



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HUMORAL İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA
AKCİĞER BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zuhal KARALI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HUMORAL İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA
AKCİĞER BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zuhal KARALI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. S. Şebnem KILIÇ

BURSA-2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	20
Tartışma ve Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	47
Ekler.....	57
Teşekkür.....	58
Özgeçmiş.....	59

ÖZET

Humoral immün yetmezlikler, primer immün yetmezliklerin %50-60'ını oluşturur. Klinik olarak tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olarak, akciğer harabiyetine yol açabilmektedir. Bu hastalıkta tanı ve tedavinin erken dönemde yapılması, özellikle akciğer hasarının gelişimi ve ilerlemesini engeller.

Çalışmamızın amacı humoral immün yetmezlikli hastalarımızın arşiv kayıtlarından geçirilen sinopulmoner enfeksiyonların sıklığı ve bunların sonucunda akciğerlerde meydana gelen parankimal, plevral ve mediastinal patolojik değişiklikleri, görüntüleme yöntemleri ile saptamak, aynı zamanda akciğer fonksiyonel kapasitelerini solunum fonksiyon testleri ile değerlendirmektir.

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmunoloji polikliniğinden humoral immün yetmezlik tanısı ile takip edilen bazı hastaların arşiv kayıtlarından demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme bulguları ve solunum fonksiyon testleri verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamıza toplam 56 humoral immün yetmezlikli hasta alındı. Çalışma grubumuz; Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY)'li 25 hasta, X'e bağlı agamaglobulinemi'li (XLA) 3 hasta, Hiper immünglobulin M sendrom'lu 5 hasta, immünglobulin G alt grup eksikliği tanılı 19, selektif IgA eksikliği tanılı 4 hastadan oluşmaktaydı.

Hastalardan 54'ünün akciğer HRCT bulguları değerlendirildi. Akciğer tomografilerinde en sık görülen patoloji %27.7 ile (15/54) atelektazi olup bunu %25.9 (14/54) oranıyla bronşektazi izlemektedir. Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde bronşektazi en sık (%57.5) alt loblarda görüldü. Özellikle YDİY'li hastalarımızın çoğunun HRCT'lerinde patoloji saptandı.

Hastaların 48'ine (%85.7) solunum fonksiyon testi yapıldı ve 20'sinin (%41.7) solunum fonksiyon testinin normal olmadığı saptandı. En sık görülen bozukluk orta obstrüktif ve orta restriktif patern birlikteliği idi.

YDİY'li 4, Hiper IgM tanılı 2 hastanın akciğer tomografilerinde bronşektazi, "tree in bud", buzlu cam görünümü gibi patolojik bulgular olmasına rağmen SFT'leri normal saptandı. Benzer şekilde SFT'de, YDİY'li 3 hastada restriktif, Hiper IgM tanılı 1 hastada restriktif ve obstrüktif patern birlikteliği varken, akciğer tomografileri normal saptandı. Çalışmamızda solunum fonksiyon testi (SFT) ile radyolojik bulguların her zaman tutarlı olmadığı görüldü.

Sonuç olarak; humoral immün yetmezliği olan hastaların akciğer bulgularının değerlendirilmesi ve buna yönelik tedavi planlanması prognoz açısından son derece önemlidir. İmmün yetmezlikli hastalarda, solunum sistemi ile ilgili semptom olmaksızın belli aralıklarla yapılan HRCT ve SFT, sessiz seyreden patolojik bulguları ortaya koyan ve tedaviyi yönlendirebilen önemli testlerdir. Bu nedenle bu hastalarda akciğer bulgularının değerlendirilmesinde klinik bulgular olmasa da mutlaka belirli aralıklarla akciğerler görüntülenmeli ve eş zamanlı olarak SFT yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Humoral immün yetmezlik, Akciğer HRCT, solunum fonksiyon testi, alerji.

SUMMARY

Pulmonary Evaluation of Humoral Immunodeficiencies.

Humoral immunodeficiencies with antibody production defects constitute 50-60% of all primary immunodeficiencies. Inclinically, they cause to recurrent upper and lower respiratory infections and subsequent structural lung damage immediate diagnosis and treatment prevents development and progression of lung damage.

Our objective is to analyze clinical records of our humoral immunodeficiency patients and describe frequency of sinopulmonary infections and consequences such as paranchymal, pleural, mediastinal pathological changes. At the same time, we aimed to evaluate functional capacity of lungs by pulmonary function tests.

We retrospectively assessed demographic, clinical, laboratory, radiological findings and pulmonary function tests of humoral immunodeficiency patients who are followed in Pediatric Immunology Outpatient Clinics in Uludag University Faculty of Medicine.

The study comprised 56 patients; 25 with common variable immunodeficiency (CVİD), 3 with X linked agammaglobulinemia, 5 with Hyper Immunglobulin M (IgM) syndrome, 19 with Immunoglobulin subgroup deficiencies and 4 with selective Immunglobulin A deficiency.

Among the 54 patients who were analyzed with high resolution computed tomography (HRCT), the leading finding was atelectasis (27.7%-15/54), followed by bronchiectasis (25.9%-14/54). Bronchiectasis mostly affected the lower lobes (57.5%) in whole patient group. Particularly, most of the common variable immunodeficiency patients had some pathologies in their high resolution computed tomography.

Fourty-eight patients (85.7%) were evaluated by pulmonary function tests (PFT) in which twenty of them (41.7%) had abnormal results. The most frequent finding was moderate obstructive with moderate restrictive pattern.

Four patients with COVID and two patients with Hyper IgM syndrome had bronchiectasis, tree in bud and ground-glass opacities in HRCT while they had normal pulmonary function tests. Similarly, three patients with COVID had restrictive, one patient with Hyper IgM syndrome had moderate restrictive with moderate obstructive pattern findings in pulmonary function tests whereas they had normal HRCT. Pulmonary function tests were not consistent with radiological findings in all cases.

In conclusion, evaluation of pulmonary findings and planning of the treatment according to these findings is very important in patients with humoral immunodeficiency. Serially taken HRCT's and PFT's, even if the absence of symptoms, tools which may reveal silent pathological findings and thus may guide the treatment approaches. Consequently, serial pulmonary imaging studies and PFT's should be considered for the evaluations of pulmonary findings in patients with humoral immune deficiency, even in the absence of clinical findings.

Key words: Humoral immunodeficiency, Lung high resolution computed tomography, pulmonary function tests, allergy.

GİRİŞ

Primer immün yetmezlik hastalıkları, kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde ortaya çıkan bozukluklar ile karakterize hastalıklardır. Primer immün yetmezliklerin %54.8'ini humoral immün sistem, %9'unu T hücre, %12.5'ini fagositer sistem ve %2'sini kompleman sistem bozuklukları oluşturmaktadır (1).

Bruton'un (2) 1952'de doğumsal agammaglobulinemili hastayı tanımlamıştır. O dönemden bu yana 200 kadar primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmış olup, bunlardan yaklaşık 100 den fazlasında altta yatan moleküler bozukluk belirlenebilmiştir (3). Laboratuvar yöntemlerinin gelişmesiyle her sene yeni sendromlar eklenmektedir (4). Primer immün yetmezliklerin patogeneğinde genetik bozukluklar olabildiği gibi kromozom anomalileri, ilaçlar, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği ve enfeksiyonlar rol oynayabilir (5).

Humoral immün yetmezliklerde ana problem antikor yapım eksikliği ya da yapım bozukluğudur. Antikorlar konak savunmasının en etkili unsurlarından biridir. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmaya bağlanan antikorlar, opsanizasyonu arttırarak makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin fagositozunu kolaylaştırmaktadır (6). Etkilenen bireyler piyojenik ajanlardan özellikle *H.Influenzae*, *S.Pneumonia*, *Staphlococci aureus* etkenli enfeksiyonlar geçirmektedir. Tekrarlayan pnömoni, otitis media, sinüzit, sepsis en sık görülen klinik bulgulardandır. T hücre fonksiyonları normal olan bu hastalarda viral enfeksiyonlar daha az görülür (7-10).

Primer immün yetmezlikler akciğerde oldukça geniş spektrumlu patolojilere neden olur. Pulmoner komplikasyon olarak tekrarlayan pnömoni, bronşit, kronik atelektazi, ampiyem, interstisyel pulmoner fibrozis, pulmoner arterial hipertansiyon, kor pulmonare, hiler lenfadenopati, bronşektazi, lenfoid interstisyel pnömoni, pulmoner abse, lenforetiküler maligniteler ve bronşiolitis obliterans görülür (11-18).

Bu çalışmada amaçlanan humoral immün yetmezlikli hastalarımızın dosya kayıtlarından geçirilen sinopulmoner enfeksiyonların sıklığı ve bunların sonucunda akciğerlerde meydana gelen parankimal, plevral ve mediastinal patolojik değişiklikleri, posteroanterior akciğer grafisi ve akciğer tomografisi ile saptamak, aynı zamanda akciğer fonksiyonel kapasitelerini solunum fonksiyon testleri ile değerlendirmektir.

Antikor yapım defekti en sık görülen immün yetmezlik grubudur. Bu hastalık grubu tüm immunglobulinlerin düşük olduğu agamaglobulinemi gibi ağır hastalık tablolarını içerebildiği gibi daha hafif klinik seyirli normal immunglobulin seviyelerine sahip ancak spesifik antikor eksikliği olan hastaları da içerebilmektedir (6-10).

Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler aşağıda belirtilmiştir.

Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler;

A- Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)

B- Spesifik antikor eksikliği

C- Agamaglobulinemi

- X'e bağlı

- Otozomal resesif

D- Hiper IgM sendromları

- Activation-Induced Cytidine Deaminase defektinin olduğu tip

(HIGM2)

- Urasil DNA Glycosylase (UNG) defektinin olduğu tip

E- Selektif IgA eksikliği

F- IgG alt grubu eksikliği

G- Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi

A– Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY)

YDİY, sıklığı 1:10000 olarak bildirilen hipogamaglobulinemi ve antikor yapımında bozukluğu ile karakterize, genetik orjini tam olarak bilinmeyen bir immün yetmezliktir. Serum immünglobulinleri oldukça düşük olan bu hastaların B hücre sayıları genellikle normaldir. T hücre sayıları normal olup fonksiyon bozuklukları hastaların %60'ında mevcuttur (18-20). Yapılan birçok çalışma YDİY'li hastaların immunolojik bozukluğunun B hücresi ile sınırlı olmadığını; T hücreleri ve monosit-makrofajların da bu hastalıkta rol üstlendiğini, muhtemelen antijen sunumunda ve B hücre yardımında bir bozukluk olduğunu göstermiştir. YDİY'li hastaları B hücreleri in vitro uygun şartlarda uyarıldığında, normal immünglobulin üretmeleri, bu hastaların B hücrelerinde intrinsik olarak bir defekt olmadığını düşündürür (21). Aydınlatılmış defektler aşağıda özetlenmiştir.

B hücre defektleri: B hücrelerinin sayısı çoğu YDİY' li de normal olmasına rağmen bir kısım hastada azalmıştır (22). Bu durumun saptandığı erkek YDİY'li hastalar atipik X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) ile karışabilmektedir. Bu nedenle hastalar Btk gen mutasyonu yönünden incelenmelidir (23). B hücre farklılaşmasında rol oynayan yardımcı reseptörler olan CD27 ve CD134 ligandın ekspresyonunda defektler vardır (24). Son yapılan çalışmalarda bellek B hücrelerinin sayısında ve aktivasyonunda azalmalar ve ayrıca dönüşüme uğramış ('switch') bellek B hücrelerin ciddi eksikliği gösterilmiştir (25, 26).

T hücre defektleri: Bazı YDİY'li hastalarda T hücre defektleri de saptanmıştır. Hastaların bir kısmında (%25-30) CD8+ lenfositlerde artışa ikincil tersine dönmüş CD4+/CD8+ oranına rastlanır (27, 28). Antijen spesifik T hücrelerinin eksikliği önemli bir bulgudur (29).

İmmünglobülinlerin sınıf dönüşüm (Switching) defektleri: YDİY 'li bazı hastalarda L-Selektin, atraktin gibi adezyonda rol oynayan hücre yüzeyi moleküllerinin ekspresyonu azalmıştır. Aktive CD4+ lenfositlerce eksprese edilen CD40 ligandının B hücre proliferasyonu, farklılaşması ve izotip dönüşümünde önemli görevleri vardır. YDİY 'lilerin önemli bir kısmında

CD40L mRNA'sı ve fonksiyonel CD49L protein ekspresyonu anlamlı derecede azalmıştır. Bu da yetersiz sinyal iletimini ya da bozulmuş aktivasyonu düşündürmektedir (30-32). YDİY'li hastaların B hücrelerinin anti-CD40 ve IL-4 varlığında in vitro kültürlerinde çoğalma ve IgE sentezlerinin normal olduğu görülmüştür. Bu durum YDİY'lilerin çoğunun B lenfositlerinin normal bir fonksiyona sahip olabileceği hipotezini desteklemektedir (33).

Monosit/makrofaj defektleri: Kanda ve kültür ortamında artan IL-6 konsantrasyonu genelde monosit orijinlidir. Ayrıca daha fazla sayıda lipopolisakkarit ile stimüle edilmiş CD14+ monositler IL-12'yi intrasellüler olarak eksprese ederler. Bu dengesizlik immün cevabı antikor üretiminden uzaklaştırır ve bu da YDİY'deki T hücrelerinin antijen spesifik bellek hücreleri oluşturamamasını açıklayabilir. Monosit aktivasyonu kronik inflamasyon ve granülomatöz reaksiyonlarda rol oynar (34-36).

Genetik anormallikler: YDİY olasılıkla birçok gen defektinden kaynaklanmaktadır. Bu subgrubun çoğunluğunun sporadik ancak %10'unda ailesel bir geçiş görülmüştür (37, 38).

Şu anda YDİY'li hastalarda birçok monojenik gen defektinin varlığı gösterilmiştir (39, 40). Bu moleküler patolojiler aşağıda sıralanmıştır.

1- Aktive T hücrelerinin indüklenabilir co-stimülatörü (ICOS) defekti (41, 42).

2- Transmembran aktivatörü ve Ca-modülatörü ve siklofilin ligand (TACI) defekti (43, 44).

3- Tümör nekrozis faktör reseptör ailesinde olan B-hücre aktive edici faktörü veya reseptörünün (BAFF), (BAFF-R) eksikliği (45).

4- CD19 bozukluğu (46).

Bir çalışmada 32 YDİY'li hastanın dördünde (%12.5) uyarılabilir ko-stimülatörün (ICOS) eksikliği tarif edilmiştir. ICOS aktive T hücreleri tarafından eksprese edilir. Eksikliğinde izotip değişimi ve hafıza B hücre oluşumu negatif yönde etkilenir (47). BAFF-R gen defekti ilk kez, tekrarlayan pnömoni, oral moniliazis ve hipogammaglobulinemi ile başvuran bir hastada tesbit edilmiştir (42). Daha sonra 53 YDİY'li hastada taramalarda çeşitli gen polimorfizmleri bulundu (48). Yine otozomal resesif geçiş gösteren YDİY'li 9

aileden bir hastada, sporadik geçişli 44 hastanın 2'sinde (%4.5) TAC1 (C104R) mutasyonu tespit edilmiştir. Salzer ve ark. (43) 162 YDİY'li olgunun 13'ünde (%8) homozigot TAC1 (5144X ve C104R) mutasyonlarını tanımlamışlardır.

CD19 eksikliği: CD19 proteini, olgun B lenfositlerinin yüzeyinde CD21, CD81 ve CD225 ile birlikte bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks ise B hücre reseptörü ile birlikte görev yapmakta ve antijenik uyarı sonrası sinyal iletiminden sorumludur (49). Bu genetik bozukuluğa sahip olan Türk vakaların yanında Kolombiya'dan 33, 35 ve 49 yaşlarında ikisi kız biri erkek 3 kardeş olguda daha CD19 gen defektine bağlı immün yetmezlik tanımlanmıştır (50). Japonya'dan 8 yaşındaki bir erkek olguda da CD19 gen defektine bağlı hipogammaglobulinemi tablosu bildirilmiştir (51).

YDİY Kliniği: Her iki cinsi eşit tutan YDİY görülme yaşı daha fazla ikinci ve üçüncü dekatta olmakla beraber 1-5 yaş arası erken pik yaptığı da saptanmıştır. Serum IgG düzeyi, yaş grubu ortalamasının 2SD altında seyrederek. Hastaların çoğunlukla serum IgA, yarısında ise serum IgM düzeyi düşük bulunmaktadır. İzohemaglutininler saptanamaz, protein ve polisakkarit yapıdaki aşılara karşı antikor yanıtı oldukça düşüktür (52). Klinik bulgularda ön planda tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, lenfoid hiperplazi, granülomatöz hastalık ve malignitelerdir (18). Solunum yolu enfeksiyonlarının etiyojisinde *Haemophilus İnfluenza*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* sıklıkla yer alır (11, 53). Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında ise en sık rastlanan patojenler *Giardia lamblia* ve *Campylobacter jejeuni*dir (54). Her ne kadar intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisi ağır enfeksiyonların oranını azaltsa da bazı hastalarda İVİG tedavisine rağmen kronik sinopulmoner hastalık gelişebilmektedir (55, 56). Klinik olarak XLA' ya benzeyen bu hastalıkta tekrarlayan pnömoniler sonrasında bronşektaziler görülür (57). YDİY'li hastalarda akut sinopulmoner enfeksiyonlardan sinüzit, akut otitis media, pnömoni en yaygın görülenlerdir. Tanı öncesi hastaların %89'unun en az bir kez kronik sinüzit atağı, %75-%84 oranında en az bir kez pnömoni, %70'inin tekrarlayan otitis media atağı geçirdiği bildirilmiştir (58). YDİY' li hastalarda görülen pnömoniler genellikle

intravenöz antibiyotik tedavisi gerektirir. Pnömoni komplikasyonu olarak sıklıkla bronkospazm, bronşektazik değişiklikler, ampiyem, nadir olarak da akciğer apseleri ve pnömoseller görülür. Bu hastalarda görülen kronik akciğer değişiklikleri obstrüktif, restriktif tip akciğer hastalığı şeklindedir. Astım ve bronşektazi gibi obstrüktif hastalıklar YDİY'li hastaların %50'sinden fazlasında görülür (59). YDİY'li hastalarda bronşektazi prevalansı %33 ile %73 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (60, 61). Astım insidansı ise bu hastalarda %9 ile %15 oranında rapor edilmiştir (59, 62, 63). Astım bu hastalarda daha çok intrensek astım (IgE aracısız) şeklinde olup inflamasyona ikincildir. YDİY'li hastalarda ürtiker gibi atopik hastalıklar da görülür (64). Daha önce yapılan bir çalışmada 32 YDİY'li hastanın %40'nın solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanmıştır (65). YDİY'li hastalarda restriktif patern tek başına görüldüğü gibi obstrüktif hastalıkların progresyonu sonucu da gelişebilmektedir (59). YDİY'li hastalarda görülen diğer bir komplikasyon lenfoid interstisyel pnömonidir. İlk kez 1973 yılında Liebow ve Carrington (66) YDİY ile Lenfositik interstisyel pnömoni birlikteliğini göstermişlerdir.

YDİY'de granülom insidansı %5.4 ile %10 arasında belirtilmiştir (67, 68). Başka bir çalışmada ise %22 gibi yüksek insidans belirtilmiştir (69). YDİY'li bazı hastalarda granümatöz oluşumlar ile lenfoproliferatif hava yolu değişiklikleri (lenfositik interstisyel pnömoni, foliküler bronşiolit, lenfoid hiperplazi) birlikte bildirilmiştir. Bu durum Granümatöz-Lenfositik İnterstisyel Akciğer Hastalığı (GLILD) olarak isimlendirilmiştir (70). Akciğerlerde, karaciğerde, dalakta ve konjonktivada sarkoid benzeri granümatöz oluşumlar saptanabilir (67). YDİY'li hastalarda malignensi riski artmıştır. Çoğunluğu YDİY olan 377 hipogamaglobulinemili hastada yapılan bir çalışmada malign lenfoma için risk 23 kat, gastrik kanser için 50 kat artmış bulunmuştur (69). Bir başka bir çalışmada ise 98 YDİY'li hastanın 13 yıllık izlemi boyunca lenfoma riskinin 100 kat arttığı gösterilmiştir (70).

Tedavi

İmmünglobülin replasmanı: Üç-dört haftada bir 400 mg/kg dozda verilen İVİG infüzyonu ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir. YDİY'li

hastalarda enfeksiyon sıklığının azaltılabilmesi için serum IgG düzeylerinin 500 mg/dl üzerinde tutulması tavsiye edilmektedir (71). Kronik akciğer hastalığı olan hastalar 600-800 mg/kg/ay İVİG tedavisine ihtiyaç duyarlar (72). Bazı durumlarda hastalar düzenli ve yeterli immunglobulin tedavisi almalarına rağmen akciğer hasarı sessizce ilerler (61).

Antibiyotikler: Kronik enfeksiyonlarda uzun süreli antibiyotik tedavisi verilmesi uygundur (24). Bronşektazinin varlığında fizik tedavi de uygulanmalıdır.

Diğer tedaviler: YDİY'de otoimmün hastalıkların en sık görülenleri, otoimmün hemolitik anemi ve idiopatik trombositopenik purpuradır (24). YDİY'de immünsupresif tedaviden kaçınılmalıdır, ancak kısa dönem steroid tedavisi iyi tolere edilebilmektedir. Akciğerlerin lenfoid interstisyel infiltrasyonu oldukça ciddi seyredip, steroid tedavisi gerektirebilir. Siklosporin de bu hastalıklarda başarıyla kullanılmıştır (73). Granülomatöz hastalıkta akciğerde skar dokusu oluşup, organ disfonksiyonu ile sonuçlanabilir. Steroid tedavisi bu hastalarda da denenebilir. Hidroksiklorokin ve monoklonal anti-TNF antikoru kullanımı tedavide başvuru olan diğer ajanlardandır (74, 75). Bazı YDİY'li hastaların lenfositlerinin in vitro IL-2 üretiminin belirgin derecede az olması gözlemine dayanarak, seçilmiş bir grup YDİY'li hastaya IL-2 verilmiş ve hücresel immün yanıtta düzelleme saptanmıştır (76, 77, 30). Çok pahalı olan bu tedavi şeklinin standart hale gelmesinden önce daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prognoz: Birçok hastada geç tanı konmasına bağlı olarak kronik sinopulmoner enfeksiyonlara ikincil kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gelişmektedir. YDİY'de ortalama 248 hastalık bir grupta yedi yıllık takip boyunca mortalite %23-%27 olarak hesaplanmıştır. Kadınların ortalama ölüm yaşı (45.5 yaş) erkeklerden (40 yaş) daha ileri olarak bulunmuştur. Ölümün en sık nedeni lenfomadır. İkinci ölüm nedeni kronik pulmoner enfeksiyonlar ve buna bağlı kalp yetmezliğidir (18).

B– X'e Bağlı Geçen Agammaglobulinemi (XLA) (Bruton Hastalığı)

Bruton (2) tarafından 1952 yılında tanımlanmış ilk primer immun yetmezlik hastalığıdır. Hastalığın insidansı 1:100.000-200.000 prevalansı 1:10.000'dir. Bruton hastalığında anormal gen X kromozomunun uzun kolunda Xq22 lokusunda yer almaktadır. Bu hastalarda Bruton tirozin kinaz (Btk) aktivitesi düşük veya yoktur. Bu enzim, B hücrelerinin tüm evrelerindeki farklılaşmasında rol oynar. Btk'yı kodlayan gendeki mutasyon B hücresi reseptör sinyal iletimini bozar ve B lenfositin gelişmesinde duraklamaya neden olur (78). Btk geninde 400'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların %30'u sporadiktir (79-81).

Annenen transplasental olarak çocuğa geçen IgG nedeniyle doğumda yenidoğanın IgG düzeyi normaldir. IgG 3-4 haftada bir katabolize edilerek yarılanı, bu nedenle enfeksiyonlara eğilim 4-12 ayda başlar (79, 82, 83). Bu antikor titrelerinin düşmesi ile birlikte özellikle solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere diğer enfeksiyonlarda artış görülür. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar sık olup çoğunlukla bronşektazi ile sonuçlanır. Bronşektazi en sık görülen klinik komplikasyondur (84). Etkilenen çocukların % 20 sinde bulgular geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasına bağlı olarak 3 ile 5 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden bu çocuklar da tanı konulmadan önce kalıcı akciğer hasarı geliştirebilmektedir (19). XLA'lı çocuklarda tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına bağlı olarak bronşektazi, bronş duvar kalınlaşması ve atelektazi sık görünür. Bronşektaziler genellikle alt ve orta loblarda olup üst loblarda görülme sıklığı daha azdır (84). Kronik konjoktivit, giardiazis, malabsorbsiyon, persistan enteroviral enfeksiyonlara bağlı kronik meningoensefalit daha az sıklıkla karşılaşılan hastalıklardır (85).

Fizik muayenede tonsiller, adenoidler ve lenf bezleri hipoplastiktir veya gelişmemiştir. Diğer fizik bulgular spesifik enfeksiyonlara sekonderdir. Kronik otit, sinüzit, mastoidit veya bronşektazi en sık görülen klinik bulgulardır. Büyüme geriliği ve çomak parmak oldukça sık görülür (79, 82, 83).

XLA'da serum immunglobulinlerinin tümü azalmıştır. IgG 100 mg/dl'nin altındadır. Nadiren bazı hastalarda IgG 200-300 mg/dl olabilir. IgA, IgM ve IgE'nin serum düzeyleri çok azalmıştır, bazen ölçülemez. Antikor titreleri (izohemaglutininler, antistreptolizin) çok düşük veya ölçülemeyecek düzeydedir. Daha önce yapılan aşılarla da antikor yanıtı (difteri, tetanoz, boğmaca, H. influenza gibi) oluşmamıştır. Birçok XLA'lı hastada B-lenfositlerin sayısı %2'nin altındadır. Maternal IgG'nin var olduğu, IgA ve IgM'nin fizyolojik olarak düşük bulunduğu yenidoğan döneminde düşük B hücre saptanması tanıyı koydurur (79, 86-88). T lenfosit sayısı ve işlevi normaldir. Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testlerinin (PPD, candida) sonuçları da normaldir. Tanı ESID ve PAGID kriterlerine göre konur (86).

Kesin tanı kriterleri; erkek hasta, CD19+ lenfositlerin %2'nin altında olması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı gerekir;

BTK geninde mutasyon, nötrofil ya da monositlerin Northern blot analizinde BTK mRNA'nın yokluğu; monositlerde BTK proteinin yokluğu; anne tarafından kuzen, dayı ya da erkek yeğenlerden birinin %2'den az CD19+ lenfositlere sahip olması şeklindedir.

Tedavide İVİG infüzyonu düzenli bir şekilde uygulanmalıdır. Farklı dozlar uygulanarak elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; 400 mg/kg'ın üzerinde her 3 haftada bir intravenöz immünglobulin (İVİG) verildiğinde serum IgG düzeyi 500 mg/dl üzerinde tutulabilmektedir. Bu şekilde enfeksiyonlar ve hastane yatış ihtiyacı azalmaktadır (79).

C– Hiper IgM Sendromu

Serum IgG, IgA ve IgE düzeyleri düşük iken, normal veya yüksek IgM ile seyreden immun yetmezliktir (89). X'e bağlı ve otozomal resesif geçiş gösteren formları vardır (90).

X'e bağlı genetik defektler;

- CD40 ligand geni mutasyonları (CD40L, CD154)
- Ektodermal displazi ile ilişkili nükleer faktör k β mutasyonu

Otozomal resesif Hiper IgM sendromuna neden olan mutasyonlar;

- Aktivasyon ile indüklenen sitidin deaminaz (AİD) eksikliği
- CD40 gen mutasyonları
- Urasil DNA Glycosylase (UNG) defekti

X'e Bağlı Tip 1 Hiper IgM Sendromu, CD40 Ligand Eksikliği

Düşük IgG ve IgA düzeyleri ile birlikte normal veya artmış IgM, azalmış antikor yanıtı ve T hücre yanıtında baskılanma ile karakterizedir. B lenfositlerdeki CD40 reseptörüne bağlanarak IgM den IgG ve IgA ya geçişte rol alan T hücre üzerindeki CD40 ligandının mutasyonları nedeniyle ortaya çıkar (91). Hastalık süt çocukluğu döneminde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. Diğer hipogamaglobulinemilerden farklı olarak *pneumocystis jiroveci* pnömonisine yatkınlık gösterir. Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, yaşla sıklığı artan sklerozan kolanjit ve buna bağlı olarak karaciğer hastalıkları görülür. Hastaların % 50 sinden fazlasında persistan yada siklik nötropeni bulunur. Çoğu olgunun tanı anında IgM seviyeleri normal olup yaşla birlikte artma eğilimindedir.

Enfeksiyon sıklığını ve şiddetini azaltmak için 400-500 mg/kg/ay veya 3 haftada bir İVİG tedavisi verilir. Süt çocukluğu döneminde *pneumocystis jiroveci* pnömonisine yatkınlık olduğu için trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) tedavisi profilaktik kullanılmalıdır. Kök hücre nakli de başka bir seçenektir. Uzun dönem prognozu iyi değildir. Sıklıkla erken yaşta ağır enfeksiyonlardan ileri yaşlarda ise karaciğer hastalıklarından kaybedilirler (92).

AİD Eksikliğine Bağlı Otozomal Resesif Hiper IgM Sendromu

Tip 2

İnsan AİD geni 12p13 kromozom lokalizasyonundadır. İmmunglobulin izotip çevriminden sorumlu AİD enzimini kodlar. Erken çocukluk döneminde tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları geçirirler. Nötropeni ve fırsatçı enfeksiyonlar yoktur. Belirgin düşük IgG ve IgA düzeyleri ile birlikte normal veya artmış IgM, normal hücresel immünite ile karakterizedir. Tedavide 400-600 mg/kg 3-4 haftada bir İVİG verilir (93).

CD40 Eksikliğine Bağlı Otozomal Resesif Hiper IgM Sendromu

Tip 3

B hücrelerinde CD40 antijen eksikliği, artmış IgM düzeyleri ile karakterize nadir görülen bir sendromdur. T hücreler normaldir. Erken yaşta *pneumocystis jiroveci* 'ye bağlı interstisyel pnömoni, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları görülür. Tedavide düzeli İVİG verilir.

UNG Defekti

CD40L, CD40 ve AİD defekti bulunmayan 3 hastanın genetik araştırması sırasında UNG'yi etkileyen mutasyonlar saptanmıştır. AİD eksikliği olan hastaların kliniğine benzer şekilde bakteriyel enfeksiyonlarda artış ve lenfoid hiperplazi görülür. Serum IgM seviyesinde artma, IgG ve IgA düzeylerinde azalma mevcuttur. T ve B hücrelerinin sayısı normaldir. Hafıza B hücrelerinin (CD27) sayısı UNG defekti görülen 3 hastanın 2'sinde normal olarak bulunmuştur. UNG yalnızca aktive olmuş CD19 B hücrelerinde yapılır (94).

D– IgA Eksikliği

Ig A eksikliği ortalama 1/333 ile 1/700 insidansla en sık görülen primer immun yetmezliktir (19). Selektif IgA eksikliği (slgA); sekretuar IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 5 mg/dl altında olması ile karakterizedir. Farklı etnik gruplarda prevalansı değişkenlik gösterir. Örneğin Japonya'da 1/18,000; Çin'de 1/4000 sıklıkta görülmektedir (54). Sık tekrarlayan enfeksiyon geçiren IgA eksikliği hastalarda IgG alt gruplarına da bakılmalıdır. IgG alt gruplarından özellikle IgG2 eksikliğinin eşlik ettiği hastalarda enfeksiyon sıklığı ve ciddiyeti daha da belirgindir (95).

IgA eksikliği nedenleri değişkendir. Üç mekanizma tanımlanmıştır (96).

1. İntrinsik B hücre defekti
2. Ig A'nın supressör T hücreleri ile baskılanması
3. Ig A yapımında T hücre yardımının selektif olarak gerçekleşmemesi.

Altıncı kromozomun kısa kolunun 21. segmentinde bulunan genin slgAD eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir (97). Ayrıca slgA eksikliği olan hastalarda, kan ürünleriyle transfüzyon sonrasında anafilaktoid reaksiyonlar gelişebilir. Bu hastalarda salgısal IgA yokluğuna bağlı antijenin fazla miktarda emilimi, antijenle bağlanacak antikör miktarında azalma ve anti IgA antikörlerinin oluşmasına bağlı reaksiyonlar meydana gelir (98). SlgA eksikliğinde serum IgA düzeyi 5 mg/dl'nin altında bulunurken serum IgG, IgM, IgD, ve IgE düzeyleri normal veya artmıştır.

Klinik olarak bazı hastalarda enfeksiyon tablosuna rastlanmazken bazılarında ise alerji, otoimmün hastalıklar, tekrarlayan solunum sistemi ve gastrointestinal enfeksiyonlar mevcuttur. Görüntüleme bulguları en sık bakteriyal pnömonileri göstermektedir. XLA'lı hastalara ters olarak immunglobulin G yapısında antikör yapabilen bu hastalarda bronşektaziler sık görülmez (99). Pnömoni, bronşit, bronşektazi görülen olgularda sıklıkla IgG2 ve IgG4 eksiklikleri de vardır. Hastaların %5'inden az kısmında IgG alt grup eksikliği de vardır (100).

Bazı semptomatik olgularda IgE düzeyi yüksek bulunabilir. Bu IgA eksikliğine karşı oluşan kompensetuar bir yükselmedir. Bu tip olgularda üst solunum yolu enfeksiyonları dışında alerjik veya astmatik şikayetler artmıştır (101). Selektif IgA eksikliğinin atopi ile kuvvetli ilişkisi vardır. IgA eksikliğinde blokan IgA antikörleri olmaması nedeni ile alerjik reaksiyonların artması ve buna bağlı beklenmeyen ağır astım rapor edilmiştir (96, 102-105).

SlgA eksikliği olan hastalarda insüline bağımlı diabetes mellitus, immün trombositopenik purpura (ITP), otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklar normal bireylere göre daha sık görülmektedir (106, 107). Ayrıca bu hastalarda retikulum hücreli sarkom, özofagus ve akciğerde skuamöz hücreli sarkom ve timoma gibi malignitelerin görülme olasılığının yüksekliğine dikkat çekilmiştir. SlgA eksikliği olan hastalar düzenli aralarla izlenmelidir. Çünkü bu hastaların yıllar içinde IgA sentezleyebildikleri bazılarında ise panhipo-gammaglobulinemi gelişebildiği gösterilmiştir (108).

Tedavi semptomatiktir. Profilaktik veya periyodik antibiyotik kullanımı ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir IgG2 eksikliği olanlarda IgA'dan

fakirleştirilmiş İVİG replasmanı enfeksiyonların önlenmesinde yararlıdır (109). Hastaların immünglobulin seviyeleri de ileride gelişebilecek yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) açısından takip edilmelidir.

E– Selektif IgG Alt Grup Eksiklikleri

IgG alt grup düzeyinin yaşa göre olması gereken değer 2 SD altında olması gerekmektedir. Normal düzeyler yaşa ve topluma göre farklılık gösterdiğinden, o toplum için yaşa uygun referans değerler kullanılmalıdır (110). Normal populasyonun %20'sinde bir veya iki IgG alt grubu eksikliği görülmektedir (111). Süt çocuğunda yaş ile IgG1 ve IgG3 seviyeleri hızla artarken, IgG2 ve IgG4 yavaş artış göstererek erişkin seviyesine pubertede ulaşır. Antijen maruziyetini takiben IgG alt gruplarının ortaya çıkışlarının karakteristik bir paterni vardır. Başlangıçtaki IgM yanıtından sonra, öncelikle IgG1 ve IgG3 belirir. Daha sonra sekonder immün yanıt sırasında IgG2 ve IgG4 oluşur. IgG alt grup eksikliği tekrarlayan enfeksiyon ve antikor yanıtında bozukluk ile birlikte ise, klinik olarak önem taşır (92, 112).

IgG1 eksikliği genellikle hipogamaglobulinemi ile birlikte dir. Total IgG'nin %70'ini IgG1 oluşturur.

IgG2 eksikliği IgG4 eksikliğinden sonra en yaygın görülen alt grup eksikliğidir. IgG2 eksikliği çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlarla en sık birlikte olan alt grup eksikliğidir. Semptomatik pek çok hastada sıklıkla *H. influenzae* veya *pnömokok* başta olmak üzere tekrarlayan veya kronik solunum yolu enfeksiyonu vardır. Nadiren menenjit gibi daha ciddi enfeksiyonlar görülür. Polisakkarid antijenlere karşı gelişen antikorların çoğu IgG2 tipinde olduğundan, IgG2 eksikliği bozulmuş polisakkarid yanıtıyla birlikte dir (113). Alerji veya astım da sık görülen problemlerendir.

IgG3 eksikliği az görülür, sıklıkla diğer eksikliklerle birlikte dir. IgG3 tipindeki antikorlar *Morexella catarrhalis*, *streptococcus pyogenes*, viral solunum yolu enfeksiyonlarına yanıtta önemli olabilir.

IgG4 eksikliği en sık görülen alt grup eksikliğidir. IgG4 eksikliği olan Pek çok olgu asemptomatik olmasına rağmen, özellikle tekrarlayan pulmoner enfeksiyonu olan IgG4 eksiklikli olgular da bildirilmiştir.

Birçok viral ve bakteriyel antijene karşı antikor yanıtlarında IgG alt grupları arasında farklılıklar vardır. Pnömonok polisakkaridlerine karşı antikor titreleri en iyi serum IgG2 konsantrasyonu ile uyum gösterir. Diğer taraftan tetanoz antikorları IgG1 tipindedir. IgG alt grup eksikliklerinin moleküler mekanizmaları bilinmemektedir. Fakat DNA, transkripsiyonel defektleri ve mRNA translasyonel defektlerini ayrıca immunglobulin molekülünün posttranslasyonel modifikasyonunu veya post-transkripsiyonel anormallikleri içerir.

IgG alt grup eksikliği genellikle tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu kronik otit, sinüzit veya astım, bronşit, bronşektazi gibi akciğer problemi olan olgularda saptanabilir. Bu hastalar da aynı zamanda hafif solunum yolu semptomları da olabilir yada hiçbir semptom görülmez. Sorumlu bakteriler sıklıkla *pnömokok*, *H. influenza*, *meningokok* ve *grup B streptokok* gibi polisakkarid kapsülü olanlardır.

Bazı hastalar da solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen inatçı astım ataklarıyla başvurular (92, 112). Astımlı çocuklarda, viruslar tarafından oluşturulan üst solunum yolu enfeksiyonları, akut atakların tetikleyici faktörlerindedir. Astımın akut semptomları ile sinüzit hariç bakteriyel solunumsal enfeksiyonlar arasındaki korelasyonu gösteren sınırlı sayıda veri mevcuttur. Astım için viral enfeksiyonların da komplikasyonu olabilen bakteriyel enfeksiyonlar önemli bir risk faktörüdür (114). Solunum yollarında farklı enfeksiyöz ajanlara karşı oluşturulan cevap humoral tiptedir. Farklı immunglobulin alt grupları farklı biyolojik aktiviteler gösterir (115, 116). Bireysel olarak IgG alt grup eksikliklerinde atopik hastalıklar açısından da yüksek sıklık bildirilmektedir (117). Astımlı hastalarda daha önce immunglobulin veya IgG alt grup eksiklikleri daha önce tanımlanmıştır (118-120). Bu olgularda humoral immunité paterni değişkenlik gösterir. Artmış IgG4 seviyeleri selektif IgA eksikliği ya da ilişkili IgG alt grup eksiklikleri bulunabilir (121-124). Hoeger ve ark. (125) değişken derecede ağırlıkta

astmatik hastalığa sahip ve daha önce sistemik steroid tedavisi almayan 200 çocukta IgG alt grup seviyelerini incelediğinde, IgG1 ve IgG4 seviyelerinde kısmi artışla birlikte IgG2 düzeyinde azalma bulmuşlar. Page ve ark. (119) astımlı ve IgG alt grup eksikliği olan olguların İVİG tedavisi ile daha az sinopulmoner enfeksiyon geçirdiğini, astım şiddetinde ve tedavi ihtiyacında azalma olduğunu tespit etmişler.

IgG alt gruplarının saptanması, tekrarlayan enfeksiyonu olan olguların ilk değerlendirilmesinde önerilmemektedir. Çünkü bu tip testleri gerektiren hastalarda fonksiyonel antikor çalışmaları önceliklidir. Alt grupların değerlendirilmesi selektif IgA eksikliği olan hastalarda, saptanabilir immunglobülini olan fakat selektif antikor eksikliği olan hastalarda ve YDİY'in erken döneminde olmasından şüphe edilen hastalarda önerilmektedir

Bir ya da daha fazla alt grup eksikliği olan ve normal antikor yanıtı gösteren asemptomatik bireylere tedavi gerekmez. Çünkü bu hastaların çok az bir yüzdesinde (özellikle G1, G2, G3 eksikliklerinde) YDİY gelişebilir. Bunlar periyodik olarak tekrarlayan ölçümlerle izlenmelidir. Antibiyotik, inhale steroid, bronkodilatör ve obstrüktif lezyonlar için cerrahi uygulamalar gibi alternatif tedavi yöntemleri gerekli olabilir. IgG alt grup eksikliği olup normal antikor yapan ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren bireylere İVİG vermeye gerek yoktur. Tekrarlayan ciddi solunum yolu enfeksiyonu ve alt grup eksikliği olan hastalar İVİG tedavisinden yarar görürler. Uzamış antibiyotik kullanımına yanıtızsızlık, ciddi semptomlar ve persistan radyolojik bulguların varlığı İVİG kullanımını destekler (92, 112).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmunoloji polikliniğinden Mayıs 2000 - Kasım 2009 tarihleri arasında humoral immun yetmezlikle takip edilen, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve/veya kronik solunum sistem yakınmaları olan 56 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.06.2009 tarihinde 2009-11/63 karar no ile onam alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarımızın tanıları; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (8) kriterlerine göre konulmuş olup hasta dağılımları; YDİY'li (Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik) 25 hasta, XLA'lı 3 hasta, Hiper immünglobulin M sendromlu 5 hasta ve immünglobulin G alt grup eksikliği, parsiyel ya da selektif immünglobulin A eksikliği tanılı 23 hasta şeklindeydi.

Arşiv kayıtlarından hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, tanıları, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, akrabalık öyküsü, İVİG alma süreleri, İVİG tedavisinden önce yıllık geçirilen akciğer enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı (otit, tonsillit, sinüzit olarak dağılımları), İVİG tedavisinden sonra yıllık geçirilen akciğer enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı ayrıca geçirdikleri diğer viral ve piyojenik enfeksiyonlar, akciğer enfeksiyonundan dolayı hastanede yatış sayıları, balgam kültür üremeleri, İVİG tedavisi ile birlikte kullanılan destek tedaviler değerlendirildi. İmmun yetmezlik tanılarına eşlik eden ekstrapulmoner hastalık, otoimmün hastalık ve malignite verileri kaydedildi.

Solunum yolu hastalıklarıyla ilişkili bulgular olan; öksürük, dispne, balgam gibi semptomların varlığı sorgulandı.

Hastaların poliklinik kontrollerindeki muayene bulguları kayıtlardan incelendi Özellikle solunum sistem muayenesindeki bulgular, organomegali ve lenfadenopati varlığı araştırıldı.

Hastaların astım, alerjik rinit, alerjik konjonktivit, atopik dermatit öyküsü ve aile öyküleri dosya kayıtlarından incelendi. Hastaların total IgE

sonucu yaş sınırlarına göre değerlendirildi (126). Spesifik IgE sonuçları değerlendirildi.

Hastaların başvuru anındaki immünglobulin ve lenfosit altgrup değerleri (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD16 + CD56 seviyeleri) ile en son immünglobulin düzeyleri değerlendirildi.

Çocuk hastaların ailelerinde sigara içimi, yetişkin hastalarda kendi içiciliği ve evde sigara maruziyeti sorgulandı.

Arşiv kayıtlarından hastalarımızın Akciğer tomografileri ve filmleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümü tarafından yeniden yorumlandı. Değerlendirmeyi yapan doktorlara yalnızca hastaların tanısı hakkında bilgi verildi. Radyolojik tanıda yönlendirme olmaması için hastaların solunum sistemi semptomları (balgam, dispne, öksürük..) ve ayrıntılı klinik bulguları hakkında bilgi verilmedi.

Akciğer tomografi filmlerinin radyolojik özellikleri; spiral tomografi (Somatom plus 4, Siemens, Almanya) ile 4 mm lik kesitler alınarak supin pozisyonda apeksten diafragma kadar intravenöz kontrast madde verilmeden derin inspiryumda çekimler gerçekleştirilmişti. Çocuklar için 80 kVp, 90-100 Ma, yetişkinler için 120 kVp, 150 Ma değerleri kullanılmışti. Ek olarak 1 mm kalınlığında 30 mm intervallerle kemik kernel ile rekonstrüksiyon yapıp HRCT (High resolution komputeze tomografi) kesitleri alınmışti.

CT'ler konsolidasyon, buzlu cam görünümü, retikülasyon (septal ve septal olmayan), bronş duvarında kalınlaşma, amfizem, ampiyem, bül, fibrozis ve bal peteği görünümü, tree in bud (tomurcuklanmış ağaç görünümü), bronşektazi, mozaik perfüzyon, hava hapsi, parankimal ve/ veya peribronşiyal nodül (mikronodül <3 mm, küçük nodül 3-10 mm, büyük nodüller > 10 mm), mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma patolojileri açısından değerlendirildi. Hastaların nodülleri parankimal, peribronşiyal ve yaygın olarak sınıflandırıldı. Akciğer tomografileri 5 lob üzerinden değerlendirildi (sağ üst lob, sağ orta lob, sağ alt lob, sol üst lob, sol alt lob). Yaygın bronşektazi, 3 ve daha fazla lobun bronşektazik oluşumlar içermesi durumunda tanımlandı.

Hastalarımızın ön-arka akciğer filmleri değerlendirildi. Akciğer filmi ve tomografinin birlikte değerlendirilmesinin gerekliliği nedeniyle iki film arasında iki aydan kısa süre olanlar değerlendirmeye alındı. Tüm humoral immün yetmezlikli hastalarımızdan tomografi çekiminden önce yada sonra bu kriterlere uyan 25 hastamız mevcuttu. Akciğer filmleri Uludağ Üniversitesi Radyoloji Bölümü tarafından yeniden yorumlatıldı. Akciğer filmleri konsolidasyon, buzlu cam görünümü, bal peteği görünümü, nodül, bronşektazi, retikülasyon, bronş duvarında kalınlaşma, mediastinal ve/ veya hiler LAP açısından değerlendirildi.

Hastalarımızın akciğer kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan solunum fonksiyon testleri dosya kayıtlarından incelendi. Solunum fonksiyon testi sonuçları Uludağ Üniversitesi Çocuk Alerji bölümü tarafından yorumlandı. Hastalarımızın Solunum Fonksiyon Testleri spirometri (Jeager Master Scope, Almanya) ile yapılmıştı. Spirometri Amerikan Toraks Topluluğu kriterlerine (American Thoracic Society guidelines) göre yapılmıştı. Bronkodilatör kullanılmadan değerler alındı. Hastalarımızda VC (Vital kapasite), FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 (zorlu ekspirasyonda 1. saniye atılan volüm), FEF %25-75 (maksimal ekspirasyon ortası akım hızı) ve FEV1'in FVC'ye yüzde oranı hesaplandı.

Hastalarımızda FEV1 deki düşme değerlerine göre; Hafif obstrüksiyon $FEV1 > \%70$, Orta obstrüksiyon $FEV1 > \%60$, Orta şiddetli $FEV1 < \%60 > \%50$, Şiddetli obstrüksiyon $< \%50 > \%34$ olarak sınıflandırıldı. Hastalarımızda $FEV1/FVC < \%80$ olması halinde obstrüksiyon düşünüldü.

Hastalarımızın solunum fonksiyon testleri restriksiyon açısından da değerlendirildi. VC değerlerine göre, hafif restriksiyon: VC normalin alt limitinden küçük ancak $> \%70$, orta restriksiyon: $VC < \%70 > \%60$, orta şiddetli restriksiyon: $VC < \%60 > \%50$, şiddetli restriksiyon: $VC < \%50 > \%34$ olarak sınıflandırıldı. Tüm parametrelerin değerlerine ve birbiriyle oranlarına bakıldıktan sonra obstrüksiyon ve restriksiyonun şiddeti bu sınıflandırmalara göre yapıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde 'SPSS 13 paket programı' kullanıldı. Değişkenlerin türlerine göre tamamlayıcı istatistikler ve/veya

frekans dağılımı hesaplandı. Kolmogorov Smirrov ve Shapiro Wilk testleri yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ve/veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler için de karşılaştırmalarda Ki-kare ve 'Fisher Ki-Kare' testleri uygulandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 37'si (%66.1) erkek 19'u (%33.9) kız toplam 56 humoral immün yetmezlik tanılı hasta alındı. YDİY 25 (%44.6), IgG alt grup eksikliği 19 (%33.9), Hiper IgM 5 (%8.9), Selektif IgA 4 (%7.1), X'e bağlı agamaglobulinemi tanılı 3 (%5.3) hasta çalışma grubunu oluşturmaktaydı. (Tablo-1).

Tablo-1: Çalışmaya alınan hastaların tanı dağılımı.

Tanı	Hasta sayısı
Yaygın değişken immün yetmezlik	25
Hiper IgM sendromu	5
X'e bağlı agamaglobulinemi	3
Selektif IgA eksikliği	4
IgG alt grup eksiklikleri	10
IgG3 alt grup eksikliği	4
IgG2 alt grup eksikliği	2
IgG3 ve IgG1 alt grup eksikliği	2
IgG3 alt grup eksikliği+ parsiyel IgA	2
eksikliği	1
IgG1 alt grup eksikliği	1
TOPLAM	56

Hastaların yaş ortalaması 14.1 ± 10.6 yıl iken tanı yaşı ortalama 9.6 ± 9.71 yaş idi. Tanılara göre hasta yaşı, tanı yaşı ve hastaneye yatış sayıları ortalamaları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Tanı gruplarına göre hasta yaşı, tanı yaşı, hastane yatış sayısı ve ortalamaları.

	Hasta yaşı (yıl) ort. ± std (min-maks.)	Tanı yaşı (yıl) ort. ± std (min-maks.)	Hastane yatış sayısı ort. ± std (min-maks.)	İVİG[*] tedavi süresi (yıl) ort. ± std (min-maks.)
YDİY (n=25)	18.8±10.6 (6-43)	12.0±11.0 (1-34)	3.8±3.0 (0-13)	6.7±4.6 (0.5-20)
Hiper IgM sendromu (n=5)	25.2±15.6 (14-51)	21.9±13.8 (10-45)	2.8±2.3 (0-6)	3.3±2.4 (0.5-6)
XLA (n=3)	13.0±8.0 (5-21)	5.3±4.0 (3-10)	1.0±1.7 (0-3)	7.6±4.9 (2-11)
Selektif IgA eksikliği (n=4)	6.5±1.7 (4-8)	4.7±1.5 (2.5-6)	0.8±0.9 (0-2)	0.0±0.0 (0-0)
IgG alt grup eksiklikleri (n=19)	7.3±2.7 (4-13)	5.2±1.0 (4-10)	1.1±1.7 (0-6)	0.0±0.0 (0-0)
TOPLAM (n=56)	14.2±10.6 (2-51)	9.7±9.8 (1-45)	2.4±2.7 (0-13)	6.2±4.5 (0.5-20)

*İVİG: İntravenöz immünglobulin.

IgG alt grup eksikliği olan hastaların yaş ve tanı yaşı ortalaması YDİY li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$). IgG alt grup eksikliği olan hastaların hastanede yatış sayısı YDİY' li hastalara göre belirgin olarak azdı ($p<0.05$). YDİY, Hiper IgM, XLA tanılarıyla takip edilen tüm hastalarımız İVİG tedavisi almaktaydı. IgG alt grup ve selektif IgA eksikliği tanılı hastalarımız İVİG almıyordu. Hastaların İVİG alma süreleri Tablo-2'de belirtildi.

Hastaların arşiv incelemesinde tanı öncesi ortalama immünglobulin G, M, A değerleri ile tedavi başladıktan sonraki en son ortalama immünglobulin değerleri karşılaştırıldı. İVİG tedavisi alan hastalarının IgG düzeylerinin istatistiksel ($p<0.05$) ve yüzde değişim olarak anlamlı şekilde arttığı gösterildi (Tablo-3, 4, 5). İVİG tedavisi alan hastalarda IgM ve IgA düzeylerinde ortalama olarak tanı öncesi ve en son değerlerinde anlamlı artma ya da azalma saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-3: YDİY' li hastaların tedavi öncesi ve son eşik (bir önceki İVİG tedavisinden 3 hafta sonra) immünglobulin değerleri.

Yaygın değişken immün yetmezlik (n=25)		Tanı öncesi	İVİG tedavisi altında eşik düzey	P
İmmünglobulin (mg/dl) ort. ± std (min-maks.)	IgG	364.2±130 (143-575)	995±297.7 (447-1750)	< 0.05
	IgM	36.2±28.6 (4-150)	55.8±52.7 (17-232)	> 0.05
	IgA	32.2±27.5 (5-119)	59.6±63.1 (6.3-232)	> 0.05

Tablo-4: Hiper IgM tanılı hastaların tedavi öncesi ve son eşik immünglobulin değerleri.

Hiper IgM (n=5)		Tanı öncesi	İVİG tedavisi altında eşik düzey	P
İmmünglobulin (mg/dl) ort. ± std (min-maks.)	IgG	280±160.2 (146-514)	606±166.5 (320-742)	< 0.05
	IgM	866±805 (181-2200)	936.8±1238.3 (99-3100)	> 0.05
	IgA	18.5±11.3 (6-30)	28.5±19.9 (6-61)	> 0.05

Tablo-5: XLA tanılı hastaların tanı öncesi ve son eşik immünglobulin değerleri.

X'e bağlı agaglobulinemi (n=3)		Tanı öncesi	İVİG tedavisi altında eşik düzey	P
İmmünglobulin (mg/dl) ort. ± std (min-maks.)	IgG	161.6±31.5 (141-198)	571±131 (434-697)	< 0.05
	IgM	16.6±1.9 (14-18.6)	17.3±0.23 (17-17.5)	> 0.05
	IgA	17.6±9.9 (6.1-23.6)	25.2±0.3 (25-25.4)	> 0.05

Hastaların 12'sinde (%21.4) akraba evliliği vardı. Sigara içimi ailelerin 32'sinde (%57.1) vardı.

Hastalarımızın 16'sında (%21.4) astım öyküsü, 17'sinde (%31.4) alerjik rinit, 14'ünde (%25) alerjik konjonktivit, 11'inde (%19.6) atopik egzama saptanırken 12 hastanın ailesinde atopi öyküsü vardı. Hastaların total IgE bulguları değerlendirildiğinde 11 (%19.6) hastada yüksek olduğu tespit edildi. 11 hastanın 2'sinde astım, 3 hastada astım, alerjik rinit ve alerjik konjonktivit öyküsü, 3 hastada alerjik rinit, 1 hastada ise alerjik konjonktivit öyküsü vardı. Total IgE düzeyi yüksek olan 11 hastanın 7'sinde spesifik IgE pozitifliği saptandı. Spesifik IgE pozitif hastaların 2 tanesinin yumurta akına (biri sınıf 4, diğeri sınıf 2), 2 tanesinin akar paneline (her ikisinde sınıf 3), 2 tanesinin çimen paneline (biri sınıf 4 diğeri sınıf 2), 1 tanesinin ise küf mantarına (sınıf 2) karşı pozitifliği mevcuttu. Spesifik IgE pozitif hastaların 3'ünde astım, alerjik rinit ve konjonktivit birlikteliği vardı. 2 hastada yalnızca astım, 1 hastada yalnızca alerjik rinit ve 1 hastada yalnızca alerjik konjonktivit vardı

Tüm hastalarda tanılarına göre astım, alerjik rinit ve konjonktivit görülme sıklıkları ve yüksek serum IgE seviyesi Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Tanılarına göre astım, alerjik rinit, alerjik konjonktivit ve atopik dermatit görülen ve total IgE yüksek olan hasta sayılarının dağılımı.

Tanı	Astım	Alerjik Rinit	Alerjik Konjonktivit	Atopik Dermatit	Yüksek Total IgE
Yaygın değişken immün yetmezlik	6	5	6	6	1
Hiper IgM sendromu	2	2	3	0	0
X'e bağlı agamaglobulinemi	0	0	0	1	0
Selektif IgA eksikliği	2	2	2	1	4
IgG alt grup eksiklikleri					
IgG3 alt grup eksikliği	3	4	2	1	4
IgG2 alt grup eksikliği	1	3	1	1	1
IgG3 ve IgG1 alt grup eksikliği	0	0	0	0	0
IgG3 alt grup eksikliği+ parsiyel IgA eksikliği	1	0	0	0	1
IgG1 alt grup eksikliği	1	1	0	1	0
TOPLAM (hasta sayısı)	16	17	14	11	11

Tüm hastalarımızın sinopulmoner enfeksiyon geçirme sıklığı değerlendirildiğinde İVİG tedavisi öncesi ve sonrası tanılara göre dağılımı Tablo-7'de gösterilmiştir. İVİG tedavisi ile yıllık akciğer enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu sayısında azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). IgG alt grup eksikliği ile takip edilen hastaların yıllık akciğer enfeksiyonu ortalaması 2.2 (0-10) ve üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı ortalama 10.1(1-25), Selektif IgA eksikliği tanılı hastaların ise yıllık akciğer enfeksiyonu ortalaması 1 ve üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sayısı ortalama 12.5 (4-20) olarak saptandı. ÜSYE'lu 56 hastanın 45'i (%80.4) tonsillit, 28'i (%50) otit ve 39'u (%69.5) en az bir kez sinüzit atağı geçirmişti. Bronşit öyküsü ise 56 hastanın 20'sinde (%35.9) mevcuttu.

Antibiyotik profilaksisi 24 (%42.9) (18 hastaya TMP-SMX, 2 hastaya siprofloksasin, 3 hastaya klaritromisin) hastaya verildi. Diğer destek tedavisi olarak 17 hasta çinko tedavisi almakta idi.

Humoral immun yetmezlikli 56 hastanın, 10'unda (%17.9) dispne atağı, 47'sinde (%83.9) kronik öksürük, 33'ünde (%58.9) balgam çıkarma şikayeti tanımlandı. Hastalardan yalnızca 4'ünde pnömoni döneminde alınan balgam örneğinde üreme mevcuttu. İki hastada *H.influenza*, bir hastada *acinetobacter baumannii*, bir hastada ise *candida albicans* üremesi saptandı.

Hastaların son kontroldeki solunum sistemi muayene bulguları olarak 9 hastada solunum seslerinde kabalaşma, 4 hastada ronküs, 3'er hastada ral ve solunum seslerinde azalma, 4 hastada yalnızca bazallerde solunum seslerinde azalma, 1 hastada ise ral ve ronküs birlikte saptandı. Solunum sistemi muayenesinde patoloji saptanan 21 hasta da (%37.5) İVİG tedavisi almaktaydı. Hepatomegali 3 hastada, splenomegali 1 hastada, hepatosplenomegali ise 5 hastada saptandı. Servikal lenfadenopati 22 (%39.4) hastada saptandı.

Hastalarımızdan 27'sinin son iki ayda çekilmiş ön-arka akciğer grafisi mevcuttu. Ön-arka grafileri değerlendirildiğinde, 17 (%62.9) hastanın normal olduğu, 5 hastada konsolidasyon, 3 hastada bronşial kalınlaşma ve 1 hastada sol akciğerde volüm kaybı, 1 hastada ise bronşektazi saptandı.

Tablo-7: İViG tedavisi alan hastaların tanı gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası yıllık geçirilen enfeksiyon sayısı.

	İViG öncesi akciğer enfeksiyonu sayısı/yıl	İViG sonrası akciğer enfeksiyonu sayısı/yıl	P	İViG öncesi ÜSYE sayısı/yıl	İViG sonrası ÜSYE sayısı/yıl	P
YDİY (n= 25) ort. ± std (min-maks.)	5.0±2.9 (1-14)	0.9±0.8 (0-2)	p=0.001	12.2±6.8 (2-30)	2.2±1.9 (0-10)	p=0.001
Hiper IgM (n= 5) ort. ± std (min-maks.)	4.0±3.0 (1-14)	0.8±1.3 (0-3)	p=0.04	10.4±3.2 (1-14)	2.6±1.6 (0-4)	p=0.04
XLA (n= 3) ort. ± std (min-maks.)	1.0±1.0 (0-2)	0.3±0.5 (0-1)	p> 0.05	5.3±4.1 (2-10)	1.0±1.7 (0-3)	p> 0.05
Toplam (n=33) ort. ± std (min-maks.)	4.5±3 (0-14)	0.8±0.8 (0-3)	p=0.001	11.3±6.4 (2-30)	2.2±1.8 (0-10)	p=0.001

Humoral immun yetmezlikli 56 hastanın 22'sinde ekstra pulmoner bir hastalığın olduğu saptandı (Tablo-8). Extrapulmoner hastalığı olan hastaların 14'ü YDİY, 3'ü Hiper IgM, 5'i IgG alt grup eksikliği tanısıyla izlenmekteydi. Epilepsisi olan 3 hasta YDİY tanısı ile takipteydi ve YDİY tanılarını antiepileptik ilaç kullanımından önce konulmuştu. Hastaların 7'sinde (4 hafif aort stenozu, 1 sol ventrikül dilatasyonu, 1 ventriküler septal defekt, 1 biküspit aorta) bir kardiyak hastalık tanısı eşlik etmekteydi. İki hastada otoimmün pansitopeni vardı.

Tablo-8: Ekstrapulmoner hastalıklar.

Tanı	Hasta sayısı
Epilepsi	3
Kronik otitis media+timpanoplasti	4
Opere burun polipi	2
Tetraparezik serebral felç+ epilepsi	2
Opere Gastroözefagial reflü	1
Verriköz lezyonlar	1
Kronik demiyelizan nöropati	1
Tetraparezik serebral palsi	1
Hepatosplenik kandidiazis	1
Portal hipertansiyon	1
Ülseratif kolit	1
Renal kist	1
Lenfoma	1
Vezikoüretal reflü	1
Ürtikeryal vaskülit	1
Gastrit	1
TOPLAM	22

Hastalardan 54'ünün akciğer tomografi bulguları değerlendirildi. İki hastanın akciğer tomografisi yoktu. Bu hastalardan birinin hiç akciğer enfeksiyonu yoktu ve mental retardeydi, diğer hastanın 1 kez akciğer enfeksiyon öyküsü vardı ve ileri derecede mental retarde ve tetraparezik serebral palsisi mevcuttu anesteziye ihtiyaç duyulacağı için çektirilememişti. Akciğer tomografi bulgularının tanılara göre değerlendirilmesi Tablo-9 ve Tablo-10'da gösterildi. Tabloda da görüldüğü üzere bronşektazinin en fazla görüldüğü bölgeler sırasıyla sağ alt lob (%18.5), sol alt lob (%16.7), sağ orta lob (%11.1) iken en az görülen bölgenin sol üst lob (%5.6) olduğu görüldü.

Akciğer tomografilerindeki en sık bulgu 15 hastada (%27.7) görülen atelektaziydi. IgG alt grup eksikliği tanılı hastalarımızdan yalnızca 1 hastamızda lineer atelektazi saptandı. YDİY tanısı ile takipli küçük yaşlarda tanısı konulan (1-4 yaş) 6 hastamızın 4'ünün HRCT lerinin normal olduğu görüldü. X'e bağlı agamaglobulinemi tanısıyla takip edilen ve HRCT de patoloji saptanmayan hastaların tanı yaşlarının küçük (2-3yaş) olduğu tespit edildi.

Hastaların 48'ine solunum fonksiyon testi yapıldığı saptandı ve solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi Tablo-11'de gösterildi. Hastalarımızdan 3'ü mental retarde, 5'i beş yaşından küçük olduğu için solunum fonksiyon testleri yapılamadı. SFT yapılabilen 48 hastanın 28'nin (%58.3) solunum fonksiyon testleri normal saptandı. Tanılara göre değerlendirildiğinde YDİY'de yalnızca 7 (%31.8), Hiper IgM'de 2 (%40), XLA'da 1 (%33.3) hastanın SFT'si normaldi. SFT yapılabilen Selektif IgA eksikliği ve IgG alt grup eksikliği tanılı hastalarımızın hepsinin SFT bulguları normaldi. SFT'lerde en sık görülen patoloji ise orta obstrüktif ve orta restriktif patern birlikteliğiydi.

YDİY'li hastalarımızın lenfosit altgrup değerlendirilmesinde 3 hastanın CD8 düzeyi, 1 hastanın ise CD4 düzeyi düşük saptanmıştır. YDİY'li hastaların 21'inin (%84) lenfosit alt grup değerleri normal olarak bulunmuştur. CD 8 düzeyi düşük olan 3 hastamızın HRCT'leri normal olarak yorumlanmıştır. CD4 düzeyi düşük olan hastanın HRCT'sinde tree-in bud ve fibrosiz saptandı.

Tablo-9: Akciğer tomografi bulgularının tanı gruplarına göre değerlendirilmesi.

Akciğer HRCT bölgeleri	YDIY	Hiper IgM	XLA	Selektif IgA eksikliği	IgG alt grup eksikliği	TOPLAM
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sağ üst lob						
Parankim (buzlu cam görünümü)	4 (17.4)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (9.3)
Bronşektazi	4 (17.4)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (9.3)
Atelektazi	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5.6)
Bronş duvar kalınlaşma	2 (8.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.8)
Parankimal nodül	2 (8.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.8)
Sağ orta lob						
Parankim (buzlu cam görünümü)	4 (17.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7.4)
Bronşektazi	4 (17.4)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (11.1)
Atelektazi	3 (13)	1 (20)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	5 (9.3)
Bronş duvar kalınlaşma	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5.6)
Parankimal nodül	3 (13)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (9.3)
Sağ alt lob						
Parankim (buzlu cam görünümü)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5.6)
Bronşektazi	7 (30.4)	2 (40)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	10 (18.5)
Atelektazi	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	2 (3.7)
Bronş duvar kalınlaşma	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5.6)
Parankimal nodül	2 (8.7)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5.6)
Sağ plevral efüzyon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sağ hilar bölge LAP	5 (21.7)	2 (40)	0 (0)	1 (25)	1 (5.3)	9 (17)
Sol üst lob						
Parankim (buzlu cam görünümü)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
Bronşektazi	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5.6)
Atelektazi	4 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7.4)
Bronş duvar kalınlaşma	2 (8.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.7)
Parankimal nodül	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
Sol alt lob						
Parankim(buzlu cam görünümü)	5 (21.7)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (11.1)
Bronşektazi	5 (21.7)	3 (60)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	9 (16.7)
Atelektazi	2 (8.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	3 (5.6)
Bronş duvar kalınlaşma	2 (8.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.6)
Parankimal nodül	3 (13)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7.4)
Sol plevral efüzyon	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)
Sol hilar bölge LAP	2 (8.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	3 (5.6)
Mediastenai LAP	5 (21.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (9.3)
TOPLAM (Akciğer HRCT çekilen hasta sayısı)	23 (100)	5 (100)	3 (100)	4 (100)	19 (100)	54 (100)

Tablo-10: Tanı gruplarına göre Akciğer HRCT bulguları.

Akciğer HRCT bulgusu	YDIY n (%)	Hiper IgM n (%)	XLA n (%)	Selektif IgA eksikliği n (%)	IgG alt grup eksikliği n (%)	TOPLAM n (%)
Buzlu cam görünümü	7 (30.4)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (16.6)
Atelektazi	11 (47.8)	2 (40)	1 (33.3)	0 (0)	1 (5)	15 (27.7)
Bronşektazi	10 (43.4)	3 (60)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	14 (25.9)
Bronşiolektazi	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
Konsolidasyon	2 (8.6)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7.4)
Bronş duvar kalınlığı	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5.5)
Parankimal nodül	3 (13)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (9.2)
Plevral efüzyon	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
Tree in bud (tomurcuklanmış ağaç görünümü)	4 (17.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7.4)
Fibrozis	1 (4.3)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.7)
Amfizem	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
Hiler LAP	6 (26)	2 (40)	0 (0)	1 (25)	2 (10)	11 (20.3)
Mediastenal LAP	5 (21.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	6 (11.1)
TOPLAM (Akciğer HRCT çekilen hasta sayısı)	23 (100)	5 (100)	3 (100)	4 (100)	19 (100)	54 (100)

Tablo-11: Solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi.

Solunum fonksiyon testi	YDİY	Hiper IgM	XLA	Selektif IgA eksikliği	IgG alt grup eksikliği	TOPLAM
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	7 (31.8)	2 (40)	1 (33.3)	3 (100)	15 (100)	28 (58.3)
Hafif obstrüktif patern	2 (9.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.1)
Orta obstrüktif patern	2 (9.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (6.2)
Belirgin obstrüktif patern	2 (9.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (6.2)
Hafif restriktif patern	3 (13.6)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	3 (6.2)
Orta restriktif patern	2 (5.3)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.1)
Hafif ostrüktif+ restriktif patern	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)
Orta obsrüktif+ restriktif patern	4 (18)	2 (40)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	6 (12.5)
TOPLAM (Solunum fonksiyon testi yapılan hasta sayısı)	22 (100)	5 (100)	3 (100)	3 (100)	15 (100)	48 (100)

İmmun yetmezlik tanı gruplarına göre astım tanısı alan hastalarımızın atopi öyküleri ve astım için diğer risk faktörü öyküleri Tablo-12'de gösterilmiştir. YDİY 'de yalnızca 1 astımlı hastanın Total IgE'si yüksekken, IgG alt grup eksikliğinde 6 astımlı hastanın 3'ünde total IgE yüksek olarak bulunmuştur.

İVİG tedavisi alan hastalarımızın tedavi sonrası immunglobulin seviyelerine göre bronşektazinin şiddetine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0.65$) son IgG seviyesi 800 mg/dl ve üzerinde olan 19 hastamızdan 3'ünde (% 15) diffüz bronşektazi (üç ve/veya daha fazla lobda görülen yaygın bronşektazi) varken, IgG seviyesi 800 mg/dl nin altında olan 12 hastamızdan 4'ünde (%33.3) diffüz bronşektazi saptandı.

Hastalarımızın tanılarına göre solunum fonksiyon testlerinde ölçülen parametreler Tablo-13'de gösterilmiştir. YDİY'li hastalar ile IgG alt grup eksikliği olan hastaların solunum fonksiyon testinde ölçülen parametreler FEV1 ($p=0.001$), FVC ($p=0.01$) ve FEF 25-75 ($p=0.008$) değerlerinde YDİY'li hastalarda istatistiksel olarak da anlamlı azalma saptandı. VC değeri ise düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). XLA' li hastaların YDİY ve Hiper IgM tanılı hastalara göre solunum fonksiyon testlerindeki tüm ölçümlerde düşüklük saptanmasına rağmen hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo-12: Humoral immün yetmezliği ve astım tanısı alan hastaların genel özellikleri.

Hasta no	Tanı	Yaş (yıl)	Ailede sigara içimi	Ailede atopi	Alerjik rinit	Atopik dermatit	Alerjik konjonktivit	Total IgE (IU/ml)	Spesifik IgE
1	YDİY	11	+	-	+	+	+	333	Çimen paneli (sınıf 4)
2	YDİY	13	+	-	-	+	+	normal	negatif
3	YDİY	8	+	-	-	-	-	normal	negatif
4	YDİY	16	-	+	-	-	-	normal	negatif
5	YDİY	20	-	+	+	+	+	normal	negatif
6	YDİY	39	+	-	-	-	-	normal	negatif
7	Hiper IgM sendromu	17	+	-	+	-	+	normal	negatif
8	Hiper IgM sendromu	14	+	+	+	-	+	normal	negatif
9	Selektif IgA eksikliği	7	-	+	+	-	+	297	Ev tozu akarı (sınıf 3)
10	Selektif IgA eksikliği	7	-	-	+	-	-	273	negatif
11	IgG3+parsiyel IgA eksikliği	8	-	-	-	-	-	281	Küf mantarı (sınıf 2)
12	IgG1 alt grup eksikliği	10	-	+	+	+	-	normal	negatif
13	IgG2 alt grup eksikliği	4	+	+	+	+	+	normal	negatif
14	IgG3 alt grup eksikliği	10	-	+	-	-	-	normal	negatif
15	IgG3 alt grup eksikliği	5.5	-	-	-	-	-	108	Yumurta akı (sınıf 2)
16	IgG3 alt grup eksikliği	7	+	-	+	-	+	102	Ev tozu akarı (sınıf 4)

Tablo-13: Solunum fonksiyon testi yapılabilen hastaların tanılara göre test bulgularının dağılımı.

TANI	FEV1 ort. ± std (min-maks.)	FVC ort. ± std (min-maks.)	FEV1/FVC ort. ± std (min-maks.)	VC ort. ± std (min-maks.)	FEF25-75 ort. ± std (min-maks.)
YDİY	70.2±25 (19-124)	76.5±21.1 (48-127)	85.5±19.9 (30-117)	77±23.1 (42-134)	77.9±42.2 (5-140)
Hiper IgM sendromu	74.2±21.8 (53-99)	80.4±21.3 (55-99)	75.4±9.6 (65-86)	71.2±18.7 (55-99)	65.2±29 (34-98)
XLA	61.0±25.3 (32-79)	64.3±15.8 (47-78)	75.3±15.8 (57-85)	55.2±11 (45-65)	76.3±23.1 (61-103)
Selektif IgA eksikliği	91.3±5.5 (85-95)	85.6±7.2 (81-94)	85.6±0.5 (85-86)	78.3±5.7 (75-85)	104±11.7 (91-114)
IgG alt grup eksiklikleri	99±12.8 (74-122)	93.6±15.1 (63-125)	90.8±8.4 (84-111)	87.8±14.6 (66-113)	112±25.4 (83-175)
TOPLAM	83±23.7 (19-124)	82.0±19.9 (47-127)	85.4±15.5 (30-117)	78.3±20.3 (42-134)	78.7±20.3 (5-175)

Bronşektazili 14 hastamızın bronşektazi şiddetine göre solunum fonksiyon testi parametrelerindeki değişiklikler Tablo-14'de verilmiştir. Diffüz bronşektazisi olan hastaların FEF 25-75% değeri diğer bronşektazili hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p=0.01$). Diffüz bronşektazisi olan 7 hasta ile, olmayan 7 hasta FEV1 ölçümleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) olmasa da, diffüz bronşektazisi olan hastalarda azalma saptanmıştır. Diğer parametreler arasında belirgin fark saptanmamıştır. Diffüz bronşektazisi olan hastaların 5'i YDİY, 2'si Hiper IgM sendromu tanılarıyla takip edilmekteydi. Bronşektazisi olan hastalarımızdan yalnızca üç tanesi astım tanısı ile takip ediliyordu. Bu hastalarımızın diffüz bronşektazileri mevcut olup solunum fonksiyon testlerinde hepsisinin orta obstrüktif paterni, ikisinin ilave olarak orta restriktif paterni vardı.

İVİG tedavisi alan 33 hastamızdan, bronşektazisi olan hastaların tanı yaşı ortalaması 14.2 ± 8.4 yaş iken bronşektazisi olmayanların tanı yaşı ortalama 10.1 ± 11.4 yaş idi. Tanısı daha erken konulan hastalarda bronşektazi görülme olasılığı daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı kabul edildi ($p=0.04$).

Tablo-14: Solunum fonksiyon testi parametrelerinin bronşektazi şiddetine göre yorumu.

Solunum fonksiyon testi	Diffüz bronşektazi (n= 7) ort. ± std (min-maks.)	Diffüz olmayan bronşektazi (n= 7) ort. ± std (min-maks.)	Toplam bronşektazi (n=14) ort.± std (min-maks.)
FEV1	65±34.2 (19-112)	85±30.4 (32-124)	73.4±31.8 (19-124)
FVC	77.4±30.8 (48-127)	81.8±25.2 (47-112)	80.8±26.8 (47-127)
FEV1/FVC	75.8±25.1 (30-100)	80.7±18.2 (57-112)	77.3±20 (30-120)
VC	80±32.3 (49-134)	75±26.5 (42-112)	77.4±28.1 (42-134)
FEF25-75	55.4±39.3 (5-107)	92.8±38 (40-154)	74.8±42.7 (5-154)

Solunum fonksiyon testi yapılan toplam 48 hastamızın, bronşektazisi olan ve olmayanlara göre solunum fonksiyon testlerinin karşılaştırılması Tablo-15'de gösterilmiştir. FEV1, FEV1/FVC ve FEF 25 değerlerinde bronşektazili hastalarda düşüklük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Akciğer HRCT'sinde atelektazi görülen hastalarla, atelektazi tespit edilmeyen hastaların da solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$).

Tablo-15: Solunum fonksiyon testi yapılan 48 hastanın akciğer tomografilerinde bronşektazisi olan ve olmayanlara göre solunum fonksiyon testi parametrelerinin ortalaması.

Solunum fonksiyon testi	Bronşektazisi olan hastalar (n=14) ort. ± std (min-maks.)	Bronşektazisi olmayan hastalar (n= 34) ort. ± std (min-maks.)
FEV1	73±30.2 (19-124)	84±18.6 (50-115)
FVC	79.6±26.1 (47-127)	80.8±15.9 (54-115)
FEV1/FVC	79.8±21 (30-112)	87.7±12.8 (58-117)
VC	76.4±27.3 (42-134)	78.5±17.1 (45-118)
FEF25	74.1±41.1 (5-154)	90.9±33 (34-159)

Parankimal nodülleri olan 5 hastamızın solunum fonksiyon testleriyle akciğer patolojileri arasında ilişki saptanamadı. Bunlardan 2'sinin solunum fonksiyon testi normaldi (3'ü YDİY, 2'si Hiper IgM). Parankimal nodülleri olup SFT'si bozuk olan bir hastada belirgin obstrüktif patern görülürken, diğer ikisinde sırasıyla orta obstrüktif patern ve orta obstrüktif, restriktif patern birlikteliği saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Humoral immün yetmezlikler, B hücre yokluğu ve/veya fonksiyon bozuklukları ile seyreden, azalmış immünoglobulin üretimi ve antikor yapım kusuru ile karakterizedir. Bu durum tekrarlayan üst ve alt solunum yolları enfeksiyonuna, özellikle de otit, sinüzit ve pnömoniye neden olur. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları akciğer harabiyetine yol açabilmektedir. Tüm bu bulgular hayatın ilk yılında anneden geçen antikorların kaybolmasıyla başlar. Parenteral immünglobulin tedavisi enfeksiyon sıklığını azaltarak kronik akciğer hastalığı gelişim riskini düşürmekle birlikte, bu hastalarda pulmoner komplikasyonlar gelişebilir. Hipogamaglobulinemi tanısının erken konulması, erken tedavi başlanması akciğer hasarının gelişimini ve ilerlemesini azaltır (11, 127). Akciğer patolojilerini tespit etmenin en iyi yolu akciğer yüksek rezolüsyonlu tomografi (HRCT) ve solunum fonksiyon testidir. Çalışmamızda humoral immün yetmezlik tanılı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve kronik solunum semptomları olan hastalar değerlendirildi. Hastalarımızın klinik semptomları, akciğer grafisi, HRCT ve solunum fonksiyon testleri birlikte yorumlanarak karşılaştırıldı.

Hastalarımızın 54'ünün (%96.4) akciğer HRCT verileri mevcut olup bunlardan 24'ünün (%53.7) akciğer HRCT'sinde patolojik bulgu saptandı. Hastalarımızdan 48'ine (%88.9) SFT yapılabildi. SFT yapılan 48 hastanın 20'sinde (%46.2) patolojik bulgu saptandı.

Hastalarımızın tanılarına göre akciğer HRCT ve SFT yorumları ayrı ayrı değerlendirildi. Buna ek olarak kronik solunum semptomları, akciğer enfeksiyon öyküleri, astım ve alerjik hastalıklarla birlikteliği incelendi.

Çalışmamızdaki tüm humoral immün yetmezlikli hastaların semptomları değerlendirildiğinde en sık %83.9 (n:47) oranında kronik öksürük, %58.9 (n:33) oranında balgam çıkarma ve %17.9 (n:10) oranında dispne atağı tanımlandı. Thickett ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada YDİ'li hastalarda kronik öksürük görülme sıklığı %50 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kronik öksürüğün bu çalışmaya göre daha yüksek oranda

görülmesinin sebebi, hastalarımızın %28.5'ine astım'ın eşlik etmesine bağlanabilir. Thickett ve ark.'nın (62) çalışmasında astım %15 oranında bildirilmiştir.

Hastalarımızın akciğer tomografilerinde en sık görülen patoloji %27.7 ile (15/54) atelektazi, ikinci sıklıkta %25.9 (14/54) oranında görülen bronşektazi idi. Bronşektazisi olan hastaların tümünde tanıdan önce tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü vardı. Çalışmamızda akciğer HRCT'si olan YDİY'li 23 hastanın 10'unda, Hiper IgM sendromlu 5 hastanın 3'ünde, XLA'lı 3 hastanın 1'inde bronşektazi vardı.

Bronşektazi, inflamatuvar destrüksiyonuna bağlı olarak gelişen hava yollarının geri dönüşümsüz dilatasyonudur. Bu hastalık tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu parankim ve havayollarında kalıcı zedelenmeler sonucu ortaya çıkar. Çoğu zaman YDİY'le birlikte görülür. YDİY'li hastalardaki kontrolsüz inflamasyon bu duruma yol açabilir. Hastalarda çoğunlukla ateş, dispne, kronik öksürük, pürülan balgam ve hemoptizi görülür. Bronşektazili hastalarımızın hepsinde balgamlı kronik öksürük mevcutken, hemoptizi yoktu. Daha önce yapılan çalışmalarda Dukes ve ark. (11) 55 erişkin YDİY'li hastanın 21'inde (%38.1) bronşektazi saptamışlardır. YDİY'li hastalarda bronşektazi görülme sıklığı %44'den %71'e kadar değişen oranlarda rapor edilmiştir (61, 128-130). Manson ve ark. (131) 37 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada %54 oranında bronşektazi bildirmişlerdir. Çalışmamızda YDİY'li hastaların bronşektazi oranının daha düşük olmasının sebebinin hasta yaşlarının küçük ve tanı yaşlarının erken olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Aynı zamanda İVİG alan YDİY'li hastalarımızın eşik immünglobulin düzeylerinin de yüksek olması bronşektazi gelişimini sınırlayıcı faktörler arasında sayılabilir.

Bronşektazi tanısını koymada en iyi yöntem akciğer HRCT'dir (61). Bazı yazarlar YDİY'li hastalara tanı ve izlemde klinik duruma göre 12-24 ayda bir HRCT çekilmesini önermektedir. Akciğerler CT kesitlerinde HRCT'ye göre daha geniş aralıklarla tarandığı için bronşektazi tanısında CT'nin değeri daha düşüktür. Çalışmamızda da olguların birinde CT'de sekel değişiklik görüntüsü HRCT kesitlerinde bronşiolektazi olarak değerlendirildi.

Humoral immün yetmezlikli hastalarda bronşektazinin en sık görüldüğü yer, orta ve alt loblardır. Çalışmalarda tüm akciğer parankiminde, üst loblarda, sağ orta lobda, alt loblarda olacak şekilde farklı tutulum bölgeleri bildirilmiştir (11, 84, 132). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak bronşektazi en sık (%57.5) alt loblarda görüldü. Tomografi çekilen hastalar değerlendirildiği, sırasıyla sağ alt lob (%18.5), sol alt lob (%16.7) ve sağ orta lob (%11.1) bronşektazi görülen bölgelerken en az tutulan bölge sol üst lobtu (%5.6). Çalışmamızda YDİY'li hastalarda bronşektazi en fazla sağ alt lobda (%30), Hiper IgM sendromlu hastalarda ise en fazla sol alt lobda (%60) görülmekteydi. İmmün yetmezlik olmayan bronşektazili hastalarda ise en sık alt loblar tutmakla birlikte sol alt lob (%79) en fazla etkilenen bölgedir (133).

Çalışmamızda üçü YDİY, ikisi Hiper IgM olmak üzere toplam 5 hastada parankimal nodül tespit edildi. Hastalarımızdaki nodüllerin hepsi 5 mm'den küçüktü. Biri YDİY'li diğeri Hiper IgM'li iki hastada yaygın nodül saptandı. Biyopsi yalnızca Hiper IgM tanılı yaygın nodülleri ile birlikte lenfadenopatileri de olan bir hastaya yapıldı. Bu hasta B-hücreli lenfoma tanısı aldı.

Akciğerde görülen mikronodüller keskin kenarlı opasitelerdir. YDİY'li hastalarda çeşitli nodüler hastalıklar tariflenmiştir. Nodüllerin ayırıcı tanısında granülomlar, lenfositik interstisyel pnömoni dahil lenfoproliferatif hastalıklar bulunmaktadır. YDİY'li hastalarda akciğer ve diğer organlarda görülen granülomun enfeksiyon değil, bir inflamatuvar süreç sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (68). YDİY'li hastalarda granülom insidansı %5.4-10 arasında değişmekle birlikte bir çalışmada %22 bulunmuştur (69). Feydy ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada iki hastanın CT'sinde görülen nodüler lezyonların biyopsi sonucu lenfoid hiperplazi olarak değerlendirilmiştir. Park ve ark.'nın (134) bir çalışmada 16 YDİY'li hastanın 8'inin CT'sinde (%50) nodüler lezyon, 13'ünde diffüz retikülasyon saptamışlardır. Bu bölgelerden alınan biyopsi materyalinin patoloji sonucu granülom olarak değerlendirilmiştir. Küçük nodüllerin düzensiz dağılım gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da tüm nodüller küçüktü ve düzensiz dağılım gösteriyordu.

Lenfositik interstisyel pnömoni, özellikle alveolar interstisyumdaki diffüz ya da multifokal reaktif lenfoid infiltratlar olarak tanımlanır. Bu durum YDİY'li hastalarda da görülür (73, 135, 136). Lenfositik interstisyel pnömoni, lenfoproliferatif hastalıkların sık rastlanan bir bulgusu olup, poliklonal ve monoklonal olabilen lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz interstisyel birikimi karakterize bir durumdur. Hastalığın radyolojik bulguları değişken olup interstisyel infiltrasyondan, perihiler tutulumu; parankimal nodüllerden, yamalı tarzda buzlu cam görünümüne kadar değişik CT görüntülerine rastlanabilir (137). Bu görünümler non-spesifiktir ve fırsatçı enfeksiyonlardan ayırt edilemez.

İnterstisyel akciğer hastalığı çoğunlukla YDİY'deki immün yetmezlik patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum XLA'lı hastalarda görülmemektedir (134). Biri YDİY, diğeri Hiper IgM tanılı 2 hastamızın HRCT'sinde interstisyel fibrozis saptandı.

Hastalarımızın akciğer HRCT'lerinde özellikle de YDİY'li hastalarda buzlu cam görünümü sık (%30) rastlanan bir bulguydu. Buzlu cam görünümü parankimal interstisyum veya alveollerin tam olmayan dolumunu temsil eder. Erken interstisyel ve hava yolu tutulumunu gösterir. Buzlu cam görünümleri hastalıkların aktif ya da tedavi edilebilir dönemini gösterdikleri için erken tanısı önemlidir. Genellikle interstisyel pnömonilerde görülür (138). Başka bir çalışmada erişkin YDİY'li hastalarda buzlu cam görünümünü %42 olarak saptanmıştır (139).

YDİY'li hastalarımızın %17.3'ünün akciğer HRCT'sinde "tree in bud" (tomurcuklanmış ağaç görünümü) mevcuttu. Bu terim dilate ve sıvı dolu sentrilobuler bronşiyoller için kullanılır. Ayırıcı tanısı zordur ve birçok hastalıkta görülebilir. Genellikle enfeksiyon belirtisi olmakla birlikte, akciğer tüberkülozu ve bronşektazide de; ayrıca astımlı hastalarda bronşiyollerin içini mukus plağı tıkadığında görülebilir (140). YDİY'li ve tree-in bud görünümüne sahip 4 hastamızda aynı zamanda bronşektazi de mevcuttu. Yalnızca bir hastaya astım tanısı eşlik ediyordu.

Çalışmamızda solunum fonksiyon testi (SFT) ile radyolojik bulguların her zaman tutarlı olmadığı görüldü. YDİY'li 4, Hiper IgM tanılı 2 hastanın akciğer tomografilerinde bronşektazi, "tree in bud", buzlu cam görünümü gibi patolojik bulgular olmasına rağmen SFT'leri normal saptandı. YDİY'li hastalarımızın 22'sinin SFT'si değerlendirildiğinde 15'inin normal olmadığı görüldü. YDİY'li hastalarda astım, bronşit ve bronşektazi obstrüksiyona yol açan nedenlerdir. Yapılan bir çalışmada YDİY'li hastaların yarısından çoğunda obstrüktif hastalıkların olduğu rapor edilmiştir (58, 65). Başka bir çalışmada YDİY'li hastalarda obstrüktif hastalıklar % 94 gibi yüksek oranlarda tanımlanmıştır (141). Bizim çalışmamızda ise SFT'de 6 hastada yalnız, 4 hastada restriktif paternle birlikte %45.4 (10/22) oranında obstrüksiyon tespit edildi.

YDİY hastalarımızın 5'inde yalnızca restriktif patern görülürken, 4 hastada ise restriktif patern ve obstrüktif patern birlikteliği saptandı. Watts ve ark. (65) YDİY'li hastaların SFT'lerinde %40 kadar restriktif patern tespit etmişlerdir. Kainulainen ve ark. (61) SFT'de restriktif paterne neden olan olayın %81 oranıyla en sık pulmoner fibrozis olduğunu bildirmişlerdir. Restriktif patern yalnız başına gelişebileceği gibi, obstrüktif hastalıklara ikincil olarak da gelişir. Akciğer HRCT'de görünen bir patoloji yokken SFT'de restriktif patern saptanması, interstisyel akciğer hastalığının başlangıç dönemini işaret eder (59). Bizim çalışmamızda SFT'de, YDİY'li 3 hastada restriktif, Hiper IgM tanılı 1 hastada restriktif ve obstrüktif patern birlikteliği varken, akciğer tomografileri normal saptandı. Bu dört hastamızda radyolojik olarak tespit edilemeyen interstisyel akciğer hastalığı olabileceği düşünöldü.

Manson ve ark. (131) bronşektazinin boyutu ile FEV1/FVC oranının negatif korelasyonundan bahsetmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise özellikle bronşektazinin boyutu ile solunum fonksiyon testleri korele bulundu. Bronşektazinin obstrüktif karakterinden dolayı FEV1 bu durumun en duyarlı göstergesidir (142). FEF 25-75'deki azalmalar ise en küçük hava yollarındaki hastalığı gösterir. Bronşektazili hastalarımızda FEV1'de azalma saptanmakla birlikte, en büyük azalma FEF25-75'de saptanmıştır. Bu durum

YDİY'li hastalarda bronşektazinin habercisi olan bronşiollerdeki hastalığı gösterir (62).

İVİG tedavisi humoral immun yetmezlikli hastalarda enfeksiyonların sıklığını azaltır (143). Buse ve ark. (144) İVİG tedavisinden önce hastaların %87'sinin, tedaviden sonra ise yalnızca %22'sinin en az bir kez pnömoni geçirdiğini saptamışlardır. Eijkhout ve ark. (145) serum eşik IgG değerinin 6.3'den 9.4 gr/L'ye yükselmesi ile yıllık enfeksiyon sıklığının 3.5'den 2.5'e düştüğünü göstermişlerdir. Manson ve ark. (131) HRCT'sinde akciğer patolojileri olan 7 çocuğa, serum immünglobulin G eşik seviyelerini 600 mg/dl tutacak şekilde İVİG tedavisi uygulamış ve 5 yıl sonra dördünün HRCT bulgularında düzelme olduğunu saptamışlardır. Kainulainen ve ark.'nın (61) çalışmasında tanı anında HRCT ve SFT ile kronik akciğer hastalığı tanısı konulan 9 YDİY'li hastaya, tanıdan itibaren serum immünglobulin G düzeyini 600 mg/dl tutacak şekilde İVİG tedavisi verilmiştir. İki hastada 2 yıl boyunca klinik olarak enfeksiyon bulgusu olmamasına rağmen, SFT'lerinde belirgin bir kötüleşme görülmezken HRCT'lerinde parankim hasarının ilerlediği saptanmıştır. Bu durum 'sessiz değişiklikler' olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda YDİY'li hastalarımızın İVİG tedavisi ile ortalama immünglobulin G seviyesi 900 mg/dl'ye yükselmişti. İVİG tedavisi ile yıllık akciğer enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu sayısında belirgin azalma saptandı. İVİG tedavisi alan hastalarımızın tedavi sonrası immünglobulin seviyelerine göre bronşektazinin şiddetine bakıldı. İVİG tedavisi altında eşik IgG seviyesi 800 mg/dl ve üzerinde olan 19 hastadan 3'ünde (%15) diffüz bronşektazi (üç ve/veya daha fazla lobda görülen yaygın bronşektazi) varken, IgG seviyesi 800 mg/dl nin altında olan 12 hastadan 4'ünde (%33.3) diffüz bronşektazi saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamız immünglobulin düzeyinin akciğer hastalığının şiddetine, progresyonuna etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarımızdan %7.1'inde (4/56) pnömoni geçirdikleri dönemde alınan balgam örneğinde üreme mevcuttu. İki hastada tiplendirilmeyen *H.influenza*, bir hastada *acinetobacter baumannii*, bir hastada ise *candida albicans* üremesi saptandı. Samuelson ve ark. (53) antikor yapım defekti

olan hastalarda, yeterli immunglobulin replasman tedavisine rağmen semptomatik ve asemptomatik dönemlerde alınan balgam ve nazofarenks kültürlerinde tiplendirilmeyen *H.Influenza'nın* yüksek prevalansını göstermişlerdir. Kainulainen ve ark. (146) İVİG tedavisi alan ancak antibiyotik tedavisi almayan 11 asemptomatik YDİY'li hastanın bronkoalveoler lavaj ve fırça biyopsi örneklerinde PCR eşliğinde bakteriyel ve viral kültürlerini yapmışlar; onbir hastanın 4'ünde (%36) adenovirus enfeksiyonu ya da kolonizasyonu, bu hastalardan birinde ayrıca CMV pozitifliği saptamışlardır. Bu asemptomatik kolonizasyon bronşlarda kronik hasar yapabilmekte ve adenovirüsler bronşektazi gelişiminde predispozan faktör olabilmektedir (147). Olgularımızda viral çalışma yapılamadığı için viral nedenler kanıtlanamamıştır. Ancak az sayıda da olsa bakteriyel üreme saptanmıştır.

YDİY'li hastalarda astım insidansı %9-15 arasında rapor edilmiştir (59, 62, 63). Çalışmamızda YDİY'li hastalarda astım oranı %27 gibi yüksek oranda bulunmuştur. YDİY'li hastalarda astım patogenezi hala açık değildir, ancak intrinsik astım (IgE aracısız) çoğunlukta görülmektedir. YDİY'li hastalarda ürtiker gibi diğer atopik hastalıklar da görülür (64). Bu kişilerde atopi sebebinin tespit edilmesi zordur. Çünkü çoğu zaman total IgE ve spesifik IgE düzeyleri, deri prick testleri normaldir. Yapılan bir çalışmada YDİY'li 62 hastanın %46.7'sinde astım öyküsü, %43.5'inde atopi öyküsü, %29'unda alerjik astım saptanmıştır (148).

Astım tanısı klinik bulgular ve SFT sonucuna göre konur. Solunum yollarında geri dönüşümlü obstrüksiyon ve bronşiyal hiperreaktivite astım tanısını koymada önemli faktörlerdir (149). Mukozal immün yetmezlik YDİY'li hastalarda da gözlenir. Bu durumda aerosellere alerjik reaksiyon gelişimini, inflamasyonu, bronşiyal hiperreaktiviteyi sonuç olarak da astım gelişimini kolaylaştırır (150). YDİY'li hastalarda solunum fonksiyon testleri rutin testlerden biri olmalıdır. Daha önce yapılan bir çalışmada %36.1 oranında hastanın solunum sistemine ait semptomu yokken SFT'leri anormal saptanmıştır (147).

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları saptanan IgG alt grup eksikliği olan hastalarımızda astım %25 oranında görülmüştür. Enfeksiyonlara uygunsuz cevap sonucu olarak hava yolu inflamasyonu bu hastalarda sık olur. CD4 T lenfositlerin aktivasyonu ve lenfositlerden salgılanan alerjik mediyatörler astım patogeneğinde rol alır. Atopik astımlı hastalarda IL-4 üretimi artmıştır IgE serum konsantrasyonu ile ilgisi olan IFN-gama üretimi azalmıştır (151-153). IgG alt grup eksikliğinin astımdaki rolü hala tartışmalıdır. Çocuklarda IgG alt grup eksikliği ile astım birlikteliği yapılan iki çalışmadan birinde %34 diğerinde %7 oranında belirtilmiştir (118, 119). Hamilos ve ark. (154) astımlı hastalarda hipogamaglobulineminin yaygın olmadığını belirtmişlerdir.

Gwynn ve ark. (121) şiddetli astımda yüksek IgG4 seviyelerinin geç astmatik reaksiyonlarda rolü olabileceğini söylemişlerdir. Karşit görüşlerde bulunmaktadır (155). IgG alt grup eksikliği tanısıyla takip ettiğimiz hastalarımızdan astım tanısı ile izlenen 6 hastanın IgG4 seviyeleri ort. 40 mg/dl olacak şekilde yüksek saptanmıştır. Total IgE seviyesi IgG alt grup eksikliği ve astım tanılı 6 hastanın 3'ünde, selektif IgA eksikliği ve astım tanılı 2 hastanın 2'sinde de yüksek saptanmıştır. YDİY ve astımlı 6 hastanın ise yalnızca 1'inde yüksek saptanmıştır. Total IgE seviyesi yüksek olan bu 5 hastadan 4'ünün spesik IgE düzeyleri de yüksek olarak bulunmuştur.

Farklı IgG alt grupları farklı biyolojik aktiviteler göstermektedir (115, 116). Bakteriyel, viral proteinlerde dahil olmak üzere protein antijenlere karşı oluşan antikorlar genellikle IgG1 ve IgG3 vafındadır. Özellikle viral enfeksiyonlar bronşiyal aktivasyonda artmaya neden olur. Uzamış enfeksiyonlar ve epitelyal zedelenme solunum fonksiyonlarında bozulmayla sonuçlanır. IgG alt grup ve IgA eksikliği olan hastaların, izole IgA eksikliği olan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla enfeksiyon geçirdikleri gösterilmiştir (100). Yapılan bir çalışmada ciddi astımı olan çocuklarda IgG alt grupları araştırılmış ve en sık rastlanan eksiklik IgG3 eksikliği olarak bulunmuştur (156). IgG3 ün, IgG1 ile birlikte benzer fonksiyonel özellik göstermesinden dolayı tek başına IgG3 eksikliği olan vakalar asemptomatik kalabilmektedir (157). Çalışmamızda da astım tanısı ile takipli IgG alt grup

eksikliği olan 6 hastanın 3'ü IgG3 eksikliği ile takip edilirken, 1'i IgG3 ve IgA eksikliği tanısıyla izlenmekteydi.

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu saptanan, IgG alt grup eksikliği olan hastalarımızdan hiçbirinde IgG4 seviyesinde düşüklük saptanmamıştır. Moss ve ark. (158) tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 123 çocuktan 21'inde (%17.1) IgG 4 eksikliği tespit etmişlerdir.

Humoral immün yetmezlikler çoğu zaman akciğer tutulumu ile seyreder. Çalışmamızda humoral immün yetmezlikli hastaların akciğer patolojilerini tespit etmek için fizik muayenelerinin yanında HRCT ve solunum fonksiyon testleri birlikte değerlendirildi. Özellikle YDİY'li hastalarımızın çoğunun HRCT'lerinde patoloji saptandı. Bronşektazili hastalar hariç solunum fonksiyon testleriyle, HRCT bulgularının korele olmadığı görüldü. Solunum fonksiyon testlerinde bozukluk olup akciğer HRCT bulguları normal olan hastaların ileriki dönemlerde oluşabilecek patolojiler için yakın izlenmesi gerektiği düşünüldü.

Sonuç olarak; humoral immün yetmezliği olan hastaların akciğer bulgularının değerlendirilmesi ve buna yönelik tedavi planlanması prognoz açısından son derece önemlidir. İmmün yetmezlikli hastalarda akciğer hastalıkları ile ilgili herhangi bir semptom olmasa bile belli aralıklarla yapılan HRCT ve SFT, patolojik bulguları gösteren ve tedaviyi yönlendirebilen önemli testlerdir. Bu nedenle bu hastalarda akciğer bulgularının değerlendirilmesinde klinik bulgular olmasa da mutlaka belirli periyodlarla akciğer HRCT çekilmeli ve eş zamanlı olarak SFT yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gathmann B, Grimbacher B, Beute J, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiency: results. *Clin Exp Immunol* 2006-2008;157:3-11.
2. Bruton OC. Agamaglobulinemia. *Pediatr* 1952;9:722-8.
3. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA. Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:362-70.
4. Chapel H, Geha R, Rosen F. IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Classification committee. Primary Immunodeficiency diseases; An update. *Clin Exp Immunol* 2003;132:9-15.
5. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders; General Consideration. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J (eds). Immunologic disorders in infant and children. 5th edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders Company; 2004. 652-84.
6. Fleisher TA, Bleesing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1197-209.
7. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1225-52.
8. Anonymous. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118:1-28.
9. Report of a WHO scientific group: Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997;109:1-28.
10. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-24.
11. Dukes RJ, Rosenow EC, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinaemia. *Thorax* 1978;33:603-7.
12. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. *Am J Med* 1976;61:221-37.
13. Good RA, Mazzitello WF. Chest disease in patients with agammaglobulinemia. *Dis Chest* 1956;29:9-35.
14. Kohler P. Pulmonary manifestations and management of antibody deficiency in adults. *Chest* 1984; 86:24-8.
15. Wolfson JJ, Quie PG, Laxdal SD. Roentgenologic manifestations in children with a genetic defect of polymorphonuclear leukocyte function. *Radiology* 1968;91:37-48.
16. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary consequences of congenital and acquired primary immunodeficiency states. *Clin Chest Med* 1989;10:503-19.
17. Gold RH, Douglas SD, Preger L, Steinbach HL, Fudenberg HH. Roentgenographic features of the neutrophil dysfunction syndromes. *Radiology* 1969; 92:1045-54.

18. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34–48.
19. International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol* 1999;118:1–28.
20. Sneller MC, Strober W, Eisenstain E, et al. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993;118:720–30.
21. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992;119: 598-620.
22. Farrant J, Spickett G, Matamoros N, et al. Study of B and T cell phenotypes in blood from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Immunodeficiency* 1994;5:159-69.
23. Kanegane H, Tsukada S, Iwata T, et al. Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinaemic males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. *Clin Exp Immunol* 2000;120:512-7.
24. Cuningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic disorders in Infants and Children*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2004. 374-80.
25. Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, et al. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2002;103:34-42.
26. Brouet JC, Chedeville A, Fermand JP, Royer B. Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 2000;30:2516-20.
27. Aukrust P, Muller F, Froland SS. Elevated serum levels of IL-4 and IL-6 in patients with common variable immunodeficiency (CVID) are associated with chronic immune activation and low numbers of CD4+ lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:217-24.
28. Wright JJ, Wagner DK, Blaese RM, et al. Characterization of common variable immunodeficiency: identification of a subset of patients with distinctive immunophenotypic and clinical features. *Blood* 1990;76:2046-51.
29. Baumert E, Wolff-Vorbeck G, Schlesier H. Immunophenotypical alterations in a subset of patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1992;90:25-30.
30. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, et al. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1099-103.
31. Pozzi N, Gaetaniello L, Martire B, et al. Defective surface expression of attractin on T cells in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2001;123:99-104.
32. Zhang JG, Morgan L, Spickett GP. L-selectin in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a comparative study with normal individuals. *Clin Exp Immunol* 1996;104:275-9.

33. Saxon A, Keld B, Braun J, Dotson A, Sidell N. Long-term administration of 13-cis retinoic acid in common variable immunodeficiency: circulating interleukin-6 levels, B-cell surface molecule display, and in vitro and in vivo B-cell antibody production. *Immunology* 1993;80:477-87.
34. Cambroner R, Sewell WA, North ME, Webster AD, Farrant J. Up-regulation of IL-12 in monocytes: a fundamental defect in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2000;164:488-94.
35. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J Immunol* 1997;159:6236-41.
36. Mullighan CG, Marshall SE, Bunce M, Welsh KI. Variation in immunoregulatory genes determines the clinical phenotype of common variable immunodeficiency. *Genes Immun* 1999;1:137-48.
37. Nijenhuis T, Klasen I, Weemaes CM, et al. Common Variable immunodeficiency (CVID) in a family: an autosomal dominant mode of inheritance. *Neth J Med* 2001;59:134-9.
38. Jin H, Webster AD, Vihinen M, et al. Identification of Btk mutations in 20 unrelated patients with X-linked agammaglobulinaemia (XLA). *Hum Mol Genet* 1995;4:693-700.
39. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:740-6.
40. Kopecky O, Lukesova S. Genetic defects in common variable immunodeficiency. *Int J Immunogenet* 2007;34:225-9.
41. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003;4:261-8.
42. Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundels C, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004;113:234-40.
43. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005;37:820-8.
44. Garibyan L, Lobito AA, Siegel RM, et al. Dominant-negative effect of the heterozygous C104R TACI mutation in common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Invest* 2007;117:1550-7.
45. Goldacker S, Warnatz K. Tackling the heterogeneity of CVID. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:504-9.
46. Van Zelm MC, Reisli I, Van Der Burg M, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD 19 gene. *N Engl J Med* 2006;354:1901-12.
47. Grimbacher B, Warnatz K, Peter HH. The immunological synapse far B-cell memory: the role of the ICOS and its ligand for the longevity of humoral immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:409-19.
48. Ng LG, Sutherland AR, Newton R. B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF-R) is the principal BAFF receptor facilitating

- BAFF costimulation of circulating T and B cells. *J Immunol* 2004;173:807-17.
49. Carter RH, Fearon DT. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes. *Science* 1992;256:105-7.
 50. Ruud CE. Disabled receptor signaling and new primary immunodeficiency disorders. *N Eng J Med* 2006;354:1874-7.
 51. Kanegene H, Agematsu K, et al. A novel CD19 deficiency in a Japanese patient with hypogammaglobulinemia. XII Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. 4-7 October 2006. Budapest. Abstract Book. P:121.
 52. Ricardo U, Sorenson MD, Cleveland Moore MD. Antibody deficiency syndromes. 2000;47;1225-52.
 53. Samuelson A, Borelli S, Gustafson R. Characterization of Haemophilus influenzae isolates from the respiratory track of patients with primary antibody deficiencies: Evidence for persistent colonizations. *Scand J Infect Dis* 1995;27:303-13.
 54. Hammarrstrom L, Smith CIE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press; 1999. 205-62.
 55. Fasano MB. Risk and benefit of intravenous immunoglobulin treatment in children. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:688-94.
 56. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 1997;109:468-72.
 57. McKinney RE, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987;9:334– 56.
 58. Martinez Garcia MA, De Rojas MD, Nauffal Manzur MD, et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med* 2001;95:191–5
 59. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:1–9.
 60. Tanaka N, Kim JS, Bates CA, Brown KK, Cool CD, Newell JD et al. Lung diseases in patients with common variable immunodeficiency: chest radiographic and computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:828-38.
 61. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedström E, Nikoskelainem J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031–6.
 62. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002;95:655– 62.

63. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:412–7.
64. Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:664–5.
65. Watts WJ, Watts MB, Dai W, Cassidy JT, Grum CM, Weg JG. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:699–703.
66. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am* 1973;57:809–43.
67. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75: 251–61.
68. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997;127:613–7.
69. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J Immunol* 1997;159:6236–41.
70. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:415– 21.
71. Bayrakçı B. Düzenli aralıklarla immünglobülin tedavisi uygulanan B hücre yetmezliklerinde (XLA, HIM, CVID) tedavi etkinliğinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2000.
72. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1:1075-7.
73. Davies CW, Juniper MC, Gray W, et al. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000;55:88-90.
74. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997;127:613-7.
75. Smith KJ, Skelton H. Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *Br J Dermatol* 2001;144:597-600.
76. Eisenstein EM, Chua K, Strober W. B cell differentiation defects in common variable immunodeficiency are ameliorated after stimulation with anti-CD40 antibody and IL-10. *J Immunol* 1994;152:5957-68.
77. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1990;144:3762-9.

78. Rohrer J, Minegishi Y, Richter D, Eguiguren J, Conley ME. Unusual mutations in Btk: an insertion, a duplication, an inversion, and four large deletions. *Clin Immunol* 1999;90:28-37.
79. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Antibody deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. 357-73.
80. Buckley RH. The immunologic system and disorders. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: Saunders; 2004. 681-700.
81. Simonte SJ, Cunningham-Rundles C. Update on primary immunodeficiency: defects of lymphocytes. *Clin Immunol*. 2003;109:109-18.
82. Schroeder HW. Primary antibody deficiency. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Shroeder HW (eds). *Clinical immunology. Principles and Practice*. 2nd edition. New York: Mosby; 2001. 11-34.
83. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-Linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002;141:566-71.
84. Curtin JJ, Webster AD, Farrant J, Katz D. Bronchiectasis in hypogammaglobulinaemia – a computed tomography assesment. *Clin Radiol* 1991;44:82-4.
85. Wilfert CM, Buckley RH, Rosen FS, et al. Persistent enterovirus infections in agammaglobulinemia. In: Schessinger D (ed). *Microbiology*. Washington: DC:ASM, 1977; p.488
86. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 1999;93:190-7.
87. Conley ME. Early defects in B cell development. Current opinion in Allergy. *Clin Immunol*. 2002;2:517-22.
88. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Anti-body deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:581-91.
89. Notarangela LD, Duse, Ugazio AG. Immundeficiency with hyper-IgM. *Immunodefec Rev* 1992;3:101-22.
90. Francisco A. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immun* 2006;117:435-41.
91. Fuleihan R, Ramesh N, Loh R. et al. Defective expression of the CD40L in X chromosome–linked immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2170-3.
92. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Antibody deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004;380-426.
93. Kutukculer N, Aksoylar S, Kansoy S, Cetingul N, Notarangelo ND, Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Hiper IgM syndrome caused by CD40 deficiency. *Pediatr* 2003;143:141-2.
94. Etzioni A, Ochs HD, The Hyper IgM Syndrome-An Evolving Story. *Pediatr Res* 2004;56: 519–25.

95. Aittoniemi J, Koskinen S, Laippala P, Laine S, Miettinen A. The significance IgG subclasses and mannan-binding lectin (MBL) for susceptibility to infection in apparently healthy adults with IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* 1999;116:505-8.
96. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.
97. Quartier P. IgA deficiency. *Arch Pediatr* 2001;8:629-33.
98. Ferreira A, Garcia Rodriguez MC, Lopez-Trascasa M, Pascual Salcedo D, Fontan G. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47:199-207.
99. Caroline L, Hollingsworth MD. Thoracic Disorders in the Immunocompromised Child. *Radiol Clin N Am* 2005;43:435-47.
100. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2- IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981;304:1476-7.
101. Taylor B, Normal AP, Orgel HA, et al. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 1973;111-3.
102. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991;3:15-44.
103. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:421-5.
104. Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy* 1991;66:363-75.
105. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:223-36.
106. Cerutti F, Urbino A, Sacchetti C, Palomba E, Zoppo M, Tovo PA. Selective IgA deficiency in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Med Chir* 1988;10:197-201.
107. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 2002;16:61-4.
108. Chapel HM, Webster ADB, Assessment of the immune system. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*. Oxford: Oxford University Press; 1999. 419-31.
109. Gustafson R, Gardulf A, Granert C, Hansen S, Hammarstrom L. Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet* 1997;350:865.
110. Berkel AI, Tezcan I, Ersoy F, Sanal O. Serum immunoglobulin G subclass values in healthy Turkish children and adults. *Turk J Pediatr* 1994;36:197-204.
111. Herrod HG. Management of the patient with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy* 1993;70:3-7.
112. Buckley RH. Primary immune deficiency diseases. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles & Practice*, 6th edition. Philadelphia: Pennsylvania; 2003. 1015-42.

113. Shackelford PG, Granoff DM, Madassery JV, et al. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr Res* 1990;27:16-21.
114. Cypcar D, Stark J, Lemanske RF. The impact of respiratory infections on asthma. *Pediatr Clin N Am* 1992;39:1259-75.
115. Fadal RG. Chronic sinusitis, steroid dependent asthma, and IgG subclass and selective antibody deficiencies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:606-10.
116. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2000;47:1225-52.
117. Morgan G, Levinsky RJ. Clinical significance of IgG subclass deficiency. *Arch Dis Child* 1988;63:771-3.
118. Loftus BG, Price JF, Lobo-Yeo A, Vegani D. IgG subclass deficiency in asthma. *Arch Dis Child* 1988;63:1434-7.
119. Page R, Friday G, Stillwagon P, Skoner D, Caliguri L, Fireman P. Clinical and laboratory observations. Asthma and selective immunoglobulin subclass deficiency: improvement of asthma after immunoglobulin replacement therapy. *J Pediatr* 1988;112:127-31.
120. Silk H, Geha RS. Asthma, recurrent infections and IgG2 deficiency. *Ann Allergy* 1988;60:134-6.
121. Gwynn CM, Smith JM, Leon GL, Stanworth DR. Role of IgG4 subclass in childhood allergy. *Lancet* 1978;29:910-1.
122. Schur PH. IgG subclasses – a review. *Ann Allergy* 1987;58:89-101.
123. Heiner DC. Significance of immunoglobulin G subclasses. *Am J Med* 1984;76:1-6.
124. De Josegomez MI, Gonzalez DJ, De Herhando LC, Jimenez GA, V. Lopez ML, Garcia HJ. IgG2 deficiency associated with recurrent pneumonia and asthma. *An Esp Pediatr* 1990;33: 258-64.
125. Hoeger PH, Niggemann B, Haeuser G. Age related IgG subclass concentration in asthma. *Arch Dis Child* 1994;70:179-82.
126. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 7th edition. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2000.
127. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9:22-33.
128. Garcia MAM, De Rojas HF, Manzur N, et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med* 2001;95:191-5.
129. Feydy A, Sibilia J, Kerviler ED, et al. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency. *Br J Radiol* 1996;69:1108-16.
130. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, et al. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:96-104.
131. Manson D, Reid B, Dalal I, et al. Clinical utility of high-resolution pulmonary computed tomography in children with antibody deficiency disorders. *Pediatr Radiol* 1997;27:794-8.

132. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR* 1995;165:261-7.
133. Karadağ B, Karakoç F, Ersu R, et al. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in children: A persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005;72:233-8.
134. Park JE, Beal I, Dilworth JP, et al. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol* 2005;54:359-64.
135. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31-42.
136. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:225–33.
137. Gibson M, Hansell DM. Lymphocytic disorders of the chest: pathology and imaging. *Clin Radiol* 1998;53:469-80
138. Tuncel E. *Klinik Radyoloji*. Ankara: Nobel Tıp Güneş Yayınları; 2008. 278-9.
139. Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, Newell JD, Kirkpatrick CH. Radiologic Findings of Adult Primary Immunodeficiency Disorders. *Chest* 1994;106:490-5.
140. W.Richard W. *Thoracic imaging*. Philadelphia: Lipincot William and Wilkins; 2005. 321-2.
141. Rosenberg DLE, Blases M, Waldmann T, Crytal R. Pulmonary manifestations of common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:163.
142. Rich AL, Le Jeune IR, McDermott L, Kinnear WJM. Serial lung function tests in primary immune deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2007;151:110-3.
143. Garbett ND, Currie DC, Cole PJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 1989;76:1–7.
144. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001–4.
145. Eijkhout HW, Van Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia: a randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165–74.
146. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Vuorinen T, Tevola K, Liippo K, Ruuskanen O. Viruses and bacteria in bronchial samples from patients with primary hypogammaglobulinemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1199–204.

147. Simila S, Linna O, Lanning P, Heikkinen E, Ala-Houhala M. Chronic lung damage caused by adenovirus type 7: a ten-year follow-up study. *Chest* 1981;80:127–31.
148. Agandi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavino-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy* 2009 (in press). DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02211.
149. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. GINA 2007 Report. Available at www.ginasthma.com.
150. Papadopoulou A, Mermiri D, Taousani S, Triga M, Nicolaidou P, Priftis KN. Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:495–500.
151. Rousset F, Robert J, Andary M, et al. Shifts in interleukin-4 and interferon- γ production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:58-69.
152. Bergstedt-Lindqvist S, Moon HB, Persson U, Moller G, Heusser C, Severinson E. Interleukin 4 instructs uncommitted B lymphocytes to switch to IgG-1 and IgE. *Eur J Immunol* 1988;18:1073-7.
153. Lundgren M, Persson U, Larsson P, et al. Interleukin 4 induces synthesis of IgE and IgG-4 in human B cells. *Eur J Immunol* 1989;19: 1311-5.
154. Hamilos DL, Young RM, Peter JB, Agopian MS, Ikle DN, Barka N. Hypogammaglobulinemia in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1992;68: 472-81.
155. Nakagawa T. The role of IgG subclass antibodies in the clinical response to immunotherapy in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1991; 2:289-96.
156. Cleonir ML, Lea Campos O, Constancia LD, Kirschfink M, Grumach S. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:195-202.
157. Lefranc G, Dumitresco SM, Salier JP, et al. Familial lack of the IgG3 subclass gene elimination or turning off expression and neutral evolution in the immune system. *J Immunogenet* 1979;6:215–21.
158. Moss RB, Carmacj MA, Esrig S. Deficiency of IgG4 in children: Association of isolated IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection. *J Pediatr* 1992;120:16–21.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik	YDİY
X'e bağlı agamaglobulinemi	XLA
Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı torax tomografisi	HRCT
Kompüterize tomografi	CT
Solunum fonksiyon testi	SFT
İmmünglobulin	Ig
İntra venöz immünglobulin	İVİG
İmmünglobulin G	IgG
İmmünglobulin A	IgA
İmmünglobulin E	IgE
İmmünglobulin M	IgM
Bruton tirozin kinaz	Btk
Zorlu ekspirasyonda 1. saniye atılan volüm	FEV1
Zorlu vital kapasite	FVC
Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı	FEF 25-75
Vital kapasite	VC
Ortalama	ort.
Minimum	min
Maksimum	maks
Hasta sayısı	n
Standart sapma	std.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nihat SAPAN olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde geçen asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma, ayrıca başasistanlığım döneminde bana tecrübeleriyle yol gösteren şuan emekli olan Prof. Dr. Ünsal GÜNAY'a

Asistanlık hayatım ve tez çalışmam süresince her türlü emeğini benden esirgemeyen, kendisini her zaman sevgi ve saygıyla anacağım değerli hocam Prof. Dr. Şebnem KILIÇ'a

Tez çalışmamda ve asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Halil SAĞLAM, Uzm. Dr. Metin DEMİRKAYA, Uzm. Dr. Taner ÖZGÜR, Uzm. Dr. Demet HAFIZOĞLU, Uzm. Dr. Belgin AKTAŞ, Dr. Handan AKKUŞ, Dr. Mehmet AĞIN, Dr. Aysun BEYAZIT, Başasistanlık döneminde birlikte çalıştığım Dr. Seher ÇAKIR ve Dr. Necla Yüce'ye

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını benden asla esirgemeyen sevgili aileme,

Hayatımın her dönemimde bana her zaman destek olan, bana gösterdiği sabır ve sevgi için eşim Uzm. Dr. Yasin KARALI' ya sonsuz teşekkürler...

ÖZGEÇMİŞ

14 Nisan 1980 yılında Geyve-Sakarya'da doğdum. İlkokul öğrenimime 1987 yılında Eşme İlkokulu'nda başladım. Ortaokulu 1995 yılında Geyve Kız Meslek Lisesinde tamamladım. 1995 yılında Anadolu Meslek Lisesi Büro Yönetimi Bölümünde Lise öğrenimime başladım, son yılı Geyve Lise'sinde okuyarak 1998 yılında tamamladım. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak tıp öğrenimime başladım. 2004 yılında mezun oldum. 2004 Eylül TUS'unda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Kasım 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım. 2006 yılında evlendim.