



# Humoral immün yetmezlikli olgularda akciğer bulgularının değerlendirilmesi

Evaluation of pulmonary findings in patients with humoral immunodeficiency

İD Zuhal Karalı<sup>1</sup>, İD Yasin Karalı<sup>1</sup>, İD Şükrü Çekiç<sup>1</sup>, İD Zeynep Yazıcı<sup>2</sup>, İD Yakup Canitez<sup>1</sup>, İD Nihat Sapan<sup>1</sup>, İD Sara Şebnem Kılıç Gültekin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

## Bu konuda bilinenler

İmmün yetmezlikli olgularda akciğer etkilenimi sık görülmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve eşlik eden immün ve enflamatuar olaylara bağlı olarak akciğerlerde kronik değişiklikler oluşmaktadır. Ancak immün yetmezlikler nadir görüldüğü için akciğer bulguları ile ilgili veriler sınırlıdır.

## Çalışmanın katkısı

Humoral immün yetmezlikli olgularda en sık görülen akciğer hastalıkları bronşiektazi ve ateletazidir. Humoral immün yetmezlikli olgularda akciğerde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri göstermede akciğer grafisi yetersizdir ve akciğer parankimi ve işlevlerini değerlendirmede gerekli olgularda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve solunum fonksiyon testlerinin yapılması gereklidir.

## Öz

**Amaç:** Humoral immün yetmezlik tanılı olgularımızda, sinopulmoner enfeksiyonların sıklığı ve bunların sonucunda solunum sisteminde meydana gelen değişikliklerin saptanması ve fonksiyonel akciğer kapasitelerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya humoral immün yetmezlik tanılı 56 olgu alındı. Olguların dosya kayıtlarından klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme bulguları ve solunum fonksiyon testi verileri geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Olguların tanılarına göre dağılımı; yaygın değişken immün yetmezlik tanılı 25 olgu, X'e bağlı agamaglobulinemi tanılı üç olgu, Hiper immunoglobulin M sendromu tanılı beş olgu, İgG alt grup eksikliği tanılı 19 olgu ve selektif immunoglobulin A eksikliği tanılı dört olgu şeklindedir. Olguların 37'si (%66,1) erkek 19'u (%33,9) kadın, yaş ortalaması 14,1±10,6 yıldır. Olguların en sık yakınması kronik öksürük idi (n=47, %83,9). Akciğerlerin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografilerinde en sık görülen patoloji ateletazi ve bronşiektaziydi (%27,7). Solunum fonksiyon testlerinde en sık görülen anormallik orta obstrüktif ve orta restriktif patern birlikteliğiydi (n=6, %12,5). Solunum fonksiyon testi bulguları ile radyolojik bulguların her zaman tutarlı olmadığı görüldü. İntravenöz immünglobulin alan olgular arasında yaygın değişken im-

## Abstract

**Aim:** To determine the frequency of sinopulmonary infections, detect changes in the respiratory system, and measure functional capacity of the lungs in our patients with humoral immunodeficiency.

**Material and Methods:** Fifty-six patients with humoral immunodeficiency were enrolled in this study. The clinical, laboratory, and radiologic data, and pulmonary function tests of the subjects were evaluated from their file records, retrospectively.

**Results:** The distribution of our patients was as follows: 25 patients had common variable immune deficiency, three patients had X-linked agamaglobulinemia, five patients had hyper immunoglobulin M syndrome, 19 patients had deficiency of immunoglobulin G subset, and four patients had selective immunoglobulin A deficiency. The most common symptom of the patients was chronic cough (n=47, 83.9%). The most common pathologies on high-resolution computed tomography of the chest were atelectasis and bronchiectasis (27.7%). The most common pathology in pulmonary function tests was the presence of moderate obstructive patterns along with restrictive patterns (n=6, 12.5%). The FEV1, FVC, and FEF 25-75 values were significantly lower in patients with common variable immunodeficiency

Devamı ➔

**Cite this article as:** Karalı Z, Karalı Y, Çekiç Ş, et al. Evaluation of pulmonary findings in patients with humoral immunodeficiency. Turk Pediatri Ars 2020; 55(2): 174-83.

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Sara Şebnem Kılıç Gültekin E-posta/E-mail: sebnemkl@uludag.edu.tr

**Geliş Tarihi/Received:** 23.05.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.01.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.46656

**OPEN ACCESS** This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



mün yetmezlik tanılı olgularda, immünglobulin G alt grup eksikliği olan olgulara göre solunum fonksiyon testlerinde; FEV 1, FVC ve FEF 25–75 değerlerinin anlamlı düşük olduğu saptandı (p=0,001, p=0,01, p=0,01). İntravenöz immünglobulin tedavisi alan olgularda; bronşiektazisi olanların immün yetmezlik tanı yaşı (14,2±8,4 yıl), olmayanlara (10,1±11,4 yıl) göre anlamlı olarak büyüktü (p=0,04).

**Çıkarımlar:** Klinik bulgular solunum sistemindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri izlemek için yeterli değildir ve olgular gereğinde akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Akciğer bulguları, humoral immün yetmezlik, radyolojik değerlendirme

compared with the patients who had IgG subset deficiencies (p=0.001, p=0.01, p=0.01). Among the patients who were treated with intravenous immunoglobulin, the age at the diagnosis of immunodeficiency was higher in patients with bronchiectasis (14.2±8.4 years) compared with those without bronchiectasis (10.1±11.4 years) (p=0.04).

**Conclusion:** Clinical findings are not sufficient to monitor the structural and functional changes in the respiratory system, and patients should be evaluated using high-resolution computed tomography of the chest and pulmonary function tests.

**Keywords:** Humoral immunodeficiency, pulmonary findings, radiologic evaluation

## Giriş

Primer immün yetmezlikler (PİY), enfeksiyon hastalıkları, alerji, otoimmün hastalıklar ve malinitelere artmış eğilimin olduğu immün sistemin işleyişindeki bozukluklar ile belirgin hastalıklardır (1, 2). Sıklığı ve dağılımı bölgelere göre değişmekle birlikte Avrupa'da PİY'lerin %55,2'sini humoral immün sistem hastalıkları oluşturmaktadır (3). Türkiye'de Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği (ESİD) kayıtlarına dayanılarak yapılan yaygınlık çalışmasında humoral immün yetmezlik yaygınlığı %73,5 olarak bulunmuştur (4). Yorulmaz ve ark. (5) yaptığı çalışmada ise PİY tanılı 1 054 hastada humoral immün yetmezlik sıklığı %92,8 olarak bildirilmiştir.

Humoral immün yetmezlikler, yetersiz antikor yapımı ile belirgin olup başlıca; yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA), immünglobulin (İg) sınıf dönüşümü defekti /hiper İgM sendromu, selektif İgA, İgG, İgM eksiklikleri, İgG alt grup eksiklikleri, spesifik antikor yapım defektleri ve diğer hipogamaglobulinemiler alt gruplarında incelenmektedir (6).

Primer immün yetmezliklerde; tekrarlayan pnömoni, bronşit, kronik ateletazi, ampiyem, interstisyel pulmoner fibrozis, pulmoner arteriyel hipertansiyon, kor pulmonale, hiler lenfadenopati, bronşiektazi, lenfoid interstisyel pnömoni, pulmoner abse, lenforetiküler maliniteler ve bronşiolitis obliterans gibi solunum sistemine ait çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir (7–9). Etkilenen bireylerde piyojenik enfeksiyonlardan sıklıkla Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus aureus sorumlu olmaktadır (10–12).

Bu çalışmada humoral immün yetmezlikli olgularda sinopulmoner enfeksiyonların sıklığı ve bunların sonucunda solunum sisteminde meydana gelen patolojik değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji Kliniği'nde humoral immün yetmezlik tanularıyla izlenen 56 olgunun dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma

Helsinki bildirge prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Haziran 2009 yılı, Karar No: 2009-11/63).

Olguların; yaş, demografik verileri, klinik özellikleri, intravenöz immünglobulin (İVİG) alma süreleri, geçirilen enfeksiyonlar, solunum sistemi enfeksiyonu kaynaklı hastanede yatış sayıları, balgam kültürleri, uygulanan tedavi verileri ile eşlik eden alerjik, otoimmün ve malin hastalık verileri kaydedildi.

Olguların başvuru anındaki İg ile son İg düzeyleri değerlendirildi. En az 8 hafta boyunca devam eden öksürük kronik öksürük olarak kabul edildi. Total İgE için üst sınır 100 IU/L, spesifik İgE için 0,35 IU/l kabul edildi.

## Görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi

Olguların akciğer grafileri ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografileri (YÇBT) aynı radyoloji uzmanı tarafından tekrar değerlendirildi. Akciğer grafisi ve YÇBT'lerin birlikte değerlendirilmesinin gerekliliği nedeniyle iki film arasında iki aydan kısa süre olmayan akciğer grafileri değerlendirmeye alınmadı. Diffüz bronşiektazi, üç ve daha fazla lobun bronşiektazik oluşumlar içermesi durumu olarak tanımlandı. Olguların pulmoner nodülleri parankimal, peribronşiyal ve yaygın olarak sınıflandırıldı.

## Solunum fonksiyon testi

Solunum fonksiyon testleri (SFT) spirometri (Jaeger Master Scope, Almanya) ile yapıldı ve veriler Amerikan Toraks Topluluğu ölçütlerine (American Thoracic Society guidelines) göre yorumlandı (13). Vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonda 1. saniye atılan volüm (FEV 1), maksimal ekspirasyon ortası akım hızı (FEF %25–75) ve FEV 1'in FVC'ye yüzde oranı hesaplandı.

## İstatistiksel Çözümleme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS 23 programı" kullanıldı. Değişkenlerin türlerine göre tamamlayıcı istatistikler ya/ya da frekans dağılımı hesaplandı. Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri yapıldı. Bağımlı iki grup ortancalarının karşılaştırılmasında

**Tablo 1. Tanı gruplarına göre olgu yaşı, tanı yaşı, hastane yatış sayısı ve ortalamaları**

	Olgu sayısı	Olguların yaşı (yıl) Ort.±SS (en az–en çok)	Tanı yaşı (yıl) Ort.±SS (en az–en çok)	Hastane yatış sayısı (yıl) Ort.±SS (en az–en çok)	İVİG tedavi süresi (yıl) Ort.±SS (en az–en çok)
YDİY	25	18,8±10,6 (6–43)	12,0±11,0 (1–34)	3,8±3,0 (0–13)	6,7±4,6 (0,5–20)
Hiper İgM sendromu	5	25,2±15,6 (14–51)	21,9±13,8 (10–45)	2,8±2,3 (0–6)	3,3±2,4 (0,5–6)
XLA	3	13,0±8,0 (5–21)	5,3±4,0 (3–10)	1,0±1,7 (0–3)	7,6±4,9 (2–11)
Selektif İgA eksikliği	4	6,5±1,7 (4–8)	4,7±1,5 (2,5–6)	0,8±0,9 (0–2)	0,0±0,0 (0–0)
İgG alt grup eksiklikleri					
İgG3 eksikliği	10	7,3±2,7	5,2±1,0	1,1±1,7	0,0±0,0
İgG2 eksikliği	4	(4–13)	(4–10)	(0–6)	(0–0)
İgG3 ve İgG1 eksikliği	2				
İgG3 +parsiyel İgA eksikliği	2				
İgG1 eksikliği	1				
Toplam (n=56)	56	14,2±10,6 (2–51)	9,7±9,8 (1–45)	2,4±2,7 (0–13)	6,2±4,5 (0,5–20)

Hiper İgM: Hiperimmünglobulin M sendromu; İg: İmmünglobulin; İVİG: İntravenöz immünglobulin; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; YDİY: Yaygın değişken immün yetmezlik; XLA: X'e bağlı agamaglobulinemi

Wilcoxon signed rank testi, bağımsız iki grup ortancalarının kıyaslanmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Fisher Kesin testi uygulandı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Olguların tanılara göre dağılımı; YDİY'li 25 olgu, XLA'lı üç olgu, Hiper İgM sendromlu beş olgu ve İgG alt grup eksikliği, parsiyel ya da selektif immünglobulin A eksikliği tanılı 23 olgu şeklindeydi.

Olguların 37'si (%66,1) erkek 19'u (%33,9) kadın, yaşları ortalama 14,2±10,6 yıl ve tanı yaşları ortalama 9,7±9,8 yıl idi. Olguların tanılarına göre dağılımı, yaşları, tanı yaşları, hastaneye yatış sayıları ve İVİG alma süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olguların 47'sinde (%83,9) kronik öksürük (prodüktif ve non-prodükatif), 33'ünde (%58,9) balgam çıkarma ve 10'unda (%17,9) zorlu solunum yakınması vardı. Pnömoni tanısı alan olguların balgam örneklerinden yalnızca dördünde üreme (*Haemophilus influenzae* iki olgu, *Acinetobacter baumannii* bir olgu, *Candida albicans* 1 olgu) saptandı.

Olguların %28,5'inde (n=16) astım, %30,3'ünde (n=17) alerjik rinit ve %16'sında ise (n=9) hem astım hem alerjik rinit

vardı. On bir (%19,6) olguda total İgE, yedi olguda spesifik İgE (akar iki, yumurta beyazı iki, çimen iki ve küf mantarı bir) düzeyi yüksekti. Spesifik İgE pozitif olguların ikisinde astım, 1'inde alerjik rinit, birinde alerjik konjonktivit, üçünde ise astım, alerjik rinit ve konjonktivit birlikteliği vardı. On iki olgunun (%21,4) ailesinde atopi, 32 (%57,1) olgunun ailesinde sigara içimi öyküsü vardı.

Olguların yıllık sinopulmoner enfeksiyon geçirme sıklıkları İVİG öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldı. İntravenöz immünglobulin verilen toplam 33 olguya bakıldığında İVİG öncesi yıllık akciğer enfeksiyonu 4,5±3,0 İVİG sonrası 0,8±0,8 ( $p=0,001$ ), İVİG öncesi yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı 11,3±6,4, İVİG sonrası 2,2±1,8 ( $p=0,001$ ) idi. Alt tiplerine göre humoral immün yetmezlikli olguların İVİG öncesi ve sonrası enfeksiyon sıklıkları Tablo 2'de verilmiştir.

Olguların %41'i (n=23) antibiyotik profilaksisi (18 olgu trimetopirim-sulfometaksazol, iki olgu siprofloksasin, üç olgu klaritromisin) kullanmaktaydı. Bronkokonstriksiyonu olan hastalara inhale steroid ile birlikte uzun etkili  $\beta_2$  agonist verildi, bronşiektazisi olan hastalara göğüs fizyoterapisi uygulandı. Ayrıca nodüler akciğer bulguları olan bir hastaya ritüksimab ve steroid, bir hastaya abatacept, steroid ve sirolimus bir diğer hastaya ise steroid ve sirolimus verildi.

**Tablo 2. İntravenöz immünglobulin tedavisi alan olguların tanı gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası yıllık geçirilen sinopulmoner enfeksiyon sayısı**

	İVİG öncesi akciğer enfeksiyonu sayısı/yıl ortanca (en az–en çok)	İVİG sonrası akciğer enfeksiyonu sayısı/yıl ortanca (en az–en çok)	p	İVİG öncesi ÜSYE sayısı/yıl ortanca (en az–en çok)	İVİG sonrası ÜSYE sayısı/yıl ortanca (en az–en çok)	p
YDİY (n=25)	5 (1–14)	1 (0–2)	<0,001	10 (2–30)	2 (0–10)	<0,001
Hiper İgM (n=5)	4 (1–8)	0 (0–3)	NA	10 (7–15)	3 (0–4)	NA
XLA (n=3)	1 (0–2)	0 (0–1)	NA	4 (2–10)	0 (0–3)	NA
Toplam (n=33)	3 (0–14)	0 (0–3)	<0,001	10 (2–30)	5 (0–10)	<0,001

İg: İmmünglobulin; İVİG: İntravenöz immünglobulin; Hiper İgM: Hiperimmünglobulin M sendromu; YDİY: Yaygın değişken immün yetmezlik; XLA: X'e bağlı agamaglobulinemi; Test: Wilcoxon signed rank test

### Göğüs radyografisi

Son iki ayda çekilmiş ön-arka akciğer grafisi olan 27 olgudan; 17'sinin (%62,9) grafisi normal iken, beşinde konsolidasyon, üçte bronşial kalınlaşma, birte sol akciğerde volüm kaybı ve birte ise bronşektazi ile uyumlu görünüm vardı.

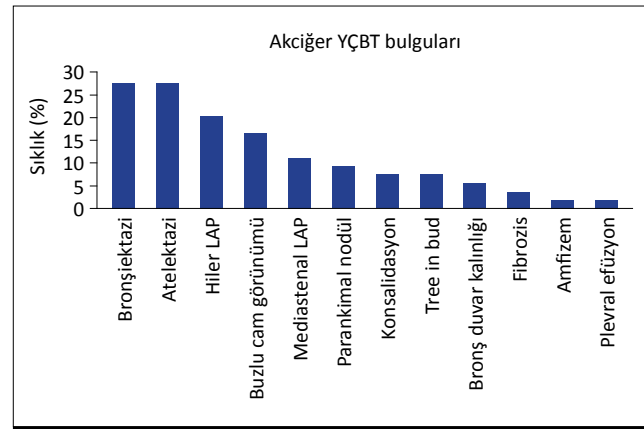
### Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)

Elli dört olgunun (%96,4) akciğer YÇBT'sine ulaşıldı ve bu olguların %55,5'inde akciğer YÇBT (n=30) normaldi. En sık görülen patoloji atelettazi ve bronşektazi (%27,7, n=15) idi. Akciğer YÇBT'de görülen bulguların sıklık sıralamasına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu bulgularının tanımlara göre dağılımı ise Tablo 3'te verilmiştir. Bronşektazi saptanan bölgeler sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde; en sık sağ alt lob (%18,5), sonra sırasıyla sol alt (%16,7) ve sağ orta lobda (%11,1) görülürken, en az tutulan bölge sol üst lob (%5,6) idi.

Bronşektazisi olan olguların tümünde tanıdan önce tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü vardı. Tanılara göre bronşektazi sıklıkları; YDİY'de %47,8 (n=11), Hiper İgM sendromun da %60 (n=3), XLA'lı olgularda ise %33,3 (n=1) şeklindeydi. Hastaların akciğer YÇBT'lerinde görülen bronşektazi, atelettazi, buzlu cam manzarası ve parankimal nodül görünümleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

İntravenöz immünglobulin tedavisi alan olguların tedavi sonrası %57,5'inin (n=19) İgG seviyesi 800 mg/dL ve üzerinde, %42,5'unda (n=14) ise 800 mg/dl'nin altında idi. Bronşektazinin sıklığına göre değerlendirildiğinde; İgG seviyesi 800 mg/dL ve üzerinde olan olgularda (n=3, %15,7) bronşektazi, 800 mg/dl'nin altında olan olgulara (n=4, %33,3) oranla daha az olduğu saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,42).

Diffüz bronşektazisi olan (n=7, %46,6) olguların beşi YDİY, ikisi Hiper İgM sendromu tanılarıyla izlenmekteydi. Diffüz bronşektazisi olan olgulardan üçü (%17,6) astım tanısı



**Şekil 1. Akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide görülen bulguların sıklık sıralamasına göre dağılımı**

almıştı. Bu üç olgunun SFT'lerinde ikisinde mikts olmak üzere hepsinde orta obstrüktif patern bulguları vardı.

İntravenöz immünglobulin tedavisi alan 33 olgudan, bronşektazisi olan olguların tanı yaşı (14,2±8,4 yıl) olmayanlara (10,1±11,4 yıl) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,04).

On bir olguya klinik izleminde kontrol akciğer YÇBT çekildiği dosya kayıtlarından saptandı. Çekimler arası geçen süre, en kısa olan 4 yıl en uzun olan ise 9 yıl 6 ay idi. On bir hastanın beşinde daha önce olan bronşektazinin devam ettiği, üçte ise bronşektazi yokken yeni saptandığı görüldü. Bronşektazisi olmayan üç hastanın yeni akciğer YÇBT'lerinde de bronşektazi olmadığı görüldü. Altıte olguda var olan atelettaziden üçünde devam ettiği üçünde ise gerilediği iki hastada ise yeni atelettazi alanı geliştiği görüldü. Buzlu cam manzarası olan dört hastanın ikisinde bu bulgunun devam ettiği ikisinde ise gerilediği görülürken dörtte hastada ise yeni buzlu cam alanı saptandı. "Tree in bud" görünümü olan iki hastanın bu bulgusu gerilerken birte hastada ise yeni bulgu olarak geliştiği görüldü. Akciğerde nodüler bulguları olan iki

**Tablo 3. Humoral immün yetmezlikli olgularda akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve solunum fonksiyon testi bulgularının tanı gruplarına göre değerlendirilmesi**

	YDİY		Hiper İgM		XLA		Selektif İgA eksikliği		İgG alt grup eksikliği		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Akciğer YÇBT</b>												
Buzlu cam görünümü	7	30,4	2	40	0	0	0	0	0	0	9	16,6
Atelektazi	11	47,8	2	40	1	33,3	0	0	1	5	15	27,7
Bronşiektazi	11	47,8	3	60	1	33,3	0	0	0	0	15	27,7
Konsolidasyon	2	8,6	2	40	0	0	0	0	0	0	4	7,4
Bronş duvar kalınlığı	3	13	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5,5
Parankimal nodül	3	13	2	40	0	0	0	0	0	0	5	9,2
Plevral efüzyon	1	4,3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,8
Tree in bud	4	17,3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	7,4
Fibrozis	1	4,3	1	20	0	0	0	0	0	0	2	3,7
Amfizem	0	0	0	0	1	33,3	0	0	0	0	1	1,8
Hiler LAP	6	26	2	40	0	0	1	25	2	10	11	20,3
Mediastenal LAP	5	21,7	0	0	0	0	0	0	1	5	6	11,1
Toplam	23	100	5	100	3	100	4	100	19	100	54	100
<b>Solunum fonksiyon testleri</b>												
Normal	7	31,8	2	40	1	33,3	3	100	15	100	28	58,3
Hafif obstrüktif	2	9,0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4,1
Orta obstrüktif	2	9,0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6,2
Belirgin obstrüktif	2	9,0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6,2
Hafif restriktif	3	13,6	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6,2
Orta restriktif	2	5,3	1	20	0	0	0	0	0	0	2	4,1
Hafif ostrüktif+ restriktif	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,0
Orta obsrükatif+ restriktif	4	18	2	40	1	33,3	0	0	0	0	6	12,5
Toplam (Solunum fonksiyon testi yapılan olgu sayısı)	22	100	5	100	3	100	3	100	15	100	48	100

Hiper İgM: Hiperimmünglobulin M sendromu; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; YDİY: Yaygın değişken immün yetmezlik; XLA: X'e bağlı gamaglobulinemi; LAP: Lenfadenopati

olgudan birinde bulgular devam ederken daha önce nodüler görünümü olmayan beş hastada ise yeni nodüler bulgular saptandı.

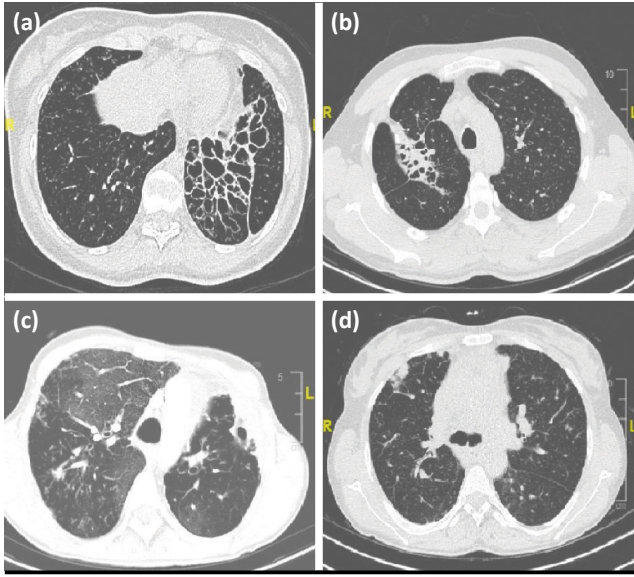
#### Solunum fonksiyon testi

Olguların %58,3'nün (n=28) SFT'leri normal sınırlardaydı. Selektif İgA eksikliği ve İgG alt grup eksikliği tanılı olguların tümünün SFT'leri normaldi. Solunum fonksiyon testlerinde en sık görülen patoloji, orta obstrüktif ve orta restriktif patern birlikteliğiydi (n=6, %12,5). Solunum fonksiyon testi yapılmış olan 48 olgunun değerlendirmeleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Yaygın değişken immün yetmezlikli olgularda, İgG alt grup eksikliği olan olgulara göre SFT'lerinde; FEV1, FVC

ve FEF 25–75 değerlerinde anlamlı düşüklük olduğu saptandı (p=0,001, p=0,01, p=0,01) (Tablo 4). X'e bağlı agammaglobulinemi tanılı olguların YDİY ve Hiper İgM tanılı olgulara göre SFT'lerindeki tüm ölçümlerde düşüklük saptandı fakat olgu sayısının az olmasından dolayı istatistiksel çözümlene yapılamadı.

Bronşiektazi olan olgularda FEV1, FEV1/FVC ve FEF 25–75 değerleri, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşüktü (p>0,05). Diffüz bronşiektazisi olan olguların FEF 25–75% değeri, olmayanlarla göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,01). Diğer SFT ölçümlerinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Akciğer YÇBT'sinde atelektazi görülen ve görülmeyenlerin SFT bulgularında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).



**Şekil 2.** Olguların akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulgularından görünüm. (a) Kistik bronşiektazi. (b) Bronşiektazi ve ateletazi. (c) Buzlu cam manzarası görünümü. (d) Parankimal nodül

Parankimal nodülleri olan beş olgunun (üçü YDİY, ikisi Hiper İgM) SFT'leriyle akciğer patolojileri arasında korelasyon saptanmadı. Bu olgulardan ikisinin SFT'si normaldi. Parankimal nodülleri olup SFT'si anormal olan bir olguda belirgin obstrüktif patern görülürken, diğer ikisinde sırasıyla orta obstrüktif ve miks patern saptandı.

### Tartışma

Humoral immün yetmezliklerde immünglobulin tedavisi enfeksiyon sıklığını azaltarak kronik akciğer hastalığı gelişme riskini azaltsa da olgularda pulmoner sorunlar önemli bir hastalık sebebidir (1, 14).

Kronik öksürük; kronik bronşit, bronşiektazi, ve sinüzit gibi hastalıkların önemli bir belirticidir (15). Çalışmamızda olgularda en sık görülen solunum yolu semptomu kronik öksürük (%83,9, n=47) idi. Çeşitli çalışmalarda öksürük sıklığı %30–40 arasında bildirilmiştir (16–18).

Mukozaal immünitede meydana gelen defekt inhalen alerjen duyarlılığını, bronşiyal hiperreaktiviteyi ve sonuç olarak da astım gelişimini kolaylaştırır (19). Yaygın değişken immün yetmezlikli olgularda astım patogenezi hala açık değildir, çoğunlukla intrinsik astım (non atopik) görülmektedir (20). Çeşitli çalışmalarda YDİY'li olgularda astım sıklığı %9–15 oranında bildirilmiştir (15, 21–23). Çalışmamızda ise YDİY'li olgularda genel astım oranı %24 iken atopik astım %4 oranında bulunmuştur. Total İgE yüksekliği tüm grupta %19,6 iken astım tanılı olgularda %37,5 olarak bulunmuştur. Spesifik İgE yüksekliği astımlı olguların %31,6'sında vardı.

İgG alt grup eksikliğinde enfeksiyon etkenlerine yetersiz immün yanıt sonucu hava yolu enfeksiyonları sık oluşur. Çocuklarda yapılan iki çalışmada İgG alt grup eksikliği ile astım birlikteliğinin, %7 ve %34 oranlarında olduğu bildirilmiştir (24, 25). İgG alt grup eksikliği olan olgularımızda astım %31,5 oranında görülmüştür. Çalışmamızda astım ve İgG altgrup eksikliği olanların %50'sinde İgG3 eksikliği saptanmıştır. Nitekim de Moraes Lui ve ark. (26) çalışmalarında da ciddi astımı olan çocuklarda İgG alt gruplarından en sık İgG3 eksikliği olduğu görülmüştür.

Yüksek serum İgG düzeyinin humoral immün yetmezlikli hastalarda akciğer tutulumu açısından iyileştirme etkisi olduğu gösterilmiştir (27). Çalışmamızda da dizin ile uyumlu olarak İgG eşik düzeyi 800 mg/dL üzerinde olan olgularda bronşiektazi oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha düşük saptanmıştır. Bu durumun hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Bronşiektazi, enflamatuar destrüksiyonuna bağlı olarak gelişen hava yollarının geri dönüşümsüz dilatasyonudur. Bronşiektazi tanısını koymada en iyi yöntem akciğer YÇ-BT'dir (28, 29). Daha önce yapılan birçok çalışma sonuçlarında YDİY'li olgularda bronşiektazi görülme sıklığı %38,1 ile %71 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (28, 30–33). Ülkemizde YDİY'li olgularda yapılmış iki çalışmada ise sırasıyla %41,6 ve %68 oranlarında bronşiektazi bildirilmiştir.

**Tablo 4.** Solunum fonksiyon testi yapılabilen olguların tanılara göre test bulgularının dağılımı

	YDİY n=25	İgG alt grup eksiklikleri n=19	p
FEV1 ortanca (en küçük-en büyük)	74,5 (19–124)	99 (74–122)	0,001
FVC ortanca (en küçük-en büyük)	73,5 (48–127)	90 (63–125)	0,01
FEV1/FVC ortanca (en küçük-en büyük)	84,5 (30–117)	86 (84–111)	0,15
VC ortanca (en küçük-en büyük)	74,5 (42–134)	88 (66–113)	0,06
FEF 25–75 ortanca (en küçük-en büyük)	79 (5–140)	104 (83–175)	0,01

FEF 25–75: Vital kapasitenin %25–%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım; FEV1: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi; FVC: Zorlu vital kapasite; Hiper İgM: Hiperimmünglobulin M sendromu; VC: Vital kapasite; YDİY: Yaygın değişken immün yetmezlik; XLA: X'e bağlı agamaglobulinemi; Test: Mann Whitney U testi

tır (8, 9). Çalışmamızdaki tüm olgularda bronşiektazi sıklığı %27,7 iken bu oran YDİY tanılı olgularda dizine benzer şekilde %47,8 olarak bulunmuştur. X'e bağlı agamaglobulinemi tanılı olgularda %33,3, Hiper İgM sendromu tanılı olgularda %60 oranında bronşiektazi saptanmıştır.

Humoral immün yetmezlikli olgularda bronşiektazinin en sık görüldüğü yer, orta ve alt loblardır (29, 30, 34). Çeşitli çalışmalarda tüm akciğer parankiminde, üst loblarda, sağ orta lobda, alt loblarda olacak şekilde farklı tutulum bölgeleri bildirilmiştir (29, 30, 35). Çalışmamızda dizine uyumlu olarak bronşiektaziler alt loblarda daha sık (%57,5), özellikle sağ alt lobta (%18,5) görülmüştür.

Primer immün yetmezliklerde solunum sistemine bağlı bulgular çocukların %20'sinde üç ile beş yaşlarında ortaya çıkmaktadır ve bu nedenle olgularda ileri yaşlarda tanı konulduğunda kalıcı akciğer hasarı gelişmiş olabilmektedir (36). Bununla birlikte immün yetmezlik tanısının erken konması ve tedavinin erken başlanması, akciğer parankiminin korunmasına yönelik olumlu etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (30, 37, 38). Bu çalışmada bronşiektazisi olan olguların tanı yaşı olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Yaygın değişken immün yetmezlikli olgularda akciğer ve diğer organlarda görülen granülomların enflamatuvar süreç sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (39). Mechanic ve ark. (40) YDİY'li olgularda granülom insidansını %5,4–10 arasında, Park ve ark. (41) ise bu oranı %50 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda YDİY tanılı üç (%12), Hiper İgM tanılı iki (%40) olmak üzere tüm olguların %8,9'unda (n=5) parankimal nodül saptanmıştır. Nodüllerin hepsi 5 mm'den küçüktü ve düzensiz dağılım gösteriyordu.

Lenfositik interstisyel pnömoni, lenfoproliferatif hastalıkların sık rastlanan bir bulgusu olup, lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz interstisyel birikimi ile belirgin bir durumdur. Hastalığın radyolojik bulguları değişken olup interstisyel infiltrasyondan, perihiler tutulumu, parankimal nodüllerden, yama tarzı infiltrasyon ve buzlu cam görünümüne kadar değişebilir (42). Yaygın değişken immün yetmezlikli olgularda lenfositik interstisyel pnömoni, özellikle alveolar interstisyumdaki diffüz ya da multifokal reaktif lenfoid infiltratlarla belirgindir (43–45). Bu görünümüler çoğunlukla özgün değildir ve fırsatçı enfeksiyonlardan ayırt edilemez. Çalışmamızda Hiper İgM sendromu tanılı iki, YDİY tanılı bir olguda interstisyel fibrozis saptandı.

Erken interstisyel ve hava yolu tutulumunu gösteren buzlu cam görünümü, parankimal interstisyum ya da alveollerin tam olmayan dolulumunu temsil eder. Genellikle

interstisyel pnömonilerde görülen bu bulgunun, hastalıkların aktif ya da tedavi edilebilir dönemini gösterdiği için erken tanınması önemlidir (46). Boloursaz ve ark. (47) YDİY tanılı olguların akciğer YÇBT'lerinde buzlu cam görünümünü %10 civarında, Obregon ve ark. (34) ise %42 oranında saptamıştır. Çalışmamızda ise akciğer YÇBT'de buzlu cam görünümü sadece YDİY tanılı olgularda %30 ve Hiper İgM sendromu tanılı olgularda %40; tüm çalışma popülasyonunda ise %16,6 (n=9) oranında saptanmıştır.

Akciğer YÇBT'de dilate ve sıvı dolu sentrilobuler bronşiyoller için kullanılan "tree in bud" görünümü genellikle enfeksiyon belirtisi olmakla birlikte, akciğer tüberkülozu, bronşiektazi ve astımlı olgularda bronşiyollerin içini mukus plağı tıkadığında görülebilmektedir (48, 49). "Tree in bud" görünümü çalışma grubumuzda sadece dört (%17,3) YDİY'li olguda vardı ve bu olguların tümünde ek olarak bronşiektazi de vardı.

Yaygın değişken immün yetmezlikli olgularda restriktif akciğer hastalığı primer ya da obstrüktif hastalıkların ilerlemesine ikincil gelişebilmektedir (21). Watts ve ark. (50) YDİY'li olguların %40'ının SFT'lerinde restriktif patern saptamışlardır. Kainulainen ve ark. (28) SFT'de restriktif paternin en sık pulmoner fibrozise sekonder geliştiğini bildirmişlerdir. Yaygın değişken immün yetmezlik olgularımızın beşinde yalnızca restriktif patern görülürken, dört olguda ise restriktif patern ve obstrüktif patern birlikteliği saptandı. Akciğer YÇBT'de görünen bir patoloji yokken SFT'de restriktif patern saptanması, interstisyel akciğer hastalıkları için ipucu niteliğindedir (21). Çalışmamızda akciğer tomografileri normal olmasına karşın YDİY'li olguların %12'sinde restriktif, hiper İgM tanılı 1 olguda ise restriktif ve obstrüktif patern birlikteliği saptandı.

Akciğer röntgeni solunum sorunu olan immün yetmezlikli olguların ilk değerlendirilmesine ve izleminde kullanılsa da, kronik yakınmaları olan olgular bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir. Nitekim çalışmamızda akciğer grafilerininin %3,7'sinde bronşiektazi saptanırken, YÇBT ile değerlendirilen olgularda bu oran %27,7 bulunmuştur. Yine YÇBT ile saptanan parankimal nodul %9,2 iken, akciğer grafisi ile parankimal nodul saptanmamıştır. Yaygın değişken immün yetmezlik olgularında YÇBT'nin belli aralıklarla çekilmesinin gerektiği düşünülse de, dizinde YÇBT'nin ilk ne zaman çekilmesi ve hangi aralıklarla çekilmesi gerektiği konusunda uzlaşma bulunmamaktadır. Ek olarak immün yetmezlikli olgularda radyasyonun kanser gelişimine etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın eksiklikleri; geriye dönük ve olgu sayısının az olması ve atopinin sadece spesifik İgE düzeyi ile saptanmasıdır.

Sonuç olarak; humoral immün yetmezliği olan olguların akciğer bulgularının değerlendirilmesi ve buna yönelik tedavi planlanması olguların seyri açısından son derece önemlidir. İmmün yetmezlikli olgular solunum parankim hastalıkları açısından belli aralıklarla değerlendirilmelidir. Gerekli olgularda akciğer grafileri normal olsa bile akciğer YÇBT ve SFT ile değerlendirilmesi gerekebilir.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi araştırmalar etik kurulundan onay alındı (Haziran 2009 yılı, Karar No: 2009-11/63).

**Hasta Onamı:** Çalışmanın geriye dönük tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.Ş.K.G., Z.K.; Tasarım - S.Ş.K.G., Z.K.; Denetleme - S.Ş.K.G.; Kaynaklar - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K.; Malzemeler - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi S.Ş.K.G., Z.K., Y.K., Z.Y., N.S., Y.C.; Analiz ve/veya Yorum - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K., Ş.Ç.; Literatür Taraması - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K.; Yazıyı Yazan - Z.K.; Eleştirel İnceleme - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K., Ş.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Approval was obtained from Uludağ University, Faculty of Medicine, Medical Research Ethics Committee for the study (June 2009, Decision number: 2009-11/63).

**Informed Consent:** Informed consent was not obtained due to the retrospective design of the study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - S.Ş.K.G., Z.K.; Design - S.Ş.K.G., Z.K.; Supervision - S.Ş.K.G.; Funding - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K.; Materials - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K.; Data Collection and/or Processing - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K., Z.Y., N.S., Y.C.; Analysis and/or Interpretation - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K., Ş.Ç.; Literature Review - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K.; Writing - Z.K.; Critical Review - S.Ş.K.G., Z.K., Y.K., Ş.Ç.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

#### Kaynaklar

1. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 61.
2. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency

- disorders; general consideration. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J, editors. *Immunologic disorders in infant and children*. 5<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders Company; 2004.p.652–84.
3. Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 3–11.
4. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol* 2013; 33: 74–83.
5. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008; 6: 127–34.
6. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38: 129–43.
7. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost MH, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 2130–224.
8. Alkan G, Keles S, Reisli İ. Evaluation of Clinical and Immunological Characteristics of Children with Common Variable Immunodeficiency. *Int J Pediatr* 2018; 2018: 3527480.
9. Çalışkaner AZ, Reisli İ, Arslan Ş, Uçar R, Ataseven H, Selçuk NY. Common variable immunodeficiency in adults requires reserved protocols for long-term follow-up. *Turk J Med Sci* 2016; 46: 430–6.
10. Cinetto F, Scarpa R, Rattazzi M, Agostini C. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180019.
11. Sperlich JM, Grimbacher B, Workman S, et al. Respiratory Infections and Antibiotic Usage in Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 159–68.e3.
12. Mooney D, Edgar D, Einarsson G, Downey D, Elborn S, Tunney M. Chronic lung disease in common variable immune deficiency (CVID): A pathophysiological role for microbial and non-B cell immune factors. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43: 508–19.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–68.
14. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr* 2014; 2: 77.
15. Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, et al. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1101–5.
16. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency:



- respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002; 95: 655-62.,
17. Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology* 2010; 15: 289-95.
  18. Costa-Carvalho BT, Wandalsen GF, Pulici G, Aranda CS, Solé D. Pulmonary complications in patients with antibody deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011; 39: 128-32.
  19. Papadopoulou A, Mermiri D, Taousani S, Triga M, Nicolaidou P, Priftis KN. Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 495-500.
  20. Milota T, Bloomfield M, Parackova Z, Sediva A, Bartunkova J, Horvath R. Bronchial Asthma and Bronchial Hyper-responsiveness and Their Characteristics in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2019; 178: 192-200.
  21. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 1-43.
  22. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy* 2010; 65: 510-5.
  23. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 38-59.
  24. Loftus BG, Price JF, Lobo-Yeo A, Vergani D. IgG subclass deficiency in asthma. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1434-7.
  25. Kim JH, Ye YM, Ban GY, et al. Effects of Immunoglobulin Replacement on Asthma Exacerbation in Adult Asthmatics with IgG Subclass Deficiency. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 526-33.
  26. de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 195-202.
  27. Ballow M. Practical aspects of immunoglobulin replacement. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119: 299-303.
  28. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedström E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1031-6.
  29. Curtin JJ, Webster AD, Farrant J, Katz D. Bronchiectasis in hypogammaglobulinemia--a computed tomography assessment. *Clin Radiol* 1991; 44: 82-4.
  30. Dukes RJ, Rosenow EC 3<sup>rd</sup>, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinaemia. *Thorax* 1978; 33: 603-7.
  31. Martínez García MA, de Rojas MD, Nauffal Manzur MD, et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med*. 2001; 95: 191-5.
  32. Feydy A, Sibilia J, De Kerviler E, et al. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency. *Br J Radiol* 1996; 69: 1108-16.
  33. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 96-104.
  34. Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, Newell JD Jr, Kirkpatrick CH. Radiologic findings of adult primary immunodeficiency disorders. Contribution of CT. *Chest* 1994; 106: 490-5.
  35. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 261-7.
  36. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 1-28.
  37. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9: 22-33.
  38. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
  39. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J Immunol* 1997; 159: 6236-41.
  40. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127: 613-7.
  41. Park JE, Beal I, Dilworth JP, Tormey V, Haddock J. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol* 2005; 54: 359-64.
  42. Gibson M, Hansell DM. Lymphocytic disorders of the chest: pathology and imaging. *Clin Radiol* 1998; 53: 469-80.
  43. Davies CW, Juniper MC, Gray W, Gleeson FV, Chapel HM, Davies RJ. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000;55: 88-90.
  44. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.
  45. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: S225-33.
  46. Tuncel E. Klinik radyoloji. Ankara: Nobel Tıp Güneş Yayınları; 2008.p. 278-9.
  47. Boloursaz MR, Khalilzadeh S, Nezhad PR, et al. Chest CT Manifestations in Children with COVID: A 10-Year Report. *Tanaffos* 2012; 11: 56-9.
  48. Webb WR, Higgins CB. Thoracic Imaging: Pulmonary

- and Cardiovascular Radiology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.p.321–2.
49. Miller WT Jr, Panosian JS. Causes and imaging patterns of tree-in-bud opacities. Chest 2013; 144: 1883–92.
50. Watts WJ, Watts MB, Dai W, Cassidy JT, Grum CM, Weg JG. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 699–703.