüksek risk taşıyan (böbrek yetmezliği, kalp hastalığı, trombotik risk gibi) veya daha az enjeksiyonla tedavi edilmek isteyen hastalardır (Wasserman 2020). fSCIG, venöz erişimle ilgili sorunları aşmanın yanı sıra, tedavinin daha kısa sürede, daha seyrek aralıkla ve daha az ağrılı bir şekilde uygulanabilmesini sağladığı için özellikle pediatrik hastalar için faydalı olabilir. Ayrıca, tedavinin evde uygulanabilir olması, PİY’li çocuklarda hastane enfeksiyonu riskini azaltarak tedavi sürecinin daha güvenli hale gelmesini sağlamaktadır (Mach-Tomalska ve ark. 2024). IVIG ve SCIG tedavilerinin özellikleri Tablo 2.6.’da özetlenmiştir (Kilic-Gultekin ve Keles 2023).

Tablo 2.6. IVIG ve SCIG tedavilerinin özellikleri (Kilic-Gultekin ve Keles 2023)

Özellikler	IVIG	SCIG
Uygulama	İntravenöz infüzyon	Subkutan infüzyon veya hızlı puşe
İnfüzyon sıklığı	Her 2-4 haftada bir	Her günden ayda bire kadar değişken
Volüm	Yüksek	Düşük
Gerekli zaman	2-6 saat	30-90 dk (infüzyon) 5-20 dk (hızlı puşe)
Yüksek doz tedavi	Mümkün	Bölge başına ve bölge sayısına göre sınırlı volümde uygulama
İgG ölçümü	3-4 haftalık infüzyon döngüsünün sonunda IgG düzey kontrol	IgG düzeyleri stabil, herhangi bir zamanda yapılabilir
Farmakokinetik	Zirve IgG düzeyine hızlı erişim. Dalgalı serum IgG düzeyi.	Stabil serum IgG düzeyleri. Çekilme etkisi gözlenmemesi
İnfüzyon	Düşük IgG dip düzeyi. Çekilme etkisi İntravenöz erişim gerektirmesi Eğitimli personel gerektirmesi	İntravenöz erişim yokluğunda tercih kişinin kendisi, partneri veya ebeveyni tarafından uygulanabilmesi
İnfüzyon bölgesi	Hastane, klinik, infüzyon merkezi	Ev
Uygulama bölgesinde (lokal) yan etkiler	Nadir	Yaygın ancak genellikle ciddi değil, zamanla azalma eğiliminde, şişlik, eritem, birkaç saat veya gün kaşıntı
Sistemik reaksiyonlar	Genellikle ilk birkaç infüzyonda yaygın	Nadir
Hasta memnuniyeti	Kendi kendine uygulamayı tercih etmeyen hastalar tarafından tercih edilir	İyileştirilmiş yaşam kalitesi (esneklik, bağımsızlık, taşınabilirlik)
Maliyet	Daha yüksek (ürün, intravenöz uygulama, hastane ve hemşirelik ücretleri)	Daha düşük (ürün, pompa)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı'nda, PIY nedeniyle takip edilen, IVIG veya SCIG tedavisi almaktayken Kasım 2020- Ocak 2023 tarihleri arasında fSCIG tedavisine geçen hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Çalışmaya 38 hasta dahil edildi. Hastalar arasında doğrudan fSCIG tedavisi başlanan veya sekonder immün yetmezlik tanısı almış hasta yoktur.

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'ndan 21.02.2025 tarih 2025/5553 sayılı karar ile etik onay alındı.

3.2. Olguların Değerlendirilmesi

Hasta dosyaları, hastaların demografik özellikleri, klinik ve genetik tanılarına ilişkin özellikleri, ek hastalıkları ve komorbiditeler açısından değerlendirildi. Hastalar, fSCIG tedavisi öncesinde yalnızca IVIG almış olanlar ve hem IVIG hem de SCIG almış olanlar olarak sınıflandırıldı. IVIG, SCIG ve fSCIG tedavisi başlama yaşları, dozları ve uygulama sıklıkları kaydedildi.

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacı ile hastaların IVIG, SCIG ve fSCIG tedavisi aldığı dönemde geçirdiği enfeksiyonların sayısı kaydedildi.

Hastaların Ig tedavisi öncesi ve tedavi değişimlerinden hemen önce bakılan IgG düzeyleri bazal değerler olarak kaydedildi. IVIG ve SCIG tedavisi aldıkları dönemde, yaklaşık olarak üç aylık aralıklarla ve Ig infüzyon tedavisinden hemen önce bakılan IgG düzeyleri kaydedilerek ortalama değerler hesaplandı.

fSCIG tedavisi, tüm hastalara, 24 gauge 12 mm kelebek iğne aracılığıyla, karın bölgesinden, umbilikusa yaklaşık 2-3 cm mesafeden uygulanmıştı. Önce rHuPH20 uygulamasının ardından, aynı iğne seti kullanılarak ve infüzyon pompasıyla infüzyon başlatılmıştı. fSCIG tedavisinin kademeli doz artırma dönemi tüm hastalarda aynı protokol ile uygulanmıştı. Tedavi bir haftalık Ig dozu ile başlatılmış, dört haftalık uygulama süresine ulaşılan kadar kademeli olarak iki haftalık ve üç haftalık tedavi dozu verilmişti. Bu dönemde, Ig infüzyonu öncesi bakılan IgG düzeyleri kaydedildi. İdame tedavi döneminde, infüzyon öncesi bakılan IgG düzeyleri; tedavinin ilk yılına ait IgG düzeyleri ve bir yıl sonrasına ait IgG

düzeyleri şeklinde sınıflandırılarak, her bir dönem için IgG ortalama değerleri hesaplandı. IVIG, SCIG, fSCIG tedavisi sırasında bakılan IgG ortalama değerleri tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanıldı.

fSCIG tedavisinin tolere edilebilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanarak tedavi sırasında oluşan lokal, sistemik yan etkiler ve bu sıradaki Ig tedavi hacmi, infüzyon hızı, tedavi için kullanılan bölge sayısı kaydedildi. Ayrıca, fSCIG tedavisine başladıktan altı ay sonra yapılan batın USG sonuçları değerlendirildi. Hastalar, fSCIG tedavisi devam edenler ve tedavisi kesilenler olarak gruplandırıldı. Tedavi kesme nedenleri, tedavi kesildiği sırada Ig tedavi dozu, tedavinin kaçınıcı infüzyonda sonlandırıldığı kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin değerlendirilmesinde; independent-samples t-testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler, Tanı Dağılımı, Ek Hastalık ve Komorbiditeler

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın, yaş ortalamasının $18,50 \pm 4,87$ yıl (min–max: 10–26 yıl) olduğu, %55,3'ünün (n=21) erkek, %44,7'sinin (n=17) ise kız olduğu belirlendi. Hastaların IUIS 2024'e göre tanı dağılımına bakıldığında %60,5'inin (n=23) antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlik, %15,8'inin (n=6) sendromik özellikler gösteren kombine immün yetmezlik, %10,5'inin (n=4) immün disregülasyonla seyreden immün yetmezlik, %7,9'unun (n=3) kombine immün yetmezlik, %2,6'sının (n=1) otoinflamatuar hastalık, %2,6'sının (n=1) tanımlanmamış immün yetmezlik tanısı aldığı görüldü. Hastaların %39,5'inin (n=15) daha önce yalnızca IVIG, %60,5'inin (n=23) IVIG+kSCIG tedavisi aldığı saptandı. kSCIG'den fSCIG tedavisine geçiş yapan hastaların çoğunluğunu tedaviye uyumsuz adölesanlar oluşturmuştu. Tedavi aralığının artırılmasıyla tedavi uyumunun iyileştirilmesi hedeflenmişti. IVIG tedavisinden geçiş yapan hastalarda ise pandemi dönemine bağlı olarak hastane başvurularının azaltılması ve sonrasında okuldan geri kalan günlerin azaltılması amaçlanmıştı.

Hastaların %81,6'sında (n=31), solunum sistemiyle ilgili, psikiyatrik (psikotik bozukluk, otizm, davranış bozukluğu, self mutasyon, temizlik obsesyonu, dikkat eksikliği), hematolojik (immün trombositopenik purpura, nötropeni, evans sendromu, lenfoma), nörolojik (epilepsi, sydenham koresi, sensörinöral işitme kaybı), gastrointestinal (gastrit, ülseratif kolit, malnütrisyon), dermatolojik (spongiotik dermatit, liken planus, kronik dermatit), romatolojik (juvenil idiyopatik artrit, henoch schönlein purpurası, akut romatoid artrit) alerjik, kardiyolojik ve endokrinolojik ek hastalık ve komorbiditelerin olduğu belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1.'de belirtilmiştir. Hastaların tanılarına ait özellikler Tablo 4.2. de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Tüm hasta grubu (N=38)
Yaş (yıl)/Ortalama±SS	18,50±4,87
Cinsiyet	n (%)
Erkek	21 (55,3)
Kız	17 (44,7)
Daha önce IGRT Tedavisi alma durumu	n (%)
İntravenöz immünglobulin	15 (39,5)
İntravenöz immünglobulin + Subkutan immünglobulin	23 (60,5)
Tanımlar/N (%)	n (%)
Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler	23 (60,5)
Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler	6 (15,8)
İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler	4 (10,5)
Kombine immün yetmezlikler	3 (7,9)
Otoinflamatuvar hastalıklar	1 (2,6)
Tanımlanmamış immün yetmezlikler	1 (2,6)
Ek hastalık ve komorbidite*	n (%)
Yok	7 (18,4)
Solunum sistemiyle ilgili hastalık	15 (39,5)
Psikiyatrik hastalık	11 (28,9)
Hematolojik hastalık	7 (18,4)
Nörolojik hastalık	5 (13,2)
Gastrointestinal sistemle ilgili hastalık	4 (10,5)
Dermatolojik hastalık	3 (7,9)
Romatolojik hastalık	3 (7,9)
Diğer (Allerjik, kardiyolojik ve endokrinolojik)	9 (23,7)

*Bazı hastalarda birden fazla ek hastalık bulunmaktadır.

**IGRT: İmmünglobulin replasman tedavisi

Tablo 4.2. Hastaların tanılarına ait özellikler

Tanı	n (%)	Cinsiyet dağılımı K/E
Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler		
Bruton	2 (8,6)	-/2
CVID	19 (82,6)	12/7
CVID+CD19 eksikliği	2 (8,6)	1/1
Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler		
Ataksi telenjektazi	2 (33,3)	1/1
Sendromik immün yetmezlik	3 (50,0)	1/2
ICF 3 sendromu tip 3	1 (16,7)	-/1
İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler		
LRBA eksikliği	1 (25,0)	-/1
İmmüdisregülasyon	1 (25,0)	1/-
ALPS-FASL eksikliği	2 (50,0)	-/2
Kombine immün yetmezlikler		
CARD 11 mutasyonu ilişkili HLH	1 (33,3)	-/1
Ağır kombine immün yetmezlik	2 (66,7)	1/1
Otoinflamatuvar hastalıklar		
ADA 2 eksikliği	1 (100,0)	-/1
Tanımlanmamış immün yetmezlikler		
Tanımlanmamış	1 (100,0)	-/1

*LRBA: LPS-responsive vesicle trafficking regulator protein, ALPS: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome, FASL: Fas Ligand, CVID: Common Variable Immunodeficiency, CD: Cluster of Differentiation, CARD: Caspase Recruitment Domain family member, HLH: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, ADA: Adenosine Deaminase, ICF: Immunodeficiency, Centromeric instability and Facial anomalies

Genetik sonuçlar değerlendirildiğinde, hastaların %23,6'sında (n=9) genetik çalışma yapılmamış yada henüz sonuçlanmamıştı, %44,7'sinde (n=17) patolojik varyant tespit edildi. %2,6'sında (n=1) mutasyon saptanmadı. %28,9'unda (n=11) patojenik olmayan varyantlar tespit edildi Hastaların genetik tanılarına ilişkin patolojik varyant içeren hastaların genetik tanılarına ilişkin özellikler Tablo 4.3. de belirtilmiştir. Patolojik varyant saptanmayan hastaların genetik mutasyonları Tablo 4.4.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların genetik tanılarına ilişkin özellikler

Hasta	Gen	Varyant	Zigosite	Kalıtım	Tanı
1	<i>PIK3R1</i>	c.1425+1G>A*	heterozigot	OD	CVID
2	<i>TNFRSF13B (TACI)</i>	c.204insT*	heterozigot	OD, OR	CVID
3	<i>TNFRSF13B (TACI)</i>	c.204dupA, c.310T>C*	heterozigot	OD, OR	CVID
4	<i>ATM</i>	c.331+5G>A, c.9170g>C*	compact heterozigot	OR	Ataksi Telenjektazi
5	<i>G6PC1</i>	c.247C>T*	heterozigot	OR	CVID
6	<i>ADA 2</i>	c.144del*	homozigot	OR	ADA 2 eksikliği
7	<i>CYBB</i>	c.22G>A*	hemizigot	XLR	CVID
8	<i>IL2RG</i>	c.757+1G>A*	hemizigot	XLR	SCID
9	<i>CDCA7</i>	c.81G>A*	homozigot	OR	ICF3 Sendromu Tip3
10	<i>Xp11.4 bölgesi</i>	18 geni içeren duplikasyon*			Sendromik PİY
11	<i>KMT2A (MLL)</i>	c.910delCA*	heterozigot	OD	Sendromik PİY
12	<i>ATM</i>	c.5557G>A, c.9170G>C*	compact heterozigot	OR	Ataksi Telenjektazi
13	<i>LRBA</i>	c.3549_3550insA*	homozigot	OR	LRBA eksikliği
14	<i>FAS</i>	c.226dupA*	heterozigot	OD	ALPS+FAS-L eksikliği
15	<i>FAS</i>	c.226dupA*	heterozigot	OD	ALPS+FAS-L eksikliği
16	<i>BTK</i>	exon16 p.8(G>A)*	hemizigot	XLR	Bruton
17	<i>BTK</i>	exon16 p.8(G>A)*	hemizigot	XLR	Bruton

*****CVID: Common Variable Immunodeficiency, LRBA: LPS-responsive vesicle trafficking regulator protein, ALPS: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome, FASL: Fas Ligand, CVID: Common Variable Immunodeficiency, SCID: Severe Combined Immunodeficiency, ADA: Adenosine Deaminase, ICF: Immunodeficiency, Centromeric instability and Facial anomalies, PİY: Primer immün yetmezlik, OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif, XLR: X'e bağlı resesif

Tablo 4.4. Patolojik varyant saptanmayan hastaların genetik mutasyonları

Hasta	Gen	Varyant	Zigosite	Kalıtım
1	<i>SERPING1</i>	c.1378+20G>A*	heterozigot	OD
	<i>IKBKG</i>	c.1260-18C>T*	hemizigot	XLR
	<i>IFNGR2</i>	c.936+20delT*	heterozigot	OR
	<i>IL10RB</i>	c.442G>A*	heterozigot	OR
	<i>LRBA</i>	c.1832T>C*	heterozigot	OR
2	<i>ZNF341</i>	c.538C>G*	heterozigot	OR
	<i>CFTR</i>	2991G>C*	heterozigot	OR
	<i>OAS1</i>	c.163G>A*	heterozigot	
	<i>TTC7A</i>	c.1663C>A*	heterozigot	
3	<i>LRBA</i>	c.7883-14G>T*	heterozigot	OR
	<i>PRF1</i>	c.272C>T*	heterozigot	OR
	<i>BTK</i>	c.895-10G>A**	hemizigot	XLR
4	<i>DOCK8</i>	c.3530G>T*	heterozigot	OR
	<i>DOCK8</i>	c.3460C>T**	heterozigot	OR
	<i>CLPB</i>	c.1650+7G>A*	heterozigot	OD
5	<i>NBN</i>	c.2149A>T*	heterozigot	OR
	<i>LRBA</i>	c.7873A>G*	heterozigot	OR
	<i>ATM</i>	c.7354C>G*	heterozigot	OR
6	<i>USB1</i>	c.503+15C>T*	heterozigot	OR
	<i>ATM</i>	c.7816A>G*	heterozigot	OR
7	<i>PRKCD</i>	c.1415+19C>T*	heterozigot	OR
8	<i>UNC13D</i>	c.2191G>A*	heterozigot	OR
9	<i>NCF2</i>	c.924+8G>A*	heterozigot	OR
10	<i>DOCK8</i>	c.1044+18G>A*	heterozigot	OR
11	<i>NBN</i>	c.171+4T>C*	heterozigot	OR

4.2. IVIG, kSCIG, fSCIG Tedavisine İlişkin Özellikler

Hastaların IVIG tedavisine ilişkin özellikleri Tablo 4.5. de kSCIG tedavisine ait özellikler Tablo 4.6.'de, fSCIG tedavisi kademeli doz arttırma ve idame tedavi dönemine ilişkin özellikleri Tablo 4.7.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların IVIG tedavisine ilişkin özellikleri

Özellikler	Tüm hasta grubu (N=38)
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Başlama yaşı (yıl)	10,50 (4,00-13,00)
Başlama yaşı (ay)	126,00 (48,00-156,00)
Dozu (gr/kg)	0,53 (0,41-0,56)
Doz aralığı (gün)	21,00 (21,00-21,00)
Tedavi öncesi bazal IgG düzeyi (mgr/dl)	464,0 (160,0-1013,0)
Tedavi sürecinde IgG ortalaması (mgr/dl)	905,60 (739,24-1093,35)

*IVIG: İntravenöz immünglobulin, IgG: İmmünglobulin G

Tablo 4.6. Hastaların kSCIG tedavisine ilişkin özellikleri

Özellikler	kSCIG alan hasta grubu (N=23)
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Başlama yaşı (yıl)	14,00 (7,00-16,00)
Dozu (gr/kg)	0,50 (0,42-0,61)
Doz aralığı (gün)	10,00 (9,00-10,00)
Tedavi öncesi bazal IgG düzeyi (mgr/dl)	1010,00 (764,00-1420,00)
Tedavi sürecinde IgG ortalaması (mgr/dl)	1001,60 (848,60-1414,00)

*kSCIG: Konvansiyonel subkutan immünglobulin, IgG: İmmünglobulin G

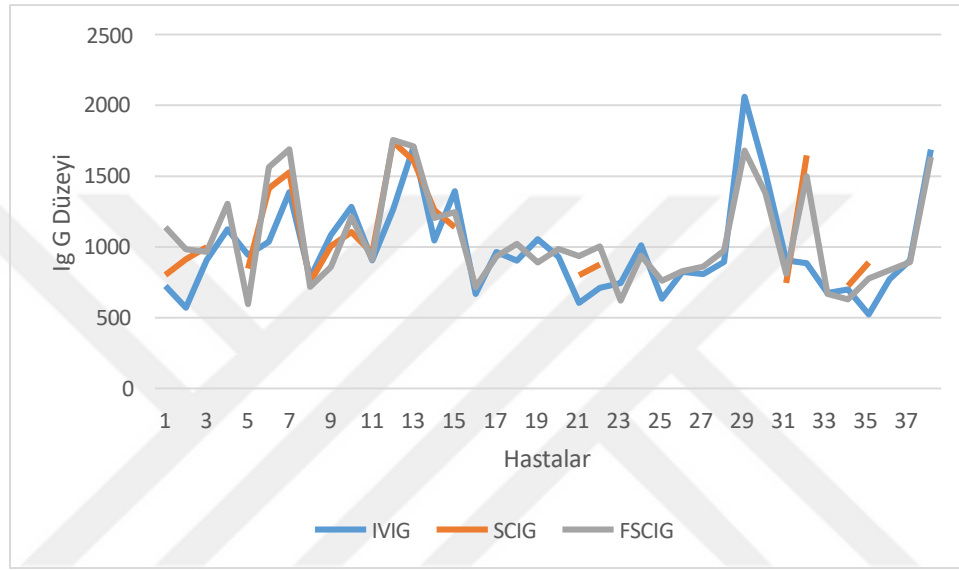
Tablo 4.7. Hastaların fSCIG tedavisine ilişkin özellikleri

Özellikler	Tüm hasta grubu (N=38)
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Başlama yaşı (yıl)	15,00 (10,75-19,25)
Dozu (gr/kg)	0,47 (0,44-0,55)
Doz aralığı (gün)	28,00 (28,00-28,00)
Tedavi öncesi bazal IgG düzeyi (mgr/dl)	895,50 (723,50-1232,50)
Tedavi birinci doz IgG düzeyi (mgr/dl)	946,00 (739,25-1217,50)
Tedavi ikinci doz IgG düzeyi (mgr/dl)	907,50 (722,75-1197,50)
Tedavi üçüncü doz IgG düzeyi (mgr/dl)	833,50 (693,00-1215,00)
Birinci yıl IgG ortalaması (mgr/dl)	952,83 (826,25-1261,25)
Bir yıl sonrası IgG ortalaması (mgr/dl)	908,00 (842,66-1496,66)

*fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin, IgG: İmmünglobulin G

Hastaların dört haftalık tedavi dozları IVIG alırken ortanca olarak 0,53 (0,41-0,56) gr/kg iken, kSCIG alırken bu doz 0,50 (0,42-0,61) gr/kg olarak belirlendi. fSCIG tedavisi sırasında

ise bu doz 0,47 (0,44-0,55) gr/kg olarak saptandı. Her üç grubun tedavi dozları benzerdi ($p=0,891$). Doz aralıkları, kSCIG tedavisi döneminde (10 gün) , IVIG (21 gün) ve fSCIG (28 gün) tedavi dönemine göre anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Üç ay arayla yaklaşık 15 aylık tedavi sürecinde bakılan IgG düzeyi ortalamalarının IVIG tedavisi döneminde 905,60 mg/dL (739,24-1093,35), kSCIG tedavisi döneminde 1001,60 mg/dL (848,60-1414,00) ve fSCIG tedavisi döneminde 952,83 mg/dL (826,25-1261,25) olduğu saptandı. IgG ortalamasının tedavi dönemlerine göre farklı olmadığı belirlendi ($p=0,293$) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.1. Hastaların IgG ortalamalarının tedavi türüne göre dağılımı

*IVIG: İntravenöz immünglobulin, SCIG: Subkutan İmmünglobulin, fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin

4.3. Hastaların Ig Tedavisi Sırasında Geçirdiği Enfeksiyonların Özellikleri

Tüm hasta grubunda enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış oranı IVIG tedavisi sırasında %39,5, kSCIG tedavisi sırasında %39,1, fSCIG tedavisi sırasında %13,2 olarak belirlendi. Üst solunum yolu enfeksiyonu (farenjit, tonsillit, sinüzit, otit) nedeniyle, yıllık ayaktan antibiyotik tedavisi sıklığı ortancası, IVIG tedavisi sırasında 1,22, kSCIG tedavisi sırasında 1,20, fSCIG tedavisi döneminde 0,68 olarak belirlendi. Hastane yatış nedenlerinden selülit fSCIG tedavisi ilişkiliydi. Selülit gelişmesinin ailenin hijyen kurallarına tam uymaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastaların geçirilmiş enfeksiyonları ve sıklığına ilişkin özellikler Tablo 4.8. de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların geçirilmiş enfeksiyonları ve sıklığına ilişkin özellikler

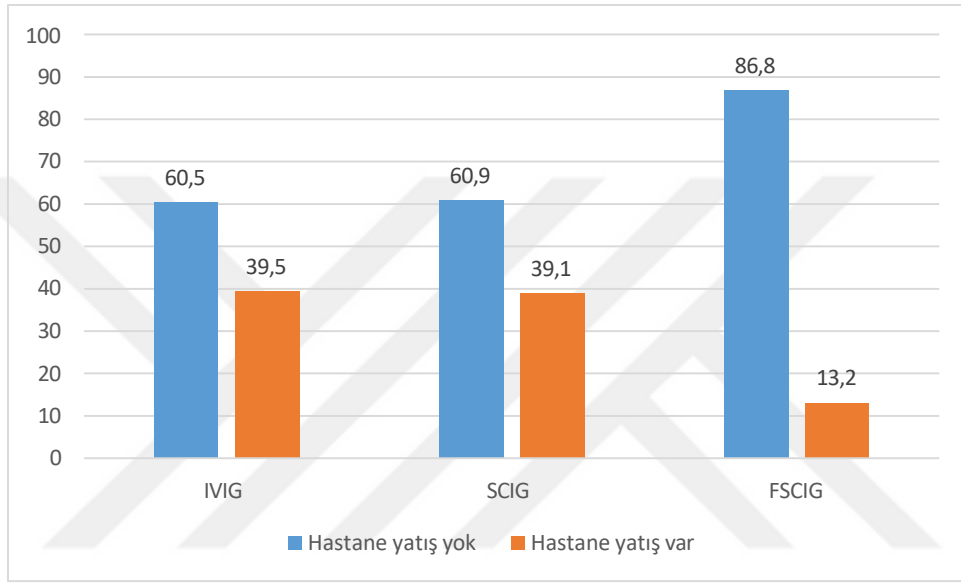
Özellikler	Tüm hasta grubu (N=38)
IVIG alırken hastane yatışı	n (%)
Yok	23 (60,5)
Var	15 (39,5)
IVIG alırken hastaneye yatış sayısı/yıl Ortanca (1-3. Çeyreklik)	0,53 (0,33-1,70)
IVIG alırken hastaneye yatış endikasyonu	n (%) (n=15)*
Pnömoni	10 (66,7)
Ateş (viral etkenler ilişkili)	4 (26,7)
Gastroenterit	2 (13,3)
Diğer (selülit, epididimit, nötropenik ateş, otit)	7 (46,7)
IVIG alırken ayaktan antibiyotik tedavisi sayısı/yıl Ortanca (1-3. Çeyreklik)	1,22 (0,60-1,62)
kSCIG alırken hastane yatışı	n (%)
Yok	14 (60,9)
Var	19 (39,1)
kSCIG alırken hastaneye yatış sayısı/yıl Ortanca (1-3. Çeyreklik)	0,21 (0,20-1,29)
kSCIG alırken hastaneye yatış endikasyonu	n (%) (n=9)*
Pnömoni	6 (66,7)
Ateş (viral etkenler ilişkili)	1 (11,1)
Gastroenterit	1 (11,1)
Diğer (nötropenik ateş)	1 (11,1)
kSCIG alırken ayaktan antibiyotik tedavisi sayısı/yıl Ortanca (1-3. Çeyreklik)	1,20 (0,67-1,60)
fSCIG alırken hastane yatışı	n (%)
Yok	33 (86,8)
Var	5 (13,2)
fSCIG alırken hastaneye yatış sayısı/yıl Ortanca (1-3. Çeyreklik)	0,60 (0,30-1,56)
fSCIG alırken hastaneye yatış endikasyonu	n (%) (n=5)*
Pnömoni	1 (20,0)
Gastroenterit	2 (40,0)
Diğer (selülit, pyelonefrit)	3 (60,0)
fSCIG alırken ayaktan antibiyotik tedavisi sayısı/yıl Ortanca (1-3. Çeyreklik)	0,68 (0,33-1,17)

*Aynı hastada birden fazla yatış bulunmaktadır

** IVIG: İntravenöz immünglobulin, kSCIG: Konvansiyonel subkutan immünglobulin, fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin

Hastaların enfeksiyon sıklığı, tedavi türlerine göre karşılaştırıldığında, hastaneye yatış oranlarının IVIG alırken %39,5, kSCIG alırken %39,1 ve fSCIG alırken %13,2 olduğu belirlendi (Şekil 4.2.). Hastaneye yatış oranları açısından değerlendirildiğinde fSCIG tedavisi döneminde hastaneye yatış oranı anlamlı düşüktü ($p=0,021$). Hastaların pnömoni nedeniyle hastaneye yatış oranları IVIG tedavisi alırken %66,7, kSCIG tedavisi alırken %66,7, fSCIG tedavisi alırken %20'di. fSCIG tedavisi sırasında pnömoni nedeniyle hastaneye yatış oranı daha

düşüktü. Hastaneye yatış sıklığı açısından ortalama değer IVIG tedavisi döneminde 0,53, kSCIG tedavisi döneminde 0,21, fSCIG tedavisi döneminde ise 0,60 olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,342$). Yıllık ayakta antibiyotik tedavisi sıklığı ortalama IVIG tedavisi alırken 1,22, kSCIG tedavisi alırken 1,20, fSCIG tedavisi alırken ise 0,68 olarak belirlendi. Hastaların yıllık ayakta antibiyotik kullanım sıklığının fSCIG tedavisi alırken IVIG ve kSCIG tedavisi dönemine göre anlamlı oranda düşük olduğu belirlendi ($p=0,016$) (Tablo 4.9.).



Şekil 4.2. Tedavi türüne göre hastane yatış oranlarının dağılımı

* IVIG: İntravenöz immünglobulin, SCIG: Subkutan İmmünglobulin, fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin

Tablo 4.9. Hastaların enfeksiyon özellikleri ve sıklığının tedavi türüne göre karşılaştırılması

Özellik	IVIG tedavisi sırasında	kSCIG tedavisi sırasında	fSCIG tedavisi sırasında	p
	n (%) (N=38)	n (%) (N=38)	n (%) (N=38)	
Hastane yatışı				
Yok	23 (60,5)	14 (60,9)	33 (86,8)	0,021*
Var	15 (39,5)	9 (39,1)	5 (13,2)	
Yatış endikasyonları				
Pnömoni	10 (66,7)	6 (66,7)	1 (20,0)	
Ateş	4 (26,7)	1 (11,1)	-	
Gastroenterit	2 (13,3)	1 (11,1)	2 (40,0)	
Diğer	7 (46,7)	1 (11,1)	3 (60,0)	
	Ortanca(1-3. Çeyreklik)	Ortanca(1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Hastaneye yatış sayısı/yıl	0,53 (0,33-1,70)	0,21 (0,20-1,29)	0,60 (0,30-1,56)	0,342**
Ayaktan tedavi sayısı/yıl	1,22 (0,60-1,62)	1,20 (0,67-1,60)	0,68 (0,33-1,17)	0,016**

* IVIG: İntravenöz immünglobulin, kSCIG: Konvansiyonel subkutan immünglobulin, fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin

4.4. fSCIG Tedavisi Sırasında Gelişen Yan Etkilerin İncelenmesi

fSCIG tedavisi sırasında, hastaların hiçbirinde sistemik yan etki gelişmemiş, %15,8’inde (n=6) lokal yan etki görülmüştü. Lokal yan etkiler genital ödem (n=3), tedavi uygulanan bölgede kızarıklık (n=1), genital ödem ve tedavi uygulanan bölgede kızarıklık (n=1), tedavi uygulanan bölgede selülit (n=1) idi. Hastaların fSCIG tedavisi sırasında lokal yan etki görülme durumuna ilişkin özellikler Tablo 4.10.’da özetlenmiştir.

fSCIG tedavisi alan bir hastada JİA (juvenil idiyopatik artrit) tanısı mevcuttu Bu hasta tedavi aldıktan yaklaşık yedi saat sonra vücut sıcaklığında artış olduğunu belirtmişti. Ancak ölçülmüş vücut sıcaklığı değeri yoktu ve hastane başvurusu mevcut değildi. Aynı hastada romatolojik atak (artrit, artralji) sayısında artma nedeniyle fSCIG tedavisi sonlandırıldı. Ancak tedavi sonlandırıldıktan sonra JİA atak sayılarında azalma olmamıştı. Bu nedenle romatolojik atak sayısında artış yan etki olarak kabul edilmemiştir.

Tablo 4.10. Hastaların fSCIG tedavisi sırasında lokal yan etki görülme durumuna ilişkin özellikler

Tüm hasta grubu (N=38)	
Akut yan etki	n (%)
Yok	32 (84,2)
Var	6 (15,8)
Akut yan etki türleri	n (%) (n=6)
Genital ödem	3 (49,8)
Tedavi uygulanan bölgede kızarıklık	1 (16,6)
Tedavi uygulanan bölgede kızarıklık ve genital ödem	1 (16,6)
Tedavi uygulanan bölgede selülit	1 (16,6)
Yan etki görülenlerde Ig uygulama hacmi (N=6)/ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	275,00 (237,50-300,00)
Yan etki görülenlerde Ig uygulama hacmi/kilo oranı (N=6)/ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	5,25 (4,40-5,97)

*fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin, Ig: İmmünglobulin

fSCIG tedavisi sırasında lokal yan etki görülen ve görülmeyen hastaların yaş ortancaları ve cinsiyet dağılımları benzerdi (sırasıyla $p=0,861$; $p=0,233$). Hastaların fSCIG başlangıç kilosu ortalaması 50 (min-max: 28–83 kg) idi ve 30 kg ve altı beş hastaya fSCIG tedavisi başlandı. Lokal yan etki görülen ve görülmeyen hastaların kiloları benzerdi ($p=0,599$). fSCIG tedavisi sırasında yan etki görülen ve görülmeyen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.11.'de, fSCIG tedavisi sırasında genital ödem görülen ve görülmeyen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.12.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.11. fSCIG tedavisi sırasında yan etki görülen ve görülmeyen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Akut yan etki		p
	Yok (N=32)	Var (N=6)	
Yaş (yıl)/Ortanca (1-3. Çeyreklik)	17,5 (14,5-22,7)	18,5 (13,7-22,5)	0,861*
Cinsiyet	n (%)	n (%)	
Erkek	19 (59,4)	2 (33,3)	0,233**
Kız	13 (40,6)	4 (66,7)	
Tedavi başlangıç kilosu			
30 kg ve altı	4 (12,5)	1 (16,7)	0,599**
30 kg üstü	28 (87,5)	5 (83,3)	

*Mann-Whitney U testi; **Ki-kare testi

**fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin

Tablo 4.12. fSCIG tedavisi sırasında genital ödem görülen ve görülmeyen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Genital ödem		p
	Yok (N=34)	Var (N=4)	
Yaş (yıl)/Ortanca (1-3. Çeyreklik)	17,5 (13,7-23,2)	18,5 (15,5-21,5)	0,982*
Cinsiyet	n (%)	n (%)	
Erkek	20 (58,8)	1 (25,0)	0,226**
Kız	14 (41,2)	3 (75,0)	
Tedavi başlangıç kilosu			
30 kg ve altı	4 (11,8)	1 (25,0)	0,446**
30 kg üstü	30 (88,2)	3 (75,0)	

4.5. Hastaların fSCIG Tedavisine Uyumunun Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların (n=38) fSCIG tedavi süresi ortanca değerleri 26,50 aydı. Hastaların %47,4'ünün (n=18) fSCIG tedavisinin sonlandırıldığı veya hastanın düzensiz hatane başvurusu nedeniyle takipten çıktığı belirlendi. Tedavisi sonlandırılan veya takipten çıkan hastaların (n=18) tedavi süresi ortanca değeri 12,00 ay, tedaviye devam eden hastaların (n=20) ise tedavi süresi ortanca değeri 35,00 ay olarak tespit edildi. Tedavi kesme nedenleri çoğunlukla tedavi uyumsuzluğu ve ebeveynlerin tedavi etkinliğini düşük bulması idi. Tedavisi kesilen 18 hastanın, tedavi kesildiği sıradaki IgG değeri ortancası 1070 mg/dl'ydı. Hastaların fSCIG tedavisi kesilme durumuna ilişkin özellikleri Tablo 4.13.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.13. Hastaların fSCIG tedavisi kesilme durumuna ilişkin özellikleri

Özellik	Tüm hasta grubu (N=38)
fSCIG tedavisi kesme durumu	n (%)
Tedaviye devam edenler	20 (52,6)
Tedavisi kesilenler	18 (47,4)
fSCIG tedavi süresi	Ay/Ortanca(1-3.Çeyreklik)
Hastaların tamamı (n=38)	26,5(12,00-35,00)
Tedavisi devam edenler (n=20)	35,00 (35,00-43,00)
Tedavisi kesilenler (n=18)	12,00 (6,25-20,00)
Tedavi kesilme nedeni	n (%) (n=18)
Hastaların takipten çıkması	5 (27,7)
Ebeveynlerin tedavi etkinliğini düşük bulması	4 (22,2)
Tedaviye uyumsuzluk	5(27,7)
Yan etki (genital ödem)	1 (5,6)
Diğer nedenler (enjektomat kullanımında zorlanma, JİA atak sayısında artış, eksitus)	3 (16,7)
Tedavi kesimi Ig G değeri (n=18)/ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	1070,00 (829,75-1410,00)

**, fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin, Ig: İmmünglobulin, JİA: Juvenil idiyopatik artrit

Ebeveynlerin tedavi etkinliğini düşük bulması nedeniyle fSCIG tedavisi sonlandırılan dört hastanın, IVIG, kSCIG ve fSCIG tedavisi aldığı dönemler enfeksiyon sıklığı ve IgG düzeyleri açısından karşılaştırıldığında dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Ebeveynlerin tedavi etkinliğini düşük bulması nedeniyle tedavisi sonlandırılan hastaların özelliklerinin tedavi türlerine göre karşılaştırılması

Özellik	IVIG tedavisi sırasında (N=4)	SCIG tedavisi sırasında (N=4)	fSCIG tedavisi sırasında (N=4)	p
Hastane yatış varlığı	n (%)	n (%)	n (%)	
Yok	3 (75,0)	2 (100,0)	4 (100,0)	-
Var	1 (25,0)	-	-	
	Ortanca(1-3.Çeyreklik)	Ortanca(1-3.Çeyreklik)	Ortanca(1-3. Çeyreklik)	
Hastaneye yatış sıklığı	0,4	-	-	-
Antibiyotik alma sayısı/yıl	1,30 (1,22-3,32)	1,50 (1,25)	1,00 (1,00)	0,504*
IgG Ortalaması	1198,60 (859,70-1492,50)	1379,0 (1290,0)	1160,8 (881,4-1613,1)	0,806*

*Kruskall-Wallis H testi

fSCIG tedavisi sonlandırılan ve devam eden hastaların, IgG düzeyleri enfeksiyon özellikleri ve sıklıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.15.)

Tablo 4.15. fSCIG tedavisi sonlandırılan ve devam eden hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

fSCIG tedavisi alırken	fSCIG tedavisi kesme durumu		p
	Devam edenler (N=20)	Kesilenler (N=18)	
Hastane yatış varlığı	n (%)	n (%)	
Yok	15 (75,0)	15 (83,3)	0,411*
Var	5 (25,0)	3 (16,7)	
Hastaneye yatış sayısı/yıl Ortanca (1-3. Çeyreklik)	0 (0-0,18)	0 (0-0)	0,798**
Ayaktan antibiyotik tedavisi sayısı/yıl Ortanca (1-3. Çeyreklik)	0,50 (0,08-1,00)	1,00 (0,41-1,37)	0,104**
İdame tedavi IgG Ortalaması Ortanca (1-3. Çeyreklik)	923,5(743,5-1211,66)	991,25 (856-1515,8)	0,217**

*Ki-kare testi;**Mann-Whitney U testi

*** fSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immünglobulin,

Tedavi uyumu açısından hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildiğinde, fSCIG tedavisini bırakan hastaların yaş ortalaması 18,11 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,647$). Tedaviye devam edenlerin %75'i ($n=15$) erkek, tedavi kesilenlerin ise %66,7'si ($n=12$) kadındı. Tedaviye devam edenlerde erkek cinsiyet anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,010$). Ek hastalık ve komorbidite varlığı ve türleri açısından her iki grubun benzer olduğu saptandı ($p>0,05$). Tedaviye devam edenlerin %10,0'ında ($n=2$), tedavi kesilenlerin ise %22,2'sinde ($n=5$) lokal yan etki olduğu görüldü. Ancak tedavi kesilme nedenleri incelendiğinde sadece bir hastanın yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılmıştı. fSCIG tedavisi kesilme durumu ile demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.16.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.16. fSCIG tedavisi kesilme durumu ile demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	fSCIG tedavisi kesme Durumu		P
	Devam edenler (N=20)	Kesilenler(N=18)	
Yaş (yıl)/Ortalama±SS	18,85±5,31	18,11±4,45	0,647**
Cinsiyet	n (%)	n (%)	
Erkek	15 (75,0)	6 (33,3)	0,010*
Kız	5 (25,0)	12 (66,7)	
Ek hastalık*	n (%)	n (%)	
Yok	4 (20,0)	3 (16,7)	0,563*
Psikiyatrik hastalık	4 (20,0)	7 (38,9)	0,200*
Hematolojik hastalık	3 (15,0)	4 (22,2)	0,437*
Dermatolojik hastalık	1 (5,0)	2 (11,1)	0,459*
Solunum sistemi hastalıkları	7 (35,0)	8 (44,4)	0,552*
Gastrointestinal sistem hastalıkları	2 (10,0)	2 (11,1)	0,656*
Nörolojik hastalıklar	2 (10,0)	3 (16,7)	0,448*
Romatolojik hastalıklar	-	3 (16,7)	-
Diğer (Allerjik,kardiyolojik, endokrinolojik)	3 (15,0)	6 (33,3)	0,173*
Akut yan etki	n (%)	n (%)	
Yok	18 (90,0)	14 (77,8)	0,161**
Var	2 (10,0)	5 (22,2)	
Akut yan etki türleri *	n (%)	n (%)	
Genital ödem	1 (5,0)	3 (16,7)	0,263**
Tedavi uygulanan bölgede kızarıklık	-	2 (11,1)	-
Tedavi uygulanan bölgede selülit	1 (5,0)	-	-

*İndependet simple t test; **Ki-kare testi

*** FSCIG: Kolaylaştırılmış subkutan immüinglo

5. TARTIŞMA

Antikor eksikliği bulunan PİY'li hastalar için temel tedavi yöntemi IGRT'dir ve genellikle yaşam boyu devam eder. Yeni Ig preparatları ile birlikte IGRT rejimleri, mevcut tedavi seçenekleri ile hastanın koşullarına ve tedavi ihtiyaçlarına uygun şekilde uyarlanabilmektedir (Wasserman ve ark. 2022). Özellikle son dönemde ülkemizde mevcut olan fSCIG tedavisi, hastaneye başvuruyu azaltarak sosyal işlevselliğin artmasına ve tedavinin ebeveyn çalışma programları, okul ve iş günlerine uygun şekilde bireyselleştirilmesine olanak sağlar (Epland ve ark. 2022). Önceki çalışmalar, PİY'li hastaların daha az sıklıkta infüzyonu, daha kısa uygulama sürelerini, daha az iğne batmasını ve tedavinin evde kendi kendine uygulanması seçeneğini tercih ettiklerini göstermektedir. Ayrıca, hastalar ve bakım verenleri alternatif tedavi yöntemlerine kıyasla fSCIG'yi daha fazla tercih ettiklerini belirtmişlerdir (Borte ve ark. 2023). Ancak literatürde tek merkezde yürütülen ve pediatrik yaş grubunu içeren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Yalçın Güngören ve arkadaşları (2024) tarafından ülkemizde yapılan 22 çocuk hastayı içeren bir çalışmada beş ayrı merkezin verileri değerlendirilmiştir. Polonyada yapılan bir başka çalışmada ise dört merkezde takip edilen 28 hasta değerlendirilmiştir (Mach-Tomalska ve ark. 2024). Çalışmamızın literatürdeki pek çok çalışmanın aksine tek merkezlidir ve diğer çalışmalara oranla daha fazla hasta içermektedir. Çalışmamızın tek merkezli olması, tedavinin aynı koşullarda uygulanması nedeniyle daha standart bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 38 hastanın, yaş ortalamasının $18,50 \pm 4,87$ (min-max: 10-26) yıl olup, %55,3'ü erkek, %44,7'si ise kız hastalardan oluşmaktaydı. Wasserman ve arkadaşlarının (2022), IVIG, SCIG ve fSCIG tedavilerini kıyasladıkları 30 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların %56,7'sinin erkek, %43,3'ünün ise kız olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, hastaların %70'inin 16 yaş ve üzeri olduğu belirtilmiştir. Türkiyede fSCIG tedavisiyle ilgili yapılan 29 hastanın dahil edildiği çalışmada %48'inin kadın, %52'sinin erkek olduğu görülmüş ve tüm katılımcılar için ortalama yaş'ın 15 (min-max: 2-40.9) olduğu bildirilmiştir (Yalcin Gungoren ve ark. 2024). Almanya'da pediatrik yaş grubuyla yapılan bir diğer çalışmada ise yaş ortalamasının 11,1 yıl olduğu, hastaların %53,3'ünün erkek, %46,7'sinin ise kız olduğu belirtilmiştir (Baumann ve ark. 2022). Çalışmamızdaki yaş ve cinsiyet dağılımı, literatürdeki diğer benzer çalışmalarla benzerdir.

Hastalarımızın tanı dağılımına bakıldığında, %60'ında antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlik, %15,8'inde sendromik özellikler gösteren kombine immün

yetmezlik, %10,5’inde immün disregülasyonla seyreden immün yetmezlik, %7,9’unda kombine immün yetmezlik, %2,6’sında otoinflamatuar hastalık, %2,6’sında tanımlanmamış immün yetmezlik olduğu belirlenmiştir. En büyük tanı grubunu oluşturan, antikor eksikliği olan hastaların %82,6’sının CVID tanısı aldığı görülmektedir. 2024 yılında yapılan bir çalışmada, fSCIG tedavisi başlanan hastaların %65’inin antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlik, %21’inin sendromik özellikler gösteren kombine immün yetmezlik, %7’sinin kombine immün yetmezlik, %7’sinin ise immün disregülasyonla seyreden immün yetmezlik tanılarıyla takip edildiği bildirilmiştir (Yalçın Güngören ve ark. 2024). Benzer şekilde, Borte ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan ve 156 hastanın dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada, hastaların %80,1’inin CVID tanısı ile takip edildiği rapor edilmiştir. Çalışmamızda literatürlerdeki çalışmalara benzer şekilde hastaların büyük çoğunluğunun antikor eksikliği nedeniyle takip edilen hastalar olduğu ve bunlar arasında CVID hastalarının yüksek oranda bulunduğu gözlemlenmektedir.

PİY’li hastalarda, uygun dozda ve sıklıkta yapılan IGRT komorbiditelerin ilerlemesini ve gelişimini geciktirebilir. Bu nedenle hastaların ek hastalık ve komorbidite açısından değerlendirilmesi önemlidir. PİY’de pulmoner komplikasyonlar sık görülür ve prognozu önemli ölçüde etkiler (Rodriguez ve ark. 2021). Tomalska ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %85,7’sinde en az bir komorbid hastalık tespit edilmiştir. Bu çalışmada, en sık görülen komorbiditeler solunumsal, torasik ve mediastinal bozukluklar olarak saptanmıştır. Bizim hastalarımız ek hastalıklar ve komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde, Tomalska ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, hastaların %81,6’sında ek hastalık ve komorbidite görüldü. Bunlar arasında en yüksek oranda solunum sistemi hastalıkları izlendi (%39,5). Bu hastalıklar arasında en yüksek oranda görülen %46,6 oranı ile bronşektaziydi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı daha önce IVIG tedavisi almıştı. %39,5’i IVIG tedavisinden, %60,5 ‘i kSCIG tedavisinden fSCIG tedavisine geçiş yaptı. IVIG tedavisine başlangıç yaşı (tanı yaşı) ortancası 10,5 yıldır. Baumann ve arkadaşlarının (2022) 30 hastayla yaptığı çalışmada tanı yaşı 7.2 olup, hastaların %76,6’sı fSCIG tedavisi öncesi IGRT tedavisi almıştı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların ortalama tanı yaşı 8.03 ($\pm$ 4.77) idi. Hastaların %76’sı IVIG tedavisinden %20’si SCIG tedavisinden fSCIG tedavisine geçiş yapmıştı (Yalcin Gungoren ve ark. 2024). Hastalarımızın fSCIG tedavisi başlama yaşı ortancası 15 yıldır. Baumann ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında yaş ortalaması 11.1 $\pm$ 4.9 yıl olup, 42

hastayla yapılan başka bir çalışmada ise fSCIG tedavisi başlama yaşı 11.5 yıldır (Čižnár ve ark. 2024)

Çalışmamızda, hastaların IVIG, kSCIG ve fSCIG tedavi özellikleri karşılaştırıldığında, tedavi doz aralıkları sırasıyla IVIG için 21 gün, kSCIG için 10 gün ve fSCIG için 28 gündü. Dört haftalık tedavi dozları ortancaları ise IVIG için 0,53 g/kg, kSCIG için 0,50 g/kg ve fSCIG için 0,47 g/kg olarak saptandı. Wasserman ve arkadaşlarının (2022) IVIG, SCIG ve fSCIG tedavilerini karşılaştırdığı çalışmada, dört haftalık süreçte tedavi dozları sırasıyla 0,55 g/kg, 0,75 g/kg ve 0,62 g/kg olarak belirlenmiş olup, aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemişti. Başka bir çalışmada ise IVIG, SCIG ve fSCIG tedavi doz aralıkları sırasıyla 30, 7 ve 28 gün olarak belirlenmişti ve dört haftalık tedavi dozları 0,50 g/kg, 0,51 g/kg ve 0,53 g/kg olarak bulunmuştu. Bu dozlar arasında da anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Yalçın Güngören ve ark. 2024). Çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde, fSCIG tedavisi ile kSCIG tedavisi karşılaştırıldığında hastalara uygulanan aylık enjeksiyon sayısının anlamlı oranda azaldığı gözlemlenmiştir. Tedavi dozları açısından değerlendirildiğinde, fSCIG’de görülen doz azalmasının IVIG’de üç haftada verilen dozun fSCIG’de dört haftada bir uygulanmasından kaynaklandığı düşünüldü.

İmmün yetmezlik tedavisinde, serum IgG düzeylerinin 600-800 mg/dl arasında tutulması hedeflenir ve 800 mg/dl’nin üzerinde IgG düzeyinin ciddi bakteriyel hastalıkların önlenmesinde etkin olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, hastalarımızın Ig tedavisi öncesi bazal IgG düzeyi ortalamasını 464,0 mg/dl olarak tespit ettik, IVIG tedavisi sürecinde ölçülen ortalama IgG değeri 905,60 mg/dl, kSCIG tedavisi sürecindeki ortalama IgG değeri ise 1001,60 mg/dl’ydi. fSCIG tedavisinin başlangıcında, bazal IgG düzeyinin 895,50 mg/dl olduğu ve kademeli doz artırma döneminde IgG seviyelerinin stabil seyrettiği gözlemlendi. fSCIG tedavisinin ilk yılında IgG ortalamasının 952,83 mg/dl olduğu olduğu saptandı. Çalışmamızda, tüm tedavi dönemlerinde hedeflenen IgG seviyelerine ulaşıldığı görüldü. Borte ve arkadaşlarının (2023) çok merkezli çalışmasında, çalışmaya dahil edilen hastaların bazal ortalama IgG seviyeleri 830 ± 250 mg/dl iken, fSCIG tedavisi sürecinde tüm yaş gruplarında IgG düzeylerinin 690 ile 1040 mg/dl arasında ve stabil olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 2021 yılında hipogamaglobulinemili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, IVIG tedavisinden fSCIG tedavisine geçiş yapılan altı hastanın başlangıç IgG düzeyi 910 ± 390 mg/dL olup, fSCIG tedavisi sonrasında ölçülen IgG seviyeleri 1050 ± 220 mg/dl ile benzer bulunmuştur (Hustad ve ark. 2021). Benzer şekilde, çalışmamızda IVIG tedavisinden fSCIG tedavisine geçiş yapılan 15 hastada IgG seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise fSCIG

tedavisinin başlangıcında IgG ortalaması 988 mg/dl olarak belirlenmiş, tedavinin 2-4. ayında 1060 mg/dl, 5-8. ayında 1118 mg/dl ve 9-12. ayında 1085 mg/dl olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada da IVIG, SCIG ve fSCIG tedavi yöntemleri arasında IgG seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (Yalcin Gungoren ve ark. 2024). Çalışmamızın sonuçları, daha önceki literatürle uyumlu olarak, farklı IGRT yöntemlerinin benzer IgG düzeyleri sağladığını ve tedavi değişikliklerinin IgG düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir.

PIY'li hastalarda Ig tedavisinin temel amacı enfeksiyon sıklığını en aza indirmektir bu nedenle tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde geçirilen enfeksiyon sıklığı önemli bir parametredir. Bizim hastalarımız hastane yatışı gerektiren ciddi enfeksiyon sıklığı (sayı/yıl) açısından değerlendirildiğinde, IVIG tedavisi döneminde ortalama değer 0,53, kSCIG tedavisi döneminde 0,21, fSCIG tedavisi döneminde ise 0,6 olarak hesaplandı ve dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. IVIG ve SCIG tedavisi dönemlerinde en sık hastaneye yatış nedeni pnömoniyken, fSCIG döneminde pnömoni nedeniyle hastaneye yatış oranı anlamlı şekilde azalmıştı. fSCIG döneminde görülen yatışlardan birisi, fSCIG tedavisiyle ilişkili selülit nedeniyle olmuştu. Üst solunum yolu enfeksiyonu (farenjit, tonsilit, sinüzit.otit) nedeniyle yıllık ayaktan antibiyotik tedavisi sıklığı (sayı/yıl) ortalması; IVIG alırken 1,22, kSCIG alırken 1,20, fSCIG alırken ise 0,68 olarak belirlendi. Hastaların yıllık ayaktan antibiyotik kullanım sıklığı fSCIG tedavisi alırken IVIG ve kSCIG tedavisi dönemine göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Polonyada pediatrik hasta grubuyla yapılan bir çalışmada fSCIG tedavisi sırasında hastane yatışı gerektirecek ciddi bakteriyel enfeksiyon izlenmemiş ve ciddi olmayan enfeksiyon sıklığı yılda 1.88 olarak tespit edilmiş ve bu oranla literatür incelemesi yapılarak fSCIG tedavisinin enfeksiyonları önlemede etkin olduğu sonucuna varılmıştı (Mach-Tomalska ve ark. 2024). Wasserman ve arkadaşlarının (2016) 24 hastayla yaptığı bir çalışmada ise fSCIG tedavisi sırasında tüm enfeksiyonların sıklığı 3.02 sayı/yıl olarak tespit edilmiş, bu enfeksiyonlar içinde yatış gerektiren iki pnömoni vakası rapor edilmişti. Bizim çalışmamıza benzer şekilde IVIG, SCIG ve fSCIG tedavi dönemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise tüm enfeksiyonların sıklığı (sayı/yıl) IVIG döneminde 4,17 SCIG döneminde 3,68 ve fSCIG döneminde 2,42 olarak belirlenmiş ve enfeksiyon sıklığı açısından üç tedavi dönemi arasında fark bulunmamıştı (Wasserman ve ark. 2022). Ellerbroek ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında ise fSCIG tedavisi sırasında enfeksiyon sıklığı 1,3 sayı/yıl olarak tespit edilmişti. Yine 2024 yılında yapılan bir çalışmada IVIG, SCIG, fSCIG tedavisi dönemlerinde sepsis, menenjit, akut bakteriyel pnömoni, otit, sinüzit ve gastroenterit gibi ağır enfeksiyonların sıklığında fark gözlenmemişti. Ancak, akut üst solunum yolu enfeksiyonları gibi minör enfeksiyonların sıklığı

fSCIG tedavisi döneminde anlamlı şekilde azalmıştı. Bu durumun serum Ig seviyelerindeki dalgalanmanın azalması ve daha stabil Ig seviyeleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştü (Yalcin Gungoren ve ark. 2024). Bizim çalışmamızda da fSCIG tedavisi döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarında anlamlı azalma görüldü. Bu durum daha stabil Ig seviyeleriyle ilişkilendirilebilir ancak bilindiği üzere ülkemizde Covid-19 pandemisi nedeniyle Mart 2020’de başlayan tam kapanma sonraki süreçlerde aralıklı kapanma, sokağa çıkma yasağı gibi pandemi önlemleri uygulanmıştır. Pandemi dönemi hastalarımızın fSCIG tedavisi döneminin bir kısmına denk gelmiştir. Bizim çalışmamızda fSCIG tedavi döneminde üst solunum yolu enfeksiyon oranının düşük saptanmasının izolasyon önlemleriyle ilişkili olabileceği kanaatindeyiz. Bununla birlikte, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamız da göstermektedir ki enfeksiyonların önlenmesinde fSCIG tedavisi, IVIG ve SCIG tedavileriyle benzer oranda etkindir.

fSCIG tedavisi sonrasında en sık görülen yan etkiler, lokal reaksiyonlardır. Sistemik yan etkiler ise nadiren ortaya çıkar (Wasserman ve ark. 2012). Borte ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında, bir hastada sistemik yan etki şiddetli baş ağrısı şeklinde tespit edilmiştir. Hustad ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada hiçbir hastada ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. İnfüzyondan bir gün sonra, hastaların %6’sında yorgunluk, %4’ünde kendini iyi hissetmeme şikayetleri rapor edilmiştir. Enjeksiyon bölgesinde, kızarıklık (%89), basınç hissi (%30), kaşıntı (%22), lokal yanma hissi (%13), ağrı (%11) ve enjekte edilen ilacın genital bölge ile kasıklarda batma hissi oluşturmaması (%9) en sık görülen lokal yan etkiler arasında yer almıştır. Başka bir çalışmada ise 38 hastanın %76,3’ünde yan etki bildirilmiştir. Bunların %60,5’i lokal yan etkiler olup, hepsi enjeksiyon bölgesiyle ilişkilidir. En sık görülen sistemik yan etki baş ağrısı iken, halsizlik ve gastrointestinal sistem bulguları da rapor edilmiştir (Wasserman 2020). Paassen ve arkadaşlarının (2020) yetişkinlerle yaptığı çalışmada ise %10 sistemik ve %40 lokal yan etki gözlemlenmiştir. Bildirilen lokal yan etkiler infüzyon bölgesinde döküntü, kızarıklık, ağrı ve karında şişkinlik hissiyken, sistemik yan etkiler bir gece uykusuzluk ve halsizlik şikayetleriyle sınırlıdır. Bizim hastalarımızın takibi sırasında bildirilmiş sistemik yan etkiye rastlanmadı. Bir hastadan, fSCIG tedavisi aldıktan yaklaşık yedi saat sonra vücut sıcaklığının yükseldiği öğrenildi. Ancak ölçülmüş vücut sıcaklığı değeri ve hastane başvurusu mevcut değildi ve ilaç kullanmamıştı. Hastaların %15,8’inde lokal yan etki görüldü. İki hastada tedavi uygulanan bölgede kızarıklık tespit edildi. Bir hastada tedavi uygulanan bölgede selülit gelişti. Kızarıklık şikayeti uygulama sonrasında kısa sürede kayboldu ve sonraki uygulamalarda tekrar etmedi. Selülit gelişmesinin ailenin hijyen kurallarına tam uymaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastalarımızda gelişen lokal yan etkiler arasında, %42,9 (n=4) oranla en sık görülen genital ödem dikkat çekiciydi. Kızlarda labium majus, labium minus ve klitoriste, erkeklerde skrotumda gelişen ödem 24 saat içinde kendiliğinden geriledi. Bir hasta enjeksiyon uygulamasını daha alt bölgeden yaptığını ifade etmişti. Diğer hastalar ise enjeksiyon uygulama yeri açısından bir değişiklik belirtmemişti. Bu hastada enjeksiyon daha üst bölgeden yapıldığında genital ödem tekrar etmedi. Üç hastada, bölge başına infüzyon hacminin azaltılması ve infüzyon hızının yavaşlatılması sonrasında genital ödem tekrar etmedi. Bir hastanın genital ödem nedeniyle fSCIG tedavisi sonlandırıldı. Genital ödem fSCIG preparatı prospektüsünde yaygın olmayan yan etkiler arasında gösterilmiştir (Hyqvia 10 g/100 ml sc, 2025). Hustad ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada lokal yan etkiler arasında ilaç uygulamasından sonra genital bölgede ve kasıklarda batma hissi rapor edilmiş ancak ödemden bahsedilmemiştir. Akut genital ödem açısından literatür incelemesi yapıldığında, periton diyalizi yapılan hastalarda, diyalizat sızıntısının belirtisi olarak gelişen akut genital ödemin, peritoneal yırtıklar, diyaliz kateteri etrafındaki sızıntılar, travma ve aşırı sıvı yüklenmesi gibi nedenlerle ortaya çıktığı bildirilmektedir (Jorge ve Haggerty 2015). Bizim hastalarımızda gelişen genital ödemin, periton diyalizi yapılan hastalara benzer bir mekanizmayla, tek bölgeden uygulama sonucunda aşırı sıvı yüklenmesinden kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Kendi klinik uygulamamızda, hastalarımızda yan etki geliştiği sırada bölge başına fSCIG uygulama hacmi ortancası 275,00 ml'ydı. Sonraki tedavilerde bölge başına infüzyon hacmi 200 ml'yi geçmeyecek şekilde sınırlandırıldı ve genital ödem şikayeti tekrar etmedi. Çalışmamızda fSCIG tedavisi sırasında lokal yan etki görülen ve görülmeyen hastaların, yaş ortancaları, cinsiyet dağılımları, vücut ağırlıkları, ek hastalıkları ve komorbiditeleri benzerlik göstermekteydi.

Hastalarımızın (n=38) fSCIG tedavisi dönemi takip süresi ortancası 26,50 aydı ve hastalarımızın tamamı idame tedavi dönemine geçti. İdame döneminin çeşitli zamanlarında, hastaların %47,4'ünün (n=18) tedavisi sonlandırıldı veya hasta düzensiz hastane başvurusu nedeniyle takipten çıktı. Tedavisi sonlandırılan veya takipten çıkan hastaların tedavi süresi ortancası 12 ay, tedaviye devam eden hastaların (n=20) ise tedavi süresi ortancası 35 ay olarak tespit edildi. fSCIG tedavisi kesme nedenleri, tedaviye uyumsuzluk (%27,7; n=5), ebeveynlerin tedavi etkinliğini düşük bulması (%22,2; n=4), yan etki (genital ödem) (%5,6; n=1) ve diğer nedenlerdi (enjektomat kullanımında zorlanma, JİA atak sayısında artış, eksitus) (%16,7; n=3). Beş hasta (%27,7) düzensiz hastane başvurusu nedeniyle takipten çıkmıştı. Literatürdeki benzer çalışmalarla kıyaslandığında, hastalarımızın fSCIG tedavisi takip süresi ve tedaviyi

sonlandırma oranı yüksek bulundu. Örneğin Hustad ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada ortalama takip süresi 18 aydı. Hastaların %24'ü tedaviyi bırakmıştı ve tedaviyi bırakan hastaların ortalama takip süresi 109 gün olarak kaydedilmişti. Wasserman ve arkadaşlarının (2020) 38 hastayla yaptığı çalışmada hastaların %92.1'i (n=35) idame tedavi dönemine geçmiş ve idame döneminde 12 hasta tedaviyi bırakmıştı. Tomalska ve arkadaşlarının (2024) pediatrik yaş grubuyla yaptığı çalışmada, ortalama takip süresi 15.1 aydı. Hastaların, %89.3'ü (n=25) fSCIG tedavisine devam etmiş, %7.1'i (n=2) yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmış ve bir hasta 18 yaşına geldiği için yaş sınırı nedeniyle takipten çıkartılmıştı. Angelotti ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, ortalama takip süresi 39 aydı, hastaların %97'si tedaviye devam etmişti. Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta raporlanmamıştı. Bir hasta infüzyon sonrası subkutan dokuda şişkinlik hissi nedeniyle tedaviye devam etmemişti. 29 hastayla yapılan bir çalışmada 4 hastanın fSCIG tedavisi kesilmişti. İki hastanın tedavisinin kesilme nedeni baş ağrısı, bulantı, kronik yorgunluk gibi sistemik yan etkiler, iki hastanın tedavi kesilme nedeni ise enjektomat/pompa kullanımında zorlanmaydı (Yalcin Gungoren ve ark. 2024). Çalışmamızda tedavisi sonlandırılan hastalarımızın tedaviyi bırakma nedenleri incelendiğinde, hastalarımızın çoğunluğunun tedavi uyumsuzluğu nedeniyle fSCIG tedavisini bıraktığı görülmektedir. Ebeveynlerinin tedavi etkinliğini düşük bulması nedeniyle diğer replasman tedavilerine geçiş yapan hastaların; IVIG, kSCIG ve fSCIG tedavi dönemlerinde, ölçülen serum IgG düzeyi ortalamaları ve enfeksiyon sıklıkları karşılaştırılmış, anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu durum tedaviyi bırakma nedeninin etkinlik ilişkili olmadığını, hastaların ve ebeveynlerinin pompa uygulama zorluğu nedeniyle tedaviyi bırakma kararı verdiğini düşündürmektedir. Tedaviye uyumsuzluk nedeniyle fSCIG tedavisi sonlandırılan hastalarda IVIG tedavisine geçilmiştir. Bir hastada fSCIG tedavisi sonrası JİA semptomlarında artma nedeniyle fSCIG tedavisi sonlandırılmıştır. Ancak tedavi sonlandırıldıktan sonra semptomlarda azalma olmamıştır. Bu nedenle semptom sayısında artış Ig tedavisine bağlı yan etki olarak kabul edilmemiştir. Yalnızca bir hastamızın tedavisi yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. Çalışmamızda her ne kadar tedaviye uyum problemi yaşayan hasta grubu çoğunlukta olsa da, tedavi bırakılma oranınının yüksek olması tedavinin sürekliliği için hasta seçiminin daha dikkatli yapılması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, PİY'li hastaların tedavisinde farklı IGRT yöntemlerinin kullanılması, hastaların ihtiyaç ve tercihlerine göre tedavinin bireyselleştirilmesine olanak tanımaktadır. Çalışmamız, fSCIG tedavisinin serum IgG seviyelerinin korunmasında ve enfeksiyonların önlenmesinde, IVIG ve kSCIG tedavileriyle benzer etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Ayrıca, hastalarımızda fSCIG tedavisi sırasında sistemik yan etki gözlenmemiş, gelişen lokal reaksiyonlar ise sonraki infüzyonlarda tekrar etmemiştir. fSCIG tedavisi, yalnızca bir hastada yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. Bu bulgular, fSCIG tedavisinin güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini desteklemektedir. Tüm veriler değerlendirildiğinde, uzun aralıklarla ve az enjeksiyon sayısı ile subkutan tedavi imkanı sunan fSCIG tedavisinin, özellikle uzun dönem tedavi gerektiren PİY'li hastalar için etkili bir IGRT seçeneği olduğu görülmektedir.



6. SONUÇLAR

1- Çalışmaya kasım 2020- ocak 2023 tarihleri arasında fSCIG tedavisine geçilen PİY'li 38 hasta dahil edildi. fSCIG tedavisi öncesinde hastaların %60,5'i IVIG+kSCIG, %39,5'i yalnızca IVIG tedavisi almıştı.

2- Tanı grupları incelendiğinde, %60 oranda antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlik saptandı. Bu hastaların %82,6'sının CVID tanısı aldığı görüldü.

3- Hastaların %81,6'sında ek hastalık ve komorbiditeye rastlandı. En yüksek oranda solunum sistemiyle ilgili hastalıklar mevcuttu (%39,5; n=15). Bunların %46,6'sının bronşektazi olduğu belirlendi.

4- Hastaların dört haftalık tedavi dozları ortancası IVIG alırken 0,53, kSCIG alırken 0,50, fSCIG tedavisi sırasında ise 0,47 olarak saptandı. Her üç grubun tedavi dozları benzer bulundu. Tedavi sürecinde bakılan IgG ortalamasının IVIG tedavisi döneminde 905,60 mg/dL, kSCIG tedavisi döneminde 1001,60 mg/dL ve fSCIG tedavisi döneminde 952,83 mg/dL olduğu saptandı. IgG ortalamasının tedavi dönemlerine göre farklı olmadığı belirlendi. fSCIG tedavisinin uzun aralıklarla, benzer tedavi dozlarıyla uygulanmasının, IgG seviyeleri üzerinde diğer tedavi yöntemlerine benzer IgG düzeyi sağladığı görüldü.

5- Hastaların hastaneye yatış, tedavi türlerine göre karşılaştırıldığında, hastaneye yatış oranlarının IVIG alırken %39,5, kSCIG alırken %39,5 ve fSCIG alırken %13,2 olduğu belirlendi. Tedaviler arasında hastaneye yatış oranları açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

6- Yıllık ayaktan antibiyotik tedavisi sıklığı tedavi türlerine göre karşılaştırıldığında IVIG tedavisi alırken ortanca 1,22, kSCIG tedavisi alırken 1,20, fSCIG tedavisi alırken ise 0,68 olarak saptandı. Hastaların yıllık ayaktan antibiyotik kullanım sıklığının fSCIG tedavisi alırken IVIG ve kSCIG tedavisi dönemine göre anlamlı oranda düşük olduğu belirlendi.

7- Hastalarda fSCIG tedavisi sırasında sistemik yan etkiye rastlanmadı. Lokal yan etkilerin arasında %42,9 ile genital ödem en yüksek orana sahipti. Onu %28,6 tedavi uygulanan bölgede kızarıklık, %14,3 tedavi uygulanan bölgede selülit, Bir hasta dışında tekrarlayan infüzyonlarda yan etki görülmedi. Maksimum infüzyon hacminin ve hızının kişiye özel olarak ayarlanmasının yan etki oranlarını azaltmada etkili olduğu görüldü.

8- Hastalarımızın tamamı idame tedavi dönemine geçti. Hastaların %47,4'ünün İdame döneminin çeşitli zamanlarında tedavisi sonlandırıldı Hastaların tamamının fSCIG tedavisi dönemi takip süresi ortancası 26,5 ay. Tedavisi sonlandırılan hastaların tedavi süresi ortancası 12 ay, tedaviye devam eden hastaların ise tedavi süresi ortancası 35 ay olarak tespit edildi. Yan etki nedeniyle bir hastanın tedavisi sonlandırıldı.



7. KAYNAKLAR

- Akalu YT, Bogunovic D. Inborn errors of immunity: an expanding universe of disease and genetic architecture. *Nat Rev Genet.* 2024; 25(3): 184-95.
- Al-Herz W, Aldhekri H, Barbouche MR, Rezaei N. Consanguinity and primary immunodeficiencies. *Hum Hered.* 2014; 77(1-4): 138-43.
- Allen JA, Gelinas DF, Freimer M, Runken MC, Wolfe GI. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? *J neurol sci.* 2020; 408: 116497.
- Angelotti F, Capecchi R, Giannini D, Mazzarella O, Rocchi V, Migliorini P. Long-term efficacy, safety, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin (Ig) (fSCIG; HyQvia((®))) in immunodeficiency diseases: real-life data from a monocentric experience. *Clin Exp Med.* 2020; 20(3): 387-92.
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. (2024, Nisan). Subcutaneous immunoglobulin (SCIG) therapy frequently asked questions: April 2024 update. https://www.allergy.org.au/images/pc/ASCIA_PC_PID-IEI_SCIG_General_Information_FAQ_2024.pdf
- Baumann U, Fasshauer M, Pausch C, Wittkowski H, Hermann C, Pittrow D, et al. Facilitated subcutaneous immunoglobulin use in pediatric patients with primary or secondary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy.* 2022; 14(2): 135-43.
- Bojtor AE, Sárdy M, Maródi L. Cutaneous manifestations in primary immunodeficiency diseases. *Orv Hetil.* 2018; 159(23): 937-47.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(5): 1186-205.e1-78.
- Borte M, Hanitsch LG, Mahlaoui N, Fasshauer M, Huscher D, Speletas M, et al. Facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in patients with immunodeficiencies: the FIGARO study. *J Clin Immunol.* 2023; 43(6): 1259-71.
- Buckley S, Kliegman R, Stanton B. (2020) *Nelson textbook of Pediatrics* / [edited by] Robert M. Kliegman, Joseph W. St Geme, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson ; editor emeritus Richard E. Behrman, Edition 21. edn; Philadelphia, PA: Elsevier Inc.
- Burton J, Murphy E, Riley P. Primary immunodeficiency disease: a model for case management of chronic diseases. *Prof Case Manag.* 2010; 15(1): 5-10, 2-4; quiz 5-6.
- Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Trans Apher Sci.* 2017; 56(1): 45-9.
- Chavoshzadeh Z, Hashemitari A, Darougar S. Neurological manifestations of primary immunodeficiencies. *Iran J Child Neurol.* 2018; 12(3): 7-23.

- Chellapandian D, Chitty-Lopez M, Leiding JW. Precision therapy for the treatment of primary immunodysregulatory diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020; 40(3): 511-26.
- Čižnár P, Roderick M, Schneiderova H, Jesenak M, Krivan G, Brodzski N, et al. fSCIG 10% in pediatric primary immunodeficiency diseases: a European post-authorization safety study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024; 20(1): 47.
- Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014; 34(1): 10-22.
- Danieli MG, Verga JU, Mezzanotte C, Terrenato I, Svegliati S, Bilo MB, et al. Replacement and immunomodulatory activities of 20% subcutaneous immunoglobulin treatment: a single-center retrospective study in autoimmune myositis and CVID patients. *Front Immunol*. 2021; 12: 805705.
- Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40(6): 465-9.
- Ellerbroek PM, Hanitsch LG, Witte T, Lougaris V, Hagen PM, Paassen P, et al. Long-term safety of hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10%: a European post-authorization study. *Immunotherapy*. 2024; 16(10): 679-91.
- Epland K, Suez D, Paris K. A clinician's guide for administration of high-concentration and facilitated subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022; 18(1): 87.
- European Society for Immunodeficiencies. (2022 Feb 02). Clinical working party 10 warning signs of PID – general. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/10-Warning-Signs-of-PID-General>
- Fasshauer M, Borte M, Bitzenhofer M, Paush C, Pittrow D, Park M, et al. Real-world use, safety, and patient experience of 20% subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency diseases. *Adv Ther*. 2023; 40(12): 5168-87.
- Fischer A, Neven B. Gene therapy for SCID, now up to 3! *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151(5): 1255-6.
- Fox TA, Booth C. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Br J Haematol*. 2021; 193(6): 1044-59.
- Freeman CM, Squire JD, Joshi AY. Immunoglobulin treatment for B-cell immunodeficiencies. *J Immunol Methods*. 2022; 509: 113336.
- Gonzalez JM, Ballow M, Fairchild A, Runken MC. Primary immune deficiency: patients' preferences for replacement immunoglobulin therapy. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 827305.
- Gul Y, Kapakli H, Guner SN, Alan HB, Hazar E, Keles S, et al. Long-term experience of subcutaneous immunoglobulin therapy in pediatric primary immunodeficient patients with low and normal body weight. *J Clin Immunol*. 2022; 42(1): 64-71.

- Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol*. 2018; 9: 1299.
- Gupta A. Primary immunodeficiency disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr*. 2019; 86(10): 873-4.
- Heropolitańska-Pliszka E, Pac M, Pietrucha B, Machura E, Puckas-Bochenek A, Chrobak E, et al. Subcutaneous immunoglobulin 20% (Ig20Gly) treatment regimens in pediatric patients with primary immunodeficiencies - real-world data from the IG TATRY study. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023; 19(10): 1281-91.
- Hustad NB, Degerud HM, Hjelmerud I, Fraz MSA, Nordøy I, Trøseid M, et al. Real-world experiences with facilitated subcutaneous immunoglobulin substitution in patients with hypogammaglobulinemia, using a three-step ramp-up schedule. *Front Immunol*. 2021; 12: 670547.
- Hyqvia 10 g / 100 ml SC. (2025). Kullanma talimatı. <https://www.takeda.com/tr-tr/ilacilar/hyqvia>
- Ibis IBP, Erdur B, Erdem SB, Karaman S, Gulez N, Genel F. Adverse reactions and influencing factors in children with primary immunodeficiencies receiving intravenous immunoglobulin replacement. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48(6): 738-44.
- İnan Mİ, Kartal Ö. General approach and clinical management for adults with primary immunodeficiency diseases. *Türkiye Klinikleri Immunology Allergy-Special Topics*. 2024; 17(1): 1-9.
- Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179(2): 146-60.
- Jolles S, Sleasman JW. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra, the first 20% SCIG preparation: a practical approach. *Adv Ther*. 2011; 28(7): 521-33.
- Jorge J, Haggerty SP. Acute genital edema during peritoneal dialysis: A review for surgeons. *Am Surg*. 2015; 81(11): 1187-94.
- Justiz-Vaillant AA, Williams-Persad AF, Arozarena-Fundora R, Gopaul D, Soodeen S, Asin Milan O, et al. Chronic granulomatous disease (CGD): Commonly associated pathogens, diagnosis and treatment. *Microorganisms*. 2023; 11(9): 2233
- Justiz Vaillant AA, Qurie A (2025) Immunodeficiency. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Kaplan MY, Ozen S, Akcal O, Gulez N, Genel F. Autoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48(6): 701-10.
- Keles S. (2022 Feb 05). Çocuklarda PİY düşündürecek belirtiler nelerdir? KİD. http://klinikimmunolojidernegi.org.tr/hstblg_piy_cocuklarda.html

- Kılıç Gültekin, SŞ, Keleş, S. (2023). Multidisipliner yaklaşımlarla immünoglobulin tedavisi rehberi. www.aid.org.tr
- Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics*. 2012; 6: 277-87.
- Kohn LA, Kohn DB. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Front Immunol*. 2021; 12: 648951.
- Lechanska-Helman J, Sobocinska A, Jerzynska J, Stelmach I. The influence of hospital-based intravenous immunoglobulin and home-based self-administrated subcutaneous immunoglobulin therapy in young children with primary immunodeficiency diseases on their parents' / caregivers' satisfaction. *Pediatr Int*. 2020; 62(3): 316-8.
- Mach-Tomalska M, Pituch-Noworolska A, Bień E, Malanowska M, Machura E, Pukas-Bochenek A, et al. Facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment patterns in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy*. 2024; 16(6): 391-403.
- Maeder W, Lieby P, Sebald A, Spycher M, Pedrussio R, Bolli R. Local tolerance and stability up to 24 months of a new 20% proline-stabilized polyclonal immunoglobulin for subcutaneous administration. *Biologicals*. 2011; 39(1): 43-9.
- Mahmood I, Li Z. Immunoglobulin therapies for primary immunodeficiency diseases (part 1): understanding the pharmacokinetics. *Immunotherapy*. 2024; 16(13): 879-94.
- Miars LK, Tran M, Duff K. Practical considerations for self-administration of subcutaneous immunoglobulin G utilizing recombinant human hyaluronidase, an advanced method of subcutaneous administration: A nurse's perspective. *J Infus Nurs*. 2016; 39(6): 359-68.
- Milota T, Bloomfield M, Kralickova P, Jilek D, Novak V, Litzman J, et al. Czech hizentra noninterventional study with rapid push: efficacy, safety, tolerability, and convenience of therapy with 20% subcutaneous immunoglobulin. *Clin Ther*. 2019; 41(11): 2231-8.
- Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. *Am J Manag Care*. 2019; 25(6 Suppl): S98-S104.
- Paassen PV, Pittrow D, Scheidegger C, Klotsche J, Ellerbroek PM. Use of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin in elderly patients. *Immunotherapy*. 2020; 12(2): 131-9.
- Paris K, Wall LA. The treatment of primary immune deficiencies: Lessons learned and future opportunities. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023; 65(1): 19-30.
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001; 357(9270): 1777-89.
- Perez EE, Hébert J, Ellis AK, Alpan O, Lumry WR, Shapiro R, et al. Efficacy, safety and tolerability of a new 10% intravenous immunoglobulin for the treatment of primary immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2021; 12: 707463.

- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinm IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(3s): S1-s46.
- Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Hum. Immunol*. 2025.
- Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019; 287(1): 241-52.
- Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35(4): 599-623.
- Rezaei N, Bonilla FA, Seppänen M, De Vries E, Bousfiha AA, Puck J, et al. Introduction on primary immunodeficiency diseases. *Primary immunodeficiency diseases: Definition, diagnosis, and management*. 2017: 1-81.
- Rodriguez JA, Bang TJ, Restrepo CS, Green DB, Browne LP, Vargas D. Imaging features of primary immunodeficiency disorders. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021; 3(2): e200418.
- Rosenbach K, Park M, Sanchirico M, Nwose O, Paris K. Real-world evidence of tolerability of 20% subcutaneous immunoglobulin treatment. *J Clin Immunol*. 2023; 43(5): 912-20.
- Rubinstein A, Bridges TA, Wedner HJ, McNeil D, Wasserman RL, Tachdjian R, et al. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% in patients with primary immunodeficiency diseases: Interim analysis of adverse events in a global post-authorization safety study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(2): AB117.
- Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol*. 2019; 10: 586.
- Secord E, Hartog NL. Review of treatment for adenosine deaminase deficiency (ADA) severe combined immunodeficiency (SCID). *Ther Clin Risk Manag*. 2022; 18: 939-44.
- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. 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(6): 1763-70.
- Spandorfer PR, Mace SE, Okada PJ, Simon HK, Allen CH, Spiro DM, et al. A randomized clinical trial of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous versus intravenous rehydration in mild to moderately dehydrated children in the emergency department. *Clin Ther*. 2012; 34(11): 2232-45.
- Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev*. 2013; 27(3): 171-8.

- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol*. 2000; 20(6): 477-85.
- Sullivan KE, Stiehm ER (2020) Stiehm's immune deficiencies: inborn errors of immunity: Academic Press.
- Szaflarska A, Lenart M, Rutkowska-Zapała M, Siedlar M. Clinical and experimental treatment of primary humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2024; 216(2): 120-31.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, 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(7): 1473-507.
- Tavakol M, Jamee M, Azizi G, Sadri H, Bagheri Y, Zaki-Dizaji M, et al. Diagnostic approach to the patients with suspected primary immunodeficiency. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020; 20(2): 157-71.
- Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Methods Mol Biol*. 2014; 1184: 3-12.
- Torgerson TR. Overview of routes of IgG administration. *J Clin Immunol*. 2013; 33: 87-9.
- Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(6): 1089-100.
- Wasserman RL. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin infusion in primary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy*. 2017; 9(12): 1035-50.
- Wasserman RL. Clinical practice experience with hyQvia in adults using alternative dosing regimens and pediatric patients: A retrospective study. *Adv Ther*. 2020; 37(4): 1536-49.
- Wasserman RL, Gupta S, Stein M, Rabbat CJ, Engl W, Leibl H, et al. Infection rates and tolerability of three different immunoglobulin administration modalities in patients with primary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy*. 2022; 14(4): 215-24.
- Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Puck J, Gupta S, Doralt J, et al. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy*. 2016; 8(10): 1175-86.
- Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(4): 951-7.e11.
- Wiesik-Szewczyk E, Słodacki D, Paczek L, Jahnz-Różyk K. Facilitated subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in clinical practice: A two center, long-term retrospective observation in adults with primary immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2020; 11: 981.
- Wilson BE, Freeman CM. Immunoglobulin therapy for immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2024; 45(5): 364-70.

Yalcin Gungoren E, Yorgun Altunbas M, Dikici U, Meric Z, Eser Simsek I, Kiykim A, et al. Insights into patient experiences with facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy in primary immune deficiency: A prospective observational cohort. J Clin Immunol. 2024; 44(8): 169.

