



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**IVIG UYGULANAN SENDROMİK VE SENDROMİK
OLMAYAN PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melek UYANIK

SAMSUN - 2017



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**IVIG UYGULANAN SENDROMİK VE SENDROMİK
OLMAYAN PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melek UYANIK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alişan YILDIRAN

SAMSUN - 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐmaktan onur ve zevk duyduğum, bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren, tezimin oluŐmasında yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Alişan YILDIRAN'a,

İhtisas sürem boyunca bilgi, görüŐ ve tecrübesinden faydalandığım, birlikte çalıŐmaktan onur duyduğum Anabilim Dalı başkanımız, Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e,

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, hayatımın her döneminde yanımda olan, benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve kardeŐlerime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Melek UYANIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İmmün Sistem	4
2.1.1. İmmün sistemin komponentleri	4
2.1.2. İnnate ve Adaptif İmmünite	5
2.1.3. İnnate İmmünite Mekanizmaları	6
2.1.4. Adaptif İmmün Mekanizmalar	6
2.1.5. Antikorlar	7
2.2. İmmün Yetmezlik Bozuklukları	10
2.2.1. Sınıflama ve Genetik	10
2.2.2. İmmün Yetmezliklerin Tanısı	11
2.3. Sendromik Özelliklerle İlişkili İmmün Yetmezlikler	14
2.4. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik	16
2.4.1. ESID sistemine göre YDIY tanı kriterleri	16
2.4.2. Laboratuvar Bulguları	19
2.5. İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi	19
2.5.1. Etki mekanizması	20
2.5.2. Yan etki mekanizması	21
2.5.3. Uygulama tekniği	22
2.5.4. Üretim tekniği	23
2.5.5. Subkutan İmmünglobulin Tedavisi	23
3. HASTALAR ve YÖNTEM	24
3.1. İVİG protokolü	24
3.2. İstatistiksel Yöntem	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

AKİY	Ağır kombine immün yetmezlik
APC	Antijen sunucu hücre
BCG	Bacille Calmette–Guérin
CD	Cluster of differentiation
CMV	Sitomegalo virüs
CRP	C-reaktif protein
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ESID	European Societies for Immunodeficiencies
GM CSF	Granülosit-makrofaj koloni uyarı faktörü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	Human lökosit antijen
ICF	İmmün yetmezlik, Sentromer İnstabilitesi, Fasiyal anomali
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IUIS	Uluslararası İmmünoloji Cemiyetleri Birliği
İVİG	İntravenöz immünglobulin
LPS	Lipopolisakkarit
LRBA	LPS-responsive vesicle trafficking, beach- and anchor-containing
MALT	Mukoza ilişkili lenfoid doku
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
NK	Natural killer
NSİY	Sendromik olmayan immün yetmezlik
OD	Otozomal dominant
OR	Otozomal resesif
PID-EC	Primer İmmünyetmezlik Uzman Komitesi
PMN	Restriction fragman uzunluk polimorfizmi
RNA	Ribo nükleik asit
SCID	Ciddi kombine immün yetmezlik
SDR	Sınıf değiştiren rekombinasyon
SİY	Sendromik immün yetmezlik
SSCP	Tek iplik konformasyonel polimorfizm
TCR	T lenfosit respetörü
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tümör nekrozis faktör
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonları
WAS	Wiskott–Aldrich sendromu
YDİY	Yaygın değişken immün yetmezlik
GvHD	Graft-versus-Host Hastalığı
ESID	Avrupa İmmün yetmezlik Topluluğu

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1. Serum immünglobulinlerinin özellikleri.....	8
Tablo 2-2. Primer immün yetmezlik sendromları	11
Tablo 2-3. İmmün yetmezlikten ne zaman şüphelenilmeli.....	18
Tablo 4-1. Hasta grubunun genel özellikleri	25
Tablo 4-2. Çalışma gruplarının tanı dağılımları	26
Tablo 4-3. Tüm hastalarda ve tanı gruplarına göre başvuru şikayetleri	27
Tablo 4-4. Hasta gruplarında başvuru bulguları	29
Tablo 4-5. Hastaların İVİG kullanma süreleri ve tedaviye cevabı	30
Tablo 4-6. Yılda üçten fazla yatış.....	30
Tablo 4-7. Hastalarımızda yatış gerektiren sebepler	31
Tablo 4-8. Büyüme gelişme geriliği	32
Tablo 4-9. İVİG tedavisi enasında ve sonrasında yan etki gelişimi	33
Tablo 4-10. İmmün yetmezliği olan hastalarda İVİG tedavi sonuçları	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. İmmünglobulin molekülünün temel yapısı	7
Şekil 2-2. İVİG'in muhtemel etki mekanizmaları	21
Şekil 4-1. Çalışma gruplarına göre başvuru şikayetleri.....	27
Şekil 4-2. Her iki grubun başvuru anında boy ve vücut ağırlığı persentil dağılımı	28



ÖZET

Kapsam ve Amaç. İmmün yetmezlikler bağışıklık sisteminin gelişimini veya işleyişini etkileyen doğuştan ve/veya kazanılmış hastalıklardır. Tedavilerinde damar içi immünglobulin (IVIG) uygulanması yaygın olarak kullanılmaktadır. Yan etki görülme sıklığı %5 civarındadır. Bu çalışmada, Sendromik (SİY) ve sendromik olmayan (NSİY) immün yetmezlikli hastalar bazı klinik bulgular ve yan etkiler bakımından karşılaştırıldı.

Yöntem. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'nda 2013-2016 arasında takip edilen immün yetmezlikli hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi, demografik ve klinik verileri kaydedildi. Kliniğimiz dışında IVIG alanlar ve ESID teşhis kriterlerine uymayanlar alınmadı. Bütün hastalara kliniğimizin IVIG protokolü uygulanmıştı. IVIG preparatları rastgele uygulanmakta olduğu için karşılaştırılmadı.

Bulgular. Yaş ortalaması 118 ± 70 ay ve %56'sı (n=38) erkek olan 68 hasta çalışmaya alındı. Bunların 45'i NSİY (%66), 23'ü SİY (%34) idi. Her iki grubun teşhis yaşları benzerdi. En sık başvuru şikayeti enfeksiyon idi. IVIG'e cevap NSİY grubunda %96, SİY grubunda %78 idi. Akut yan etki NSİY grubunda %0,4, SİY grubunda %0,7 (p=0.48), geç yan etki NSİY grubunda %0,2, SİY grubunda %0,1 (p=1) idi.

Sonuç. Kliniğimizde teşhis konularak IVIG tedavisi uygulanan geniş bir hasta grubunun klinik bulguları ve IVIG yan etkilerinin incelendiği bu çalışmada, hastaların immün yetmezliği olduğu için çok çeşitli bulgular olmasına rağmen yan etki gelişiminin az olduğu ve bu tedaviye çok iyi cevap alındığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: SİY, NSİY, intravenöz immünglobulin, yan etki

ABSTRACT

Background and Aim. Immunodeficiencies are diseases that affect development and/or function of immune system. In their treatment, intravenous immunoglobulin infusion (IVIG) are used commonly. Adverse events are observed approximately 5%. In the present study, syndromic (SID) and non-syndromic (NSID) immuno-deficient patients were compared in terms of some clinical findings and adverse events.

Method. Data of immunodeficiency patients that given IVIG in Ondokuz Mayıs University, School of Medicine, and Department of Pediatric Immunology-Allergy followed between 2013-2016 were evaluated, retrospectively. Their demographic and clinical data were recorded. The patients those were given IVIG in another clinic and those were diagnoses inappropriate to ESID criteria were excluded. To all patients were administered our clinics IVIG protocol. IVIG preparates could not be compared because of they were administered randomly.

Findings. Sixty-eight patients that mean ages were 118 ± 70 months and 56% (n=38) were male were included to the study. Forty-five (66%) of them were NSIY, and 23 (34%) of them were SIY. Both groups diagnoses age were the same. The most frequent admission complaint was infection. Response to IVIG was 96% in NSIY group and 78% in SIY group. Acute adverse events were 0.4% in NSIY and 0.7% in SIY group ($p=0.48$). Late adverse events were 0.2% in NSIY group and 0.1% in SIY group ($p=1$).

Conclusion. In this retrospective study that evaluated a large patient group diagnosed in our clinic and administered IVIG treatment; many diverse clinical findings possibly due to immunodeficiency were observed. However, too less adverse events and very good response to IVIG were observed.

Keywords: Syndromic immune-deficiencies, non-syndromic immune-deficiencies, intravenous immunoglobulin, adverse events

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlikler, immün sistemin gelişimini veya fonksiyonlarını etkileyen intrinsik bir moleküler defekte bağlı olarak ortaya çıkabilen konjenital veya herediter bozukluklar şeklinde tanı almaktadır. Bu durumları olan hastalar enfeksiyonlara, neoplazi gelişimine ve otoimmüniteye karşı bir yatkınlık gösterirler. Günümüzde 300'den fazla primer immün yetmezlik sendromu tanımlanmıştır [1]. Primer immün yetmezlikler yaklaşık olarak 10.000 canlı doğumda 1 görülürler. Birleşik Devletlerde 2007 yılında yapılan ve 10.000 katılımcılı hane halkı çalışmasında primer immün yetmezlik tanısı olan birey prevalansının 1:1.200 olduğu bildirilmiştir [2].

Sekonder immün yetmezlikler primer immün yetmezliklerin aksine edinilmiş hastalıklardır. Bu durumlarda izlenen immün disfonksiyonlar diğer immün olmayan primer hastalık süreçleri ile birlikte ekzojen faktörlerin etkisi altında ortaya çıkarlar. Bunlar primer immün yetmezliklerden daha sık görülmektedir. Sekonder immün yetmezliklerin nedenleri arasında enfeksiyonlar (örn. HIV virüsü), ilaçlar (örn. kortikosteroidler), malnutrisyon ve neoplastik ya da metabolik hastalıklar (örn. Hodgkin hastalığı, diyabet) yer alır. Bu faktörler uterin gelişim esnasında fetüsü de etkileyebilirler ve neonatal dönemdeki immün yetmezliklerin ayrııcı tanısında değerlendirilmeleri gerekir.

İmmün yetmezliklerin önemli bir alt grubu yaygın değişken immün yetmezliklerdir (YDİY). Görülme sıklığı 1:10.000 olarak bildirilen YDİY, hipogamaglobulinemi ve antikör yapımında bozukluk ile karakterize olan ve genetik kökeni tam olarak bilinmeyen klinik bir antitedir. Bu hastalarda serum immünglobulinleri oldukça düşüktür ve B hücre sayıları genellikle normaldir. Semptomların ortaya çıkış yaşı diğer immün yetmezliklere göre biraz daha yüksek olabilmektedir ve genellikle sık tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, pnömoniler, gastrointestinal yakınmalar ile presente olurlar. Bu hastalığın tedavisinde intravenöz immünglobulin (İVİG) ve kronik sinüzit olan olgularda antibiyoterapi önerilmektedir.

Ciddi kombine immün yetmezlik (SCID) ise genetik mutasyonlar neticesinde tüm adaptif immün fonksiyonlarda eksiklik izlenen sendromlardır. Olgularda yaşamın ilk birkaç ayı içinde rekürren veya persistan diyare, pnömoni, otitis media, sepsis ve kutanöz

enfeksiyonlar gelişir. SCID tabloları fatal sonuçlar doğurabilen çok ciddi immün yetmezlik tablolarıdır.

Çocuklarda normal olmayan sıklıkta, ciddiyette ya da beklenmeyen patojen ajanlarda enfeksiyon gelişimi meydana geldiğinde immünolojik bir değerlendirme yapmak gerekir. Bu hastalara erkenden konacak primer immün yetmezlik tanısını izleyen etkin tedavi ile hızlı ve doğru bir yönetim sağlanabilir. Ancak, günümüzde oldukça yaygın, etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılmasına rağmen İVİG tedavisi sırasında %5 oranında yan etki gelişimi görülebilmektedir.

Farklı etiyolojik özellikleri olan immün yetmezlikli hastalarda klinik özelliklerin ve İVİG tedavisine bağlı olarak görülebilecek yan etkilerin belirlenmesi, bu hasta grubunun yönetiminde istenmeyen olay gelişiminin öngörülebilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada sendromik (SİY) ve sendromik olmayan primer immün yetmezlik (NSİY) tanısı olan hastaların klinik özellikleri ve İVİG tedavisine bağlı yan etkileri karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

İmmünite, belirli antijenik uyarılara karşı immün sistemin oluşturduğu faydalı (koruyucu) yanıtı tanımlar. İmmün sistemin temel görevi mikroorganizma invazyonunu önlemektir. Bu sistemdeki anomaliler enfeksiyonlara ve enfeksiyöz kaynaklı olmayan allerji ve otoimmünite gibi problemlere yol açmaktadır.

2.1.İmmün Sistem

İmmün sistem konakçıyı enfeksiyonlardan veya çevredeki tehlikeli mikroplardan korur ve zaman içinde birçok farklı ve kompleks süreç ile patojenleri elimine etmek üzere kendini geliştirir. İmmün sistemin T ve B lenfositlerin ana rolü oynadığı adaptif immünite gibi daha karmaşık bileşenleri doğal immünite üzerine kurulu olan sistemler ile uyum içinde çalışmaktadır.

Enfeksiyonlara karşı konakçının ilk yanıtı doğal faktörleri içerir. Fiziksel ve kimyasal bariyerler doğrudan antimikrobiyal etki veya mikrobiyal tutunmanın engellenmesi ile patojenlerin elimine edilmesini sağlar. Epitelyal yüzeyler ve müköz membranlar gibi fiziksel bariyerler defansın ilk hattını oluştururlar ve tüyler, silyalar, solunum yolu mukus sekresyonları, mide asitleri ve diğer müköz membran sekresyonları bu defans hattını güçlendirirler. Kommensalist bağırsak ve cilt florası lokal etkili antibiyotikleri sağlayarak potansiyel mikrobiyal ajanları elimine eder. Bu defans mekanizmalarının önemi özellikle ciddi yanıklarda gelişen bakteriyel sepsis ya da immotil bronşiyal silia sendromu veya kistik fibrozis gibi durumlarda görülen tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara bağlı bronşiektazi gibi durumlarda ön plana çıkmaktadır.

2.1.1. İmmün sistemin komponentleri

İmmün sistemin ana organları kemik iliği, timüs, dalak ve lenf nodlarıdır. Ancak, immün sistem temelde organ bazlı değildir ve vücudun tüm bileşenleri lokal immün sistemlere sahiptir (örn. bağırsaktaki Peyer plakları). İmmün sistem hücreleri intrauterin dönemde fetal karaciğer ve kemik iliğinden gelen pluripotent kök hücrelerden köken almaktadır. İmmün hücreler yüzey molekülleri ve çözünür mesajcılarla birbirlerine ve vücudun diğer bölgelerine sinyal gönderirler. Bu çözünür moleküllere fonksiyonlarına

göre sitokinler, kemokinler veya interlökinler denmektedir. Bu proteinlerin birçoğunun multiple ve birbiriyle örtüşen etkileri vardır ve hem doğal hem edinilmiş immünitede rol oynarlar. Sitokinler hedef hücre yüzeyindeki ligandları veya reseptörleri ile etkileşime girerler. Reseptörler genellikle birden fazla protein zinciri içerirler. Bu zincirlerden biri bir grup reseptör için ortaktır, diğer bir zincir ise reseptöre olan spesifiteyi tanımlamaktadır. Bunun bir örneği interlökin 2 reseptörünün gama zinciri olup, bu zincir aynı zamanda IL-4,7,9,15 ve 21 reseptörleri için de ortaktır. Bu zinciri kodlayan gende meydana gelecek mutasyonlar X-e bağlı ciddi kombine immün yetmezlik (SCID) tablosu gelişimine neden olur.

Fonksiyonel lenfosit alt kümeleri yüzey antijenleri ile tanımlanırlar. Spesifik monoklonal antikorlar ile tanımlanan ve “cluster of differentiation (CD)” olarak isimlendirilen özel antijenler hücre tipini (T veya B lenfosit) veya diferansiasyon ya da aktivasyonu (naive veya hafıza hücresi) tanımlamaktadır.

2.1.2. İnnate ve Adaptif İmmünite

Defans bariyerlerini aşan patojenler temelde farklı ancak birbirleriyle yakından ilişkili iki yanıtı, yani immün sistemin önce doğal sonrasında adaptif komponentlerini uyarırlar. Doğal immün yanıt belirli mikrobiyal yapılara karşı spesifik olan ancak oldukça etkin çalışan nötrofil ve mononükleer fagositler ile aynı zamanda komplemanlar gibi hümorale faktörleri sağlar. Bu yanıt çok hızlı ortaya çıkar, ancak kapsamı sınırlıdır.

Adaptif immün sistem, yanıtının spesifitesi ve immünolojik hafıza oluşturabilmesi ile doğal immüniteden ayrılmaktadır. Buna bağlı olarak doğal immünitenin kritik rol oynadığı başlangıç immün yanıtında gecikmeli olarak, ancak antijen maruziyeti sonrasında kuvvetli bir yanıt oluşturarak fonksiyon görmektedir.

İnnate ve adaptif immün mekanizmalar bağımsızdır ve birçok adaptif immün mekanizma etkilerini doğal elemanlar ile gösterir. İnnate immünite genellikle adaptif immün yanıtın oluşturduğu faktörlerle güçlendirilmektedir.

2.1.3. İnnate İmmünite Mekanizmaları

Hümmoral immün mekanizmalar - Kompleman

En önemli hümmoral savunma mekanizmalarından biri kompleman sistemidir ve bu sistemin merkezinde C3 molekül klivajının aktif ürünü olan C3b yer almaktadır. Antijen bağlanan C3b nötrofil ve monositlerin C3b reseptörleri ile etkileşime girerek güçlü bir opsonin gibi davranır. C3 üç yolla fonksiyon gösterir. Klasik yolda spesifik antikor-antijen etkileşimi gerçekleşmektedir. Alternatif yolda polisakkaritler ve endotoksin gibi mikrobiyal ürünler tarafından aktive edilen alternatif C3 konvertaz yer alır. Lektin yolunda ise mannoz bağlayan lektin bakteriyel şekerlere bağlanır ve serin proteazları ile etkileşime girerek C4 aktive eder. Lektin yolağı küçük çocuklarda spesifik antikorların üretiminden önce gelişecek erken enfeksiyonlara karşı koymada son derece önemlidir [3].

2.1.4. Adaptif İmmün Mekanizmalar

Adaptif yanıtlar T ve B lenfositler tarafından düzenlenmektedir. Bunların reseptörleri kendilerine sunulan antijene oldukça spesifiktir. T ve B lenfosit gelişimi esasında reseptör farklılığı farklı genetik bileşenlerin rastgele olarak rekombinasyonu ile gerçekleşmektedir. Antijenin reseptöre bağlanması antijen spesifik efektör immün mekanizmaların oluşumunu sağlar. Bu süreç ile naive T veya B lenfositler efektör T hücrelerine veya plazma hücrelerine dönüşürler. Bu sürecin bir parçası olarak hafıza T ve B lenfositler de üretilmektedir.

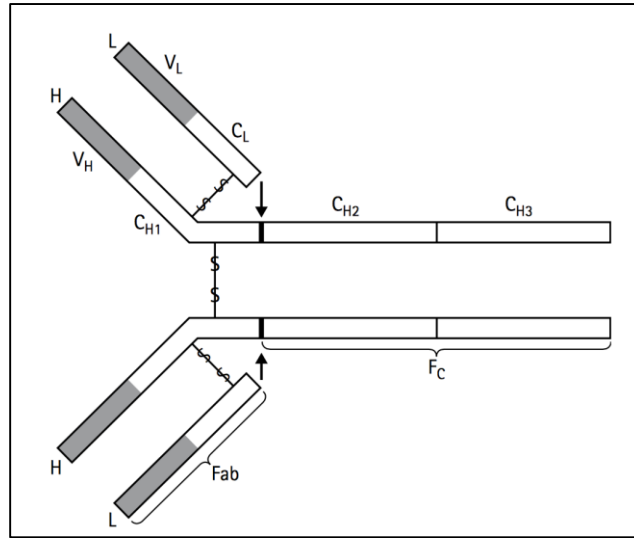
Antijen sunucu hücreler (APC) antijenleri T lenfositlere sunarlar. APCler antijenleri alarak onları küçük peptit fragmanlarına ayırırlar ve bunları hücre yüzeylerinde MHC molekülleri ile birlikte eksprese ederler [4]. T lenfosit reseptörü (TCR) sadece kendi MHC molekülüne olan peptidi tanır. Bazı MHC polimorfizmleri spesifik antijenlere ile diğerlerine göre daha iyi yanıt oluşturmaktadır ve bu durum immün yanıtta genetik değişkenliği gösterir. CD4+ yardımcı T lenfositler class-II MHC molekülüne (HLA DR) oyuğundaki antijene yanıt verirken, CD8+ sitotoksik T lenfositler class-I (HLA AB) molekülüne bağlı olan antijene yanıt vermektedir. APC ve T lenfosit arasındaki diğer reseptör ligand etkileşimleri T lenfosit stimülasyonunu maksimize etmek için önemlidir, ayrıca da naive hücrelerin ilk stimülasyonu için gereklidir.

Antijen, sunulduğu zaman MHC molekülündeki bir oyuğa yerleşir ve TCR'deki komplementer oyuk ile etkileşime girer. Bazı antijenler (süperantijen) sunucu MHC molekülü ve TCR zincirlerinin diğer değişken olmayan parçaları ile etkileşime girerek çok sayıda T lenfositin antijenden bağımsız bir şekilde stimülasyonunu sağlar. Bu durumda toksik şok sendromu gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıklar ortaya çıkar.

2.1.5. Antikorlar

Spesifik immüitenin bir bileşeni olan antikorlar, B lenfositler ve bunların efektör hücreleri olan plazma hücreleri tarafından üretilen ve enfeksiyonlar sırasında veya aşılarından sonra maruz kalınan spesifik antijenlere karşı yanıt olarak oluşan immünglobulinlerdir. Bazen spesifik antikorlar ilgili antijenlere maruziyet öncesinde serumda bulunabilirler ve “doğal antikorlar” olarak da isimlendirilirler. Bunlar antijenler arası, özellikle non-protein (polisakkarit) antijenlere çapraz reaktivite ile meydana gelirler.

İmmünglobulin molekülünün temel yapısı Şekil 2-1'de gösterilmiştir. Değişken bölgenin eşsiz bir aminoasit sekansı bulunur ve antikorun spesifik spesifitesini meydana getirir. Bu spesifisite her antijenin kendi komplementeri olan antikor varlığının temelinde yatar. İmmünglobulinlerin herbirinin kendi yapısı ve fonksiyonları bulunan beş ana sınıfı vardır.



Şekil 2-1. İmmünglobulin molekülünün temel yapısı

Ağır (H) ve hafif (L) zincirler değişken bölgeleri (VH ve VL) ve sabit bölgeleri (CH ve CL) oluşturur. Sabit bölge domainleri CH1, CH2 ve CH3 şeklinde gösterilmiştir. Oklar pepsin aracılı klivaj bölgeleri olan Fc ve Fab fragmanlarını gösterir.

Tablo 2-1. Serum immünglobulinlerinin özellikleri

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Ağır zincir	γ	μ	α	δ	ϵ
Hafif zincir	κ/λ	κ/λ	κ/λ	κ/λ	κ/λ
Molekül ağırlığı ($\times 10^{-3}$)	150	900	160–320	180	200
Polimerik durum	Monomer	Pentamer	Monomer veya dimer	Monomer	Monomer
Sedimentasyon katsayısı (Svedberg ünitesi)	6.7	19	7	7	8
Ortalama erişkin serum konsantrasyonu (g/L)	12	1.5	3	0.03	0.001
Biyolojik yarı ömür (gün)	23	5	7	2.8	2.3
Plasental geçiş	+	—	—	—	—

İmmünglobulin sınıfı veya izotipi ağır zincir tarafından belirlenmektedir. B lenfosit gelişimi esnasında immünglobulin zincirinin değişken ve sabit kısımlarını kodlayan genlerde rearanjman meydana gelir. V, D ve J zincir genlerinin her biri ilişkili ağır zincir yanındaki sabit bölge genini oluşturmak üzere rearanje olur ve böylelikle transkripsiyon esnasında bir sabit ve bir değişken bölgesi bulunan tek bir protein ile önce IgM üretilir. Daha ileri rearanjmanlar ile özel bir değişken gen kombinasyonu oluşur ve farklı ağır zincir sabit bölge genleri B lenfositlerin diğer antikor sınıflarına (izotip) aynı antijen spesifitesini ile değişim göstermelerini sağlar. Spesifik antikor çeşitliliği çok sayıdaki değişken bölge gen kombinasyonları ile meydana getirilir. Bu rearanjman esnasında V genlerindeki çok yüksek mutasyon yeteneği ve deoksinükleotidiltransferaz (TdT) enzimi rol oynar. Benzer ancak daha az karmaşık bir süreç kappa ve lambda olarak iki tipi olan hafif zincirler için de söz konusudur.

İmmün sistemde görülen diğer iki tip genetik değişikliğe somatik hipermutasyon ve sınıf değiştiren rekombinasyon (SDR) denmektedir.

YDİY olan olgularda izlenen karakteristik bulgu antikör yapımındaki bozukluklar ve buna bağlı rekürren enfeksiyonlardır. Son 20 yıl içinde gerçekleştirilen birçok çalışmada YDİY olan olgularda B hücre incelemelerinde farklı oranlarda somatik hipermutasyonlar bildirilmiştir. Bu farklı oranların nedeninin temelinde kullanılan metodolojilerin yattığı belirtilmekle birlikte, YDİY olan olgularda B hücrelerde düşük derecede somatik hipermutasyon varlığının dahi enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz komplikasyonlar ile korele olduğu bildirilmektedir [5].

IgM

IgM, primer immün yanıt esnasında üretilen ilk antikördür. Birçok antijen için diğer sınıflara değişim meydana gelmektedir, fakat gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritlerine karşı yanıt gibi bazı antijenler bakımından IgM hala ana sınıftır. Ayrıca, büyük pentamerik yapısı nedeniyle kompleman fiksasyonu sırasında intavasküler boşlukta kalmaktadır.

IgG

IgG, sekonder immün yanıtlar sırasında üretilen ana antikör sınıfıdır. Fonksiyonları arasında opsonizasyon, C3 opsonizasyonunu sağlayan kompleman fiksasyonu ve kompleman aracılı lizis, toksin ve virüslerin nötralizasyonu ile antikör bağımlı selüler sitotoksisiteye katılmak yer alır. IgG'nin farklı fonksiyonları olan dört ana alt sınıfı mevcuttur ve bunların fonksiyonları arasında birtakım örtüşmeler mevcuttur. Erişkinlerde bakteriyel polisakkaritlere karşı antikörler esas olarak IgG2 alt sınıfındadır, ancak çocuklarda IgG1 alt sınıfı bol miktarda bulunur. Protein antijenlerine karşı yanıtlar esas olarak IgG1 ve IgG3 alt sınıflarında görülür. IgG4'ün rolü ise tam olarak ortaya çıkarılamamıştır.

IgA

IgA, sekresyonlarda bulunan ana antikördür. Bir J zinciri tarafından birleştirilen iki IgA alt ünitesinden oluşan dimerik bir molekül olup epitelyal hücrelerce üretilen protektif sekretuar bir bileşendir. Muköz membranları ve gastrointestinal sistemi enfeksiyonlardan koruma yanında IgA'nin gıda antijenlerinin bağırsaktan alımını kısıtlayan bir rolü de bulunmaktadır. Serum IgA esas olarak monomerik formdadır, ancak dimerik ve trimetrik formları da bulunmaktadır.

IgD

IgD esas olarak B lenfositlerin membranlarında bulunan ve B lenfosit diferansiasyon ve matürasyonunu düzenleyen bir yüzey molekülüdür. Serumda az miktarda bulunan serbest fraksiyonlarının herhangi bir biyolojik rolü olmadığı düşünülmektedir.

IgE

Mast hücreleri ve bazofillerin IgE molekülünün Fc kısmı için reseptörleri mevcuttur. Antijen bağlanması bu hücrelerin degradasyonuna neden olur ve hızlı hipersensitivite yanıtı ortaya çıkar. Benzer reaksiyon bazen faydadan ziyade zarar da ortaya çıkarabilir, ancak parazitleri uzaklaştırmak için faydalı bir mekanizmadır.

2.2. İmmün Yetmezlik Bozuklukları

2.2.1. Sınıflama ve Genetik

İmmün yetmezlik primer (kalıtsal) veya sekonder (edinilmiş) olarak ortaya çıkabilir. Primer immün yetmezlikler immün sistemin kalıtsal ve heterojen bir grup hastalığıdır. Günümüzde 300'den fazla primer immün yetmezlik tablosunun klinik özellikleri tanımlanmıştır [6].

Uluslararası İmmünoloji Cemiyetleri Birliği (International Union of Immunological Societies – IUIS) bünyesindeki Primer İmmünyetmezlik Uzman Komitesi (PID-EC) 2015'de primer immün yetmezlik sınıflamasını güncellemiştir [7]. Bu sınıflama tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncellenmiş sınıflamaya göre primer immün yetmezlik sendromları Tablo 2-2'de özetlenmiştir.

Tablo 2-2. Primer immün yetmezlik sendromları

-
- Sellüler ve hümorale immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler
 - Sendromik özellikler ile ilişkili kombine immün yetmezlikler
 - Predominant antikor eksiklikleri
 - İmmün disregülasyon hastalıkları
 - Fagosit sayı ve/veya fonksiyonlarının konjenital defektleri
 - İntrinsik ve doğal immünite defektleri
 - Otoinflamatuar bozukluklar
 - Kompleman eksiklikleri
-

Primer immün yetmezlik olgularının birçoğunun genetik bir kökeni vardır [8]. Bu durumların birçoğunda sorunlu gen(ler) tespit edilebilmiş durumdadır. Bazı immün yetmezlik bozukluklarında kromozomal aberasyonlar da mevcuttur. Ağır zincirlerin sabit bölgelerindeki genlerin delesyonları immünglobulin sınıflarının veya alt sınıflarının eksikliklerinde tespit edilebilirken, kromozom 18 üzerindeki delesyonlar (bazı IgA eksikliği olgularında) ve kromozom 22 üzerindeki delesyonlar (DiGeorge sendromlu olguların birçoğunda) bu bozuklukta tespit edilen diğer anomalilerdir. İmmün yetmezlik genellikle ataksia telenjektazia gibi kromozomal kırılma/tamir bozukluklarının bir özelliğidir.

2.2.2. İmmün Yetmezliklerin Tanısı

Öykü

Gebelik ve doğum öyküsü immün sistem defektleri ile ilişkili olması mümkün olan konjenital enfeksiyonlar, intrauterin büyüme geriliği veya prematürite hakkında bilgi verebilir. Lokal enfeksiyon olmaksızın göbek kordonununun geç ayrılması nötrofil defektini işaret ediyor olabilir. Bu çocukların birçoğu enfektif bir sorunla başvurmaktadır. Enfeksiyonların ortaya çıkış yaşı, görüldüğü bölgeler, kanıtlanmış ya da şüphelenilen organizmalar ve geleneksel tedaviler ile iyileşme sürelerinin tümünün dikkatlice

değerlendirilmesi gerekir. İmmün yetmezliği olan bir çocukta iyileşmesi normale göre daha uzun süren veya atipik seyirle giden çok sayıda enfeksiyon gelişimi beklenir. Atipik enfeksiyonlar da dahil olmak üzere ilişkili organizmaların tipine göre ileri değerlendirmeler yapılabilir. Sık üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) sık bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olmadığı sürece altta bir immün yetmezlik yattığı düşünülmez. ÜSYE sıklığı ve immün yetmezlik ilişkili hakkında çalışmalar yapılmış olup, klinik deneyimlere göre okul öncesi dönemde yılda sekiz kereye kadar ÜSYE gelişiminin normal olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon sayısını değerlendirirken parental sigara içimi, kreşe gitme durumu ve anatomik problemler de göz önünde tutulmalıdır. Sık görülen organizmalarla enfeksiyonların alışık olunmadığı kadar ciddi seyrettiği, ya da alışık olunmayan organizmalarla enfeksiyon gelişimi durumlarında immün yetmezlikten şüphelenilebilir.

Öykünün immün yetmezlik bozuklukları ile ilişkili diğer problemleri de kapsayacak şekilde alınması gerekir. Büyüme geriliği sık görülür ve kronik ya da rekürren enfeksiyonlara veya otoimmün enteropatiye bağlı diyare ile ilişkili olabilir. Bronşiektazi ile uyumlu balgamlı öksürük gibi son organ hasarına yönelik kanıtlar da incelenmelidir. Alerjik/atopik sorunlar sıklıkla mevcuttur ve alışık olunmadığı kadar ciddi seyredebilir. Otoimmün ve malign hastalıklar sık görülmeseler de insidansları artmıştır. Aile öyküsünün dikkatlice alınması diğer sıra dışı veya fatal enfeksiyon komplikasyonlarına yönelik bulgu sağlayabilir ve otozomal resesif veya X'e bağlı geçiş gösteren kalıtım paternini ortaya çıkarabilir. Ailede akraba evliliği öyküsü de sorgulanmalıdır. IgA eksikliği gibi bazı bozukluklarda kollajen vasküler veya diğer immün aracılı hastalıklara yönelik bir aile öyküsü mevcut olabilir. Primer immün yetmezlikten etkilenmiş olan veya taşıyıcı olan daha yaşlı akrabalarda otoimmün manifestasyonlar (örn. ağız ülserleri veya kronik granülomatöz hastalıkta sistemik lupus eritematozus varyantı) veya malignite de (örn. X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıkta veya Wiskott-Aldrich sendromunda lenfoma) izlenebilir.

Fizik Muayene

Boğaz, kulak ve sinüsler gibi potansiyel enfeksiyon bölgelerinin detaylı fizik muayenesi gerçekleştirilmelidir. Ağız ve burun bölgesi kadidiyazis bakımından incelenmelidir. Lenfoid dokuların varlığı veya yokluğu değerlendirilmeli ve immün yetmezlik ile ilişkili olabilecek kutanöz problemler de muayene edilmelidir. X'e bağlı agamaglobulinemi gibi daha ciddi antikor ilişkili durumlarda tonsiller ve lenfoid dokular

izlenmeyebilir. Enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen son organ hasarını gösteren omak parmak ve solunumsal anomaliler gibi bulgular araştırılmalıdır. Chediak-Higashi sendromunda okülokutanöz albinizm, DiGeorge sendromunda tipik yüz görünümü ve/veya yarık damak, ataksiya telenjektaziada telenjektazi veya nörolojik anomaliler, bazı kombine immün yetmezlik tablolarında kısa boy gibi bazı hastalıklarda spesifik fiziksel belirtilere dikkat edilmelidir.

Görüntüleme

Öykü ve fizik muayene bulgularına bağlı olarak gerçekleştirilecek radyolojik görüntüleme fayda sağlayabilir. Bunun bir istisnası ise X-ışını kullanılan görüntüleme yöntemleri ve bilgisayarlı tomografi değerlendirmelerindeki iyonizan radyasyon maruziyetinin zararlı olduğu DNA tamir defektleridir. Bu olgularda magnetik rezonans görüntüleme ve ultrason güvenli olarak tercih edilebilecek seçeneklerdir.

Laboratuvar İnceleme

Laboratuvar değerlendirmelerinde karşılaşılan iki soru hangi çocukların araştırılacağı ve seçilmiş olguların nasıl değerlendirileceğidir. İmmün yetmezliği destekleyen aile öyküsü olanlar, alışık olunmayan veya fırsatçı organizmalarla tek bir enfeksiyon öyküsü olanlar, atipik derecede ciddi seyreden tek bir enfeksiyonu olanlar, atipik bir yaşıta atipik seyirli bir enfeksiyonu olanlar, rekürren minör bakteriyel enfeksiyonları olanlar, ya da birden fazla ciddi bakteriyel enfeksiyon atağı yaşıyanlar ileri değerlendirme yapılması gereken olgulardır.

Hematolojik İnceleme

Tam kan sayımı ve periferik yayma ile birçok bilgi edinilebilir. Modern analiz cihazları beyaz küre ve diferansiasyonlarını hızlıca analiz edebilmektedir. Nötropeni hızla tanınabilir. Eğer siklik nötropeniden şüpheleniliyorsa 8 hafta boyunca haftada iki kez kan sayımı yapılabilir. Nötropenik ocuklarda üretim sorunu ve artmış periferik yıkım ayrımını sağlamak üzere veya miyelodisplastik ya da malign bir süreci ekarte etmek üzere kemik iliği aspirasyonu uygulanabilir. Belirgin bir enfeksiyon yokluğunda görülen nötrofili, bir nötrofil adezyon defektini veya fonksiyonel problemi gösterebilir. Uygun yaş aralıklarına göre değerlendirilen lenfopeni primer ya da sekonder etiyojiye sahip kombine immün yetmezliği gösterebilse de [9], normal lenfosit sayımı varlığında ciddi kombine immün

yetmezlik gelişebilmektedir. İnfantlarda çekirdekli kırmızı kan hücreleri veya hasta çocuklarda anormal lökosit morfolojisi manuel periferik yayma değerlendirmesi yapmayı gerektirebilir. Anormal lökosit granülleri Chediak-Higashi sendromunun karakteristik bulgusudur. Platelet sayıları Wiskott-Aldrich sendromunda genel olarak düşüktür ve hem hızlı hem oldukça güvenilir bir tanısal işarettir.

2.3.Sendromik Özelliklerle İlişkili İmmün Yetmezlikler

Sendromik özelliklerle ilişkili immün yetmezlikler, genellikle çocukluk çağında tanı almaktadır. Ancak, hafif seyirli olgularda tanısal gecikme neticesinde tanı erişkin döneme sarkabilmektedir. Sendromik özelliklerle ilişkili immün yetmezlikler grubunda yer alan hastalıklar şunlardır [7]:

- Konjenital trombositopeni
 - Wiskott-Aldrich sendromu
 - WIP eksikliği
- DNA tamir defektleri (sellüler ve hümorale immüniteyi etkileyen immünyetmezliklerle ilişkili olanlar dışındaki)
 - Ataxia-telanjektazia
 - Nijmegen breakage sendromu
 - Bloom sendromu
 - Sentromerik instabilite ve fasiyal anomalilerle giden immünyetmezlik (ICF-1 ve ICF 2)
 - PMS2 eksikliği
 - RNF168 eksikliği
 - MCM4 eksikliği
- İlave konjenital anomalilerle birlikte timik defektler
 - DiGeorge sendromu
 - CHARGE sendromu (CHD7 ve SEMA3E defektlerine bağlı)
 - Winged helix eksikliği
- İmmün-osseöz displaziler
 - Kıkırdak saç hipoplazisi
 - Schimke immünosseöz displazisi

- Hiper-IgE sendromları (HİES)
 - AD-HİES (Job veya Buckley sendromu)
 - Comel-Netherton sendromu
 - PGM3 eksikliği
- Diskeratozis konjenita ile kemik iliği yetmezliği ve disfonksiyonel telomer devamlılığı
 - Dyskerin eksikliğine bağlı XL-diskeratozis konjenita
 - NHP2 / NHP3 / DCLRE1B / PARN eksikliğine bağlı OR-diskeratozis konjenita
 - TERC / TERT / TINF2 eksikliğine bağlı OD-diskeratozis konjenita
 - TPP1 eksikliğine bağlı OD/OR-diskeratozis konjenita
- Vitamin B12 ve folat metabolizması defektleri
 - Transkobalamin 2 eksikliği
 - Herediter folat malabsorbsiyonuna neden olan SLC46A1/PCFT eksikliği
 - Metilen-tetrahidrofolat dehidrogenaz 1 eksikliği
- İmmünyetmezlik ile birlikte anhidrotik ektodermal displazi
 - NEMO/IKBKG eksikliği
 - IKBA kazanım veya fonksiyon mutasyonu
- Kalsiyum kanal defektleri
 - ORAI-I eksikliği
 - STIM1 eksikliği
- Diğer defektler
 - İmmünyetmezlikle birlikte hepatik veno-okluzif hastalık (VODI)
 - Fasiyal dismorfizm, immün yetmezlik, livedo, kısa boy (FILS) sendromu
 - Multiple intestinal atrezili immün yetmezlik
 - EPG5 eksikliğine bağlı Vici sendromu
 - Pürin nükleozit fosforilaz eksikliği
 - HOIL1 eksikliği
 - HOIP eksikliği
 - Hennekam-lenfanjektazi-lenfödem sendromu
 - STAT5b eksikliği

2.4. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), defektif spesifik antikor üretimine sekonder olarak gelişen hipogamaglobülinemi ve beraberinde özellikle bakteriyel kaynaklı olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize olan heterojen bir grup primer immün yetmezliği tanımlar. YDİY insidansı yaklaşık olarak 1/10.000-100.000'dir. Başlangıç yaşının 1 ila 71 yıl arasında değişebildiği, hastaların yaklaşık olarak yarısının hastalık başlangıcında 30-45 yaşları arasında olduğu ve olguların yaklaşık olarak dörtte birinin ise 15 yaş altında tanı aldıkları bildirilmiştir [10, 11]. Literatürde hastalığın genellikle 18 aylıktan itibaren görülmeye başladığı, 1-5 yaş arasında ve 16-20 yaş arasında olmak üzere iki yaş grubunda pik yaptığı bildirilmektedir [12].

YDİY olan hastalarda serum IgG düzeylerinin yaş grubuna göre ortalama değerlerin 2 SD altında seyrettiği bilinmektedir. Birçok hastada serum IgA'nın, olguların yaklaşık %50'sinde ise serum IgM düzeylerinin düşük olduğu bildirilmektedir. Hastalarda izohemaglutininler saptanamaz, protein ve polisakkarit yapıdaki aşılarla karşı antikor yanıtı ise oldukça düşüktür. Hastaların çoğunda B hücre sayılarının normal olduğu, az bir kısmında ise düşük sayıda olduğu ya da hiç bulunmadığı görülür [13].

2.4.1. ESID sistemine göre YDİY tanı kriterleri

İmmünyetmezliklerin prevalansı ve dağılım paternleri hakkında yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar oldukça büyük coğrafi ve bölgesel farklılıklar göstermektedir ve bu epidemiyolojik verilerin kayıtlarını tutmak üzere farklı ülkelerde farklı primer immünyetmezlik veritabanları mevcuttur. Bu veritabanlarından biri olan ESID veritabanı 200'ün üzerinde hastalığa spesifik kayıt tutmaktadır.

ESID kayıtları primer immünyetmezlikler için Avrupa veritabanı olarak oluşturulmuştur. 2004 yılında kurulan veritabanında 30 ülkeden ve 126 merkezden 19355 hastaya ait veriler bulunmaktadır.

ESID'e göre YDİY tanı kriterleri şu şekildedir:

- Aşağıdakilerden en az biri:
 - Enfeksiyonlara yatkınlıkta artış
 - Otoimmün belirtiler
 - Granülomatöz hastalık
 - Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon
 - Antikor eksikliğinden etkilenmiş aile bireyleri
- VE
 - Düşük IgM seviyelerinin eşlik ettiği veya etmediği IgG ve IgA seviyelerinde belirgin düşüş (en az iki ölçümde yaşa göre normal seviyelerin 2 standart sapma altında olma)
- VE
 - Aşağıdakilerden en az biri:
 - Aşılarla zayıf yanıt (ve/veya izohemaglutininin yokluğu); örn. aşılama karşı koruyucu seviyelerin olmaması
 - Hafıza B hücrelerinin düşük etkinleşimi (yaşa göre normal değerlerin %70'inden az)
- VE
 - Hipogamaglobulineminin sekonder nedenlerinin dışlanmış olması
- VE
 - Tanının 4 yaşından sonra konması (semptomlar daha önceden var olabilir)
- VE
 - Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile tanımlanan derin T-hücre eksikliğinin bulunmaması:
 - CD4 sayısı/mikrolitre:
 - 2-6 yaş: <300
 - 6-12 yaş: <250
 - >12 yaş: <200
 - Naive CD4 %:
 - 2-6 yaş: <%25
 - 6-16 yaş: <%20
 - >16 yaş: <%10
 - T hücre proliferasyon yokluğu

Tablo 2-3. İmmün yetmezlikten ne zaman şüphelenilmeli

Rekürren enfeksiyonlar	Fırsatçı enfeksiyonlar	Ciddi enfeksiyonlar	Diğer durumlar
1 yıl içinde 6 ya da daha fazla yeni enfeksiyon		2 ay ya da daha uzun süreli antibiyotiğe minimum yanıt	Kilo alamama ya da normal büyümenin olmaması
Rekürrendoku ya da organ absesi	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi	Bilinen bir risk faktörü yokluğuna karşın sepsis	Ailede immün yetmezlik ya da açıklanamayan erken ölüm öyküsü
1 yıl içinde 2 ya da daha fazla ciddi sinüs enfeksiyonu	<i>Pseudomonas</i> sepsisi	Bakteriyel menenjit	İnfant dönemde lenfopeni
1 yıl içinde 2 ya da daha fazla pnömoni	<i>Neisseria</i> spp. ile invazif enfeksiyon	Ampiyemli pnömoni	Canlı aşı ile komplikasyon gelişimi
		Dirençli süperfisijel ya da oral kandidiyazis	Sendrom kompleksinin bir parçası olma [örn. Wiskott-Aldrich (trombositopeni ve egzema ile), DiGeorge sendromu (fasiyal dismorfizm, konjenital kardiyak hastalık, hipoparatiroidizm ile)]

2.4.2. Laboratuvar Bulguları

YDİY'li olgulardaki temel bulgu hipogamaglobulinemidir. Bu durum spesifik aşı yanıtlarındaki düşüklükten panhipogamaglobulinemiye kadar değişim gösterebilir. B lenfosit sayıları genellikle normaldir. Hastaların önemli bir kısmında T lenfosit anormallikleri, özellikle de CD4/8 oranında tersine dönüş ve lenfopeni izlenir [14]. Bu anomaliler diğer immün yetmezliklerin araştırılmasını gerektirir. Diğer immün yetmezliklerin moleküler temelleri tanımlanmış olduğundan, YDİY olan olguların bir kısmının X'e bağlı agamaglobulinemi, CD40 ligand eksikliği veya X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık gibi diğer immün yetmezliklerin hafif fenotiplerini gösterebileceği bilinmelidir [15, 16]. Ayrıca, ICOS, TACI, BAFF-R ve CD19 defektleri bazı olgularda gösterilmiş olmakla birlikte, olguların büyük çoğunluğunun genetik temelleri bilinmemektedir.

2.5. İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi

Tedavinin amacı daha ileri enfeksiyon gelişiminin ve bronşiektazi gibi sonrasındaki son organ hasarının önlenmesidir. Hafif fenotipler sadece profilaktik antibiyotik alabilir. Ciddi hipogamaglobulinemili olgular immünglobulin replasman tedavisi almalıdır. Hastalarda belirgin anormal hücre aracılı immünite mevcutsa, profilaktik ko-trimaksazol verilebilir. Granülamatöz lezyonlar ve otoimmün fenomen steroid tedavisine yanıt verebilir.

Endikasyonlar:

- Antikor eksikliği bozukluklarında replasman amacıyla
 - Ciddi hipogamaglobulinemisi olan çocuklarda (<100 mg/dL) daha yüksek yükleme dozunun birkaç gün arayla bölünmüş doz şeklinde verilmesi ve sonrasında standart dozların 3-4 haftada bir uygulanması daha fazla fayda sağlayabilir
 - Dozlar klinik yanıtı göre ayarlanır
- İmmün trombositopenik purpura
- Kawasaki hastalığı
- Antikor yetmezliği ile seyreden pediatrik insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu (IgG konsantrasyonu <400 mg/dL; sık görülen

antijenlere, tekrarlayan ciddi bakteriyel enfeksiyonlara veya kızamık profilaksisine karşı antikor üretmemeye)

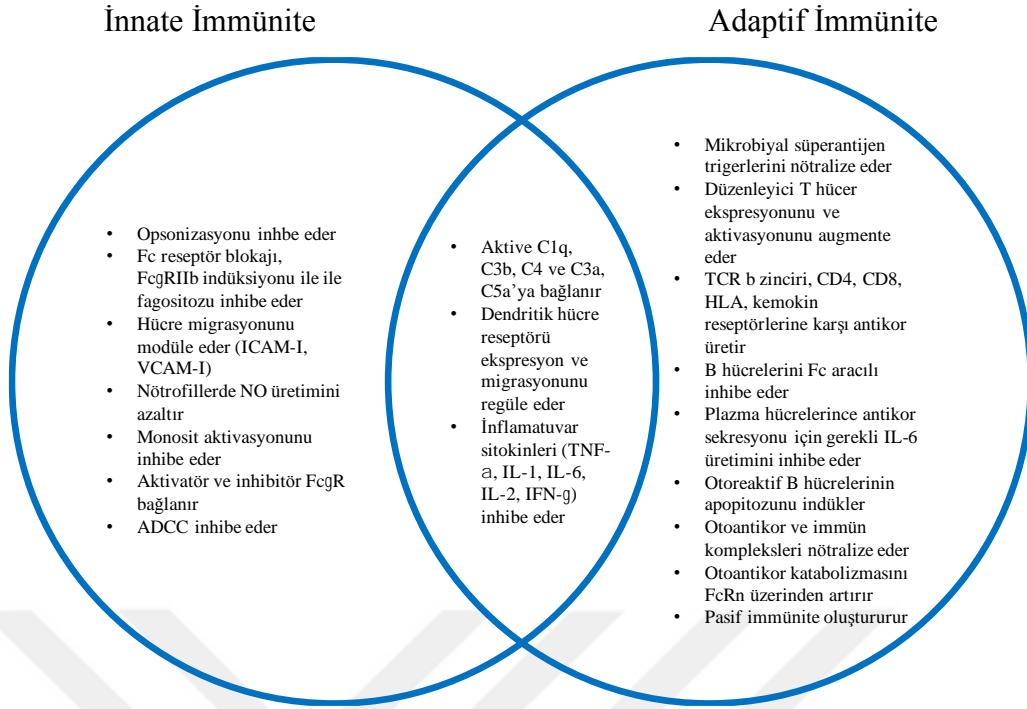
- Kemik iliği nakli
- Diğer nedenler
 - Guillain-Bare sendromu
 - Refrakter dermatomyositis ve polomyositis
 - Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati

İstenmeyen reaksiyonlar:

- Ciddi sistemik semptomlar (hemodinamik değişiklikler, solunum güçlüğü, anafilaksi)
- Orta derecede ciddi sistemik reaksiyonlar (baş ağrısı, myalji, ateş, üşüme, bulantı, kusma). Bunlar infüzyon hızı düşürülerek veya intravenöz kortikosteroid ve/veya antipiretik verilerek düzeltilebilir
- Aseptik menenjit sendromu
- Akut böbrek yetmezliği (var olan renal yetmezlik ve sükröz içeren İVİG kullanımı ile artış gösterebilir)
- Akut venöz tromboz (sükröz içeren İVİG kullanımı ile riski artar)
- Hastanın sadece anti-IgA IgG antikorlarının olduğu biliniyor ancak IgA seviyesi tespit edilemiyorsa çok dikkatli kullanılmalıdır

2.5.1. Etki mekanizması

İVİG'in etki mekanizması oldukça karışıktır ve Fc reseptörlerinin ekspresyon ve fonksiyonlarında modülasyonları, kompleman aktivasyonu ve sitokin ağı ile etkileşimleri, anti-idiotipik antikorların provizyonunu ve T ile B hücre aktivasyonu, diferansiasyonu ve efektör fonksiyonlarının modülasyonunu içerir [17, 18]. Bu oldukça yaygın bir çerçevede yer alan aktiviteler, dolaşımdaki immünglobulinlerin sağlıklı bireylerdeki ototolerans ve immün homeostaz için olan etkileşimlerine karşılık gelmektedir. İVİG'in muhtemel etki mekanizmaları Şekil 2-2.'de özetlenmiştir.



Şekil 2-2. İVİG'in muhtemel etki mekanizmaları

2.5.2. Yan etki mekanizması

İVİG tedavisi genellikle güvenli bir tedavi olmasına rağmen olguların ya da infüzyon süreçlerinin %1 ila %81 arasında değişen oranlarında farklı istenmeyen olaylar izlenebilmektedir [19]. İstenmeyen olay oranlarının bu kadar geniş bir aralıkta bildiriliyor olması çalışmalarda olguların, tedavi endikasyonlarının, yaş dağılımlarının, komorbiditelerin, infüzyon dozu ve sıklığının, kullanılan preparatların stabilizan bileşiklerinin içerik ve konsantrasyon farklarının, partikül sayıları ve pH değerlerinin ve içerdikleri IgA konsantrasyonlarının oldukça farklı olmasından kaynaklanmaktadır [20].

İVİG infüzyonunu takiben gelişen akut istenmeyen reaksiyonlar genellikle hafif ve geçici grip benzeri semptomlardır ve en sık izlenen reaksiyon baş ağrısıdır. Bunun dışında yüzde kızarıklık, malazi, göğüste sıkışma, ateş, titreme, miyalji, yorgunluk, dispne, sırt ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kan basıncı değişiklikleri ve taşikardi izlenir [19]. Bu akut istenmeyen olayların oluşum mekanizmaları net olarak bilinmemekle birlikte, IgG agregatlarının, IgG dimerlerinin ve kompleman aktivasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve FDA düzenlemelerine göre İVİG preparatlarından IgG agregatlarının uzaklaştırılmasını gerektirmektedir.

Bunun dışında, İVİG uygulanmasını takiben ciddi anafilaksi reaksiyonları nadir de olsa izlenebilmektedir. Bunun temelinde ise IgA eksikliği olan hastalarda anti IgA antikoları ile oluşacak makromoleküler komplekslerin anafilaksi oluşturabilmesi yatmaktadır. Selektif IgA eksikliği olan hastaların yaklaşık olarak %30'unda anti-IgA antikoları tespit edilmektedir, ancak bu antikoların varlığı yine de anafilaksi gelişimini predikte etmez. IgA uzaklaştırılmış İVİG bu durumlarda kullanılabilir bir alternatiftir.

Akut istenmeyen olaylar dışında gecikmiş yan etkiler arasında en önemlisi akut böbrek yetmezliği gelişimidir. İVİG tedavisi sonrasında renal hasar gelişiminin mekanizmasının osmotik hasara bağlı olduğu bildirilmektedir. Bu olgularda patolojik bulgu olarak proksimal tübül vakuolizasyonu ve tübüler lamina incilmesi izlenir. Moleküler ağırlığı yüksek olan immünglobulinler kan viskozitesini artırarak da iskemik renal hasara neden olabilirler.

İVİG infüzyonu sonrasında görülebilecek diğer bir istenmeyen olay aseptik menenjittir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte diğer istenmeyen olaylardaki gibi ticari preparatın içeriğindeki koruyucu ve stabilizan ajanlara bağlı olarak gelişmediği bilinmektedir. Olası mekanizmalar arasında ise immünglobulin makroagregatları ile tetkilenen kompleman sistem aktivasyonunun, eozinofil pleositozu ile gösterilen IgG'nin kan beyin bariyerini geçişinin ve son olarak da IgG ile meningeal damarların antijenik bileşenlerinin etkileşimi sonucu inflamatuvar sitokinlerin salımının yer aldığı bildirilmektedir [21].

2.5.3. Uygulama tekniği

İVİG uygulamasına başlandığında ilk başlarda hız oldukça düşük tutulmalıdır. Hasta tolere edebiliyorsa her 15-30 dakikada bir hız artırılabilir. Standart bir İVİG dozunun (örn. 400 mg/kg) infüzyonu bazı hastalarda 8 saati bulabilmektedir. İnfüzyon esnasında izlenebilecek titreme, ateş ve baş ağrısı gibi semptomlar infüzyon hızının düşürülmesi veya kısa bir süre ara verilmesi ile düzeltilebilir. Uygulama hızının artırılmasına yönelik çalışmalarda 500 mg/kg dozunda haftalık olarak uygulanan İVİG tedavisinin 3 saate kadar hızlandırılmış şekilde uygulanmasının hastalar tarafından tolere edilebildiği, ancak bunun üstüne çıkan hızların tolere edilmediği bildirilmiştir [22].

İnfüzyon hızının düşürülmesine rağmen tekrarlayan şekilde reaksiyon yaşayan hastalarda 100 mg intravenöz hidrokortizon ile veya antihistaminik bir ajanla premedikasyon uygulanabilir.

2.5.4. Üretim tekniği

İVİG üretiminde sağlıklı gönüllülerden karşılıksız bağışlarla alınmış plazma ethanol presipitasyonu ile fraksine edilmektedir. Plazma fraksinasyonu sonrasında II+III fraksiyonlardan pH'sı 4 olan bir fosfat/asetat tamponu ile IgG ekstraksiyonu gerçekleştirilmekte ve kromatografi ile pürifiye edilmektedir.

pH'sı 7 olan %6'lık polietilen glikol ile presipitasyon sonrasında yüksek moleküler ağırlıklı kontaminant proteinler, agregatlar ve kontaminant virüsler uzaklaştırılmaktadır. İyon exchange kromatografide pH 5,7 olacak şekilde seri bağlanmış anyon ve kation kolonları IgG'nin kation exchange kolonlarından oldukça yüksek verim ve saflıkta elde edilebilmesini sağlar. Elde edilen üründe sadece IgG monomer ve dimerleri bulunmakta olup ürün saflığı oldukça yüksektir ve sadece çok düşük miktarlarda IgM ve IgA bulunmaktadır [23].

2.5.5. Subkutan İmmünglobulin Tedavisi

İmmünglobulin replasman tedavisi ilk kez 1952 yılında agamaglobülinemisi olan 8 yaşında bir çocukta uygulanmıştır. Bu ilk uygulama insan serum immünglobulininin aylık subkutan (sc) infüzyonları şeklinde gerçekleştirilmiş ve hasta başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir [24]. İntramuskuler uygulamadaki güçlükler nedeniyle 1980'li yıllarda İVİG tedavisi ana uygulama yöntemi haline gelmiş ve uygulama dozları yükseltilerek hastalarda daha iyi pulmoner sonuçlar elde edilmiştir [25].

SCİG tipik olarak haftada bir veya iki kez, 1-2 saat boyunca uygulanmakta ve kişiler evde kendi başlarına programlanabilir bir pompa kullanarak bu uygulamayı gerçekleştirebilmektedir. İVİG ile kıyaslandığında sistemik istenmeyen olay yaşama riski oldukça düşüktür [26]. Daha sık aralıklarla küçük dozların veriliyor olması daha stabil ve yüksek serum İgG seviyelerinin yakalanmasını sağlamaktadır[27]. Ancak, sc uygulama ile daha düşük dozlarda ilaç verildiği için uygulama sıklığının fazla olması en belirgin olumsuz yanındır [28].

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji- Allerji Bilim Dalı'nda 2013-2016 yılları arasında immün yetmezlik tanısı ile takip edilmiş olan hastalara ait kayıtlar geriye dönük olarak taranmıştır.

Hastaların dosyalarından ve hastane bilgi işletim sisteminden hastalara ait demografik ve klinik özelliklere ulaşılmış ve çalışma için hazırlanmış bir hasta bilgi formuna kaydedilmiştir. Veriler daha sonra elektronik ortama aktarılarak analizler gerçekleştirilmiştir.

Dışlanma kriterleri olarak kliniğimiz dışında İVİG alanlar ve ESİD teşhis/tedavi kriterlerine uymayanlar belirlendi.

Çalışma kapsamında immün yetmezlik tanısı ile tedavi gören ve takip edilen olgular tanısız olarak SIY ve NSİY'li hastalar olarak iki ana tanı grubu altında değerlendirilmiş ve gerekli istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır.

3.1 İVİG protokolü

Bütün hastalara 400mg/kg üç haftada bir erişilebilen İVİG preparatı uygulandı. Uygulamadan önce yaşına ve ağırlığına göre parasetamol ve antihistaminik verildi. İlk 30 dakika 0,25 cc/kg, ikinci 30 dakika 0,5 cc/kg, üçüncü 30 dakika 1cc/kg'dan uygulandı.

3.2 İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın tanımlayıcı istatistikleri sayısal veriler için ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile, kategorik veriler için frekans ve yüzde ile gösterildi. Analitik istatistiksel değerlendirmelerde bağımsız gruplar arası sayısal veri karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile, kategorik veri karşılaştırmaları ki-kare testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. Tüm analizler SPSS for Windows 21 yazılımı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya düzenli olarak Çocuk İmmünoloji- Allerji Bilim Dalı gününbirlik tedavi ünitesinde IVIG alan hastalar alındı, bunların yaş ortalaması 118 ± 70 ay olan toplam 68 olguya ait veriler incelendi. Olgulardan %56'sı ($n=38$) erkek, %44'ü de kız ($n=30$) idi. Hastaların tanısal özellikleri incelendiğinde 45 hasta NSİY (%66) ve 23 hasta (%34) SİY idi.

Hastaların tanı gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda NSİY tanılı hastaların ortalama yaşlarının 123 ± 72 ay ve SİY olan hastaların yaşlarının 108 ± 68 ay olduğu, tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ($p=0,331$) görüldü. Hasta grubunun genel özellikleri Tablo 4-1'de, çalışma gruplarının tanı dağılımları ise Tablo 4-2'de sunulmuştur.

Tablo 4-1. Hasta grubunun genel özellikleri

	NSİY (n=45)		SİY (n=23)		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş (ay)	123	72	108	68	0,331
Başvuru yaşı (ay)	81	68	70	66	0,547
	n	%	n	%	
Cinsiyet					0,660
<i>Erkek</i>	26	58	12	52	
<i>Kız</i>	19	42	11	48	

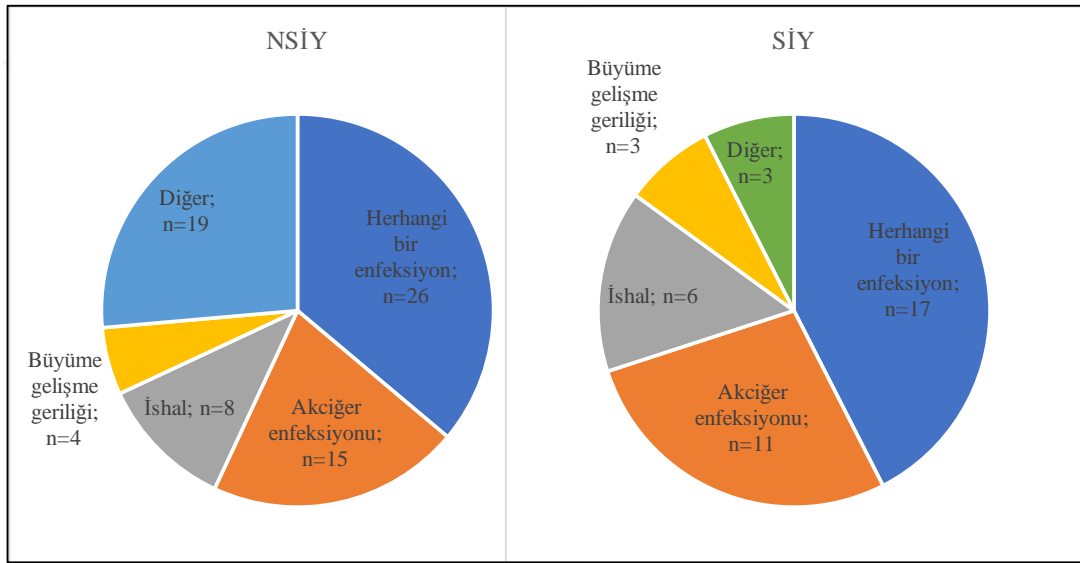
Tablo 4-2. Çalışma gruplarının tanı dağılımları

NSİY		SİY	
Tanı	n=45	Tanı	n=23
CVID	11	SİY	6
SCID +CID	8	İCF sendromu	4
CVID+FMF	4	Trikoheptoenterik Sendrom	2
Aşı reaksiyonu (polio,ensefalit)	4	Ataksi Telenjektazi	2
LRBA	3	Down sendromu	2
ALPS	3	Diskeratozis konjenita	1
B hücre defekti?	2	PIK3R1	1
Bruton	2	Hipogamaglobulinemi, EXLT3	1
Sarkoidoz, HFS	2	Jarcho-Levin	1
PIK3R1	1	Kabuki Make-up	1
HLH?XLPS?	1	Mukopolisakkaridoz Tip 3,aşı encefaliti	1
APECED sendromu	1	MVK eksikliği, Marfan?	1
Leaky SCID	1		
HiperIg M sendromu , CD40Leksikliği	1		
Hipogamaglobulinemi, HSV ensefalit,rota aşısı reaksiyonu	1		

Hastaların başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında (Tablo 4-3, Şekil 4-1) her iki tanı grubu arasında herhangi bir enfeksiyon tanısı varlığının ($p=0,192$), akciğer enfeksiyonu varlığının ($p=0,245$), ishal varlığının ($p=0,529$), büyüme gelişme geriliği varlığının ($p=0,681$), istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği, diğer şikayetlerin ise NSİY olgularında anlamlı derecede yüksek oranda izlendiği ($p=0,015$) tespit edildi. Diğer şikayetler ateş, nöbet, halsizlik, hipotonisite, atopik dermatit, alopesi areata, boyunda şişlik, burun kanaması, döküntü, ekimoz, hemipleji, karın ağrısı, kronik ürtiker, menenjit, oral aft idi.

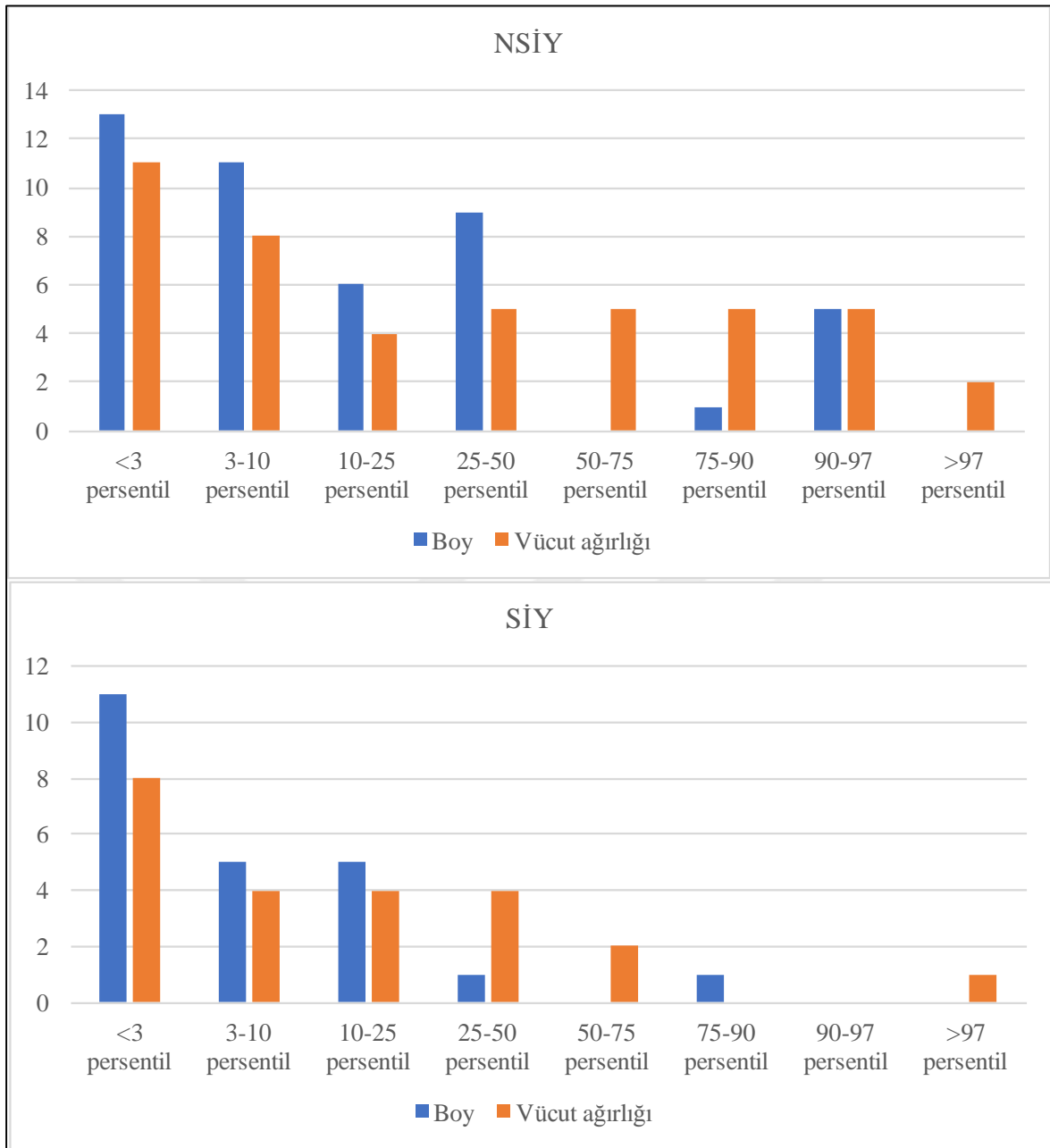
Tablo 4-3. Tüm hastalarda ve tanı gruplarına göre başvuru şikayetleri

	NSİY		SİY		P
	n	%	n	%	
Herhangi bir enfeksiyon	26	58	17	74	0,192
Akciğer enfeksiyonu	15	33	11	48	0,245
İshal	8	18	6	26	0,529
Büyüme gelişme geriliği	4	9	3	13	0,681
Diğer	19	42	3	13	0,015



Şekil 4-1. Çalışma gruplarına göre başvuru şikayetleri

Hastaların başvuru anındaki antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında boy ($p=0,740$) ve vücut ağırlığı ($p=0,413$) persentillerinin tanı gruplarında benzer olduğu görüldü. Hastaların başvuru anındaki genel özellikleri Şekil 4-2’de özetlenmiştir.



Şekil 4-2. Her iki grubun başvuru anında boy ve vücut ağırlığı persentil dağılımı

Hastaların başvuru bulguları tanı grupları arasında karşılaştırıldığında (Tablo 4-4.) hepatosplenomegali ($p=0,508$), BCG skarı ($p=0,081$) ve hipogamaglobulinemi ($p=0,120$) varlığının hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği, lefadenopati oranlarının ise anlamlı fark gösterdiği ($p=0,044$) tespit edildi. NSİY grubunda %18 ($n=8$) oranında lenfadenopati varken, SİY grubunda lenfadenopatiye rastlanmadı.

Tablo 4-4. Hasta gruplarında başvuru bulguları

	NSİY		SİY		p
	n	%	n	%	
Hepatosplenomegali					0,508
<i>Var</i>	14	31	9	39	
Lenfadenopati					0,044
<i>Var</i>	8	18	-	-	
BCG skarı					0,081
<i>Var</i>	33	73	12	52	
Hipogamaglobulinemi					0,120
<i>Var</i>	29	64	19	83	

Hastaların İVİG tedavisi alma durumları değerlendirildiğinde 8 hastanın (%12) tedavilerini tamamladıkları, 60 hastanın ise (%88) tedavilerinin sürdüğü görüldü. Hastaların İVİG tedavi süreleri incelendiğinde tedavisini tamamlayanların ortalama 27±11 ay İVİG kullandıkları, tedavisi devam eden hastaların ise ortalama 36±30 aydır tedavi altında oldukları belirlendi (p=0,627). Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda İVİG kullanma sürelerinin tedavileri hem biten (p=0,502) hem de devam eden (p=0,727) gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi.

Hasta grubunda İVİG tedavisi sonrasında semptomlarda düzelme oranları hastaların tanılarına göre karşılaştırıldığında, NSİY %96 oranında, SİY olanlarda ise %78 oranında semptom düzelmesi görüldüğü belirlendi. Tanı grupları arasında semptom düzelme oranlarının istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği sendromik olmayan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p=0,039). Hastaların İVİG kullanma süreleri ve düzelme oranları Tablo 4-5’de gösterildi.

İVİG tedavisi tamamlanan hasta grubunda 3 hastaya ikinci kez İVİG başlandığı, bu hastaların ortalama 12±10 aydır tedavi almakta oldukları ve tedaviye devam ettikleri tespit edildi.

Tablo 4-5. Hastaların İVİG kullanma süreleri ve tedaviye cevabı

	NSİY		SİY		p
	Ort	SS	Ort	SS	
İVİG tedavisi					
<i>Bitmiş</i>	28	12	24	0	0,502
<i>Devam eden</i>	37	31	34	29	0,727
	n	%	n	%	
İVİG sonrası düzelme	43	96	18	78	0,039

Çalışma grubunda İVİG tedavisi sırasında 31 hastanın (%46) yatarak tedavi edilmeyi gerektirecek bir sağlık sorunu yaşadıkları tespit edildi. Üç yıldan fazla İVİG tedavisi alıp almamaya göre yılda üçten fazla yatışı olan olguların dağılımları incelendiğinde sendromik olan ve olmayan immün yetmezlikli gruplarda benzer sayıda hastanın hospitalize edildikleri görüldü (Tablo 4-6).

Tablo 4-6. Yılda üçten fazla yatış

	Yılda üçten fazla yatışı olan hasta sayısı	
	NSİY	SİY
	n	n
Üç yıldan fazla İVİG tedavisi alanlar	2	1
Üç yıldan az İVİG tedavisi alanlar	3	3

Hastaların hospitalizasyon nedenleri incelendiğinde pnömoni en sık hospitalizasyon nedeni idi ve 35 yatış pnömoni ile idi. Bunu ateş (7 hospitalizasyon) izliyordu. NSİY hastalarda 15 yatışın, SİY'li olgularda ise 20 yatışın pnömoni nedeniyle olduğu görüldü. Tüm hospitalizasyon nedenleri Tablo 4-7'de özetlenmiştir.

Tablo 4-7. Hastalarımızda yatış gerektiren sebepler

	NSİY	SİY
	n	n
Pnömoni	15	20
Ateş	7	-
Trombositopeni	5	-
Anemi	4	-
Nöbet	3	1
HT	-	3
Döküntü	1	1
Gastroenterit	-	2
İshal	1	1
KRY	1	1
Aseptik menenjit	1	-
Batın içi apse	-	1
Emmeme	1	-
Epistaksis	-	1
Fasial paralizi	-	1
Gastrostomi kapatılması amacıyla	-	1
GVHD	1	-
İnguinal herni op	1	-
İnmemiş testis ve sünnet op.	1	-
KİT	1	-
LAP	1	-
Menenjit	-	1
Nefrektomi	-	1
Otoimmün hemolitik kriz	1	-
pH monitörizasyon	-	1
Plevral effüzyon	-	1
Solunum sıkıntısı	-	1
Subfrenik abse	-	1
Tetkik	1	-
Zona zoster	1	-

GVHD: Graft-versus-Host Hastalığı

İVİG tedavisinden sonra hastaların büyüme gelişmelerini değerlendirme amacıyla yapılan ölçüm sonuçları Tablo 4-8'de gösterilmiştir. Buna göre tedavi başlangıcında sendromik olan ve olmayan gruplarda büyüme gelişme geriliği olan olgu dağılımının benzer olduğu ($p=0,091$), ancak 3 yıllık tedavi sonunda büyüme gelişme geriliği olan olguların oranının NSİY grubunda %27, SİY grubunda %57 olduğu ve SİY grubunda anlamlı derecede arttığı görüldü ($p=0,019$). NSİY ve SİY grupları kendi içinde değerlendirildiğinde ise büyüme gelişme geriliği olan olguların oranlarının ne NSİY

grubunda ($p=0,687$) ne de SİY grubunda ($p=1,000$) çalışma başlangıcına göre anlamlı değişim göstermediği tespit edildi.

Tablo 4-8. Büyüme gelişme geriliği

	NSİY	SİY	p
Tedavi başlangıcında	14 (31)	12 (52)	0,091
3 yıllık tedavi sonrasında	12 (27)	13 (57)	0,019
p	0,687	1,000	

Çalışma kapsamında değerlendirilen 68 hastaya toplam 2268 İVİG uygulaması yapılmıştır. Tanı gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda NSİY grubunda ortalama 35 (kümülatif uygulama sayısı: 1558), SİY grubunda ise ortalama 31 uygulama (kümülatif uygulama sayısı: 710) yapıldığı, gruplar arasında uygulama sayıları bakımından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,513$). Kümülatif uygulama sayısına göre yapılan değerlendirmelerde akut yan etki gelişim oranının NSİY grubunda %0,4 ve SİY grubunda %0,7 olduğu görüldü. Geç yan etki gelişim oranları ise NSİY grubunda %0,2 ve SİY grubunda %0,1 olarak belirlendi. Buna göre infüzyon sırasında akut ($p=0,489$) ve geç yan etki ($p=1,000$) gelişiminin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği görüldü (Tablo 4-9). Ancak, her ne kadar sendromik olmayan ve sendromik olgular arasında akut ve uzun dönem yan etki gelişim oranları arasında fark olmasa da, gelişen yan etkilerin nitelikleri her iki tanı grubunda fark gösterdi.

Tablo 4-9. İVİG tedavisi enasında ve sonrasında yan etki gelişimi

	NSİY		SİY		p
	n	%	n	%	
İnfüzyon esnasındaki yan etkiler					0,489
<i>Baş ağrısı</i>	1	0,06	-	-	
<i>Ateş</i>	1	0,06	-	-	
<i>Karın ağrısı, bulantı, döküntü</i>	1	0,06	-	-	
<i>Kolda kızarıklık, ateş-titre</i>	1	0,06	-	-	
<i>Morarma</i>	1	0,06	-	-	
<i>Titreme</i>	1	0,06	-	-	
<i>Döküntü, baş ağrısı, titre</i>	-	-	1	0,14	
<i>Hipertansiyon</i>	-	-	1	0,14	
<i>Hipertansiyon, taşikardi</i>	-	-	1	0,14	
<i>Solunum sıkıntısı</i>	-	-	1	0,14	
<i>Döküntü</i>	-	-	1	0,14	
TOPLAM	6	0,4	5	0,7	
İnfüzyon sonrasındaki gecikmiş yan etkiler					1,000
<i>Burun kanaması, ateş+kusma, aseptik menenjit</i>	1	0,06	-	-	
<i>Femoral katater trombüs, CMV pnömonisi+ARDS</i>	1	0,06	-	-	
<i>Tromboemboli, aseptik menenjit</i>	1	0,06	-	-	
<i>Sol transvers sinüste trombus</i>	-	-	1	0,14	
TOPLAM	3	0,2	1	0,1	

Akut yan etki gelişen 11 hastanın 7'sinin İVİG preparat adına ulaşılabildi. 5 Kiovig, 1 Gamunex-C, 1 Tegelin idi.

İVİG tedavisi ile yan etki gelişimi sonrasında 5 hastada sc immünglobuline geçilmiş, 2 hastada İVİG preparatı değiştirilmiş, 1 hastada ise önce İVİG preparatı değiştirilmiş sonra sc immünglobuline geçilmiştir.

Hasta grubunda İVİG tedavi sonuçları değerlendirildiğinde (Tablo 4-10) olguların %3'ünün tedavi uyumsuzlukları bulundu, %7'si ise İVİG tedavisine yanıt vermedi. Hastaların tanı gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda NSİY hastaların %4'ünün tedavi uyumsuzlukları bulundu ve tanı grupları arasında tedavi uyumsuzluğu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,546). NSİY hastaların %7'si, SİY hastaların %17'si İVİG tedavisine yanıt vermedi ve tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,216).

Tablo 4-10. İmmün yetmezliği olan hastalarda İVİG tedavi sonuçları

	NSİY		SİY		p
	n	%	n	%	
Tedavi uyumsuzluğu	2	4	-	-	0,546
Tedavi yanıtıslığı	4	7	4	17	0,216

5. TARTIŞMA

Antikor eksikliği bozuklukları ile seyreden semptomatik immün yetmezlik tablolarının başlıca tedavi yöntemi intravenöz immün globülin replasmanıdır. Bu tedavi modalitesi 1980'lerin başlarından itibaren yüksek oranda pürifiye IgG monomerik süspansiyonlarının kullanıma sunulması ile birlikte klinik uygulamalarda yaygın olarak yerini almıştır. Klinik tablo olarak geçici primer antikor eksikliklerinin (düşük doğum ağırlıklı prematür bebekler), sekonder hipogamaglobulinemi durumlarının (KLL ve multiple myeloma gibi) ve enfeksiyonlara yatkınlık yaratan durumların da (kemik iliği nakli ya da cerrahi sonrası dönem gibi) endikasyonlar arasına girmesi ile birlikte bu tedavi yönteminin uygulama kapsamı genişlemiştir. Etkinliği ve güvenliği gösterilmiş olan İVİG replasman tedavisinde yine de olguların yaklaşık olarak %5 veya daha az bir kısmında yan etki görülebileceği bildirilmektedir[29]. Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'nda immün yetmezlik tanısı ile gününbirlik tedavi ünitesinde düzenli olarak İVİG alan hastaların hastane kayıtları incelenerek demografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiş, bu hastalarda klinik bulgular ve İVİG tedavisi sırasında gelişmiş olan yan etkiler belirlenerek, SİY ve NSİY tabloları karşılaştırıldı.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen immün yetmezlikli olguların yaklaşık olarak üçte ikisinde (%66,2) NSİY bulunduğu, geri kalan olgularda ise SİY tablolarının görüldüğü tespit edildi.

Çalışmamızda İVİG tedavisi sırasında gelişen akut ve gecikmiş yan etkiler değerlendirildiğinde hasta grupları arasında ne akut yan etkilerin ne de gecikmiş yan etkilerin görülme sıklıklarının anlamlı derecede fark göstermediği ve benzer oranlarda tespit edildiği görülmüştür. Ancak, her ne kadar yan etki gelişim oranları fark göstermese de sendromik olmayan olgularda daha ziyade lokal yan etkilerin, SİY olan olgularda ise hipertansiyon, taşikardi ve solunum sıkıntısı gibi sistemik yan etkilerin görüldüğü tespit edilmiştir.

Primer ve sekonder immün yetmezliklerin tedavisinde replasman amacıyla İVİG uygulamalarında genellikle 400-600 mg/kg/ay IgG verilmekte ve her 100 mg/kg infüzyona

karşılık IgG seviyelerinde 250 mg/dL'lik artış sağlanmaktadır. Başlangıç infüzyon hızı yavaş tutulmalı ve her 15-30 dakikada bir hastanın toleransına bağlı olarak artırılmalıdır. İVİG solüsyonunun başlangıçta %5'i 0,5 mL/kg/saat hızında infüzyona başlanır ve tolere edilmesi durumunda maksimum 4 mL/kg/saat hızına kadar çıkılabilmektedir. Bu şekilde uygulanacak infüzyonlar esnasında görülebilecek istenmeyen olaylar akut (infüzyon sırasında) veya gecikmiş (infüzyondan sonra) tip olarak sınıflanabilir. İstenmeyen olaylar ticari preparatların saflıkları ile ilişkili olabileceği gibi aktif IgG komponentinin etkileri olarak da ortaya çıkabilirler. Literatürde en sık izlenen yan etkiler arasında infüzyondan hemen sonra ortaya çıkan baş ağrısı, flaşing, titreme, miyalji, wheezing, taşikardi, sırt ve bel ağrısı, bulantı ve hipotansiyon olduğu bildirilmiştir [30].

İVİG tedavisi sırasında olguların %20-50'sinde istenmeyen olay gelişebileceği ve tüm İVİG infüzyonların %5-15'inde istenmeyen olay görülebileceği bildirilmiştir [31, 32]. Düzenli olarak İVİG alan hastalarda istenmeyen olaylar daha az görülür [31, 33]. İstenmeyen olaylar genellikle ilk infüzyon sırasında veya yeni bir ticari preparata geçince ortaya çıkmaktadır. Struff ve ark. [34] tarafından gerçekleştirilen ve 1705 hastada 15548 infüzyonun değerlendirildiği bir araştırmada sadece 10 olgunun daha önce kullandığı preparatı kullandığı sırada sistemik bir istenmeyen olay geçirdiği bildirilmiştir.

İstenmeyen olay gelişimi bakımından diğer önemli bir faktör de hastaların klinik durumları ve eşzamanlı diğer hastalıklarıdır. Brennan ve ark. [33] tarafından yayınlanan bir derlemede primer antikor yetmezliği olan 459 olgu ve 13508 İVİG infüzyonu değerlendirilmiş, hastaların eşzamanlı bir enfeksiyon varlığının istenmeyen olay riskini belirgin olarak yükselttiği (%0,5'e karşı %5,1) bildirilmiştir.

İVİG infüzyonları sırasında istenmeyen olay gelişimi bakımından risk faktörleri genel olarak değerlendirildiğinde ilk infüzyonun, hiperviskozite durumlarının (dehidratasyona bağlı veya kriyoglobulinemi gibi hiperviskozite sendromları), altta yatan organ disfonksiyonlarının (örn. renal yetmezlik), ve/veya protrombik uyarıların (örn. sistemik inflamatuvar durumlar veya santral venöz kateter) önde gelen risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Ancak, herhangi bir predispozan faktörü olmayan kişilerde de istenmeyen olaylar izlenebilmektedir.

İVİG tedavisi sırasında karşılaşılacak yan etkiler genelde immünglobulin moleküllerinin agregasyonu neticesinde kompleman sisteminin aktivasyonu ile

gerçekleşmektedir. İmmünglobulin agregasyonunun önlenmesi için etkin yöntemlerden biri infüzyon hızının düşürülmesidir. İVİG yan etkilerinin ortaya çıkışındaki mekanizmalar bunun dışında antijen-antikor reaksiyonlarına veya ticari ürünlerdeki stabilizan ajanlara bağlı olarak da gelişebilirler. Hipogamaglobulinemisi olan ya da IgA düzeyleri saptanamayacak düzeyde seyreden selektif immünglobulin eksikliği olan olgularda uygulanacak İVİG preparatlarının rölatif olarak yüksek konsantrasyonda IgA ihtiva etmesi durumunda anafilaksiye kadar ilerleyebilen reaksiyon gelişme olasılığı bulunmaktadır. Primer antikor eksikliği olgularında ilk kez İVİG uygulanacağı zaman daha önceden İVİG almış olgulara nazaran daha yüksek oranda yan etki gelişebileceği bilinmelidir.

İmmünglobulin tedavisi alan olgularda hafif reaksiyonlar genellikle akut dönemde infüzyonun ilk 30 dakikası içinde meydana gelir ve en sık izlenen yan etkiler arasında miyalji, ateş, terleme, geçici kasılmalar, bulantı ve kusma yer alır. Bunlar dışında sık izlenen yan etkiler arasında baş ağrısı ve aseptik menenjit bulunmaktadır. Sözü geçen bu yan etkilerin büyük bir kısmının İVİG infüzyonunun hızlı bir şekilde gerçekleşmesine bağlı olarak görüldüğü bilinmektedir ve infüzyonun yavaşlatılması veya bir müddet ara verilmesi ile birlikte ortadan kalktığı bilinmektedir. Bu önlemlere karşın tekrarlayan yan etki görülmesi durumunda infüzyon öncesinde 15 mg/kg/doz asetil salisilik asit, 15 mg/kg/doz asetaminofen, 1 mg/kg/doz difenhidramin veya 6 mg/kg/doz (maksimum 100 mg) hidrokortizon uygulanması ile akut yan etki gelişiminin önüne geçilebilir. İVİG uygulanması ile yan etki gelişmişse preparatın veya lot numarasının değiştirilmesi fayda sağlayabilir. İnfüzyon hızının özellikle ilk İVİG uygulamasında çok yavaş olması hızlı kompleman aktivasyonuna sekonder olarak gelişebilecek yan etkilerin önüne geçebileceğinden, optimal başlangıç infüzyon hızının 0,01-0,02 ml/saat olması ve hastaların monitörize edilmesi önerilmektedir. Sonraki infüzyonların hızı ise hastaların tolere etmelerine bağlı olarak 0,03-0,06 ml/kg/dk olacak şekilde ayarlanabilir [35]. İVİG tedavisinin akut dönemi geçtikten sonraki 4 ila 8 saat sonra gelişebilecek subakut yan etkilere karşı lökotrien antagonistleri kullanılabilir. Çalışmamızda İVİG tedavisinin akut yan etkileri olarak görülen durumlar arasında en sık baş ağrısı, döküntü ve ateş izlenirken, bunlar dışında bel ağrısı, ürtiker, kaşıntı, taşikardi, hipertansiyon, karın ağrısı, bulantı, sırt ağrısı, solunum sıkıntısı, üşüme ve titreme gelişimi görülmüştür. Bayrakçı ve ark. [36] tarafından gerçekleştirilen ve B hücre eksikliği olan 46 olgunun değerlendirildiği araştırmada YDİY, X-linked agamaglobulinemi ve hiperimmünglobulin M tanılı olgularda yan etki gelişim oranının %5,8 olduğu ve toplamda 2733 tedavi ayı boyunca 29 hafif, 12

orta ve 2 ağır dereceli yan etki geliştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar olgu gruplarında yan etki gelişim riskinin belirli ticari preparatlar ile ve ilk doz uygulamalarında daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada tanı grupları arasında yan etki gelişim oranları karşılaştırıldığı zaman hiperimmünglobulin M tanılı olgularda %14,4 oranında, YDIY olan olgularda %5,5 oranında ve X-linked agamaglobulinemi olgularında %1,5 oranında yan etki geliştiği tespit edilmiştir.

İmmün yetmezlikli olgularda İVİG tedavisine bağlı olarak gelişebilecek diğer yan etkilerin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalardan biri olan ve Amerikan Ulusal Hastalık Kontrol Merkezleri tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada İVİG tedavisi alan bazı hasta gruplarında böbrek yetmezliği gelişebileceği bildirilmiştir [37]. Bunlar dışında kalan ve İVİG infüzyonu sonrasında gelişebilecek olan nötropeni ve hemolitik anemi olgularının genellikle hafif ve geçici oldukları bilinmektedir [38, 39]. Lenfopeni gelişen olgularda lenfosit değerlerinin bazalin üçte birinin altına düştüğü ve 30 gün içinde tedavi öncesi değerlere geri yükseldiği bildirilmektedir [40]. Ayrıca İVİG tedavisinin kan viskozitesini yükseltebildiği ve buna bağlı olarak serebral infarkt, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi trombotik ve non-trombotik komplikasyonlara neden olabileceği bilinmektedir [41]. Bizim çalışmamızda da olgularımızda uzun dönemde gelişen yan etkiler arasında femoral katater trombüsü, transvers sinüste trombüs ve tromboemboli gibi trombotik olaylar izlenmiştir. Çalışma hastalarımızda izlenen bu yan etkiler, literatürde bu olayların İVİG tedavisi sonrasında görülebileceği yönündeki bilgilerle uyumlu bir bulgu olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda İVİG tedavisi ile yan etki gelişimi sonrasında 5 hastada sc immünglobuline geçildiği, 2 hastada İVİG preparatının değiştirildiği, 1 hastada ise önce İVİG preparatının değiştirildiği sonra sc immünglobuline geçildiği tespit edilmiştir. SCİG ve İVİG uygulamaları enfeksiyonlara karşı koruyuculuk bakımından benzer etkinliğe sahiptir. Hem erişkinlerde hem de çocukluk çağında yapılmış olan birçok prospektif çalışmada primer immün yetmezlikli hastaların enfeksiyonlardan korunmasında SCİG tedavisinin İVİG tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir [42-44]. Ayrıca, randomize bir çapraz kesitsel çalışmada primer antikor eksikliği olan 40 olguda her iki tedavi yöntemi karşılaştırılmış ve enfeksiyon oranlarının IgG uygulama yoluna göre anlamlı fark göstermediği bildirilmiştir [45]. Dört farklı SCİG preparatının kullanıldığı yedi çalışmanın ortak analizine göre ise SCİG tedavisi sırasında daha yüksek IgG dozları uygulanmasının

enfeksiyon gelişiminde doğrusal bir azalma sağladığı bildirilmiştir [46]. Yapılan farklı çalışmalarda SCİG tedavisinin daha az sistemik yan etki oluşturduğu, daha kararlı serum IgG seviyeleri sağladığı, daha önceden İVİG ile sistemik reaksiyon gelişmiş olgularda rahatlıkla tolere edilebildiği, daha sık aralıklarla IgG verilmesi neticesinde İVİG tedavisinin 3-4 haftalık aralıklarının sonlarına doğru hissedilen yorgunluk, myalji ve artralji gibi etkinin bitişini gösteren semptomların görülmediği, hastaların evde kendi kendilerine uygulayabilmelerinden kaynaklanan yaşam kalitesi artışını ve ayrıca hastane ortamlarından uzak kalmalarına bağlı olarak nazokomiyal enfeksiyonlardan korunmalarını sağladığı, venöz girişimlere bağlı olumsuz sağlık durumlarını önlediği bildirilmiştir [47-51].

YDİY, antikor yapımında bozukluk ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla karakterize olan heterojen bir hastalık grubu olup, genellikle 1-5 yaşlarında ve 16-20 yaşlarında olmak üzere iki yaş döneminde pik yapmaktadır [12, 52]. Gathman ve ark. [53] tarafından Avrupa bölgesinde gerçekleştirilmiş olan geniş kapsamlı bir araştırmanın sonuçlarına göre YDİY olan olguların üçte birinden fazla bir kısmında (%34) 10 yaşından önce hastalığın geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada cinsiyet dağılımı bakımından 11 yaşından önce erkek/kız oranının 2:1 şeklinde erkek cinsiyet lehine olduğu, otuzlu yaşlara doğru bu erkek dominansının azaldığı ve 30 yaşından sonra hafif kız cinsiyet lehine döndüğü (1:1,3) bildirilmiştir. Cunningham-Rundles ve Bodian [54] tarafından bildirilen ve 248 olgunun yer aldığı geniş bir Amerikan kohortunun değerlendirme sonuçlarına göre olgularda semptomların ortaya çıkışının bimodal özellik gösterdiği ve piklerin birinci ve üçüncü dekadlarda izlendiği belirtilmiştir. Chapel ve ark. [55] tarafından bildirilen ve 413 olgunun yer aldığı bir Avrupa kohortunun sonuçlarına göre ise hastalığın ortaya çıkışının süreğen bir seyir izlediği ve olguların ortalama yaşının 35,3 yıl, ortanca yaşının 33 yıl olduğu ifade edilmiştir. Gathmann ve ark. [53] tarafından gerçekleştirilen çalışmada 2212 olgunun semptomların ortaya çıkış yaşlarının Amerikan çalışmasındaki bimodal paterne benzer olduğu bildirilmiştir. YDİY klinik seyri göz önüne alındığında semptomların ortaya çıkışı ile tanı arasında belirgin bir gecikme olabileceği bilinmektedir. Cunningham-Rundles ve Bodian [54] tarafından bildirilen Amerikan kohortunda bu gecikmenin yaklaşık olarak 5 ila 6 yıl olduğu bildirilmiştir. Chapel ve ark. [55] tarafından bildirilen Avrupa kohortunda bu gecikmenin ortalama 7,5 yıl olduğu, Quinti ve ark. [56] tarafından bildirilen bir İtalyan çalışmasında ise bu sürenin ortalama 8,9 yıl olduğu belirtilmiştir. Ancak, 10 yaşından önce tanı konan hastalardaki tanısız gecikmenin 10

yaşından sonra tanı konan hastalara göre daha kısa olduğu bildirilmiştir (3,1 yıla karşı 7,2 yıl). Çalışmamızda hasta grubumuzun tanı aldıkları yaşlar incelendiğinde YDİY ve kombine İY olgularını kapsayan NSİY grubunda ortalama 10 yaşında, SİYli hastaların ise ortalama 9 yaşında tanı aldıkları görülmektedir. Bizim olgularımızda da görüldüğü gibi YDİY tanısında diğer immün yetmezlik tabloları ile karşılaştırıldığında az da olsa bir gecikme meydana gelebilmektedir. Özellikle küçük yaşlarda fizyolojik immatürite nedeniyle gelişen belirtiler YDİY tablosunu taklit edebilmektedir ve bu dönemde diğer tanısız araştırmaların da gerçekleştirilmesi gerekli olmaktadır. Bunun dışında YDİY semptomlarının oldukça heterojen olabilmesi nedeniyle hastalar tanı almadan önce diğer klinik branşların değerlendirmeleri neticesinde tanısız gecikme yaşayabilmektedirler. Tüm bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde karakteristik semptomların ortaya çıkışı ile tanı arasında genellikle 6 ila 7 yıllık bir gecikme olabileceği bildirilmektedir [54-58].

Hasta grubumuzda başvuru şikayetlerinin dağılımları değerlendirildiğinde en sık enfeksiyonlar nedeniyle başvuru gerçekleştiği görülmüştür. Enfeksiyonların türüne göre yapılan değerlendirmede ise akciğer enfeksiyonları ilk sırada yer almıştır. Olguların tanı gruplarına göre ise başvuru şikayetlerinin sıklık sıralamasının değişmediği görülmüştür. Ülkemizde bu konuda yapılan ve Aldırmaz ve ark. [59] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada pediatrik immünoloji polikliniğine sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile başvuran 232 olgunun değerlendirilmesinde hastaların %72,4'ünün primer immün yetmezliğinin bulunduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar olgu grubundaki enfeksiyon sıklığını değerlendirdiklerinde hastaların %90,5'inin yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, %38,8'inin yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu, %22,4'ünün yılda iki veya daha fazla sinüzit, %29,7'sinin yılda iki veya daha fazla otit, %9,9'unun yılda iki veya daha fazla idrar yolu enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Bizim hasta grubumuzda da benzer şekilde en sık izlenen enfeksiyon türü akciğer enfeksiyonu olup, bunu gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve üst solunum yolları enfeksiyonları izlemiştir. Barış ve ark. [60] tarafından gerçekleştirilen diğer bir araştırmada YDİY tanısı konan 29 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş, olguların %93,5'inde solunum sistemi enfeksiyonlarının izlendiği, ikinci en sık izlenen şikayetlerin ise gastrointestinal sistem ile ilgili olduğu ve ishal olgularının laboratuvar değerlendirmelerinde en sık izole edilen patojenin Giardia lamblia olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan bir diğerinde Aydoğan ve ark. [61] YDİY tanısı ile takip ettikleri 10 olgunun retrospektif değerlendirme sonuçlarına göre olguların tümünde

rekürren enfeksiyon, %90'ında bronşiektazi, %80'inde büyüme gelişme geriliği, %60'ında malabsorpsiyon, %40'ında malign neoplazi ve %30'unda da inflamatuvar bağırsak hastalığı görüldüğünü bildirmişlerdir. Literatürde bildirilen diğer çalışmalarda da bu bulgulara benzer sonuçlar alındığı görülmektedir. Kılıç [62] tarafından yayınlanan bir derlemede YDİY olan olgularda sık tekrarlayan piyojenik enfeksiyonların görüldüğü ve tekrarlayan pnömoniler sonrasında bronşiektazi, gastrointestinal tutulum ve fatal seyredabilen enteroviral ensefalomyelitte kadar ilerleyebilen klinik tabloların ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Bu enfeksiyon tablolarının eşlik ettiği olguların tedavilerinde İVİG tedavisi yanından bronşiektazi ve kronik sinüzit mevcut ise antibiyotik profilaksisi verilmesi önerilmektedir [63, 64]. YDİY dışında kalan immün yetmezliklerden hücresel ve kombine immün yetmezliklerin varlığı durumunda sık görülen enfeksiyon tabloları arasında viral enfeksiyonlar (herpes simpleks, varicella zoster ve cytomegalovirus) ve oportunistik enfeksiyonlara yatkınlık izlenir. Kombine immün yetmezlikli hastalar parainfluenza 3 virus, RSV, CMV ve pneumocystis carinii ile ağır pnömoni atakları da geçirirler. T hücre immün yetmezliği varlığında antikor üretimleri de bozulacağından bakteriyel enfeksiyonlara da sıklıkla rastlanılmaktadır [65, 66]. Bunlar dışında kalan diğer bir grup immün yetmezlik tablosu ise ağır kombine immün yetmezliktir. Bu hasta grubunda da ağır viral ve bakteriyel fırsatçı enfeksiyonlar sıkça görülmektedir. Bu hastalarda birden fazla etkene bağlı pnömoni tablosu da görülmektedir [67]. Tüm bu klinik tablolarda da görülebileceği üzere koruyucu antikorların eksikliği nedeniyle immün yetmezlikli olgularda sinopulmoner sistem enfeksiyonlarının ilk ortaya çıkış semptomu olması beklenen bir durumdur. Olguların yaklaşık olarak yarısında en az bir kez geçirilmiş pnömoni atağı tespit edilebilir, pnömoni öyküsü olmayan kişilerde ise genellikle tekrarlayan bronşit, sinüzit ve/veya otit atakları görülmektedir [68].

Hasta grubumuzda solunum sistemi hastalıklarının ardından en sık izlenen enfeksiyonların gastrointestinal kaynaklı olduğu ve hastaların yaklaşık beşte birinin başvuru şikayetinin ishal olduğu görülmüştür. Literatürde YDİY olan olguların başlıca gastrointestinal sistem semptomunun geçici veya kalıcı ishal olduğu bildirilmektedir [69, 70]. Bu ishal olguların çoğunda enfeksiyöz orijinlidir ve en sık rastlanan organizma Giardia lamblia'dır, ancak diğer patojenlere de sıkça rastlanılmaktadır [71]. Bunun dışında helicobacter pylorii enfeksiyonları genellikle gastrit şeklinde kendini göstermektedir [72]. YDİY'de diğer yaygın görülen gastrointestinal sorunlardan bir diğeri bu olguların yaklaşık olarak %19-32'sinde izlenen inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (İBH) [69, 73]. Olgularda

İBH'na bağılı olarak kronik ve bazen ciddi seyredabilen ishal neticesinde kilo kaybı, steator ve malabsorbsiyon da izlenebilmektedir [54]. Biyopsi değerlendirmelerinde gastrointestinal mukozada artmış intraepitelyal lenfositler, villöz düzleşme, lenfoid agregatlar, granülomlar, kript düzensizlikleri ve karakteristik plazma hücre yokluğu tespit edilir [69, 70]. Diğer sık görülen bulgular arasında yer alan nodüler lenfoid hiperplaziye bağılı olarak nutrisyonel bileşiklerin absorpsiyonu bozulur ve refrakter olgularda beslenme desteği, geniş spektrumlu antibiyotikler ve seçilmiş olgularda oral budesonid de kullanılabilir. Bu gastrointestinal değişimlere bağılı malabsorpsiyon neticesinde büyüme gelişme geriliği de meydana gelebilir. Çalışmamızda olgularımızın %10'unda tespit edilen büyüme gelişme geriliğinin altında yatan önemli nedenlerin başında bu malabsorpsiyon durumlarının olabileceği düşünölmüştür.

Çalışmamızda hastaların %12'sinin İVİG tedavisini tamamlamış oldukları, %88'inin ise tedavilerinin devam ettiği, NSİY olgularının İVİG tedavisi alma sürelerinin SİY tabloları olan hastalar ile benzer olduğu tespit edilmiştir. İmmün yetmezlikli olgularda İVİG tedavisinin tarihsel sürecine bakıldığında 20 yıldan fazla bir süredir agamaglobulinemilerin tedavisinde kullanılıyor olduğu [17, 74], günümüzde ise primer immün yetmezliklerin birçoğunun standart tedavisi haline geldiği görölmektedir [75]. İVİG'in rutinde en sık kullanıldığı hastalıklar X-linked agamaglobulinemi, YDİY, X-linked hiperimmünglobulin M, ciddi kombine immün yetmezlik, Wiskott-Aldrich sendromu ve selektif IgG eksikliğidir. Çalışmamızda sendromik olmayan olgulardan tedavisi tamamlanan grubun ortalama 27 aydır, tedavisi devam eden grubun ise ortalama 36 aydır İVİG almakta olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan biri olan ve Barış ve ark. [60] tarafından gerçekleştirilen araştırmada YDİY olan olguların ortalama İVİG alma süresinin 54,3 ay olduğu bildirilmiştir. Bayrakçı ve ark. [36] tarafından gerçekleştirilen ve B hücre eksikliğii olan 46 çocuğun değerlendirildiği bir araştırmada ise YDİY tanıli olguların İVİG alma sürelerinin bizim çalışmamızdan farklı olarak X-linked agamaglobulinemi ve hiperimmünglobulin M olan olguları kapsayan diğer immün yetmezlik tablolarından daha uzun olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda İVİG tedavisi sonrası yanıt oranları değerlendirildiğinde tüm grupta %90 oranında, NSİY olgularında %96 oranında ve SİY'leri olan hastalarda %78 oranında semptomlarda gerileme olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan biri olan ve Barış ve ark. [60] tarafından gerçekleştirilen çalışmada her 3 haftada bir 500 mg/kg

İVİG alan YDİY olgularında serum IgG seviyelerinin tatminkar seviyede seyrine paralel olarak solunum yolu enfeksiyonlarının azaldığı, hastanede yatış sıklığı ve süresinin düşüş gösterdiği ve antibiyotik kullanım oranlarının da azaldığı tespit edilmiştir. Ancak gastrointestinal sistem ile ilişkili bulgularda düzelme sağlanamadığı bildirilmiştir. Aydoğan ve ark. [61] tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada 500 mg/kg dozunda uygulanan İVİG tedavisine rağmen bronşiektazili hastalarda rekürren solunum sistemi enfeksiyonlarının görülmeye devam ettiği bildirilmiştir. Bu hastaların takiplerinde balgam incelemelerinde en sık Hemophilus influenzae ve Streptokokkus pneumoniae tespit edildiği belirtilmiştir. Maarschalk-Ellebrog ve Ellebrog [76] tarafından gerçekleştirilmiş olan bir derlemede YDİY olgularında İVİG tedavisinin etkin sonuçlar doğurduğu ifade edilmektedir. Ancak, literatürde bu konuda yayınlanan çalışmaların birçoğunun retrospektif olgu bildirilmeleri ve örneklem genişliği düşük çalışmalar olduğu belirtilmiş, yine de İVİG tedavisinin enfeksiyon sıklığını, hospitalizasyon sayı ve süresini ve antibiyotik kullanım oranlarını düşürdüğü ifade edilmiştir. Gracia ve ark. [77] tarafından gerçekleştirilen ve daha önceden tedavi almamış YDİY olan 24 olgunun prospektif olarak takip edildiği çalışmanın sonuçlarına göre kronik pulmoner hastalığı olan olgularda stabil immünglobulin seviyelerinin kronik pulmoner hastalığı olmayanlara göre daha düşük olduğu ve bu olgularda semptomlardaki iyileşmelerin bronşiektazi ve inflamasyonun azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Bununla ilgili olarak Lucas ve ark. [78] tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmanın sonuçlarına göre bronşiektazisi olan YDİY olgularının stabil immünglobulin seviyelerinin sağlanabilmesi için daha yüksek dozlarda IgG replasmanı almaları gerektiği bildirilmiştir. Literatürde yer alan çalışmalarda solunum sistemi şikayetlerinin düzelmesine paralel olarak semptomatik iyileşmenin aksine de bulgular mevcuttur. Örneğin, Kainulainen ve ark. [79] tarafından gerçekleştirilen ve İVİG tedavisi alan 22 olgunun değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise 3 yıllık takiplerde olguların yarısında pulmoner değişikliklerin artarak sürdüğü bildirilmiştir. Quinti ve ark. [56] tarafından gerçekleştirilen ve 224 YDİY olgusunun 11,5 yıl boyunca prospektif olarak takip edildiği diğer bir araştırmanın sonucuna göre ise İVİG tedavisine ve akut solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının azalmasına karşın olgularda kronik akciğer hastalıklarının ve sinüzit gelişiminin artarak sürdüğü yönünde bulgular elde edilmiştir. YDİY olan olgularda bağırsak sisteminde enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklar da sık olarak görülmektedir. İnflamatuvar hastalıkların birçok özellikleri çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi hastalıkların klasik formlarını taklit etmektedir [12, 54, 80, 81], ancak bu hastalıkların patolojileri farklıdır ve immünglobulin

replasmanına yanıt vermezler. Günümüzde antikor eksikliği ile ilişkili gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisi immünkompromize hastalarda olduğu gibi yapılmaktadır [69, 82]. Tüm bu çalışmalar ışığında bizim çalışma popülasyonumuzda elde ettiğimiz semptomatik düzelme oranlarının akut solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmüş, uzun dönemli prospektif takipler ile bu olgulardaki kronik akciğer hastalığı gelişiminin takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda 6 hastanın exitus olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan üçü NSİY grubunda, diğer üçü SİY grubunda idi. Exitus nedenleri bir SCID, HSCT ve GvHD'den sonra tedaviye cevapsız alloimmün hemolitik anemi, bir Omenn sendromu, HSCT, GvHD, bir CID, multisistemik CMV enfeksiyonu, bir Down sendromu, kronik akciğer hastalığı, bir SGA, multipl konjenital anomali, B hücre yokluğu, bir 48, XYYY ve HFS 'dir. Dördü hastanemizde yatış sırasında, biri evde, diğeri dış merkezde exitus olmuştur. YDİY olan olgularda yaşam beklentisinin immünglobulin replasman tedavisinin tedavi protokolü olarak klinik uygulamalara girmesinden önce oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Wood ve ark. [83] tarafından yayınlanan bir derlemede primer antikor yetmezliklerinin klinik süreçleri ve tedavileri değerlendirilmiş, 1971 yılında yapılan bir çalışmaya göre 201 YDİY olgusunun 10 yıllık sağkalım oranlarının %37 olduğu bildirilmiştir. Erken tanıda sağlanan ilerlemeler ile immünglobulin ve antibiyotik tedavilerinin daha yaygın kullanıma girmesi ile birlikte olguların sağkalımlarında önemli iyileşmeler elde edilebildiği belirtilmiştir. Cunningham-Rundles ve Bodian [54] tarafından yapılan ve 248 YDİY olgusunun değerlendirildiği çalışmanın sonuçlarına göre hastaların 10 yıllık sağkalımlarının %78 iken genel popülasyonda %97 olduğu bildirilmiştir. YDİY olan olgularda IgG tedavisine rağmen, inflamatuvar otoimmün hastalıklara ve neoplazilere bağlı olarak komplikasyon gelişen durumlarda genel sağkalım beklentisi düşmektedir [55]. Bu hastalarda organ hasarı gelişimindeki temel neden tanıda meydana gelen gecikmedir.

Kliniğimizde teşhis konularak İVİG tedavisi uygulanan geniş bir hasta grubunun klinik bulguları ve İVİG'e bağlı yan etkilerin değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların immün yetmezliği olduğu için çok çeşitli yan etkiler gözlenmiş ancak tedaviye belirgin cevap alınmıştır.

6. SONUÇ

İmmün yetmezliği olan hastaların başlıca tedavi yöntemi intravenöz immün globülin replasmanıdır. Etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan İVİG replasman tedavisinde yine de olguların yaklaşık olarak %5'ten az bir kısmında yan etki görülebileceği bildirilmektedir. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'nda immün yetmezlik tanısı ile günübirlik tedavi ünitesinde düzenli İVİG alan hastalarda yan etkilerin SİY ve NSİY hastalarının karşılaştırıldığı çalışmamızda elde edilen bulgular:

- Çalışmada yaş ortalaması 118 ± 70 ay olan toplam 68 olguya ait veriler incelendi.
- Olgulardan %56'sı (n=38) erkek, %44'ü de kız (n=30) idi. Tanı grupları arasında cinsiyet dağılımları benzerdi (p=0,660).
- 45 hasta NSİY (%66) ve 23 hasta (%34) SİY idi.
- NSİY hastaların ortalama yaşları 123 ± 72 ay ve SİY'li hastaların yaşları 108 ± 68 ay idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,331).
- En sık başvuru şikayeti enfeksiyonlardı.
- Her iki tanı grubu arasında herhangi bir enfeksiyon tanısı varlığının (p=0,192), akciğer enfeksiyonu varlığının (p=0,245), ishal varlığının (p=0,529), büyüme gelişme geriliği varlığının (p=0,681), istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği, bunlar dışındaki şikayetlerin ise NSİY olgularında anlamlı derecede yüksek oranda izlendiği (p=0,015) tespit edildi.
- Hastaların başvuru bulguları tanı grupları arasında karşılaştırıldığında hepatosplenomegali (p=0,508), BCG skarı (p=0,081) ve hipogamaglobulinemi (p=0,120) varlığının hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği, lenfadenopati oranlarının ise anlamlı fark gösterdiği (p=0,044) tespit edildi. NSİY grubunda %18 (n=8) oranında lenfadenopati varken, SİY grubunda lenfadenopatiye rastlanmadı.

- Hastaların İVİG tedavisi alma durumları değerlendirildiğinde 8 hastanın (%12) tedavilerini tamamladıkları, 60 hastanın ise (%88) tedavilerinin sürdüğü görüldü.
- Hasta grubunda İVİG tedavisi sonrasında semptomlarda düzelme oranları hastaların tanılarına göre karşılaştırıldığında, NSİY grubunda %96 oranında, SİY grubunda ise %78 oranında semptom iyileşmesi görüldüğü belirlendi. Tanı grupları arasında semptom düzelme oranlarının istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği NSİY grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p=0,039).
- Hastaların hospitalizasyon nedenleri incelendiğinde pnömoninin en sık hospitalizasyon nedeni olduğu ve 35 yatışın pnömoni nedeniyle gerçekleştiği tespit edildi. Bunu ateş (7 hospitalizasyon) izliyordu. NSİY olanlarda 15 yatışın, SİY olan olgularda ise 20 yatışın pnömoni nedeniyle olduğu görüldü.
- İVİG tedavisi sonrasında hastaların büyüme gelişmelerini değerlendirme amacıyla yapılan ölçüm sonuçlarına göre tedavi başlangıcında sendromik olan ve olmayan gruplarda büyüme gelişme geriliği olan olgu dağılımının benzer olduğu (p=0,091), ancak 3 yıllık tedavi sonunda büyüme gelişme geriliği olan olguların oranının NSİY grubunda %27, SİY grubunda %57 olduğu ve SİY grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,019).
- NSİY ve SİY grupları kendi içinde değerlendirildiğinde ise büyüme gelişme geriliği olan olguların oranlarının ne NSİY grubunda (p=0,687) ne de SİY grubunda (p=1,000) çalışma başlangıcına göre anlamlı değişim göstermediği tespit edildi.
- İVİG infüzyonu esnasında NSİY olgularında %0,4, SİY olgularında ise %0,7 oranında yan etki geliştiği, infüzyon sırasında yan etki gelişme

oranlarının hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=0,489).

- Geç yan etki açısından NSİY olgularında %0,2, SİY olgularında %0,1 oranında yan etki görüldü (p=1,000).
- Ancak, her ne kadar sendromik olmayan ve sendromik olgular arasında akut ve uzun dönem yan etki gelişme oranları arasında fark olmasa da, gelişen yan etkilerin nitelikleri her iki tanı grubunda fark göstermiştir.
- İVİG tedavisi ile yan etki gelişimi sonrasında 5 hastada sc immünglobuline geçilmiş, 2 hastada İVİG preparatı değiştirilmiş, 1 hastada ise önce İVİG preparatı değiştirilmiş sonra sc immünglobuline gelişmiştir.
- Hasta grubunda İVİG tedavi sonuçları değerlendirildiğinde olguların %3'ünün tedavi uyumsuzluklarının bulunduğu, %7'sinin ise İVİG tedavisine yanıt vermedikleri tespit edildi.

Özetle sunulan çalışma bulgularımızın literatürde bu konuda yapılmış önceki araştırmalar ile büyük oranda uyumlu olduğu ve sendromik ve sendromik olmayan primer immün yetmezlik tanısı olan olguların İVİG tedavisi ile yan etki gelişimi açısından klinik olarak farklı sonuçlar sergilemedikleri görülmüştür. Prospektif takipli olgu serilerinde bu immün yetmezlikli olgularda İVİG tedavisi ile ilgili daha detaylı bilgiler elde edilebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Al-Herz, W., et al., *Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency*. Front Immunol, 2011. **2**: p. 54.
2. Boyle, J.M. and R.H. Buckley, *Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States*. J Clin Immunol, 2007. **27**(5): p. 497-502.
3. Turner, M.W., *The role of mannose-binding lectin in health and disease*. Molecular Immunology, 2003. **40**(7): p. 423-429.
4. Klein, C., et al., *Major histocompatibility complex class II deficiency: Clinical manifestations, immunologic features, and outcome*. The Journal of Pediatrics, 1993. **123**(6): p. 921-928.
5. Almejun, M.B. and M. Borge, *Somatic Hypermutation Defects in Common Variable Immune Deficiency*. Current Allergy and Asthma Reports, 2017. **17**(11).
6. Kilic, S.S., et al., *The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study*. J Clin Immunol, 2013. **33**(1): p. 74-83.
7. Picard, C., et al., *Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015*. J Clin Immunol, 2015. **35**(8): p. 696-726.
8. Notarangelo, L., et al., *Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2006. **117**(4): p. 883-896.
9. Hague, R.A., et al., *Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome*. Archives of Disease in Childhood, 1994. **70**(4): p. 260-263.
10. Chapel, H. and C. Cunningham-Rundles, *Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions*. British Journal of Haematology, 2009. **145**(6): p. 709-727.
11. Cronin, M.E., J.E. Balow, and G.C. Tsokos, *Immunoglobulin deficiency in patients with systemic lupus erythematosus*. Clin Exp Rheumatol, 1989. **7**(4): p. 359-64.
12. Hermaszewski, R.A. and A.D. Webster, *Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications*. Q J Med, 1993. **86**(1): p. 31-42.
13. Sorensen, R.U. and C. Moore, *Antibody Deficiency Syndromes*. Pediatric Clinics of North America, 2000. **47**(6): p. 1225-1252.
14. Cunningham-Rundles, C. and C. Bodian, *Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients*. Clinical Immunology, 1999. **92**(1): p. 34-48.

15. Kanegane, H., et al., *Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinaemic males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry*. Clinical and Experimental Immunology, 2000. **120**(3): p. 512-517.
16. Gilmour, K.C., et al., *Diagnosis of X-linked lymphoproliferative disease by analysis of SLAM-associated protein expression*. Eur J Immunol, 2000. **30**(6): p. 1691-7.
17. Kazatchkine, M.D. and S.V. Kaveri, *Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin*. N Engl J Med, 2001. **345**(10): p. 747-55.
18. Vuist, W.M., et al., *The growth arresting effect of human immunoglobulin for intravenous use is mediated by antibodies recognizing membrane glycolipids*. J Clin Immunol, 1997. **17**(4): p. 301-10.
19. Orbach, H., et al., *Intravenous Immunoglobulin: Adverse Effects and Safe Administration*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2005. **29**(3): p. 173-184.
20. Nydegger, U.E. and M. Sturzenegger, *Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy*. Drug Saf, 1999. **21**(3): p. 171-85.
21. Nettis, E., et al., *Drug-induced aseptic meningitis*. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord, 2003. **3**(2): p. 143-9.
22. Ippoliti, C., L.A. Williams, and S. Huber, *Toxicity of rapidly infused concentrated intravenous immune globulin*. Clin Pharm, 1992. **11**(12): p. 1022-6.
23. Laursen, I.A., et al., *Development, Manufacturing and Characterization of a Highly Purified, Liquid Immunoglobulin G Preparation from Human Plasma*. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2014. **41**(3): p. 205-212.
24. Bruton, O.C., *Agammaglobulinemia*. Pediatrics, 1952. **9**(6): p. 722-8.
25. Yong, P.L., et al., *Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology*. Clin Immunol, 2010. **135**(2): p. 255-63.
26. Berger, M., *Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies*. Clin Immunol, 2004. **112**(1): p. 1-7.
27. Misbah, S., et al., *Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook*. Clin Exp Immunol, 2009. **158 Suppl 1**: p. 51-9.
28. Wasserman, R.L., *Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again*. J Clin Immunol, 2012. **32**(6): p. 1153-64.
29. Duhem, C., M.A. Dicato, and F. Ries, *Side-effects of intravenous immune globulins*. Clin Exp Immunol, 1994. **97 Suppl 1**: p. 79-83.
30. Singh-Grewal, D., A. Kemp, and M. Wong, *A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions*. Arch Dis Child, 2006. **91**(8): p. 651-4.

31. Stiehm, E.R., *Adverse effects of human immunoglobulin therapy*. Transfus Med Rev, 2013. **27**(3): p. 171-8.
32. Pierce, L.R. and N. Jain, *Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin*. Transfus Med Rev, 2003. **17**(4): p. 241-51.
33. Brennan, V.M., et al., *Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin*. Clin Exp Immunol, 2003. **133**(2): p. 247-51.
34. Struff, W.G., et al., *Safety monitoring of a polyvalent immunoglobulin preparation: documentation of 15,548 administrations*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2005. **43**(9): p. 420-8.
35. Duhem C, Dicato MA, and Ries F, *Side effects of intravenous immuno globulins*. Clin Exp Immunol, 1994(97): p. 79-83.
36. Bayrakci, B., et al., *The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID)*. Turk J Pediatr, 2005. **47**(3): p. 239-46.
37. Centers for Disease, C. and Prevention, *Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy--United States, 1985-1998*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1999. **48**(24): p. 518-21.
38. Kessary-Shoham, H., et al., *In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration*. J Autoimmun, 1999. **13**(1): p. 129-35.
39. Tam, D.A., et al., *Neutropenia in a patient receiving intravenous immune globulin*. J Neuroimmunol, 1996. **64**(2): p. 175-8.
40. Koffman, B.M. and M.C. Dalakas, *Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology, and lymphocyte subpopulations: assessments based on controlled treatment trials in patients with neurological diseases*. Muscle Nerve, 1997. **20**(9): p. 1102-7.
41. Go, R.S. and T.G. Call, *Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications*. Mayo Clin Proc, 2000. **75**(1): p. 83-5.
42. Hagan, J.B., et al., *Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency*. J Clin Immunol, 2010. **30**(5): p. 734-45.
43. Ochs, H.D., et al., *Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases*. J Clin Immunol, 2006. **26**(3): p. 265-73.
44. Gardulf, A., et al., *Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies--a prospective, multi-national study*. J Clin Immunol, 2006. **26**(2): p. 177-85.
45. Chapel, H.M., et al., *The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy*. J Clin Immunol, 2000. **20**(2): p. 94-100.

46. Berger, M., *Incidence of infection is inversely related to steady-state (trough) serum IgG level in studies of subcutaneous IgG in PIDD*. J Clin Immunol, 2011. **31**(5): p. 924-6.
47. Beecher, G., D. Anderson, and Z.A. Siddiqi, *Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial*. Neurology, 2017. **89**(11): p. 1135-1141.
48. Markvardsen, L.H. and T. Harbo, *Subcutaneous immunoglobulin treatment in CIDP and MMN. Efficacy, treatment satisfaction and costs*. J Neurol Sci, 2017. **378**: p. 19-25.
49. Markvardsen, L.H., et al., *Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study*. Eur J Neurol, 2017. **24**(2): p. 412-418.
50. Moore, M.L. and J.M. Quinn, *Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008. **101**(2): p. 114-21; quiz 122-3, 178.
51. Fasth, A. and J. Nystrom, *Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency*. Acta Paediatr, 2007. **96**(10): p. 1474-8.
52. Halliwell, B., J.M. Gutteridge, and C.E. Cross, *Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now?* J Lab Clin Med, 1992. **119**(6): p. 598-620.
53. Gathmann, B., et al., *Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(1): p. 116-26.
54. Cunningham-Rundles, C. and C. Bodian, *Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients*. Clin Immunol, 1999. **92**(1): p. 34-48.
55. Chapel, H., et al., *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes*. Blood, 2008. **112**(2): p. 277-86.
56. Quinti, I., et al., *Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency*. J Clin Immunol, 2007. **27**(3): p. 308-16.
57. Resnick, E.S., et al., *Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades*. Blood, 2012. **119**(7): p. 1650-7.
58. Cunningham-Rundles, C., *How I treat common variable immune deficiency*. Blood, 2010. **116**(1): p. 7-15.
59. Aldirmaz, S., et al., *Profile of the patients who present to immunology outpatient clinics because of frequent infections*. Türk Pediatri Arşivi, 2014. **49**(3): p. 210-216.
60. Baris, S., et al., *Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011. **21**(7): p. 514-21.
61. Aydogan, M., et al., *Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2008. **18**(4): p. 260-5.

62. Kılıç, S.Ş., *İmmün Yetmezlikli Hastalarda Görülen Enfeksiyonlar*. Güncel Pediatri, 2005. **2**: p. 40-46.
63. Cunningham-Rundles, C., *Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency*. J Clin Immunol, 1989. **9**(1): p. 22-33.
64. Hausser, C., et al., *Common variable hypogammaglobulinemia in children. Clinical and immunologic observations in 30 patients*. Am J Dis Child, 1983. **137**(9): p. 833-7.
65. Buckley, R.H., *Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency*. Immunol Res, 2000. **22**(2-3): p. 237-51.
66. Buckley, R.H., et al., *Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants*. J Pediatr, 1997. **130**(3): p. 378-87.
67. Kung, C., et al., *Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease*. Nat Med, 2000. **6**(3): p. 343-5.
68. Cunningham-Rundles, C., *The many faces of common variable immunodeficiency*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 301-5.
69. Agarwal, S. and L. Mayer, *Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(4): p. 658-64.
70. Daniels, J.A., et al., *Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(12): p. 1800-12.
71. Agarwal, S. and L. Mayer, *Gastrointestinal manifestations in primary immune disorders*. Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(4): p. 703-11.
72. Zullo, A., et al., *Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency*. Gut, 1999. **45**(1): p. 77-81.
73. Kainulainen, L., J. Nikoskelainen, and O. Ruuskanen, *Diagnostic findings in 95 Finnish patients with common variable immunodeficiency*. J Clin Immunol, 2001. **21**(2): p. 145-9.
74. Orange, J.S., et al., *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, 2006. **117**(4 Suppl): p. S525-53.
75. Notarangelo, L.D., *Primary immunodeficiencies*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S182-94.
76. Maarschalk-Ellebroek, L.J., I.M. Hoepelman, and P.M. Ellebroek, *Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency*. Int J Antimicrob Agents, 2011. **37**(5): p. 396-404.
77. de Gracia, J., et al., *Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency*. Int Immunopharmacol, 2004. **4**(6): p. 745-53.

78. Lucas, M., et al., *Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(6): p. 1354-1360 e4.
79. Kainulainen, L., et al., *Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **104**(5): p. 1031-6.
80. Khodadad, A., et al., *Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency*. Dig Dis Sci, 2007. **52**(11): p. 2977-83.
81. Kalha, I. and J.H. Sellin, *Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract*. Curr Gastroenterol Rep, 2004. **6**(5): p. 377-83.
82. Malamut, G., et al., *The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(10): p. 2262-75.
83. Wood, P., et al., *Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review*. Clin Exp Immunol, 2007. **149**(3): p. 410-23.