

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARINANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN YAYGIN DEĞİŞKEN İMMUN YETMEZLİK
HASTALARININ TAKİP VE TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN
BELİRLENMESİ**

**Dr. Zeynep ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ**

KONYA 2013

ÖNSÖZ

Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD - İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Polikliniği, 4 Temmuz 2011 tarihinde hizmete başlamış, Ekim 2011 tarihinden itibaren de, erişkin immün yetmezlik hastaları kabul edilmeye başlanmıştır.

Daha önce Fakültemiz Hastanesi'nde sadece çocukluk yaş grubu immün yetmezlik hastaları takip edilmekteydi. Erişkin yaşa gelen bu hastalarda (ya da erişkin yaşta tanı konan hastalarda) tedavi ve takip açısından hem hastane fiziki şartlarında (çocuk hasta yatakları), hem de bürokratik işlemlerde (SGK ve Sağlık Bakanlığı işlemleri) birtakım zorluklar yaşanmaktaydı. Bu zorluklar, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'nin özverili gayretleriyle aşılmaya çalışılıyor ve erişkin primer immün yetmezlik hastalarına hizmet verilmeye devam ediliyordu.

Bu tez çalışmasını başlatan temel unsur, İç Hastalıkları AD bünyesinde erişkin immün yetmezlik hastaları için önce poliklinik, daha sonra Bilim Dalı kurulmuş olmasıdır. Fakültede yeni yapılanan bir bilim dalında, standart tedavi ve takip protokollerinin olmadığı bir hastalık grubunda, hastalara nasıl en iyi ve bilimsel şekilde hizmet verilebileceği, bunun nasıl rutin uygulamalara uyarlanacağı bu tezin ana konusu olmuştur.

TEŞEKKÜR

Her zaman asistanlarının yanında olan, daha iyi bir eğitim ve gelecek için bizlerden desteğini esirgemeyen, asistanlığım boyunca her konuda yardımını gördüğüm Anabilim Dalı başkanımız, saygıdeğer Hocam, Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a sonsuz teşekkür ederim.

Hekimliği ve insanlığı ile her zaman örnek aldığım, asistanlığım süresince ve tez çalışmam boyunca her zaman destek olan ve yönlendiren, saygıdeğer Hocam, Prof. Dr. Ahmet Zafer ÇALIŞKANER'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faylandığım, yetişmemde büyük emekleri olan İç Hastalıkları AD öğretim üyelerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tez çalışmamda yardımcı olan değerli arkadaşım Dr. İsmail BALOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, unutulmaz dostluklarını benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. İlkur ŞAHİN, Dr. Esra ZEYNELGİL, Dr. Fatih PEKTAŞ, Dr. Hüseyin BABÜR ve Dr. Ali Burak HARAS'a teşekkür ederim.

Hasta yaklaşımı ve bilgisiyle eğitimime katkıda bulunan çok değerli ağabeyim Uzm. Dr. Adem KÜÇÜK'e teşekkürleri sunarım.

Tez çalışmama katkılarından dolayı, Uzm. Dr. İlker POLAT ve Uzm. Dr. Şevket ARSLAN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan, varlıklarıyla bana güç veren, çoğu zaman onları ihmal etmek zorunda kaldığım sevgili eşim ve bir tanecik kızıma destek ve sabırları için teşekkür ederim.

Hayatımın her anında beni destekleyen ve annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Ağustos 2013
Zeynep ŞAHİN

ÖZET

Şahin Z, Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Hastalarının Takip ve Tedavi Protokollerinin Belirlenmesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Konya 2013.

Amaç: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) immünglobulin üretim bozukluğu ile karakterize bir primer immün yetmezliktir. Çalışmamızda erişkin hastalarda primer immün yetmezlik farkındalığını oluşturmak, CVID hastalarının klinik takipleri konusunda standart yaklaşımlar oluşturmak ve bölgemizdeki CVID hastalarının klinik özelliklerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, tanısı konmuş ve yeni tanı konan CVID hastalarında gerçekleştirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri hazırlanan tanı, takip ve tedavi protokollerince retrospektif ve prospektif olarak incelendi. Hastaların tüm verileri tek bir SPSS tablosunda toplandı ve sonuçlar SPSS programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın 13'ü kadın 12'si erkek idi. Hastaların tanı yaşı ortalama 30,32 (2-57) olup tanıda gecikme ortalama 9.32 ay (0-30) idi. Hastalarımızın başvuru anında saptanan klinik bulguları; %92 i enfeksiyon, %4 tedaviye dirençli cilt lezyonu , %4 yaygın lenfadenopati idi. Belirlenen enfeksiyonlar arasında 3 hastada ÜSYE, 19'unda ASYE, 2'sinde gastroenterit mevcut idi. Hastalarımızın 16'sında tanı anında, 1'inde takip sürecinde bronşiektazi saptandı. Organomegali açısından yapılan incelemelerde 11 hastada splenomegali 8 hastada hepatomegali saptandı. Takiplerde 1 hastada splenomegali gelişirken bir hastada başlangıçta olan hepatomegalinin gerilediği görüldü. Otoimmün hastalık açısından hastalar tarandığında 2 hastada başlangıçta ITP ve çölyak saptanırken takiplerde 1 hastada otoimmün tiroidit, 1 hastada SLE geliştiği gözlemlendi. Hastalarımıza düzenli aralıklarla IVIG tedavisi verildi. Gerçekleştirilen toplam 421 IVIG infüzyonunda görülen reaksiyon sayısı 2 idi. Lenfadenopatisi olan hastada IVIG tedavisi ile düzelleme saptanırken, kronik sinüziti ve cilt lezyonu olan hastalarda ek müdahale gerekti.

Tartışma: Sonuç olarak tekrarlayan enfeksiyonları olan ve antibiyotik tedavisine dirençli hastalarda primer immün yetmezlikler mutlaka düşünülmelidir. Hastalar komplikasyonların azaltılması ve komplikasyonlara erken tanı konulabilmesi için belirlenmiş takip ve tedavi protokollerine göre izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: CVID, takip, tedavi

ABSTRACT

Şahin Z, Identification of follow up and treatment protocols in patients with Common Variable Immune Deficiency, Expertise Thesis of Internal Medicine, Konya 2013.

Aim: Common Variable Immunodeficiency (CVID) is a heterogenous group of B cell deficiency syndromes characterized by hypogammaglobulinemia, impaired antibody production and recurrent bacterial infections. The aims of this study are; to establish awareness of primary immune deficiency in adult patients, to standardise principles of follow up in patients with CVID and to reveal clinical characteristics of CVID patients in our region.

Method: The study was carried out in patients with CVID. Characteristics of the patients were evaluated with new onset protocols for diagnosis, follow up and treatment. Whole data were collected in a single SPSS table and results were evaluated using the SPSS.

Results: Thirteen of the patients were female and 12 were male. The average age at diagnosis was 30.32 (2-57), the mean of delay diagnosis 9.32 month (0-30). The spectrum of symptoms at diagnosis were determined as follows; infection in 92%, skin lesion 4%, generalized lymphadenopathy in 4 %. The spectrum of infections were determined as follows; upper respiratory system in 3, lower respiratory tract in 19, gastroenteritis in 2 patients. Bronchiectasis were observed at diagnosis in 16 patients, at follow-up in 1 patients. Splenomegaly was found in 11 patients and hepatomegaly was found in 8 patients at diagnosis. At follow-up, splenomegaly was found in 1 patients and hepatomegaly was regressed in 1 patients. Coeliac disease and ITP were found at diagnosis. Autoimmune thyroiditis and SLE were found at follow-up. IVIG therapy was given to patients at regular intervals. 2 reaction were observed in 421 IVIG infusion. Improvement was observed in the patients with lymphadenopathy by treatment of IVIG but, in patients with chronic sinusitis and skin lesions additional interventions were necessary.

Conclusion: Primary immune deficiencies should be mind in patients with recurrent infections and resistant to antibiotic treatments. Patients should be monitored by standardised protocols, to warrant early diagnosis and to minimize complications.

Key words: CVID, follow up, treatment

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TABLolar	iv
METİN İÇERİSİNDE GEÇEN KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. YAYGIN DEĞİŞKEN İMMUN YETMEZLİK (CVID)	2
2.1.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ	2
2.1.2. TANI	2
2.1.3. KLİNİK BAŞVURU VE KOMPLİKASYONLAR	4
2.1.3.1. ENFEKSİYONLAR	5
2.1.3.2. OTOİMMUN HASTALIKLAR	5
2.1.3.3. GRANÜLOMATÖZ VE LENFOPROLİFERATİF HST.LAR	6
2.1.3.4. MALİGNİTE	7
2.1.3.5. PULMONER KOMPLİKASYONLAR	7
2.1.3.6. GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR	9
2.1.4. TEDAVİ VE TAKİP	10
2.1.4.1. İMMUN GLOBULİN REPLASMAN TEDAVİSİ	10
2.1.4.2. ANTİBİYOTİK KULLANIMI	11
2.1.4.3. KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ	12
2.1.4.4. ÇALIŞMA AŞAMASINDAKİ TEDAVİLER	13
2.1.4.5. TAKİP	14
3. MATERYAL VE METOD	15
3.1. HASTA GRUBUNUN BELİRLENMESİ	15
3.2. CVID HASTA TAKİP DOSYASININ GELİŞTİRİLMESİ	15
3.3.RETROSPEKTİF VERİ TOPLANMASI	15
3.4. PROSPEKTİF VERİLERİN TOPLANMASI	15
3.5. TEDAVİ STANDARTLARININ BELİRLENMESİ	16
3.6. İLGİLİ KLİNİKLERLE KONSÜLTASYONLAR	16
3.7. ONAM FORMLARININ GELİŞTİRİLMESİ	16
3.8. KLİNİK FİZİKİ KOŞULLARINDA DÜZENLEMELER	17
3.9. YENİ HASTA TANILARI İÇİN YAPILAN ÇALIŞMALAR	17
3.10. TÜM VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	17
3.11. ETİK KURUL ONAYI	17

EK-1: CVID HASTA TAKİP DOSYASI FORMLARI.	18
EK-2: IVIG TEDAVİ PROTOKOLÜ FORMU	32
EK -3: IVIG TEDAVİSİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU “BİLGİLENDİRME” SAYFASI	35
4. BULGULAR	37
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR VE GENEL ÖZELLİKLER	37
4.2. TANI ANINDA TESPİT EDİLMİŞ BULGULAR	38
4.3. TAKİP SIRASINDA TESPİT EDİLEN BULGULAR	39
4.4. TEDAVİLERE AİT VERİLER	44
4.5. DİĞER VERİLER	44
5. TARTIŞMA	45
6. KAYNAKLAR	49

TABLolar	Sayfa
Tablo 1: CVID için ESID ve PAGID tanı kriterleri	2
Tablo 2: Hipogamaglobulinemi ayırıcı tanısı (Sekonder nedenler)	4
Tablo 3: CVID hastalarında görülen otoimmün bozukluklar	6
Tablo 4: CVID klinik görünüm	10
Tablo 5: CVID hastalarının genel özellikleri	37
Tablo 6: Tanı anında mevcut bulgular	42
Tablo 7: Takip sırasında gelişen bulgular	43

METİN İÇERİSİNDE GEÇEN KISALTMALAR

- CVID : Common Variable Immunodeficiency / Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (*)
(*) *Ülkemizde güncel pratikte genel olarak kabul edilen ve kullanılan kısaltma CVID olduğu için bu metinde yaygın değişken immün yetmezlik “CVID” kısaltmasıyla ifade edilmiştir.*
- ESID : European Society for Immunodeficiencies
- PAGID : Pan-American Group for Immunodeficiency
- MALT : Mucosa associated lymphoid tissue
- GLILD : Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease
- HRCT : High resolution computerised tomography
- IGRT : İmmünglobulin replasman tedavisi
- ILD : İnterstisyel lung disease
- IVIG : İntravenöz immünglobulin
- ITP : İdiyopatik trombositopenik purpura
- ÜSYE : Üst solunum yolu enfeksiyonu
- ASYE : Alt solunum yolu enfeksiyonu
- NS : Nefrotik sendrom
- HM : Hepatomegali
- SM : Splenomegali
- HSM : Hepatosplenomegali
- HHT : Herediter hemorajik telenjiyektazi
- KAH : Koroner arter hastalığı
- KKY : Konjestif kalp yetmezliği
- KKH : Kalp kapak hastalığı
- RA : Romatoid artrit
- LAP : Lenfadenopati
- KBY : Kronik böbrek yetmezliği
- SLE : Sistemik lupus eritematozis

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARINANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN YAYGIN DEĞİŞKEN İMMUN YETMEZLİK
HASTALARININ TAKİP VE TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN
BELİRLENMESİ**

**Dr. Zeynep ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Zafer ÇALIŞKANER**

KONYA 2013

1.GİRİŞ

İmmün yetmezlik sendromları, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. ‘Primer’ immün yetmezlikte, immün sistemin kendisinde defekt varken, ‘sekonder’ yetmezlikte ise başka bir nedene bağlı olarak immün sistem fonksiyonlarında bozukluk söz konusudur. Günümüzde 200 kadar primer immün yetmezlik nedeni tanımlanmıştır.

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID = Common Variable Immunodeficiency) selektif İgA eksikliğinden sonra en sık görülen primer immün yetmezlik grubudur. CVID genellikle yaşamın 2. ve 3. dekadında ortaya çıkar, hipogamaglobulinemi ve ön planda solunum sistemi olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterizedir. Enfeksiyonların yanında malignite, otoimmünite, granülomatöz hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklar görülebilmektedir.

CVID’ de erken tanı yaşam kalitesinin artması ve komplikasyonların önlenmesini sağlar. Ancak, tanı çoğu kez yıllar sonra konulanabilmektedir. CVID hasta gruplarında yapılan Avrupa çalışmasında ortalama 7.46 yıl {Chapel, 2008 #1242} İtalyan çalışmasında ortalama 8.9 yıl {Quinti, 2007 #1245} tanıda gecikme olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde 23 erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada kadınlarda 8 yıl, erkeklerde 15 yıl tanıda gecikme olduğu bulunmuştur {Ardeniz, 2010 #1246}. Tanıda gecikmenin esas nedeni erişkin hastada primer immün yetmezlik farkındalığının eksik olmasıdır.

CVID hastalarında diğer bir önemli sorun ise, tanı konulduktan sonraki takip sürecidir. Ülkemizde klinik immünoloji, temel immünoloji kadar yol almamış olduğu için erişkin immün yetmezlik hastalarının klinik takibini kimlerin yaptığı veya yapması gerektiği konusu açıklığa kavuşmamıştır. Hem ülkemizde hem de dünyada, CVID hastaları için standart takip protokolleri mevcut değildir. Bu hastaların nasıl, ne sıklıkla, hangi sorunlar açısından kontrol edilmeleri gerektiği net olarak bilinmemektedir. Her ne kadar, Avrupa ve ABD ‘Erişkin’ primer immün yetmezlik kavramı konusunda bizden daha fazla yol almışsa da, yukarıda değinilen konularda literatür birikimi henüz yeterli değildir.

Bu tez çalışmasında birkaç konu birlikte hedeflenmiştir: *birincisi* düzenli takip altında olmayan CVID hastalarının klinik takip prensiplerini belirleyecek bir protokolün oluşturulmasıdır. *İkincisi* bölgede mevcut CVID hastalarının klinik özelliklerini ortaya koymaktır. *Üçüncüsü* ise oluşturulan takip protokollerinin hastalık komplikasyonlarına erken tanı koymada ki etkinliğini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji:

Primer immün yetmezlik, immün sistemin gelişiminde, işlevinde veya her ikisinindeki bozukluğa bağlıdır ve 200 kadar farklı etyoloji ve klinik tablo olarak karşımıza çıkabilir. İmmün sistemin öncelikli olarak bozulduğu yere bağlı olarak primer immün yetmezlikler sınıflandırılırlar. Primer immün yetmezliklerin %65'ini antikor ilişkili humoral primer immün yetmezlikler oluşturmaktadır ve bu grup hastalıkların en sık görüleni yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) dir. CVID bozulmuş B hücre farklılaşmasına bağlı defektif immünglobulin üretimi ile karakterize bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. İlk hastaya 1953 yılında tanı konulmuş olup, klinik bulgu veren en sık antikor eksikliğidir {Schroeder, 2000 #847}.

Her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir. Hastalığın prevalansı farklı populasyonlara göre 1:10.000 ile 1:100.000 arasında değişmektedir {Notarangelo, 2009 #123}. Yine toplum farklılığına bağlı olarak insidansı 1:25.000 ile 1:66.000 arasında değişmektedir {Conley, 2000 #848}. Tipik olarak semptomların başlama yaşı puberteden sonra ve otuz yaşından öncedir. Bununla birlikte 1-5 yaş arasında da erken bir pik yaptığıda bildirilmiştir {Hammarstrom, 2000 #850}. CVID genellikle sporadik görülmesine rağmen, %20 oranında ailesel geçiş bildirilmiştir {Salman, 2005 #851}.

2.1.2. Tanı:

CVID hastaları farklı semptomlar ve komplikasyonlarla başvurdukları için tanı koymak oldukça zordur. Tanı, hastalığın klinik ve laboratuvar özelliklerine dayanılarak konulur. CVID hastalarında klinik muayene normal olabileceği gibi, kronik hastalığa bağlı gelişme geriliği ve kilo kaybı görülebilir. Oral kandidiazis, gingivitis, diş çürümesi, kronik sinüziti destekleyen farenks arka duvarında kaldırım taşı manzarası, kronik perfora veya skarlı timpanik membran görüntüsü, kronik akciğer hastalığına bağlı olarak parmaklarda çomaklaşma gibi bulgular da fizik muayenede saptanabilir. Ek olarak bazı CVID hastalarında lenfadenopati, splenomegali, artrit, otoimmün hastalığa bağlı deri bulguları da görülür {Urschel, 2009 #1235}.

CVID hastalarında tam kan sayımı, biyokimya, idrar tahlili gibi rutin laboratuvar testlerinde genellikle bozukluk görülmez. Buna karşın globulin ve/veya total protein

seviyesinde azalma ve lenfopeni laboratuvar tahlillerinde tespit edilebilir. Serum immünglobulin seviyeleri yaşa göre iki standart değerin altındadır.

CVID için tanı kriterleri European Society for Immunodeficiencies (ESID) ve Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID) tarafından belirlenmiştir {Conley, 1999 #852}. (Tablo 1)

Tablo 1: CVID için ESID ve PAGID tanı kriterleri:

Kuvvetle olası CVID: <ul style="list-style-type: none">• Erkek yada kadın hastada, IgG ve IgA düzeyinde yaşa göre en az 2 standart sapmanın altında düşüklük olması• Ek olarak aşağıdaki bütün kriterlerin bulunması	Olası CVID: <ul style="list-style-type: none">• Erkek yada bayan hastada, IgG , IgA ve IgM düzeylerinin en az birinde yaşa göre en az standart sapmanın altında düşüklük olması• Ek olarak aşağıdaki bütün kriterlerin bulunması
KRİTERLER <ul style="list-style-type: none">• İmmün yetmezlik bulgularının 2 yaşından sonra başlaması• İzohemaglutinin cevabı olmaması ve/veya aşı yanıtı olmaması• Hipogamaglobulinemi sebebi olacak diğer hastalıkların dışlanması (<i>tablo 2</i>)	

Tablo 2: Hipogamaglobulinemi ayırıcı tanısı (Sekonder nedenler):

<p>İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Antiepileptikler• Antimalarial ajanlar• Kaptopril• Glukokortikoidler• Altın tuzları• Penisilamin başta olmak üzere diğer birçok ilaç <p>Enfeksiyon hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">• HIV /AIDS• Konjenital Rubella• CMV• Toxoplasma enfeksiyonu• EBV enfeksiyonu <p>Kromozomal bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Kromozom 18 q sendromu• Monosomi 22 sendromu• Trisomi 8 (Warkany sendromu)• Trisomi 21 (Down sendromu) <p>Sistemik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Böbrek yolu ile protein kaybı (nefrotik sendrom vb...)• Gastrointestinal kaynaktan protein kaybı (protein kaybettiren enteropati, kronik diyare vb..)• Immünglobulin hiperkatabolizması sonucu oluşan immün yetmezlikler (yanık, “crush” sendromu, vb...) <p>Malignite</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronik lenfositik lösemi• Non hodgkin lenfoma• Timoma ile birlikte immün yetmezlik

2.1.3. Klinik Başvuru ve Komplikasyonlar:

CVID enfeksiyon, kronik akciğer hastalığı, otoimmün hastalık, gastrointestinal ve karaciğer hastalıkları, granulatöz infiltrasyonlar, splenomegali ve artmış malignite riski

gibi geniş bir spektrumda görülebilir. Genellikle başlangıçta enfeksiyonlar sık görülürken, otoimmün hastalıklar, malignite ve inflamatuvar hastalıklar sık görülmez. Enfeksiyon dışındaki komplikasyonların etyolojisi çok az anlaşılabilmiştir. Bununla birlikte CVID hastalarının olası komplikasyonlar açısından takip edilerek, doğru tedavi yaklaşımları ile daha uzun ve kaliteli yaşam sürelerine ulaşılabilirdiği gösterilmiştir {Chapel, 2008 #865}.

2.1.3.1. Enfeksiyonlar:

Akut ve kronik enfeksiyonlar CVID hastalarında morbiditenin en sık nedenidir. En sık tanımlanan enfeksiyonlar; sinüzit, otitis media, tekrarlayan bronşit ve pnömonidir.

Yapılan bir çalışmada hastaların %98'inde tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülmüştür {Cunningham-Rundles, 1999 #867}. Solunum yolu enfeksiyonlarında en sık rastlanan patojenler, kapsüllü bakteriler (s. pnömonia, h.influenza, m.kataralis) ve atipik bakterilerdir (mycoplasma spp.). Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları kronik sinüzit ve işitme kaybına yol açabilirken, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ise bronşiektazi gelişmesine yol açar.

Gastrointestinal sistem tekrarlayan enfeksiyonlardan en sık etkilenen ikinci sistemdir. Bunda IgA'nın mukozal defansta major rol oynamasında önemli rolü vardır {Oksenhendler, 2008 #868}. Tekrarlayan ve tedaviye dirençli diyare en sık gastrointestinal bulgudur ve hastaların yaklaşık %20-60'ında görülmüştür {Cunningham-Rundles, 1999 #869}. En sık patojenler ise Giardia, Campylobacter ve Salmonella türleridir {Oksenhendler, 2008 #870}.

Özellikle non patojenik olan mycoplasma türleri, enteroviral menenjit ve mesane fibrozisine yol açan üroplazma enfeksiyonları gibi yaygın olmayan enfeksiyonlarda CVID hastalarında görülebilir {Franz, 1997 #872}.

2.1.3.2. Otoimmün Hastalıklar:

CVID hastalarında otoimmünite gelişiminde spesifik nedenler tam olarak gösterilememesine rağmen otoimmünitenin immün disregülasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir {Agarwal, 2009 #1248}. Tanı anında olabileceği gibi, takip sürecinde de gelişebilmektedir; bu yüzden tedavi başlangıcında ve belirli aralıklarla hastalarda otoantikör taraması yapılmalıdır.

CVID hastalarında %25-48 arasında otoimmün hastalık sıklığı bildirilmiştir {Chapel, 2008 #878}. En sık olarak otoimmün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi ve daha az olarak immün nötropeni gibi immün sitopeniler görülür. Bunun dışında vitiligo, psoriasis,

romatoid artrit, sle, sjögren sendromu, primer bilier siroz, hepatit ve tiroidit gibi otoimmün hastalıklar bildirilmiştir. Otoimmün trombositopenili hastalarda yapılan bir çalışmada %60 oranında antikor bozukluğu bulunmuş ve bu çalışmada hematolojik bozukluklar ile gelen hastalarda hipogamaglobulinemi taranmasının önemi gösterilmiştir {Michel, 2004 #881}. (Tablo 3)

Tablo 3: CVID hastalarında görülen otoimmün bozukluklar {Agarwal, 2009 #1237}

Dermatolojik <ul style="list-style-type: none">• Total alopesi• Vitiligo• Psöriyazis Hematolojik <ul style="list-style-type: none">• İmmün trombositopenik purpura• Otoimmün hemolitik anemi• Otoimmün nötropeni Endokrinolojik <ul style="list-style-type: none">• Hipertiroidizm• Hipotiroidizm	Romatolojik <ul style="list-style-type: none">• Vaskülit• Sistemik lupus eritematozis• Romatoid artrit• Juvenil romatoid artrit• Sicca sendromu Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none">• İnflamatuvar barsak hastalığı• Primer bilyer siroz• Otoimmün hepatit• Pernisyöz anemi
---	---

2.1.3.3. Granulomatöz ve lenfoproliferatif hastalıklar:

Poliklonal lenfoid infiltrasyon CVID de sık görülmemekle birlikte, lenfoid malignite gelişmesi ve kötü prognozla ilişkilidir {Bates, 2004 #882}. Splenomegali, servikal, mediastinal ve abdominal lenfoid hiperplazi hastaların %20 sinde görülebilmekte ve yapılan biyopsilerde atipik lenfoid hiperplazi, reaktif lenfoid hiperplazi ve granulomatöz inflamasyon bulgularına rastlanmaktadır {Cunningham-Rundles, 2010 #887}.

Granulomatöz inflamasyon hastaların %8-22'sini etkilemekte ve non-kazeifiye olmasından dolayı CVID hastalarının yanlışlıkla sarkoidoz tanısı almasına neden olmaktadır {Ardeniz, 2009 #889}. Genellikle akciğer, lenf nodları ve dalak etkilenmekle birlikte

karaciğer, paratiroid bezi ve kemik iliğini de nadir olarak tutabilmektedir. Granulomatöz hastalıklar, lenfoid interstisyel pnömoni ve lenfadenopati ile beraberdir. Granulomatöz hastalığı olanlarda otoimmün bozukluk görülme sıklığı artmış ve yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında bulunmuştur {Ardeniz, 2009 #889}. Granulomatöz hastalığı olanlarda ortalama yaşam süresi olmayanlarla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur {Morimoto, 2005 #890}. Granulomatöz hastalıklarda HHV-8, CMV gibi ajanlar gösterilmiş fakat tam olarak etyolojide ki rolleri ispatlanamamıştır {Wheat, 2005 #892;Raeiszadeh, 2006 #893}. Ek olarak TNF ve IL 10 genindeki polimorfizimler granulomatöz hastalıklarla birliktelik göstermektedir {Mullighan, 1997 #894}.

2.1.3.4. Malignite:

CVID de başta Non Hodgkin Lenfoma olmak üzere kanser sıklığı artmıştır. Özellikle lenfositik infiltrasyonları bulunan hastalarda yaklaşık 5 kat daha fazla lenfoid malignite geliştiği görülmüştür {Chapel, 2008 #1253}.

CVID hastalarında lenfomalar genellikle ektranodal, B hücre kaynaklı ve EBV negatiftir {Gompels, 2003 #900}. Diğer primer immün yetmezliklerden farklı olarak CVID de lenfomalar genellikle 4. ve 7. dekatta görülmektedir. MALT lenfoma da CVID hastalarında görülmüş ve bunlarda ilginç olarak helicobacter pylori sıklığı yüksek bulunmuştur. Bu yüzden CVID hastalarında helicobacter pylori eradikasyonu, tedavi başlangıcında ve takiplerinde üst GIS endoskopisi yapılmalıdır. {Cunningham-Rundles, 2002 #904;Dhalla, 2011 #907}

Yapılan çalışmalarda artmış helicobacter pylori ve atrofik gastrik sıklığı ile ilişkili olarak gastrik kanser sıklığında da artış bulunmuştur {Dhalla, 2011 #1257;Zullo, 1999 #1259}. Bunların dışında kolorektal kanser, meme kanseri, over kanseri, prostat kanseri, multiple myelom ve melanomda da artmış insidans gösterilmiştir {Quinti, 2007 #896}. CVID 'de artmış malignite insidansı multifaktöriyel olup bunlar enfeksiyona bağlı kronik antijen uyarısı, genetik anormallikler ve immün bozukluk olduğu ileri sürülmüştür {Chua, 2008 #897}.

2.1.3.5. Pulmoner Komplikasyonlar

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları CVID hastalarında morbidite ve mortaliteyi en çok belirleyen kronik komplikasyonlardır. Yaklaşık olarak hastaların üçte birinde tanı anında kronik akciğer hastalığı bulunmaktadır. 224 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %34'ünde tanında kronik akciğer hastalığı olduğu bulunmuş ve bu 11 yıllık takiplerde %46'ya kadar artmıştır {Quinti, 2007 #1262}. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları

kronik sinüzit ve duyma kaybına yol açarken kontrol altına alınmamış alt solunum yolu enfeksiyonları bronşiektazi gelişimine sebep olmaktadır {Chapel, 2008 #914;Cunningham-Rundles, 1999 #917}.

Bronşiektazi tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar nedeniyle gelişmektedir. Geniş çaplı Avrupa çalışmalarında ağır enfeksiyonlar dışındaki enfeksiyonların bronşiektazi ile ilişkisi bulunamamıştır {Chapel, 2008 #934}. Aynı çalışmada IgG seviyesinin ciddi enfeksiyonlarla ilişkisi olmadığı ve bronşiektazi gelişiminin tanıda gecikme, semptomların başlangıç zamanı ve sigara içme ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak bronşiektazinin erken mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. İmmünglobulin replasman tedavilerinin pnömoni, bronşiektazi gibi kronik akciğer hastalığı gelişme insidansını azalttığı gösterilmiştir {Quinti, 2007 #937;Busse, 2002 #938}.

CVID hastalarında %10-25 oranında pnömoni, MALT lenfoma, granümatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD) gibi interstisyel akciğer hastalıkları (ILD) görülmektedir. ILD rutin akciğer grafilerinde gözden kaçabileceği için, tanı anında hastalara HRCT çekilmelidir {Busse, 2007 #1264;Bouvry, 2013 #1265}.

Birkaç vakada akciğer, plevra veya mediastinal lenf nodlarından gelişmiş MALT lenfoma vakaları bildirilmiş. HRCT görüntülemelerinde diffüz retiküler, nodüler ve konsolidasyon alanları görülebilir. Kesin tanı için etkilenen alandan biyopsi yapılması gerekmektedir {Aghamohammadi, 2006 #1266;Reichenberger, 2001 #1270}.

Granümatöz ve lenfositik akciğer hastalığı akciğerde granümatöz ve lenfoproliferatif (lenfositik interstisyel pnömöni, foliküler bronşiolit gibi) histolojik paternin görülmesi ile tanınır {Arnold, 2008 #1271;Popa, 1988 #1272}. HRCT görüntülemesinde tipik olarak buzlu cam, nodüler opasite, hiler ve/veya mediastinal LAP görülür {Bondioni, 2010 #1277}. Splenomegali ve diffüz adenopati sıklıkla bulunur. Granülomlar kemik iliği, dalak, deri, karaciğer gibi diğer dokularda da bulunabilir {Morimoto, 2005 #1280;Agarwal, 2011 #1289}. GLILD etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan birkaç küçük çaplı çalışmalarda HHV-8 enfeksiyonu bulunmuştur {Wheat, 2005 #1290}. CVID ve GLILD birlikteliğinde artmış otoimmün hastalık ve malignite riski olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir {Mellekjaer, 2002 #1291;Wehr, 2008 #1293}. Granülomların ve hiler lenfadenopati nedeniyle hastalara yanlışlıkla sarkoidoz tanısı konulabilmektedir. Sarkoidoz normal immünglobülin seviyeleri ve sıklıkla spontan remisyon ile CVID den ayrılır. GLILD tedavisi tam olarak bilinmemekle birlikte tedavide glukokortikoidler, TNF antagonistleri, siklosporin, rituximab ve azatiopürin kullanılabilir {Chase, 2013 #1295}

2.1.3.6. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Tekrarlayan ve persistan diyareler dışında, nodüler lenfoid hiperplazi, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, inflamatuvar barsak hastalığı, lenfositik kolit, kolojenöz enterokolit ve villuslarda düzleşme gibi non-enfeksiyöz gastrointestinal komplikasyonlar da görülebilir {Cunningham-Rundles, 1999 #939;Daniels, 2007 #940;Hermaszewski, 1993 #942}.

Kronik gastrit görülme sıklığı başlangıçta %10 iken, iki yıllık endoskopik takiplerde %20 oranında saptanmıştır. Helicobakter pylori eradikasyonuna rağmen gastrik mukozada intestinal metaplazi genellikle sık görülürken rekolonizasyon oranı da artmıştır {Quinti, 2007 #946}.

CVID hastalarında görülen ince barsak enteropatisinde çölyak hastalarındakine benzer olarak atrofik villuslar, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositoz görülür ancak farklı olarak glutensiz diyetle yanıt yoktur {Daniels, 2007 #948}. İncebarsak enteropatisi, diyare, kilo kaybı, malabsorbsiyon ve ciddi hastalarda osteomalazi ve nörolojik hastalıklara yol açabilir {Aslam, 2004 #949}. CVID hastalarında ülseratif kolit ve chron hastalığına benzeyen kalın barsak enteropatileri görülmektedir {Daniels, 2007 #950;Hermaszewski, 1993 #952}. Bu hastalardaki inflamatuvar barsak hastalığı tedavisi; topikal steroidler dışında klasik tedaviye benzerdir {Agarwal, 2010 #956}.

Nodüler lenfoid hiperplazi CVID hastalarında yaklaşık %8 oranında görülmekte ve hipogamaglobulinemiye sekonder olarak gelişmektedir {Agarwal, 2010 #956;Quinti, 2007 #958}.

Yapılan çalışmalarda karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler %43 oranında bildirilirken, en sık bozukluk alkalen fosfataz seviyesinde görülmüştür {Malamut, 2008 #959}. Otoimmün hepatit ve primer bilyer siroz da bu hastalar da görülebilmektedir {Cunningham-Rundles, 1999 #960}. Yapılan karaciğer biyopsilerinde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan CVID hastalarında %84 oranında nodüler rejeneratif hiperplazi bulunmuştur {Malamut, 2008 #968}. Açıklanamayan karaciğer fonksiyon testi bozukluğu olan 16 hastanın alındığı bir çalışmada %81 oranında nodüler rejeneratif hiperplazi saptanmıştır {Ward, 2008 #970}. Her iki çalışmada da nodüler rejeneratif hiperplazi bulunan hastalarda muhtemelen açıklanamayan otoimmün mekanizmalara bağlı olarak diğer otoimmün hastalıklar ve non-çölyak lenfositik enteropati daha sık görülmüştür.

Tablo 4: CVID klinik görünüm {Resnick, 2012 #1236}

Klinik durum	Yüzde
Enfeksiyon	94
Otoimmünite	29
Kronik akciğer hastalığı	29
Bronşiektazi	11
Gastrointestinal inflamatuvar hastalıklar	15
Malabsorbsiyon	6
Granülomatöz hastalık	10
Karaciğer hastalığı / hepatit	9
Lenfoma	8
Diğer kanser türleri	7

2.1.4. Tedavi ve Takip

CVID hastaları önceleri yüksek mortalite ve morbiditeye sahip iken günümüzde uygun tedavi ve takip ile yaşam süreleri oldukça artmıştır. Tedavinin temelini immünglobulin replasman tedavisi, enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisi ve non-enfeksiyöz komplikasyonlar için destek tedavisi oluşturmaktadır {Wood, 2007 #1191} .

2.1.4.1. İmmünglobulin Replasman Tedavisi

İmmünglobulin replasman tedavisi ile enfeksiyon sayısında, antibiyotik kullanımda ve hastanede yatış süresinde azalma hedeflenmektedir. İmmünglobulin replasman tedavisi kullanan 50 hasta ile retrospektif olarak yapılan çalışmada pnömoni insidansının %81 den %35'e, hastanede yatış gereksiniminin %89'dan %46'ya azaldığı gösterilmiştir. İmmünglobulin replasman tedavisi ile kronik akciğer hastalıklarının progresyonunda yavaşlana elde edilebilmektedir. 24 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada FEV 1 ve HRCT skorlarında anlamlı düzelme saptanmıştır {Busse, 2002 #971;de Gracia, 2004 #1014}. Fakat Ig replasman tedavisi ile gastrointestinal ve diğer komplikasyonlarda daha az etki elde edilmiştir.

İmmünglobülin replasman tedavisinde hedef, Ig seviyelerini normal aralıkta veya enfeksiyonların azaldığı değere çekebilmektir. Ig yarı ömrü ortalama 3 haftadır ve dengeli seviyelere 3-6 aylık tedavi sonucunda ulaşılabilir.

İmmünglobulin tedavisinin intravenöz ve subkutan yolla verilmesi eşit etkiye ve güvenlikte bulunmuştur {Chapel, 2000 #1035; Gardulf, 1995 #1038}. Subkutan uygulama intravenöz Ig uygulamanın zor olduğu, hızlı Ig kaybı olan olgularda (nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati, artmış katabolizma) tercih edilir. Subkutan uygulama hastanın tedavisini evinde ve kendi başına yapabildiği için yaşam kalitesini arttırmaktadır.

Pratikte immünglobulin replasman tedavisine başlangıç dozunda (genellikle aylık total doz 400 mg/kg olacak şekilde) başlanır daha sonra hedef değere ulaşıncaya kadar yükseltilir. Farklı kılavuzlarda IgG' nin > 800 mg/dl {Orange, 2006 #1049}, >700 mg/dl {Shehata, 2010 #1152}, 650-1000 mg/dl {Roifman, 2008 #1172} gibi farklı seviyelerde tutulması gerektiği bildirilmiştir.

Her zaman standart immünglobulin dozları ile enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlar kontrol altına alınamamaktadır. Bu yüzden devam eden akciğer hastalığı gibi kronik enfeksiyonu olanlarda yüksek dozlar kullanmak gerekir. Kronik akciğer hastalığı olan 12 CVID hastası ile yapılan çalışmada yüksek doz immünglobulin tedavisi ile FEV1 ve FVC de iyileşme gösterilmiştir {Roifman, 1987 #1261}. Çok yüksek immünglobulin dozları (>1gr/kg gibi) otoimmün hematolojik hastalıklarda tercih edilebilir.

90 hastanın katılımı ile yapılan bir çalışmada tedavi amacı enfeksiyonların kontrol altına alınması şeklinde belirlenmiş, çalışma sonucunda Ig G 500-1700 mg/dl ve 0.2-1.2 g/kg/ay immünglobulin dozları aralığında enfeksiyonlar kontrol altına alınmıştır. Bunun sonucunda tedavinin hastaya özel olarak ayarlanmasının daha doğru olduğu görülmüştür {Lucas, 2010 #1185}.

2.1.4.2. Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik tedavisi profilaktik, akut enfeksiyonlar ve kronik enfeksiyonların alevlenmesinde kullanılmaktadır. Profilaktik antibiyotik tedavisi bütün CVID hastalarına önerilmez. Ancak ilerleyici akciğer hastalığı olanlarda faydalı bulunmuştur. Özellikle sık ve ciddi enfeksiyon geçiren hastalarda profilaksi seçeneği düşünülmelidir. Ayrıca 1 aydan daha fazla süre glukokortikoid ve immünsupresif tedavi alan, CD4 hücre sayısı < 200/mm³ olan hastalarda da profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir.

Antibiyotik tedavisi akut enfeksiyonların tedavisinin temelini oluşturur. Akut enfeksiyonlarda mikrobiyolojik örneklerden alındıktan sonra sonuçlar beklenmeden ampirik olarak tedaviye başlanmalıdır. Akut sinüzitte CVID hastalarında da normal popülasyonda olduğu gibi en sık etkenler S.pnömoni, H. İnfluenza ve Morexalla catarhalis'tir. Akut sinüzit için başlangıçta 2 yada 4 haftalık amoksisilin klavulanat tedavisi tercih edilmektedir. Sefalosporin, makrolid, kinolon türevi antibiyotiklerde seçilebilecek alternatif ilaç gruplarıdır. CVID hastalarında devam eden ve açıklanamayan ateşi olan pulmoner enfeksiyonlu hastalarda mycoplazma akılda tutulmalı ve tedavisinde makrolid antibiyotik tedavisi seçilmelidir.

Bronşiektazi tekrarlayan kronik enfeksiyonların sonucunda gelişmektedir ve akut alevlenmelerde S.pnomöni, H.İnfluenza ve Mycoplazma gibi bakteriyel enfeksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Akut alevlenmelerde kültür alındıktan sonra, amoksisilin klavulanat, 3. kuşak sefalosporinler ve fluorokinolonlar gibi antibiyotiklerle ampirik tedaviye başlanmalı ve en az 14 gün devam edilmelidir. Bronşiektazili hastalarda uzun dönemli tedavilerde H.influenza, mycoplazma gibi bakterilere karşı profilaktik antibiyotik kullanımı ile atakların sıklığında ve akciğer fonksiyonların kötüleşmesinde azalma elde edilmiştir {Samuelson, 1995 #1297}.

Tekrarlayan veya kronik diyaresi olan CVID hastalarında gayta kültürü alınmalıdır. Normal popülasyona oranla daha sık görüldüğü için, giardia , salmonella, campylobakter, criptosporidia gibi patojenler açısından inceleme yapılmalıdır. Genellikle akut veya kronik giardia enfeksiyonu metronidazole cevap verirken, gastrointestinal enfeksiyonlar için spesifik antibiyotik profilaksisi kullanılmamaktadır.

2.1.4.3. Komplikasyonların Tedavisi

Pulmoner Hastalıklar: CVID'de bronşiektazi, restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları ve granülomatöz akciğer hastalıkları sıklıkla görülür. Tedavisinde etyolojiye göre profilaktik veya tedavi dozunda antibiyotik, yüksek doz immünglobülin, glukokortikoid, TNF antagonistler, siklosporin, rituximab ve azotiopürin kullanılabilir.

Gastrointestinal Hastalıklar : CVID hastalarında akut veya kronik diyarelerinin nedeni genellikle enfeksiyöz değildir. Bu nedenle hastalar bir gastroenteroloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Uzun süren diyare vitamin B12 ve E gibi vitamin eksikliklerine yol açabilir. Bu yüzden hastaların beslenmesi protein mineral vitamin açısından takip edilmelidir.

Enteropati ve Crohn benzeri kolit gelişen hastalar antiinflamatuvar (mesalamine gibi) veya immünsupresif (glukokortikoid, azatiopürin, 6-merkaptopürin) ilaçlarla tedavi edilmelidir. İnfliximab tercih edilebilecek diğer bir ajandır fakat artmış mantar enfeksiyonu riski ile birlikteliği unutulmamalıdır. Ciddi enteropatisi ve koliti olan hastalarda destek için total parenteral nütrisyon ile beslenme tercih edilebilir.

Otoimmün Hastalıklar: İmmün trombositopeni otoimmün hemolitik anemi gibi hematolojik bozukluklar CVID hastalarında başlangıçta veya tedavi altında iken görülebilmektedir. Bu hastalarda glukokortikoidler ilk seçenek ilaçlardır. Eğer IVIg tedavisi altında gelişirse daha yüksek dozlarda IVIg (1-2 gr/kg) kullanımı tercih edilebilir. Glukokortikoid tedavisine refrakter hastalarda rituximab ve splenektomi tercih edilebilecek diğer yöntemlerdir {Seve, 2008 #1298;Gobert, 2011 #1299}

Granüloamatöz Hastalıklar: Granüloamatöz hastalıkların eşlik ettiği CVID hastalarında antiinflamatuvar veya immünmodülatör ilaç kullanımı gerekir. Fakat standart bir doz ve tedavi protokolu bulunmamaktadır ve yapılan çalışmalarda tedaviye cevaplar değişiklik göstermektedir. Retrospektif 59 hasta ile yapılan çalışmada 32 hasta başta glukokortikoid olmak üzere siklofosfamid, hidroksiklorokin, rituximab, azotiopürin ve metotreksat ile tedavi edilmiştir. Granüloamatöz lenf nodu olan hastalar diğer organ tutulumlarına göre daha iyi cevap vermişler, gastrointestinal granülomu olan 4 hastanın hiçbiri tedaviye cevap vermemiştir {Boursiquot, 2013 #1300;Chase, 2013 #1301}.

Granüloamatöz hastalığı olanlarda TNF alfa yüksekliğinin saptanması üzerine TNF alfa kullanımı ile ilgili birkaç vaka bildirilmiştir. Kutanoz granülomu olan ve diğer tedavilere refrakter olan bir hastada etanercept ile tedaviye cevap alınmıştır {Lindley, 2006 #1322}. Pulmoner ve ciddi sistemik granüloamatöz hastalıklarda İnfliximab ile cevap alınmıştır {Smith, 2001 #1339;Thatayatikom, 2005 #1341}.

2.1.4.4. Çalışma Aşamasındaki Tedaviler

Allogenic kök hücre nakli immün bozukluğu olan hastalarda kür sağlayabilir. CVID hastalarında hematolojik malignitesi olan ve ciddi semptomları olan az sayıda hastada denemiş, birinde uzun dönem takiplerinde remisyon elde edilirken diğerlerinde sonuçlar bu kadar iyi olmamıştır {Rizzi, 2011 #1342}. Şu an için CVID hastalarında ne zaman kök hücre yapılacağı belli olmasada malignite ile birlikteliği olan dirençli ciddi semptomları olan hastalarda düşünülebilir.

Bazı CVID hastalarında IL-2 eksikliği nedeniyle T hücre bozukluğu da görülebilmektedir. Bundan dolayı refrakter enfeksiyonları olan hastalarda T hücre fonksiyonları geliştirmek için IL-2 tedavisi denenmektedir {Cunningham-Rundles, 2001 #1347;Rump, 1997 #1348}

2.1.4.5. Takip

Hastaların belirli aralıklarla kontrol edilmesi, hasta ve doktor eğitimi hastaların yaşam süresini ve kalitesini arttırmaktadır. CVID hastaları düzenli olarak muayene edilmeli, belirli aralıklarla hemogram, biyokimya, akciğer görüntülemesi, batin ultrasonografisi, endoskopi yapılmalıdır. Takip kılavuzları olmadığı için genellikle klinisyenin deneyimi doğrultusunda takipler yapılmaktadır.

Solunum sistemi için başlangıçta ve yıllık olarak solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. CVID hastalarında PA akciğer grafisi HRCT kadar bilgi vermez ve tanı değeri kısıtlıdır. HRCT bronşiektazi ve interstisyel akciğer hastalığı taramasında en iyi methoddur. Bu yüzden başlangıçta ve 3-5 yıl aralıklarla yapılması önerilmektedir {Quinti, 2007 #1226}.

Gastrointestinal ve lenfoproliferatif komplikasyonlar için tarama sıklığı hakkında fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar semptom verene kadar tarama önermemektedir.(Cunningham 2010) Buna rağmen artmış gastrik kanser riski nedeniyle helicobacter pylori taraması ve endoskopi herhangi bir risk faktörü varlığında yapılmalıdır {Dhalla, 2011 #1229}.

CVID hastalarının takiplerinde otoimmünite, lenfoid proliferasyon, enteropati, malignite gibi klinik bulguları olan hastaların sadece tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarla karşılaştırılmasında daha yüksek oranda mortaliteye sahip oldukları görülmüş, aynı çalışmada tekrarlayan ciddi enfeksiyonları olan hastaların daha yüksek oranda akciğer hastalığı ve mortalite sahip oldukları bulunmuştur{Chapel, 2008 #1233}. Bu yüzden hastaların klinik fenotipine göre, risk faktörlerine ve geçirmiş olduğu komplikasyonlarına göre tarama sıklığı ve metodu düzenlenmelidir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta grubunun belirlenmesi

Araştırmaya alınan CVID hastaları 3 kaynaktan toplandı.

- CVID tanısı alıp halen Çocuk İmmünoloji-Allerji BD. Tarafından takip edilmekte olan erişkin hastalar
- CVID tanısı alıp belirli bir klinikte takibi yapılmayan, sadece düzenli veya düzensiz IVIG tedavisi almakta olan erişkin hastalar
- Meram Tıp Fakültesi Hastanesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD. Polikliniğinde tanısı konan erişkin CVID hastaları

Yani çalışma hem retrospektif hem de prospektif olarak gerçekleştirildi.

3.2. CVID hasta takip dosyasının geliştirilmesi

Bu grup hastalar için takipte kullanılacak standart kılavuzlar ve dosya formları mevcut değildi. Bu nedenle, çalışmaya özel olarak literatür verileri doğrultusunda 13 sayfadan oluşan bir dosya formatı geliştirildi.

Kullanılan dosyada özetle; hasta kimlik bilgileri, özgeçmiş, soygeçmiş, hastalık öyküsü, önceki tetkikler, tanı sırasında ve takipte yapılacak tetkikler, takip özellikleri, tedavi özellikleri, komplikasyonların takibi ve tedavi sonuçları gibi bilgiler yer aldı.

CVID hasta takip dosyası formları, dosyada yer alma sırasıyla MATERYAL METOD bölümünün sonunda ek olarak sunulmuştur.

3.3. Retrospektif veri toplanması

Daha önce CVID tanısı konmuş olan tüm hastaların, bulunabilen tüm kayıtlarına ulaşıldı. Değişik kliniklerdeki dosyaları ve epikriz kayıtları toplandı. Veriler CVID takip dosyasına işlendi.

3.4. Prospektif verilerin toplanması

Bu amaçla hastaların düzenli kontrol vizitleri yapılmaya çalışıldı. Konya' da ikamet eden hastalar 3 haftada bir, uzak yerlerde ikamet edenler ise en az 3 ayda bir kontrol vizitlerine çağrıldı. Kontrol vizitlerinde eksik olan tüm tetkiklerin tamamlanması ve yeni gelişen komplikasyonlara tanı konulması hedeflendi. Hastaların genel durumları ve hayat

kalitesindeki değişiklikler sorgulandı. Kontrole gelmeyen veya gelemeyen hastalara telefon ile ulaşılarak bu sorgulamalar gerçekleştirildi.

3.5. Tedavi standartlarının belirlenmesi

İntravenöz yolla uygulanmakta immünglobulin replasman tedavilerine belli standartlar getirildi. IVIG dozları kişileştirildi. İnfüzyon tekniği konusunda klinik hemşireleri eğitildi. Standart bir IVIG infüzyon “order” ı hazırlanarak tedavilerin buna uygun olarak yapılması sağlandı.

IVIG tedavi protokolü formu sayfaları MATERYAL METOD bölümünün sonunda ek olarak sunulmuştur.

Tüm hastalar profilaktik antibiyotik gereksinimi açısından değerlendirildi. Kronik akciğer hastalığı olan veya sık ve uzamış enfeksiyon öyküsü olan hastalara profilaktik antibiyotik tedavisi başlandı.

3.6. İlgili kliniklerle konsültasyonların düzeltilmesi

Mevcut veya gelişebilecek komplikasyonlar açısından tüm hastalar ilgili kliniklerle konsulte edildi. Bronşiektazi tespit edilen hastalar göğüs hastalıkları uzmanı, gastrointestinal semptomları olan hastalar gastroenetroloji uzmanı, hematolojik problemi olan hastalar hematoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

3.7. Hasta bilgilendirilmesi ve onam formlarının geliştirilmesi

Hastalarla COVID hastalığı hakkında görüşmeler yapıldı. Hastalığın nedeni, seyri, tedavisi ve komplikasyonları hakkında bilgi verildi.

Tedavinin temelini oluşturan IVIG infüzyonları için bilgilendirilmiş onam formları hazırlandı ve tüm hastalardan IVIG onam formu alındı.

IVIG tedavisi bilgilendirilmiş onam formunun “BİLGİLENDİRME”sayfası MATERYAL METOD bölümünün sonunda ek olarak sunulmuştur.

3.8. Klinik fiziki koşullarında yapılan düzenlemeler

IVIG tedavilerinin uygulanmasında aksaklıklara meydan vermemek için infüzyon tedavisi odası düzenlendi. İnfüzyonların infüzyon pompası ile verilmesi için gerekli ekipman ve malzeme temin edildi.

3.9. Yeni hasta tanıları için yapılan çalışmalar

Mevcut hastaların aile taramaları yapıldı. Öncelikle birinci derece akrabalar değerlendirildi. Daha uzak akrabalarda da hastalık olabileceği ihtimali hastalara anlatılarak, şikayetleri olan kişilerin kliniğimize müracaatları amaçlandı.

Ayrıca Çocuk İmmünoloji-Allerji BD.' de CVID tanısı konulan pediatrik hastaların anne ve babaları kliniğimizde CVID yönünden değerlendirildi.

3.10. Tüm verilerin toplanması ve değerlendirilmesi

(Meram Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları polikliniği 4 Temmuz 2011 tarihinde hasta kabulüne başlamıştır. Eylül 2011 tarihinden itibaren de erişkin immün yetmezlik hastalıkları takibe alınmıştır.)

Eylül 2011 – Temmuz 2013 tarihleri arasında klinik takibe girmiş olan hastaların tüm verileri tek bir SPSS tablosunda toplandı. Sonuçlar SPSS programı kullanılarak değerlendirildi. İstatistik yöntem olarak sadece tanımlayıcı (descriptive) ve sıklık belirleyici (frequency) yöntemler kullanıldı.

3.11. Etik kurul onayı

Bu çalışma NEÜMTF Etik Kurulu'ndan 15.03.2013 tarih ve 2013/380 toplantı karar sayısı ile onay alınarak yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD EK 1

CVID HASTA TAKİP DOSYASI FORMLARI



PRİMER İMMÜN YETMEZLİK

OLGU ÖZETİ

- AD SOYAD** :
- TANI TARİHİ** :
- GENETİK / MOLEKÜLER TANI** :
- :
- BRONŞİEKTAZİ** : Hayır Evet
- ASTIM /Kr. BRONŞİT** : Hayır Evet
- OTOİMMÜNİTE** : Hayır Evet
- SPLENOMEGALİ** : Hayır Evet
- HEPATOMEGALİ** : Hayır Evet
- MALABSORBSİYON** : Hayır Evet
- İNFL. BARSAK HASTALIĞI** : Hayır Evet
- DİĞER GIS** : Hayır Evet
- ATOPI** : Hayır Evet
- GRANÜLOMATÖZ İNFİLT.** : Hayır Evet
- MALİGNİTE** : Hayır Evet
- HAV** : Hayır Evet
- HBV** : Hayır Evet
- HCV** : Hayır Evet
- İVİG TEDAVİSİ** : Hayır Evet
- ANTİBİYOTİK** : Hayır Evet
- DİĞER TEDAVİLER** : Hayır Evet

NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR,...

COVID LABORATUVAR TAKİP KILAVUZU

HER VİZİTTE

- **Ig G düzeyi**
 - IgG tedavi öncesi + 3 gr/L düzeyine gelinceye kadar
- **Takip gerektiren bir patoloji var ise, ona yönelik tetkikler**
- **Halen mevcut semptomlara yönelik gereken tetkikler**

3 AYDA BİR

- **Ig G - Ig A - IgM düzeyleri**
 - İstenilen düzeylerde stabil seyreden hastalarda
- **Üre - Kreatinin - Na - K - Tam idrar**
 - Renal fonksiyonlar normal seyreden hastalarda,
 - Renal veya üriner patoloji varsa daha sık aralıklarla ya da gerektikçe yapılacak

6 AYDA BİR

- **Açlık kan şekeri - AST - ALT - GGT - LDH - Total protein - Albumin**
 - KC fonksiyonları normal seyreden hastalarda
 - KC patolojisi varsa daha sık aralıklarla ya da gerektikçe yapılacak
- **ANA - antidsDNA - Anti TMAB - Anti TG - C3 - C4**
 - Otoimmünite gelişimini takip amacıyla yapılacak
- **Solunum fonksiyon testi**
 - Solunum fonksiyonları normal seyreden hastalarda
 - Solunum fonksiyonları bozuk ise daha sık aralıklarla ya da gerektikçe yapılacak
- **Gaita mikroskopisi**
 - Barsak fonksiyonları normal seyreden ve kronik parazit hst olmayan hastalarda
 - GIS patolojisi var ise daha sık aralıklarla ya da gerektikçe yapılacak

YILDA BİR

- **sT3, sT4, TSH, tiroid USG**
 - Tiroid fonksiyonları normal olan hastalarda
 - Tiroid patolojisi var ise daha sık aralıklarla ya da gerektikçe yapılacak
- **Tümör markırları (CEA, AFP, CA19-9)**

2 YILDA BİR

- **Akciğer BT**
 - Bronşiektazi var ise yılda bir MRI ile takip edilecek
- **Batın USG**
 - Bir önceki USG normal olan hastalarda
 - Patoloji var ise daha sık aralıklarla ya da gerektikçe yapılacak

COVID LABORATUVAR TETKİKLERİ TAKİP TABLOSU

	TETKİK TARİHLERİ						
Ig G - Ig A - IgM düzeyleri							
Üre - Kreatinin - Na - K - Tam idrar							
Açlık KŞ - AST - ALT - GGT - LDH - Total prot. - Albumin							
ANA - antidsDNA - Anti TMAB - Anti TG - C3 - C4							
Solunum fonksiyon testi							
Gaita mikroskopisi							
sT3, sT4, TSH, tiroid USG							
Tümör markörleri (CEA, AFP, CA19-9)							
Akciğer BT							
Batın USG							
Varsa diğer							
Varsa diğer							
Varsa diğer							
Varsa diğer							
Varsa diğer							

AD SOYAD :

TARİH :

..... / / 201.....

CVID TAKİP VİZİT FORMU

(YAPILAN TETKİKLER BU FORMA EKLENECEK)

KONROL EDİLECEKLER

- ✓ Hastanın eksik tetkikleri var mı? (retrospektif dosyaya göre) Hayır Evet (ise ayrıntılar)
- ✓ Hastanın aile taraması yapıldı mı? Hayır Evet (ise ayrıntılar)
- ✓ Son IVIG infüzyonu sırasında / sonrasında Rx oldu mu? Hayır Evet (ise ayrıntılar)
- ✓ Hastanın önceki vizitten bugüne enfeksiyonu olmuş mu? Hayır Evet (ise ayrıntılar)
- ✓ Hastanın halen mevcut şikayetleri var mı? Hayır Evet (ise ayrıntılar)

FİZİK MUAYENE

Ağırlık :

Orofarinks :

Nazal mukozaya :

Kulaklar :

Akciğerler :

LAP :

Organomegali :

Diğer :

EN SON IgG DÜZEYİ

(TARİH VE SONUÇ)

BU VİZİTTE İSTENEN TETKİKLER

VİZİT ÖZETİ (taburcu olurken)

- ✓ Yeni tespit edilen patoloji var mı?
- ✓ Uygulanan IVIG ve dozu? / IVIG infüzyon Rx oldu mu?
- ✓ Antibiyotik başlandı mı?
- ✓ Diğer?

SONRAKİ VİZİT İÇİN NOTLAR

İŞLEMİ YAPAN HEKİM (kaşe ve imza)



N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları AD İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK KLİNİK SEYİR FORMU

HASTANIN GEÇİRDİĞİ ENFEKSİYONLAR, TESPİT EDİLEN ENFEKSİYON DIŞI PATOLOJİLER VE GELİŞEN DİĞER DURUMLAR ESKİDEN YENİYE DOĞRU TARİH SIRASINA GÖRE KAYDEDİLECEK.

TARİH :
OLAY :
TEDAVİ:
SONUÇ:

TARİH :
OLAY :
TEDAVİ:
SONUÇ:

TARİH :
OLAY :
TEDAVİ:
SONUÇ:

TARİH :
OLAY :
TEDAVİ:
SONUÇ:

TARİH :
OLAY :
TEDAVİ:
SONUÇ:

TARİH :
OLAY :
TEDAVİ:
SONUÇ:

TARİH :
OLAY :
TEDAVİ:
SONUÇ:



Konya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TAKİP ve DEĞERLENDİRME FORMU

AD SOYAD	:	DOSYA NO	:
DOĞUM YERİ	:	TELEFON CEP	:	(0)
DOĞUM TARİHİ	:	TELEFON EV	:	(0)
CİNSİYET	:	KADIN <input type="radio"/> ERKEK <input type="radio"/>	ADRES (il - ilçe)	:

ANAMNEZ

İlk başvuru tarihi:

Hastalık / Tanı öyküsü

(Hastanın başvuru şekli ya da nereden yönlendirildiği, tanıya götüren ilk bulguları vs)

.....
.....
.....
.....

Semptomların ortaya çıkma yaşı (yıl ve ay olarak) :

Tanı konulma yaşı (yıl ve ay olarak) :

Tanıda gecikme süresi (ay olarak) :

Anne – Baba akrabalığı Yok Var (ise) → :

(AYNI "KÖY"DEN OLMA SORGULANACAK, Akraba evliliği var ise ailenin en az 2 kuşak pedigrisi arka sayfaya çizilecek)

Hayatta olan kardeşler, cinsiyet, yaş ve sayısı :

(İmmün yetmezlikler ve/veya diğer hastalıklar)

Ölmüş olan kardeşler (varsa) cinsiyet, yaş ve sayısı :

(Ölüm nedenleri ve ölüm yaşları)

Annenin ölü doğum veya düşük öyküsü :

(Sayı, gebelik ayı, fetus cinsiyeti)

Anne ve/veya baba tarafında immün ytm öyküsü :

(Tanılı hastalar, veya sık enfeksiyon geçirenler, enfeksiyona bağlı ölümler,yb)

Anne ve/veya baba tarafında malignite öyküsü :

(Tanılar ve prognozlar)

Anne ve/veya baba tarafında otoimmünite öyküsü :

(Tanılar ve prognozlar)

Anne ve/veya baba tarafında önemli hastalık öyküsü:

(Tanılar ve prognozlar)



Konya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TAKİP ve DEĞERLENDİRME FORMU

TANI AŞAMASINDA FİZİK MUAYENE BULGULARI

Boy / Ağırlık :
Persentil :

AĞIZ ve KBB MUAYENESİ

- Oral kandida :
- Gingivit :
- Diş gelişimi :
- Tonsiller :
- Farinks :
- Postnazal akıntı :
- Kulak zarları :
- Burun mukozası :
- Diğer... :

LENF NODLARI MUAYENESİ

- Servikal :
- Aksiller :
- İnguinal :
- Submandibular :
- Postauriküler :

ORGANOMEGALI

- Splenomegali :
- Hepatomegali :
- Diğer (kitle vs) :

AKCİĞER MUAYENESİ

- Pozitif bulgular :

DERİ VE TIRNAK MUAYENESİ

- Pozitif bulgular :

EKLEM MUAYENESİ

- Pozitif bulgular :

GENİTAL MUAYENE

- Pozitif bulgular :

VARSA DİĞER MUAYENE BULGULARI

:



Konya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TAKİP ve DEĞERLENDİRME FORMU

TANI AŞAMASINDA LABORATUVAR BULGULARI

Parametreler	TARİH	SONUÇ	TARİH	SONUÇ
TAMKAN				
Hb				
Hct				
Total BK				
Nötrofil				
Lenfosit				
Monosit				
Eozinofil				
Trombosit				
İMMÜNGLOBULİNLER				
Ig G				
Ig M				
Ig A				
Ig E				
İMMÜNGLOBULİN G ALT GRUPLARI				
Ig G1				
Ig G2				
Ig G3				
Ig G4				
T lenfosit ALT GRUPLARI ve Flow Sitometrik tetkikler				
CD 3 (T cell)				
CD 19 (B cell)				
CD 4 (Helper)				
CD 8 (Supressor)				
CD 16 (NK)				
CD 56 (NK)				
CD 14 (Monosit)				
CD3+/HLA-DR+ (Aktive T h.)				
HLA-DR				
HLA- Class I				
TCR α β				
TCR γ δ				
CD45 RA				
CD45 RO				
Lenfoblastik transformasyon				
CD25 ekspresyonu				
TAC1 (B lenfositlerde)				
ICOS (T lenfositlerde)				



Konya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TAKİP ve DEĞERLENDİRME FORMU

Parametreler	TARİH	SONUÇ	TARİH	SONUÇ
--------------	-------	-------	-------	-------

İMMÜNİZASYONA ANTİKOR CEVAPLARI

HBV (Anti Hbs)				
Pnömonokok				
Kan grubu				
Anti A titresi				
Anti B titresi				
(Varsa) Diğer				
(Varsa) Diğer				

OTOANTİKOR ve DİĞER ANTİKOR TETKİKLERİ

ANA				
Anti dsDNA				
Anti TMAB				
Anti TG				
(Varsa) diğerleri				
Anti HCV				
HIV				
(Varsa) Diğer				
(Varsa) Diğer				

EPİDERMAL TESTLER (PRICK TEST)

İnhalan allerjen				
Gıda allerjenleri				
(varsa) Diğer				
(varsa) Diğer				

INTRADERMAL TESTLER (GEÇ TİP CEVAP)

PPD				
Candida				
(varsa) Diğer				
(varsa) Diğer				

KOMPLEMAN TETKİKLERİ

C3				
C4				
CH50				
AH50				
(varsa) Diğer				
(varsa) Diğer				

SERUM BİYOKİMYASI

(Anormal değer varsa) AST, ALT, GGT, ALP, LDH, T.prot., Albumin, Üre, Kreatinin, Ürik asit, Na, K, Cl, Ca...

....				
....				
....				
....				
....				



Konya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TAKİP ve DEĞERLENDİRME FORMU

RADYOLOJİK TETKİKLER

Akciğer grafisi		
Sinüs grafisi		
Akciğer BT		
Batın USG		
(varsa) diğer BT		
(varsa) diğer direkt radyograf		
(varsa) diğer USG		

SPIROMETRE

FVC		
FEV1		
FEV1/ FVC		
PEF		
FEF 25-75		
(varsa) diğer		
(varsa) diğer		

ENDOSKOPIK TETKİKLER

Üst GIS		
Kolonoskopi		
Rektosigmoidoskopi		
(varsa) diğer		
(varsa) diğer		

PARAZİT İNCELEMELERİ

Gaita		
Serum antikor		
(varsa) diğer		
(varsa) diğer		

VARSA, YUKARIDAKİLER DIŞINDA YAPILMIŞ OLAN TANI TESTLERİ

....				
....				
....				
....				
....				



Konya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TAKİP ve DEĞERLENDİRME FORMU

**TANI AŞAMASINDA ANAMNEZ, FİZİK MUAYENE VE LABORATUVAR İLE
TESPİT EDİLMİŞ ENFEKSİYONLAR ve DİĞER KO-MORBİD DURUMLAR**

1. ENFEKSİYONLAR (Kronik ve/veya tekrarlayan, sayısı, sıklığı)

Kronik rinit / Sinüzit :
Otit :
Konjunktivit :
Aftöz stomatit :
Oral kandidiazis :
Diğer bölge kandidiazis :
Pnömoni :
Meningit :
Septik artrit :
Sepsis :
Herpes virus enfek.ları :

2. AKCİĞER PATOLOJİLERİ

Bronşiektazi :
Astım :
Kronik bronşit :
Diğerleri (varsa) :

3. GIS PATOLOJİLERİ

Malabsorbsiyon :
Protein kayb. enteropati :
Giardiazis :
Diğer parazit enfes. :
İnfl. Barsak Hastalıkları :
(Ü.Kolit, Ü.Proktit, Chron Hst, Mikroskopik kolit vb)
Sprue benzeri tablo :
GIS Lenfoma :
Nodüler lenfoid hiperplz :

4. OTOİMMÜNİTE

Otoimm. Hemolitik A. :
Trombositopeni :
Romatoid artrit :
Pernisiyöz anemi :
SLE :
Juvenil Romatoid Artrit :
Sjögren sendromu :
Vitiligo :
Reaktif Artrit :
Otoimmün hepatit :
Otoimmün nötropeni :
Otoimmün tiroidit :



Konya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TAKİP ve DEĞERLENDİRME FORMU

5. ALLERJİK HASTALIKLAR

Allerjik rinit :
Astım :
Gıda allerjisi :
Atopi dermatit :
Asemp. SPT pozitifliği :
Diğer :

6. GRANÜLOMATÖZ İNFİLTRASYONLAR

Lenf nodu :
Solid organlar :
(Akciğerler, karaciğer, dalak,barsak, beyin, deri)
Sarkoidoz tanılı takip :

7. MALİGNİTELER

NHL :
Gastrik kanser :
Diğerleri :

8. NÖROLOJİK DURUMLAR

Nörodejenerasyon :
Diğer :

9. KARACİĞER PATOLOJİLERİ

Transaminaz yüksekliği :
HAV :
HBV :
HCV :
(Varsa) diğer :

10. VARSA, YUKARIDAKİLER DIŞINDA YAPILMIŞ OLAN TANI TESTLERİ



Konya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Prof.Dr. A.Zafer ÇALIŞKANER

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TAKİP ve DEĞERLENDİRME FORMU

İLK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

İVİG : (Başlangıç dozu ve uygulama aralığı, preparat)

ANTİBİYOTİK : (Profilaktik amaçlı doz ve preparat)

DİĞER : (Varsa)

İVİG TEDAVİSİNE CEVAP

	gr	İnterval	IgG	IgA	IgM	Klinik seyir (enfek. tür ve sıklık)
Tedavi öncesi	-	-				
1. DOZ						
2. DOZ						
3. DOZ						
4. DOZ						
5. DOZ						
6. DOZ						
7. DOZ						
8. DOZ						
9. DOZ						
10. DOZ						

NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR, NOTLAR,...

MATERYAL VE METOD EK 2

IVIG tedavi protokolü formu



N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları B.D.

İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN (İVİG) TEDAVİ PROTOKOLÜ

HASTA ADI VE SOYADI	:
TANI	:
TEDAVİ DOZU (mg/kg)	:
PREMEDİKASYON	:
	:

TEDAVİYİ MESAI SAATLERİNDE TAMAMLANACAK ŞEKİLDE (08:00- 17:00) PLANLAYINIZ...

İVİG PREPARATININ KONTROLÜ ve İNFÜZYONA HAZIRLANMASI

- İVİG preparatının son kullanma tarihini kontrol edin.
- İVİG bulanık ise ya da içinde parçacıklar içeriyor ise kullanmayın.
- İVİG oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletin (soğuk solusyonu infüze etmeyin).
- Premedikasyon (ön tedavi) verilmiş ise uygulayın
- Bir önceki infüzyon sırasında veya sonrasında hastanın şikayeti olup olmadığını sorgulayın (varsa lütfen hekime bilgi verin).
- Liofilize (toz halinde) İVİG preparatlarını hazırlarken
 - Çözücü sıvıyı flakona yavaş bir şekilde boşaltın,
 - Flakonu kesinlikle ÇALKALAMAYIN,
 - Avucunuz içinde yuvarlayın ve tamamen çözülmesi için 5-10 dakika kadar bekletin.
- Damar yolunu mümkün olduğu kadar geniş bir venden açın.
- İVİG infüzyonunun kesilmesi gereken durumlarda uygulanmak üzere %09 NaCl (serum fizyolojik) ve ayrı bir serum setini hazır bulundurun.

İNFÜZYON HIZI

- İVİG infüzyonunu (mümkünse) infüzyon pompası ile yapın.
- İVİG preparatını başka bir solusyonla karışmayacak şekilde tek başına infüze edin.
- İnfüzyon hızını aşağıdaki tabloya uygun olarak ayarlayın.

	İnfüzyon pompası ile	Normal serum seti ile
İlk 10 dakika	10 ml/saat	4 damla/dakika
Sonraki 20 dakika	20 ml/saat	8 damla/dakika
Sonraki 20 dakika	50 ml/saat	18 damla/dakika
Sonraki 60 dakika	100 ml/saat	32 damla/dakika
İnfüzyonun geri kalanı (İdame)	200 ml/saat	64 damla/dakika

(SADECE ERİŞKİN HASTALAR içindir, çocuk hastalar için uygun değildir).

İNFÜZYON SÜRESİNCE HASTANIN TAKİBİ

- İnfüzyon öncesinde vital bulguları kaydedin (SOLUNUM HIZI, ATEŞ, NABİZ, KAN BASINCI)
- İnfüzyon hızı artış basamakların vital bulguları kontrol edin
- İdame hızına eriştikten sonra, 30 dakikada bir vital bulguları kontrol edin

YAKIN ve DİKKATLİ TAKİBİ GEREKEN HASTALAR:

- İnfüzyonun ilk 20 dakikasında her hasta.
- İlk kez İVİG alan hastalar.
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar.

GELİŞEBİLECEK REAKSİYONLAR ve YAPILACAK İŞLEMLER

REAKSİYONLAR GENELLİKLE İNFÜZYON HIZININ YÜKSEK OLMASINA BAĞLIDIR.

HAFİF REAKSİYONLAR	YAPILACAK İŞLEMLER
<ul style="list-style-type: none">○ Ürtiker (deride kaşıntılı kızarıklıklar)○ Yüzde, boyun bölgesinde kızarma○ Vücut ısısında (ateş) 1 C kadar artış○ Baş dönmesi○ Hafif baş ağrısı○ Solunum hızında hafif artış (üçte bir oranında)○ Kalp hızında hafif artış○ Diastolik kan basıncında artış○ Kas veya eklem ağrısı	<p>Yandaki bulguların bir veya birkaçı ortaya çıktığında:</p> <ul style="list-style-type: none">• İnfüzyon hızını azaltın (bir önceki ml/saat değerine getirin).• 5 dakika sonra vital bulguları kontrol edin, normale dönmüş ise infüzyona devam edin.• 15 dakika sonra vital bulgular stabil devam ediyor ise infüzyon hızını artırın (bir sonraki ml/saat değerine getirin).• Reaksiyon bulgularını ve yapılanları kaydedin.

ŞİDDETLİ REAKSİYONLAR	YAPILACAK İŞLEMLER
<ul style="list-style-type: none">○ Titreme, solukluk, terleme, bayılma hissi○ Solunum hızında belirgin artış○ Vücut ısısında (ateş) 1 C 'den fazla artış○ Kalp hızında belirgin artış (taşikardi)○ Hipotansiyon (veya hipertansiyon)○ Bulantı veya kusma○ Bronş spazmı (nefes darlığı, hışırtılı solunum)○ Göğüs ağrısı ya da karın ağrısı○ Ciddi baş ağrısı○ ANAFİLAKSİ	<p>Yandaki bulguların bir veya birkaçı ortaya çıktığında:</p> <ul style="list-style-type: none">• İNFÜZYONU DERHAL KESİN.• İçinde İVİG solusyonu bulunan serum setini hastadan ayırın ve damar yolu açık kalacak şekilde %09 NaCl (serum fizyolojik) infüzyonuna başlayın.• HEKİME HABER VERİN• Acil uygulanması gereken ilaçları hasta başına getirin (adrenalin, antihistamin, kortikosteroid, atropin ampul vs).• Reaksiyon bulgularını ve yapılanları kaydedin.

İNFÜZYONUN TAMAMLANMASI

Flakondaki İVİG bittikten sonra, SET İÇİNDE KALAN MİKTARIN DA İNFÜZE EDİLMESİ İÇİN, en az 20 cc %09 NaCl (serum fizyolojik) vererek infüzyonu tamamlayın.

Hastanın vital bulgularını kontrol edin.

Gözlem formuna aşağıdakileri kaydedin:

- Uygulanmış olan her bir flakonun markası, parti numarası ve son kullanma tarihi
- İVİG dışı verilmiş olan toplam mayi miktarı
- İnfüzyon süresince hastanın genel durumu, reaksiyonlar

MATERYAL VE METOD EK 3

IVIG tedavisi bilgilendirilmiş onam formunun “BİLGİLENDİRME”sayfası



İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN (İVİG) TEDAVİSİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM (RIZA) BELGESİ

BİRİNCİ BÖLÜM BİLGİLENDİRME

İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) tedavisi nedir ve hangi hastalara uygulanır?

Klinik immünoloji uzmanı hekimler tarafından karar verilen ve uygulanan tedavi yöntemlerinden birisidir. Antikor (bağışıklık maddesi) eksikliğinin görüldüğü birincil veya ikincil nedenlere bağlı bağışıklık yetmezliklerinde ve diğer bazı bağışıklık sistemi hastalıklarında uygulanır.

İVİG içinde ne vardır?

İVİG içinde, bağışıklık yetmezliği olan kişilerin vücudunda eksik olan ve antikor adı verilen bağışıklık maddeleri vardır. Bu maddeler 20.000'den fazla sağlıklı kan vericisinden elde edilir ve kan yolu ile bulaştığı bilinen tüm hastalıkların etkenleri açısından çok ayrıntılı işlemlerden geçirilir.

İVİG tedavisi nasıl uygulanır?

İVİG toplardamar içine serum şeklinde verilir. Uygulama süresi ortalama 3-4 saattir. Bu süre hastanın alacağı İVİG miktarına, klinik durumuna ve yaşına göre değişebilir.

İVİG tedavisinin süresi, sıklığı ve dozu nedir?

Bağışıklık yetmezliklerinin tedavisi ömür boyu sürer ve hastanın durumuna göre 3 ile 4 haftalık aralıklarla uygulanır. Dozlar hastanın tanısına, klinik durumuna ve yaşına göre uzman doktor tarafından belirlenir.

İVİG nasıl etki eder?

İVİG tedavisinin temel etkisi, vücutta eksik olan bağışıklık maddelerinin tamamlanmasıdır. Böylece bağışıklık sistemi güçlendirilerek, hastanın enfeksiyonlarla mücadelesi kolaylaştırılır. Bunun dışında İVİG tedavisinin bağışıklık sistemi üzerinde faydalı birçok etkisi daha vardır.

İVİG nasıl temin edilir?

İVİG İmmünoloji uzmanlarınca hazırlanan ilaç kullanım raporu ile, ve özel bir reçeteye (mor reçete) yazılarak temin edilir.

İVİG tedavisi alan hastaların sorumlulukları nelerdir?

Hastalar İVİG tedavisi için geldiğinde; bir önceki tedaviden sonra sorun olup olmadığını, halen herhangi bir şikayetleri olup olmadığını doktora ifade etmelidirler.

18 yaşından küçük hastalar tedaviye mutlaka veli/vasi gözetiminde gelmelidirler.

Başka bir hastalık nedeniyle başlanan ilaçlar doktora bildirilmelidir.

İVİG tedavi aralıkları kesinlikle aksatılmamalıdır.

İVİG tedavisi yerine uygulanabilen tedaviler var mıdır?

Ülkemizde halen mevcut olan tedaviler arasında etkinliği İVİG'den daha fazla, yan etkisi İVİG'den daha az bir tedavi yöntemi mevcut değildir.

İVİG tedavisinin istenmeyen etkileri var mıdır?

Tüm tedavilerde olduğu gibi İVİG tedavisinin de istenmeyen bazı yan etkileri vardır.

- En sık gözlenen; damardan uygulamanın hızlı olması neticesinde ortaya çıkabilen titreme, baş ağrısı, ateş, bulantı-kusma, allerjik reaksiyonlar, eklem ağrısı, kan basıncı değişiklikleri, bel ağrısı, göğüs ağrısı, kas ağrıları ve sıkıntı hissi gibi yan etkilerdir.

- Nadir ve çok nadir olarak gözlenen; böbrek yetersizliği, kan hücrelerinin bir kısmının parçalanması, beyin zarı iltihabı ve ağır allerjik şok gibi yan etkilerdir.

İVİG tedavisi esnasında yan etki gelişirse neler yapılır?

Tedavi sırasında gelişebilecek reaksiyonlar kliniğimizde yakından takip edilmekte ve gerekli tedaviler yapılarak tedavinin sürdürülmesi sağlanmaktadır. Teorik olarak her zaman reaksiyon riski bulunduğundan, İVİG tedavilerinin bu konuda deneyimli sağlık kurumlarında yaptırılması tavsiye edilmektedir.

4.BULGULAR

4.1. Demografik bulgular ve genel özellikler

Eylül 2011-Temmuz 2013 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji BD. tarafından takibe alınan CVID hasta sayısı 25' tir.

Bu hastalar kaynaklarına göre;

11 sayıda hasta CVID tanısı alıp halen Çocuk İmmünoloji-Allerji BD. Tarafından takip edilmekte olan erişkin hastalar grubunun,

8 sayıda hasta CVID tanısı alıp belirli bir klinikte takibi yapılmayan, sadece düzenli veya düzensiz IVIG tedavisi almakta olan erişkin hastalar grubunun,

6 hasta Meram Tıp Fakültesi Hastanesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD. Polikliniğinde tanısı konan erişkin CVID hastalar grubunun içerisinde idi.

Çalışmaya alınan 25 hastanın 13'ü kadın 12'si erkek olup, yaş ortalamaları $36,60 \pm 13,49$ yaştır (20 - 61 yaş). Şikayet başlama yaşı ortalama $21,24 \pm 17,18$ yaştır. Tanı yaşı ortalama $30,32 \pm 13,84$ yaş (10-57 yaş) idi. Tanıda gecikme süresi ortalama $107,04 \pm 95,61$ ay (0-360 ay) idi (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya alınan CVID hastalarının genel özellikleri

	Ortalama	Aralık
Hasta yaşı (yıl)	$36,60 \pm 13,49$	20 - 61 yaş
Semptom başlama yaşı (yıl)	$21,24 \pm 17,18$	2 - 57 yaş
Tanı yaşı (yıl)	$30,32 \pm 13,84$	10 - 57 yaş
Tanıda gecikme (ay)	$107,04 \pm 95,61$	0 - 360 ay

Hastalarımızın 14'ü (%56) Konya merkezde ikamet ederken 11'i (%44) Konya dışından takip ve tedavi amacıyla polikliniğimize başvuruyordu.

Hastalarımız akraba evliliği açısından pedigrisi ile araştırıldı. 2 hastamız kardeş iken 9 hastamızda (%36) akraba evliliği tespit edildi.(Olgu 3-8)

Hastalarımızın 19'u evli olup (%76), 13 kadın hastamızın 2 tanesinde abortus öyküsü vardı.

4.2. Tanı anında tespit edilmiş bulgular

Hastaların geliş semptomları değerlendirildiğinde %92 sinin enfeksiyon, %4 ünde tedaviye dirençli cilt lezyonu , %4 ününde yaygın lenfadenopati ile başvurduğu belirlendi. Belirlenen enfeksiyonlar arasında 3 hastada ÜSYE, 19 unda ASYE, 2 sinde gastroenterit mevcut idi. Cilt lezyonu (psöriazis) ile başvuran hastamızda aynı zamanda giardia ya bağlı bağlı gastroenterit şikayetide mevcuttu.

Gastroenterit şikayetiyle başvuran ve giardiazis tespit edilen bir hastamızda aynı zamanda alt solunum yolu enfeksiyonu mevcut olup, çölyak hastalığı nedeni ile de takip altındaydı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde iki hastada eşlik eden kronik sinüzit, bir hastada konjestif kalp yetmezliği, bir hastada koroner arter hastalığı, iki hastamızda kalp kapak replasmanı öyküsü, bir hastada romatizmal hastalık, bir hastada epilepsi, bir hastamızda psöriazis bulunmaktaydı. Ayrıca bir hastamız herediter hemorajik telanjiektazi ile takipli idi. Bunların dışında bir hastamızda amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi altındaydı.

Hastalarımızın 19' unda (%76) başvuru esnasında tekrarlayan pnömoni ve pnömoni nedeniyle hastaneye yatış öyküsü mevcut idi. Kliniğimizde takip altına alınan 25 CVID hastasının 16' sinde (%64) bronşiektazi vardı. Ayrıca bir hastamızda bronşiektazi nedeniyle pnömonektomi öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın 6' sında astım mevcuttu bu hastaların tedavileri gözden geçirilerek düzenlendi.

CVID nedeniyle takip edilen ve çalışmamıza katılan tüm hastalar bavu ru şikayeti açısından incelendiğinde gastrointestinal şikayet nedeniyle başvuran hasta sayısı 3 (%12) idi. hastalarımızın birinde malabsorbsiyon şikayeti mevcuttu ve hastamız daha önce çölyak nedeniyle takipli idi.

Başvuru esnasında 5 hastada giardiazis saptandı. Gaita tahlillerinde giardiazis olan hastaların sadece 2 tanesinde gastroenterit şikayeti mevcuttu.

İnflamatuvar barsak hastalığı açısından hastalarımız sorgulandığında bir hastamızda ülseratif kolit saptandı ve hastamız gastroenteroloji tarafından takip edilmekteydi.

Çalışmaya katılan 25 CVID hastası tanı anında hepatit A, hepatit B, hepatit C açısından tarandı. Hastaların hiç birinde A ve C pozitifliği saptanmazken gastroenteroloji tarafından takip edilmekte olan 2 hastada hepatit B pozitifliği saptandı. Takiplerini daha önce başka bir merkezde yaptırmakta olan başka bir hastada ise HBs Ag negatifliği olmasına rağmen HBV DNA pozitifliği saptandı ve gastroenteroloji ile konsülte edilerek tedavisi düzenlendi.

CVID hastalarında görülebilen komplikasyonlardan olan hepatosplenomegali açısından tanı anında batın USG ile kontrol edildi. Hastalarımızın 11 inde (%44) splenomegali, 8 inde (%32) hepatomegali saptanırken bir hasta organomegali açısından batın USG ile kontrol edilemedi. Splenomegalisi olan 6 hastada (%50) aynı zamanda hepatomegalide saptandı. Özgeçmişinde immün trombositopenisi olan bir hastamızda splenektomili idi.

Hastalarımız tanı anında otoimmünite açısından tarandı. Yukarıda bahsedilen çölyak hastalığı olan hastamız dışında bir hastamızda otoimmün trombositopeni öyküsü ve refrakter ITP nedeniyle splenektomi öyküsü mevcuttu.

Çalışmamıza katılan 25 CVID hastası atopi açısından prick testi ile tarandı. Tanısı kliniğimizde konan bir hastamızda polene karşı atopi saptandı, rinit semptomları olan hastanın tedavisi düzenlendi.

Hastalarımız tanı anında malignite açısından incelendi. Hiçbir hastada maligniteyi düşündürecek bulguya rastlanmadı.

Hastalarımızın birinde başvuru esnasında yaygın lenfoproliferasyon saptandı. Ayırıcı tanı açısından biyopsi yapılması planlandı ancak hasta kabul etmediği için yapılamadı.

Bu veriler tablo 6'da özetlenmiştir.

4.3. Takip sırasında tespit edilen bulgular

Tanı anında giardiazisi olan ve ülseratif kolit nedeni ile takipli hastamızda gastroenterit şikayeti başlaması üzerine yapılan gaita analizinde amebiyazis saptandı, gastroenteroloji görüşü alınarak tedavisi düzenlendi. Bunun dışında bir hastada daha takiplerinde amebiyazis saptandı ve tedavisi düzenlendi.

Çalışmamıza katılan hastalarımızı belirli aralıklarla ve semptomlarına göre bronşiektazi açısından HRCT ile tarandı. Nefes darlığı, öksürük balgam şikayeti olan bir hastada yeni gelişen bronşiektazi saptandı.(Olgu 1)

Hastalarımızın takiplerinde düzenli aralıklarla organomegali açısından tarandı. Başlangıçta organomegalisi olmayan bir hastamızda splenomegali geliştiği gözlenirken, tanı anında hepatomegali saptanan bir hastamızın takiplerinde yapılan batın USG' sinde hepatomegalisinin gerilediği görüldü.(Olgu 3-7)

Takiplerinde halsizlik şikayeti başlayan hastamızın yapılan tahlillerinde yeni gelişen anemisi saptandı. Etyolojiye yönelik olarak yapılan tahlillerde gaitada helikobakter pylori pozitifliği, endoskopi ile alınan biyopsi sonucunda kronik duodenit ve gastrit saptandı. Gastroenteroloji ile konsulte edilerek eradikasyon tedavisine başlandı.

Takiplerini yurt dışında yaptıran, yaz aylarında ise takibi tarafımızca yapılan ve tanı anında hepatit B pozitifliği olup antiviral tedavi almakta olan bir hastamızda takiplerinde karaciğer sirozu geliştiği gözlendi.(Olgu 19)

Hastalarımız takip esnasında düzenli aralıklarla otoimmünite açısından tarandı. Yukarıda bahsedilen çölyak ve ITP tanılı hastalarımız dışında bir hastada otoimmün tiroidit saptandı. Otoimmün tiroidit saptanan hastada tiroid hastalığı düşündürecek klinik ve başka laboratuvar bulgusu yoktu. Endokrinoloji görüşü alınarak ilaçsız takibe alındı. (Olgu 15)

Ayrıca bir hastamızda takiplerinde sistemik lupus eritematozis saptandı. Romatolojinin görüşü alındı. Hastaya IVIG tedavisi aldığı için ek tedavi düşünülmedi. (Olgu 16)

Tanısı dış merkezde konan ve daha sonra takibimize giren bir hastada takiplerinde prick testi ile polene karşı atopi saptandı.

Hastalarımız takiplerde malignite açısından düzenli aralıklar tarandı, hiçbirinde malignite bulgusuna rastlanmadı.

Başlangıçta yaygın lenfoproliferasyona olan CVID nedeniyle takibimize alınan hastanın IVIG tedavisi sonrası yapılan kontrol görüntülemelerinde belirgin gerileme saptandı.

Takiplerinde grup 1'e dahil hastalardan biri genel durum bozukluğu, nefes darlığı, plevral efüzyon ve yaygın ödem ile tarafımıza başvurdu. Hastada enfeksiyon parametrelerinde artış, hipoalbuminemi saptandı. Sepsis tanısıyla kliniğimize yatırılan hastanın 24 saatlik idrar tahlilinde 11gr proteinüri saptandı, hasta nefroloji polikliniği ile konsulte edildi ve renal biyopsi yapılması planlandı. Biyopsi sonucu amilodoz ile uyumlu geldi ve nefroloji polikliniği ile birlikte takibe alındı.

Takibimizde olan diğer CVID hastalarında proteinüri açısından 24 saatlik idrar tahlili ile incelendi. Yukarıda bahsedilen hasta dışında hiçbirinde proteinüri saptanmadı. Kronik böbrek yetmezliği ile bir hasta ise taramaya dahil edilmedi.

Kronik sinüzit nedeniyle takip edilen hastalarımızın biri takiplerinde Şikayetlerinin devam etmesi üzerine sinüzit nedeniyle opere oldu. Psöriazis nedeniyle dermatoloji ile beraber takip edilen hastaya cilt lezyonlarının devam etmesi ve tedaviye dirençli olması nedeniyle dermatoloji tarafından PUVA tedavisi verildi.

CVID nedeniyle kliniğimizde takip edilen hastalarımızdan ikisi takipleri esnasında gebe kaldı. İmmünglobulin tedavisi devam eden hastalarımızdan biri komplikasyonsuz olarak doğumunu gerçekleştirirken, diğeri gebeliği komplikasyonsuz olarak devam etmekteydi.

Takip sırasında tespit edilen bulgular özeti ile tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 6: Tanı anında mevcut bulgular

Hasta No	Ad Soyad	Yaş	Cinsiyet	Başvuru şikayeti	Mevcut Bulgular
1.	G.Z.	20	E	ÜSYE	Başlangıçta ek bulgu tespit edilmedi
2.	H.Y.	47	E	ÜSYE	Bronşiektazi, ITP splenektomi, Kr. Sinüzit
3.	A.Y.	26	E	Gastroenterit	Bronşiektazi
4.	A.B.	35	K	ASYE	Bronşiektazi
5.	E.H.	53	K	ASYE	HM, KAH
6.	E.Ö.	59	K	Gastroenterit	Bronşiektazi, HSM, Çölyak
7.	E.T.	22	K	ASYE	Bronşiektazi, Epilepsi, HM
8.	F.D.	27	K	ASYE	Bronşiektazi, SM
9.	H.B.	52	K	ASYE	SM
10.	H.E.	60	E	ASYE	KAH, KKH
11.	H.K.	27	E	Cilt lezyonu	Bronşiektazi, HSM, Psöriazis
12.	Y.A.	30	K	ASYE	SM
13.	V.Ç.	32	E	ASYE	Bronşiektazi,
14.	Ü.Y.	25	E	ASYE	Bronşiektazi, HSM
15.	Ş.O.	21	K	ASYE	Bronşiektazi
16.	Ş.K.	20	K	ÜSYE	Başlangıçta ek bulgu tespit edilmedi
17.	Ö.Y.	30	E	ASYE	Bronşiektazi, HSM, KBY
18.	N.A.	30	K	ASYE	Bronşiektazi
19.	M.K.	61	E	ASYE	Bronşiektazi, HSM, HHT
20.	M.K.	40	E	ASYE	SM
21.	K.Ö.A.	39	K	ASYE	Başlangıçta ek bulgu tespit edilmedi
22.	S.U.	24	E	ASYE	Bronşiektazi, HSM
23.	O.G.	45	E	ASYE	Bronşiektazi, SM, RA
24.	A.Ö.S.	37	K	ASYE	Bronşiektazi, Kr. Sinüzit, Atopi
25.	Ü.H.	53	K	ASYE	KKH, KKY, Yaygın LAP

HM: Hepatomegali

KAH: Koroner arter hastalığı

SM: Splenomegali

RA: Romatoid artrit

LAP: Lenfadenopati

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

HHT: Herediter hemorajik telenjiektazi

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

HSM: Hepatosplenomegali

ITP : İdiyopatik trombositopenik purpura

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

ASYE : Alt solunum yolu enfeksiyonu

Tablo 7 Takip sırasında gelişen bulgular

Hasta No	Ad Soyad	Yaş	Cinsiyet	Başvuru şikayeti	Takip esnasında gelişen bulgular
1.	G.Z.	20	E	ÜSYE	Bronşiektazi
2.	H.Y.	47	E	ÜSYE	Sinüzit cerrahisi
3.	A.Y.	26	E	Gastroenterit	SM, Anemi, H.Pylori
4.	A.B.	35	K	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
5.	E.H.	53	K	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
6.	E.Ö.	59	K	Gastroenterit	Amebiyazis
7.	E.T.	22	K	ASYE	Amebiyazis, HM kaybolması
8.	F.D.	27	K	ASYE	Gebelik
9.	H.B.	52	K	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
10.	H.E.	60	E	ASYE	Atopi
11.	H.K.	27	E	Cilt lezyonu	PUVA tedavisi
12.	Y.A.	30	K	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
13.	V.Ç.	32	E	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
14.	Ü.Y.	25	E	ASYE	Sepsis, NS, Amiloidoz
15.	Ş.O.	21	K	ASYE	Otoimmün tiroidit
16.	Ş.K.	20	K	ÜSYE	SLE
17.	Ö.Y.	30	E	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
18.	N.A.	30	K	ASYE	Gebelik
19.	M.K.	61	E	ASYE	Siroz
20.	M.K.	40	E	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
21.	K.Ö.A.	39	K	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
22.	S.U.	24	E	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
23.	O.G.	45	E	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
24.	A.Ö.S.	37	K	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı
25.	Ü.H.	53	K	ASYE	Takipte ek bulgu saptanmadı

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

SM: Splenomegali

HM: Hepatomegali

NS: Nefrotik sendrom

SLE: Sistemik lupus eritematozis

4.4. Tedavilere ait veriler

Hastalardan sık ve ağır enfeksiyon geçiren, ağır komplikasyon (bronşiektazi, immün trombositopeni gibi) olanlara immünglobulin seviyelerine göre belirlenmiş aralıklarla IVIG replasmanı yapıldı (400-600 mg/kg). Buna göre hastalarımızın tamamına IVIG replasmanı yapıldı. 25 hastaya (%96) 21 günlük aralıklarla IVIG replasmanı yapılırken nefrotik sendrom gelişen hastamıza 15 günlük aralıklarla intravenöz immünglobulin replasmanı yapıldı.

IVIG infüzyonları sırasında 2 hastada reaksiyon gözlemlendi. İnfüzyon hızına bağlı olan reaksiyonlar uygun yaklaşımlarla kontrol altına alınarak infüzyonlara devam edildi. Çalışma sürecince yapılmış 421 infüzyonda görülen reaksiyon sayısı 2 olarak tespit edildi.

Tüm hastalarda var olan komplikasyonlarına göre IVIG dışında aldıkları ek tedaviler değerlendirildi. İntravenöz immünglobulin tedavisi alan 9 hasta (%36) aynı zamanda profilaktik antibiyotik tedavisi alıyordu. Hepatit B nedeni ile takip edilen hastalar hepatit B' ye yönelik antiviral tedavi almaktaydı. Nefrotik sendrom nedeniyle takip edilen ve renal biyopsi sonucu amiloidoz gelen hasta diüretik ve kolşisin tedavisi almaktaydı. Kalp kapak hastalığı öyküsü olan hastalarımız coumadin, kalp yetmezliği olan hastamız diüretik tedavisi almaktaydı. Atopi saptanan ve rinit semptomları olan hastalarımız şikayetleri olduğunda ve profilaktik olarak mevsim başlangıçlarında intranazal steroid, antihistaminik ve lökotrien antagonistleri ile tedavi edildi. Bronşiektazi ve astım tanıları olan hastalarımız semptomatik oldukları dönemde inhaler steroid , mukolitik , lökotrien antagonistleri ve bronkodilatatör tedavisi aldı (Tablo 8).

Otoimmün trombositopenisi öyküsü olan hasta daha önce steroid kullanım tedavisi almıştı. Çölyak nedeni ile takipli hasta glutensiz diyet ile takip ediliyordu.

4.5. Diğer veriler

Aile taraması ile bir hastanın kardeşine CVID tanısı kondu. (4 ve 8 nolu hastalar)

Çocuk İmmünoloji ve alerji kliniğinde CVID tanısı konan çocuk hastaların hiçbirinin anne veya babasında CVID tespit edilmedi.

Bir hasta hastane fizik koşullarını neden göstererek takipten ayrıldı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi erişkin İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları polikliniğinde CVID tanısı ile takipli 25 hastayı değerlendirdik. Bu çalışmamızda esas amaç, erişkin hasta popülasyonunda da primer immün yetmezlikleri görülebileceği konusunda farkındalığı oluşturmak, tanısı konan hastaların takip ve tedavisini belli standartlara oturtacak protokoller için veri sağlamaktır.

Primer immün yetmezliklerin %65'ini antikor ilişkili humoral primer immün yetmezlikler oluşturmaktadır ve bu grup hastalıkların en sık görüleni CVID'dir. CVID bozulmuş B hücre farklılaşmasına bağlı defektif immünglobulin üretimi ile karakterize bir primer immün yetmezlik hastalığıdır.

Bu grup hastada en önemli sorunlardan birisi tanıda gecikmedir. Çalışmamızda semptom başlama yaşı ortalama 21,24±17,18 yaş iken, tanı konulma yaşı ortalama 30,32±13,84 yaş olarak bulunmuştur. Tanıda gecikme süresi ortalama 107,04±95,61 ay olarak tespit edilmiştir. Literatürde ise CVID hasta gruplarında yapılan Avrupa çalışmasında ortalama 7.46 yıl {Chapel, 2008 #1242} İtalyan çalışmasında ortalama 8.9 yıl {Quinti, 2007 #1245} tanıda gecikme olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde 23 erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada kadınlarda 8 yıl, erkeklerde 15 yıl tanıda gecikme olduğu bulunmuştur {Ardeniz, 2010 #1246}.

CVID genellikle sporadik vakalar olarak görülmektedir. Literatürde %20 oranında ailesel geçiş bildirilmiştir {Salman, 2005 #851}. Akraba evliliğinin olması hastalığın görülme sıklığını artırmaktadır. Bizim hastalarımızın 9 tanesinde akraba evliliği mevcuttu ve 1 hastaya aile taraması sonucunda CVID tanısı kondu.

Hastalık genellikle tekrarlayan ve/veya uzamış enfeksiyonlar, ya da enfeksiyon komplikasyonlarıyla tanınır. Ancak otoimmün hastalık, gastrointestinal ve karaciğer hastalıkları, granümatöz infiltrasyonlar, splenomegali ve artmış malignite riski gibi geniş bir spektrumda semptom ve komplikasyonlar görülebilir. Komplikasyonların bir kısmı tanı anında mevcut iken, birçoğu hastalığın ilerleyen döneminde ortaya çıkmaktadır.

CVID hastalarında tanı konulduktan sonraki takip süreci önemli bir sorundur. Hem ülkemizde hem de dünyada, CVID hastaları için standart takip protokolleri mevcut değildir. Bu hastaların nasıl, ne sıklıkla, hangi sorunlar açısından kontrol edilmeleri gerektiği net olarak bilinmemektedir. Bu konularda literatür birikimi henüz yeterli değildir.

Çalışmamızda özellikle takip sürecinin standartlarını belirlemeye çalıştık. Her vizitte hastalara son IVIG kullanımı sırasında reaksiyon olup olmadığı, önceki vizitten bugüne kadar enfeksiyon geçirip geçirmediği, hastanın halen mevcut şikayetlerinin devam edip etmediği özellikle soruldu. Takip sürecinde birçok birliktelik ve komplikasyon tespit edildi. Bir hastada (1 no'lu hasta) IVIG tedavisi altında olmasına rağmen alt solunum yolu semptomları nedeniyle yapılan görüntüleme yeni gelişen bronşiektazi saptadık. Hastalarımızı düzenli aralıklarla ve semptomatik oldukları dönemde gaita analizi ile incelediğimizde 2 hastada amebiyazis saptadık. Tanı anında hastalarımızın birinde helikobakter enfeksiyonu, birinde inflamatuvar barsak hastalığı, birinde ise çölyak tespit ettik. Hastalar belirli aralıklarla otoimmün hastalık gelişimi açısından tarandığında 2 hastada yeni gelişen otoimmün hastalık (otoimmün tiroidit, SLE) bulduk. Başlangıçta organomegalisi olmayan bir hastamızda IVIG tedavisi almakta iken yeni gelişen splenomegali saptadık. Başlangıçta hepatomegalisi olan bir hastamızda ise düzenli IVIG tedavisi ile hepatomegalisinin gerilediğini saptadık.

CVID hastalarında gastrik karsinoma, non-hodgkin lenfoma gibi artmış malignite gelişim riski mevcuttur. Bu nedenle çalışmamıza katılan tüm hastalarımız tanı anında ve belirlenmiş aralıklarla malignite açısından tarandı. Tanı anında mediastende konglomere lenfadenopatisi ve akciğer parankiminde buzlu cam görüntüsü olan bir hastamızda malignite ekartasyonu amacıyla biyopsi planladık ancak hastamız kabul etmediği için yapamadık. Takipte lenf nodlarının 4 ay IVIG tedavisi sonrasında 2.5 cm'den 1.5 cm'ye gerilediği gözlemlendi. Bu durum CVID'nin lenfoproliferatif hastalık yatkınlığı özelliği ile uyumlu idi. Bunun dışında hastalarımızın hiçbirinde maligniteyi düşündürecek bulguya rastlamadık.

Hepatit A, B ve C açısından yapılan taramalarda 3 hastada hepatit B pozitifliği tespit edildi. Ayrıca Hepatit B pozitif bir hastada takip sürecinde karaciğer sirozu geliştiği gözlemlendi.

Bulgular kısmında ayrıntılı olarak verilmiş olan bu örneklerden de görüleceği üzere, tanı konulmuş CVID hastalarında takip süreci önemlidir. Hastalar farklı klinik bulgularla karşımıza gelmektedir. Bazı hastalarda solunum yolu semptomları belirgin iken bazı hastalarda gastrointestinal sistem etkilenebilmektedir. Kimi zaman ise her iki sistem birlikte etkilenebilmektedir. Bu farklılığın genetik nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Tüm kronik hastalıklarda dosya sistemi ve standart takip protokolleri oluşturulması gerekir.

CVID'de yaşam kalitesini etkileyen birçok farklı hastalık beraber görüldüğü için, hastalara multidisipliner ve takiplerinin bir takım halinde yapılması gerekmektedir. Ancak

ülkemizde henüz bu tür bir oluşum, yani CVID takibini birlikte yürüten ekipler mevcut değildir. Bu ekiplerde Klinik İmmünoloji uzmanı ile birlikte, Göğüs Hastalıkları, Gastroenteroloji, Hematoloji, Romatoloji ve Onkoloji uzmanları da bulunmalıdır. Ayrıca CVID hastalığı konusunda deneyimli Radyoloji ve Patoloji uzmanlarından yardım almak önemlidir. Bronşiektazi en önemli komplikasyonlardan birisi olduğu için bir Solunum fizyoterapistin de ekipte bulunması düşünülebilir.

Pulmoner komplikasyonlar açısından hastaların takibinde solunum fonksiyon testi ve direkt grafilerinin yeri sınırlıdır. Solunum fonksiyon testi kronik akciğer hastalığı olan hastaların takibinde ve tedavi değerlendirmesinde faydalı olabilir, tanı aşamasında ve klinik durum gerektirdiği uygulanabilir. Bronşiektazi açısından hastaların değerlendirilmesinde yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT) çok değerlidir. Fakat ne sıklıkta uygulanması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Farklı kaynak ve literatür bilgilerinde 3-5 yılda bir çekilmesi önerilmektedir {Quinti, 2007 #1226}. Ayrıca CVID hastalarının radyosensitif olmaları, ‘güvenli doz radyasyon’ konusunda bilinenlerin yetersiz olması, bronşiektazi dışında diğer akciğer komplikasyonları için de görüntülemeye ihtiyaç duyulmasından dolayı görüntüleme ile yapılacak takiplerde çekincemeler oluşmaktadır.

Gastrointestinal komplikasyonlar açısından hastaların taranması erken tespit ve tedavi şansı nedeniyle önem taşımaktadır. Ultrasonografi, endoskopi, parazit incelemeleri, karaciğer enzim takipleri yapılması önerilmektedir. Mide kanserinde normal popülasyona göre artış olması nedeni ile endoskopi taramada kullanılan yöntemlerden biridir. Bazı araştırmacılar endoskopinin 2 yılda bir yapılması gerektiğini savunurken, başlangıç bulgularına göre takip sıklığının belirlenmesi gerektiğini savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (Cunningham 2010; Dhalla, 2011 #1229). USG’ nin yıllık olarak yapılması, parazit incelemesinin ise rutin muayene sırasında yapılması önerilmektedir. Hepatit B ve C gibi enfeksiyonların takibinde antikor yapımı yetersiz olduğu için viral yük bakılmalıdır. Bir diğer gastrointestinal komplikasyon olan nodüler rejeneratif hiperplazi açısından hastalar karaciğer enzimleri ile takip edilmeli, özellikle ALP düzeyi 6 aydan fazla 1.5 katın üstünde seyrediyorsa biyopsi önerilmektedir.

Hematolojik komplikasyonlar için takipte genellikle hemogram yeterlidir. Hangi aralıklarla yapılması gerektiği bilinmemekle beraber 3-6 ayda bir yapılması önerilmektedir. Otoimmün hastalıklar ve malignite açısından yeni ortaya çıkan semptom ve fizik muayene bulguları önemlidir. Tanı aşamasında otoantikörlere bakılması CVID otoimmün hastalık arasındaki bilinmezlere açıklama getirilmesinde yardımcı olabilir. Malignite açısından ek

bulgusu olmayan hastaların, sağlıklı popülasyonda belirlenmiş metod ve aralıklara göre taranması önerilmektedir {Chapel, 2008 #1233}.

CVID hastalarının takibinde aşı uygulaması tartışılan diğer konulardan biridir. Hastaların çoğuna erişkin yaşta tanı konulduğu için zaten bir çok aşı uygulamıştır. Ayrıca tedavide kullanılan IVIG preparatlarının içinde de sirküle antikorlar mevcuttur. MMR ve varicella gibi aşılarda IVIG içinde bulunan nötralizan antikorlar ile inaktivite edilecekleri için önerilmez. İnaktive aşılarda da yeterli antikor yanıtı olmayacağı için uygulanmamaktadır. İnaktive influenza aşısının yıllık profilaksisi IVIG preparatlarında nötralizan antikorları olmaması nedeniyle önerilmektedir.

Sonuç olarak; CVID hastaları tanı konulduğu andan itibaren yakın ve özeli takibe ihtiyaç duyan hastalardır. Özellikle erişkin yaş grubu hastalarda, komplikasyonların erken dönemde tanınması ve belki de önlenmesi, yaşam kalitesinin yüksek tutulması ve sürvinin uzatılabilmesi için standardize edilmiş tedavi ve takip protokollerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmadan elde edilen veri ve tecrübelerin, bu tür protokollere kaynak olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Agarwal, S and C Cunningham-Rundles (2009). "Autoimmunity in common variable immunodeficiency." Curr Allergy Asthma Rep 9(5): 347-352.
- Agarwal, S and L Mayer (2010). "Gastrointestinal manifestations in primary immune disorders." Inflamm Bowel Dis 16(4): 703-711.
- Ardeniz, O, CB Avci, A Sin, G Ozgen, F Gunsar, N Mete, et al. (2008). "Vitamin D deficiency in the absence of enteropathy in three cases with common variable immunodeficiency." Int Arch Allergy Immunol 147(1): 74-83.
- Ardeniz, O and C Cunningham-Rundles (2009). "Granulomatous disease in common variable immunodeficiency." Clin Immunol 133(2): 198-207.
- Aslam, A, SA Misbah, K Talbot and H Chapel (2004). "Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency." Clin Immunol 112(1): 24-29.
- Bates, CA, MC Ellison, DA Lynch, CD Cool, KK Brown and JM Routes (2004). "Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency." J Allergy Clin Immunol 114(2): 415-421.
- Busse, PJ, S Razvi and C Cunningham-Rundles (2002). "Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency." J Allergy Clin Immunol 109(6): 1001-1004.
- Chapel, H, M Lucas, M Lee, J Bjorkander, D Webster, B Grimbacher, et al. (2008). "Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes." Blood 112(2): 277-286.
- Chapel, HM, GP Spickett, D Ericson, W Engl, MM Eibl and J Bjorkander (2000). "The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy." J Clin Immunol 20(2): 94-100.
- Chua, I, I Quinti and B Grimbacher (2008). "Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics." Curr Opin Hematol 15(4): 368-374.
- Conley, ME, LD Notarangelo and A Etzioni (1999). "Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies)." Clin Immunol 93(3): 190-197.
- Conley, ME, J Rohrer, L Rapalus, EC Boylin and Y Minegishi (2000). "Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse." Immunol Rev 178: 75-90.
- Cunningham-Rundles, C (2010). "How I treat common variable immune deficiency." Blood 116(1): 7-15.

- Cunningham-Rundles, C and C Bodian (1999). "Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients." Clin Immunol 92(1): 34-48.
- Cunningham-Rundles, C, DL Cooper, TP Duffy and J Strauchen (2002). "Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency." Am J Hematol 69(3): 171-178.
- Daniels, JA, HM Lederman, A Maitra and EA Montgomery (2007). "Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review." Am J Surg Pathol 31(12): 1800-1812.
- de Gracia, J, M Vendrell, A Alvarez, E Pallisa, MJ Rodrigo, D de la Rosa, et al. (2004). "Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency." Int Immunopharmacol 4(6): 745-753.
- Dhalla, F, SP da Silva, M Lucas, S Travis and H Chapel (2011). "Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme." Clin Exp Immunol 165(1): 1-7.
- Franz, A, AD Webster, PM Furr and D Taylor-Robinson (1997). "Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients." Br J Rheumatol 36(6): 661-668.
- Gardulf, A, V Andersen, J Bjorkander, D Ericson, SS Froland, R Gustafson, et al. (1995). "Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs." Lancet 345(8946): 365-369.
- Gompels, MM, E Hodges, RJ Lock, B Angus, H White, A Larkin, et al. (2003). "Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study." Clin Exp Immunol 134(2): 314-320.
- Hammarstrom, L, I Vorechovsky and D Webster (2000). "Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID)." Clin Exp Immunol 120(2): 225-231.
- Hatab, AZ and ZK Ballas (2005). "Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab." J Allergy Clin Immunol 116(5): 1161-1162.
- Hermaszewski, RA and AD Webster (1993). "Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications." Q J Med 86(1): 31-42.
- Lucas, M, M Lee, J Lortan, E Lopez-Granados, S Misbah and H Chapel (2010). "Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years." J Allergy Clin Immunol 125(6): 1354-1360 e1354.
- Malamut, G, M Ziol, F Suarez, M Beaugrand, JF Viillard, AS Lascaux, et al. (2008). "Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities." J Hepatol 48(1): 74-82.
- Meyer, A, HJ Lachmann, AD Webster, A Burns and K Thway (2005). "Hypercalcemia in a patient with common variable immunodeficiency and renal granulomas." Am J Kidney Dis 45(5): e90-93.

- Michel, M, V Chanet, L Galicier, M Ruivard, Y Levy, O Hermine, et al. (2004). "Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature." Medicine (Baltimore) 83(4): 254-263.
- Morimoto, Y and JM Routes (2005). "Granulomatous disease in common variable immunodeficiency." Curr Allergy Asthma Rep 5(5): 370-375.
- Mullighan, CG, GC Fanning, HM Chapel and KI Welsh (1997). "TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease." J Immunol 159(12): 6236-6241.
- Notarangelo, LD, A Fischer, RS Geha, JL Casanova, H Chapel, ME Conley, et al. (2009). "Primary immunodeficiencies: 2009 update." J Allergy Clin Immunol 124(6): 1161-1178.
- Oksenhendler, E, L Gerard, C Fieschi, M Malphettes, G Mouillot, R Jaussaud, et al. (2008). "Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency." Clin Infect Dis 46(10): 1547-1554.
- Orange, JS, EM Hossny, CR Weiler, M Ballow, M Berger, FA Bonilla, et al. (2006). "Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology." J Allergy Clin Immunol 117(4 Suppl): S525-553.
- Quinti, I, A Soresina, G Spadaro, S Martino, S Donnanno, C Agostini, et al. (2007). "Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency." J Clin Immunol 27(3): 308-316.
- Raeiszadeh, M, J Kopycinski, SJ Paston, T Diss, M Lowdell, GA Hardy, et al. (2006). "The T cell response to persistent herpes virus infections in common variable immunodeficiency." Clin Exp Immunol 146(2): 234-242.
- Resnick, ES, EL Moshier, JH Godbold and C Cunningham-Rundles (2012). "Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades." Blood 119(7): 1650-1657.
- Roifman, CM (2008). "Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency. Preface." Immunol Allergy Clin North Am 28(4): xv-xvi.
- Salman, N (2005). "Değişken İmmun Yetmezlik." Türkiye Klinikleri-Primer İmmun Yetersizlik Hastalıkları Özel Sayısı(1): 12-14.
- Schroeder, HW, Jr. (2000). "Genetics of IgA deficiency and common variable immunodeficiency." Clin Rev Allergy Immunol 19(2): 127-140.
- Shehata, N, V Palda, T Bowen, E Haddad, TB Issekutz, B Mazer, et al. (2010). "The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline." Transfus Med Rev 24 Suppl 1: S28-50.
- Smith, KJ and H Skelton (2001). "Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein." Br J Dermatol 144(3): 597-600.

Urschel, S, L Kayikci and U Wintergerst (2009). "Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation." J Pediatr(154): 888.

Ward, C, M Lucas, J Piris, J Collier and H Chapel (2008). "Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia." Clin Exp Immunol 153(3): 331-337.

Wheat, WH, CD Cool, Y Morimoto, PR Rai, CH Kirkpatrick, BA Lindenbaum, et al. (2005). "Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency." J Exp Med 202(4): 479-484.

Wood, P, S Stanworth, J Burton, A Jones, DG Peckham, T Green, et al. (2007). "Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review." Clin Exp Immunol 149(3): 410-423.