

تأثیر ایمونوگلوبولین وریدی در کاهش بروز پنومونی در بیماران مبتلا به بیماری نقص ایمنی متغیر شایع

دکتر زهرا پورپاک، دکتر اصغر آقامحمدی، دکتر ابوالحسن فرهودی، دکتر محمد فرگزلو، دکتر مصطفی معین، دکتر مسعود موحدی، دکتر زهرا چاوش‌زاده، دکتر لیلا جدید، دکتر نیما رضایی
بخش ایمونولوژی و آلرژی مرکز طبی کودکان - مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

چکیده

مقدمه: بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) (common variable immunodeficiency) یکی از بیماری‌های نقص ایمنی اولیه می‌باشد که با هایپوگاماگلوبولینمی و عفونت‌های مکرر ظاهر پیدا می‌کند. دستگاه تنفس یکی از شایع‌ترین ارگان‌های درگیر در بیماران مبتلا به CVID می‌باشد و پنومونی از شایع‌ترین تظاهرات گرفتاری در دستگاه تنفس تحتانی است. استفاده از فرآورده‌های ایمونوگلوبولین در مبتلایان به CVID یک روش درمانی مناسب و انتخابی می‌باشد که در طی دو دهه اخیر باعث کاهش عفونت‌ها در بیماران مبتلا به CVID شده است. هدف از این مطالعه تعیین اثر ایمونوگلوبولین وریدی در کاهش دفعات بروز پنومونی در این بیماران می‌باشد.

مواد و روشها: بدین منظور ۲۶ بیمار مبتلا به CVID که در بخش ایمونولوژی و آلرژی مرکز طبی کودکان تشخیص داده شده و حداقل ۹ ماه تحت نظر و درمان با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) بودند، وارد مطالعه شدند که اطلاعات موردنیاز جهت ثبت تعداد دفعات بروز پنومونی و دفعات بستری در بیمارستان قبل و پس از دریافت IVIg از پرونده بیماران استخراج گردیده است.

یافته‌ها: از میان ۲۶ بیمار مبتلا به CVID، ۱۶ بیمار مذکر و ۱۰ بیمار مؤنث بوده‌اند. میانگین سنی آنها $۱۳/۴ \pm ۵/۱$ سال (محدوده: ۴/۵ تا ۲۶/۵ سال) و میانگین مدت زمان پیگیری $۷۲/۲ \pm ۵۱/۸$ ماه (محدوده: ۵ تا ۱۸۹ ماه) بوده است. از ۲۶ بیمار مبتلا به CVID در طی این مطالعه ۸۰/۵٪ آنها قبل از دریافت IVIg مبتلا به پنومونی شده‌اند که پس از درمان با IVIg به ۳۴/۶٪ تقلیل یافته است ($P\text{-value} = ۰/۰۰۱۷$). دفعات ابتلا به پنومونی به ازاء هر بیمار در یک‌سال از ۳/۳ قبل از درمان به ۰/۶ پس از دریافت IVIg کاهش یافته است ($P\text{-value} < ۰/۰۰۰۵$). همچنین ۸۸/۵٪ بیماران قبل از دریافت IVIg سابقه بستری در بیمارستان به علت عفونت داشته‌اند که پس از درمان با IVIg به ۴/۶٪ تقلیل یافته است ($P\text{-value} = ۰/۰۰۲۵$). دفعات بستری بیمار به ازاء هر بیمار در یک‌سال از ۳/۴ قبل از درمان به ۰/۷ پس از دریافت IVIg کاهش یافت ($P\text{-value} < ۰/۰۰۰۵$).

نتیجه گیری و توصیه‌ها: تشخیص زودرس بیماری CVID و درمان منظم بیماران مبتلا با IVIg می‌تواند نقش مؤثری در کاهش ابتلای به پنومونی و دفعات بستری ناشی از عفونت‌ها و عوارض آنها داشته باشد. این بیماران باید تحت پیگیری‌های منظم و دقیق قرار گیرند تا با مصرف مرتب و کامل IVIg امید به زندگی با کیفیت مطلوب را در این بیماران افزایش دهد.

مقدمه

بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) یکی از بیماری‌های نقص ایمنی اولیه است که تشخیص بیماری بر اساس کاهش در IgM، IgA، IgG و یا کاهش در دو رده از سه رده ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد. میزان شیوع این بیماری بین ۱/۱۰۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰۰ تخمین زده شده است (۱،۲،۳،۴).

بیماران مبتلا به CVID، تعداد سلول‌های B در گردش خونشان طبیعی است اما دچار اشکال در تکامل این سلول‌ها می‌باشند؛ به طوری که در تولید و ایجاد ایمونوگلوبولین‌ها دچار اختلال هستند، همچنین شواهد محکمی در مورد غیرطبیعی بودن سلول‌های T در CVID مطرح شده است (۲،۵،۶).

CVID در هر سنی از دوران کودکی تا هنگام بزرگسالی، می‌تواند بروز کند؛ هر چند در دوران کودکی و اوایل جوانی بیشتر دیده می‌شود. دو محدوده سنی در مورد این بیماری وجود دارد: یکی در سن ۱۰-۶ سالگی و دیگری در سن ۳۰-۲۶ سالگی (۷،۸).

بروز عفونت‌های مکرر از جمله علائم عمده بالینی مبتلایان می‌باشد که در ارگان‌های مختلف تظاهر پیدا می‌کند. عفونت‌های دستگاه تنفسی به خصوص پنومونی از شایع‌ترین عفونت‌ها در بیماران نقص ایمنی هومورال می‌باشد. از جرم‌های شایع در این بیماران می‌توان به جرم‌های کپسول‌دار مثل استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلونزا اشاره نمود (۹،۱۰).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ۷۸٪ از بیماران CVID حداقل یک حمله پنومونی، قبل از تشخیص داشته‌اند. تشخیص و درمان زودهنگام، مسأله مهمی در کاهش شیوع بیماری‌های مزمن ریوی در کل بیماران هاپیوگاماگلوبولینمی است (۹).

استفاده از فرآورده‌های ایمونوگلوبولینی در مبتلایان به نقص ایمنی اولیه آنتی‌بادی یک روش درمانی مؤثر و انتخابی

می‌باشد. از سال ۱۹۸۰، تزریق ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg)، سلامت عمومی در بین این بیماران را افزایش و میزان عفونت‌های دستگاه تنفسی را کاهش داده است. در بعضی از مطالعات پس از شروع درمان با IVIg میانگین دفعات ابتلاء به پنومونی در سال به ازای هر بیمار در بیماران مبتلا به CVID، ۰/۱۸ بوده است (۱۱،۱۲).

بیماران با تشخیص CVID که دچار پنومونی هستند به درمان IVIg با دوز مناسب پاسخ مناسبی می‌دهند بیشتر بیماران CVID با دوز مناسب درمانی ۳۰۰-۴۰۰ mg/kg هر ۳-۴ هفته یکبار تحت درمان قرار می‌گیرند (۲،۱۳). هدف از این مطالعه تعیین اثر ایمونوگلوبولین وریدی در کاهش بروز پنومونی و میزان بستری شدن ناشی از عفونت‌ها در این بیماران بوده است.

مواد و روش‌ها

طبق مطالعات صورت گرفته بر روی بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه در ایران تا نیمه دوم سال ۱۳۸۱، تعداد ۹۸ مورد بیمار مبتلا به CVID در بانک اطلاعاتی بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه ایران ثبت گردیده بودند (۱۴) که تشخیص ۶۴ مورد از آنها در مرکز طبی کودکان بوده است. تشخیص بیماران بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (کاهش هر سه کلاس ایمونوگلوبولین‌ها پس از ۲ سالگی و ابتلا به عفونت‌های مکرر) بوده است (۱). از این تعداد، بیمارانی وارد مطالعه شدند که تحت پیگیری منظم درمان با تزریقات منظم IVIg (Sandoglobulin و Nordimmun) بوده‌اند و بیمارانی که دارای تزریقات نامنظم و یا تعداد دفعات کم تزریقات IVIg بودند و یا پیگیری دقیقی نداشتند از مطالعه حذف شدند و بدین نحو ۲۶ بیمار مبتلا به CVID که حداقل ۹ ماه در این مرکز تحت نظر بوده‌اند در این مطالعه تحت بررسی قرار گرفتند.

جدول ۱- خصوصیات توصیفی بیماران مبتلا به بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (تعداد = ۲۶)

محدوده	انحراف معیار ± میانگین	خصوصیات
۴/۶ - ۲۶/۵	۱۳/۳ ± ۵/۲	سن (سال)
۱ - ۱۳۸	۲۹/۲ ± ۳۵/۳	زمان شروع بیماری (ماه)
۱۵ - ۱۹۲	۹۸/۱ ± ۵۶/۱	زمان تشخیص بیماری (ماه)
۱ - ۱۸۹	۶۸/۹ ± ۴۶/۳	تأخیر تشخیصی (ماه)
۵ - ۱۸۹	۷۲/۲ ± ۵۱/۸	مدت زمان تحت درمان (ماه)
۰ - ۵۶۰	۲۰۶/۳ ± ۱۶۳/۸	سطح IgG قبل از درمان (mg/dl)

داشته‌اند که پس از درمان با IVIg به ۴۶٪ تقلیل یافته است ($P\text{-value} = ۰/۰۰۲۵$)، که با توجه به $P\text{-value} < ۰/۰۵$ و آزمون fisher's exact test ارتباط معنی‌داری بین میزان دفعات بستری در بیمارستان قبل از شروع درمان با IVIg و پس از آن وجود دارد. میانگین دفعات بستری قبل از درمان ۳/۴ مرتبه در سال در هر بیمار بوده است که به مقدار ۰/۷ در سال در هر بیمار پس از درمان کاهش یافته است ($P\text{-value} < ۰/۰۰۰۵$).

فراوانی نسبی ابتلاء بیماران به پنومونی قبل از دریافت IVIg به‌طور کل ۸۰/۵٪ بوده است که پس از درمان با IVIg به ۳۴/۶٪ تقلیل یافته است ($P\text{-value} : ۰/۰۰۰۵$) که نشان‌دهنده ارتباط معنی‌داری بین میزان بروز پنومونی قبل از شروع درمان با IVIg و بعد از آن وجود می‌باشد. ضمناً میانگین دفعات ابتلاء به پنومونی قبل از دریافت IVIg ۳/۳ مرتبه در سال در هر بیمار بوده است که به مقدار ۰/۶ در سال در هر بیمار پس از درمان با IVIg رسیده است ($P < ۰/۰۰۰۵$).

با توجه به $P\text{-value} > ۰/۰۵$ و آزمون T-test ارتباط معنی‌داری بین دفعات بروز پنومونی با دوز مصرفی IVIg و بین دفعات بروز پنومونی با تأخیر در تشخیص به دست نیامده است. از ۲۶ بیمار مبتلا به CVID قبل از دریافت IVIg (۸۰/۵٪) ۲۱ نفر حداقل یک‌بار ابتلای به پنومونی را تجربه کرده‌اند که از این تعداد ۸ نفر بیش از ۶ بار، ۲ نفر ۳ بار، ۵ نفر ۲ بار، ۶ نفر ۱ بار حمله‌ای از پنومونی را قبل از

روش انجام کار به این نحو بود که اطلاعات مورد نیاز من جمله مشخصات بیمار شامل تاریخ تولد، تاریخ شروع علائم بیماری، تاریخ تشخیص بیماری، مدت پیگیری، سطوح ایمونوگلوبولین‌ها قبل از شروع درمان با IVIg و آزمایشات CD3، CD19، CD4، CD8 (Absolute count) قبل از شروع درمان با IVIg و تعداد حملات پنومونی و تعداد دفعات بستری بیمار در بیمارستان قبل و پس از درمان با IVIg از پرونده بیماران استخراج و در پرسشنامه ثبت گردید. در طی درمان، برای تمام بیماران سطوح ایمونوگلوبولین‌ها اندازه‌گیری شد و در پرونده‌های موجود درج گردیده است. تشخیص پنومونی بر اساس شرح حال و معاینه بالینی توسط اساتید بخش ایمونولوژی مرکز طبی کودکان و رادیوگرافی ریه‌ها بوده است. همچنین تأیید موارد نیاز به بستری بر اساس معاینه بیمار در بخش ایمونولوژی و تأیید اساتید این بخش صورت گرفته است.

نوع مطالعه به کار رفته از نوع پیش‌تجربی (Pre-experimental) از دسته مطالعات مداخله‌ای بوده است و آنالیز داده‌ها با نرم افزار SPSS (ویرایش دهم) صورت گرفته است و جهت تعیین ارتباط معنی‌دار بین متغیرها از آزمون‌های Fisher's exact test و Paired t-test استفاده شده است.

یافته‌ها

از ۲۶ بیمار مبتلا به CVID، ۱۶ بیمار (۶۱/۵٪) مذکر و ۱۰ بیمار (۳۸/۵٪) مؤنث بوده‌اند. میانگین سنی بیماران $۱۳/۳ \pm ۵/۲$ سال و میانگین مدت زمان در تأخیر تشخیص براساس فاصله سن شروع علائم و سن تشخیص بیماری، $۶۸/۹ \pm ۴۶/۳$ ماه بوده است (جدول ۱).

تمامی بیماران درمان $۳۰۰ - ۴۰۰$ mg/kg IVIg هر ۳-۴ هفته یکبار دریافت کرده‌اند و به مدت $۷۲/۲ \pm ۵۱/۸$ ماه تحت پیگیری قرار گرفتند. از مجموع بیماران بررسی شده ۸۸/۵٪ آنها سابقه بستری بیمارستانی قبل از دریافت IVIg

درمان داشته‌اند که پس از درمان با ایمونوگلوبولین از این ۲۶ بیمار فقط در ۹ نفر حداقل یک حمله از پنومونی مشاهده گردید.

بحث

بیماری نقص ایمنی اولیه به واسطه اختلالی که در سیستم ایمنی ایجاد شده است پدید می‌آید که با عفونت‌های مکرر باکتریایی تظاهر می‌یابد و در این میان بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نقص ایمنی اولیه‌ای است که بیشتر مبتلایان، با عفونت‌های مکرر دستگاه تنفس مراجعه می‌نمایند و از آنجایی که بیماران مبتلا مستعد عفونت‌های باکتریایی به‌خصوص در دستگاه تنفس تحتانی می‌باشند، اغلب دچار تخریب در دستگاه تنفسی می‌شوند (۱۵).

بیشتر پزشکان به نقش ایمونوگلوبولین‌ها در کاهش مرگ و میر ناشی از این عفونت‌ها در بیماران مبتلا به نقص ایمنی آشنا هستند و بر این باور هستند که تزریقات منظم ایمونوگلوبولین‌ها محافظتی در برابر عفونت‌های مزمن ریوی می‌باشد که اگر این تزریقات همراه با استفاده از آنتی بیوتیک‌ها باشد نتیجه بهتری حاصل می‌گردد (۲).

در میان عفونت‌های دستگاه تنفسی پنومونی از شایع‌ترین تظاهرات می‌باشد. در مطالعه‌ای که در ایران بر روی ۱۲۵ بیمار مبتلا به نقص اولیه آنتی‌بادی صورت گرفته است این نتیجه را نشان داد که تقریباً ۸۹/۶٪ بیماران درگیر عفونت‌های تنفسی بوده‌اند که از این میان پنومونی با میزان ۷۲/۸٪ شایع‌ترین عارضه بوده است (۱۶). همچنین مطالعه اخیر که بر روی ۶۴ بیمار مبتلا به CVID در ایران انجام گرفت، نشان داد که ۸۲/۵٪ بیماران قبل از تشخیص، دچار درگیری ریوی به صورت پنومونی شده بودند (۱۷).

در مطالعه دیگری که بر روی ۱۹ بیمار مبتلا به CVID توسط Martinez و همکاران صورت گرفته است نشان داده شد که ۸۴٪ از بیماران حداقل یک حمله پنومونی را قبل از تشخیص تجربه نموده‌اند (۱۸).

در طی این مطالعه که بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به CVID در مرکز طبی کودکان صورت گرفته، کاهش بارز در میزان بروز پنومونی و همچنین دفعات بستری در بیمارستان پس از درمان با IVIg مشاهده گردید. فراوانی نسبی ابتلای بیماران به پنومونی قبل از دریافت IVIg، از ۸۰/۵٪ به ۳۴/۶٪ کاهش یافت و فراوانی نسبی دفعات بستری بیماران در بیمارستان نیز از قبل به پس از دریافت IVIg از ۸۸/۵٪ به ۴۶٪ تقلیل یافته است که این نتایج مطابق با سایر مطالعات صورت گرفته می‌باشد. چنانچه در مطالعه Skull and Kemp بر روی یک گروه ۱۸ نفره از اطفال مبتلا به هایپوگاماگلوبولینمی که سن متوسط آنها ۱۱/۸ سال بوده است (۳ کودک با تشخیص

CVID و بقیه با تشخیص آگاماگلوبولینمی وابسته به جنس، هایپر IgM با زیر گروه‌های کمبود IgG)، میزان بروز عفونت‌های ریوی بیمارانی که تحت درمان با IVIg قرار گرفته بودند با سایر گروه‌های اطفال در جمعیت عادی برابر بوده است و در واقع IVIg باعث کاهش پنومونی گردید (۱۹). همچنین در سال ۱۹۹۹، مطالعه‌ای آینده‌نگر بر روی ۲۲ بیمار مبتلا به هایپوگاماگلوبولینمی (۱۸ نفر با تشخیص CVID و ۴ نفر با تشخیص آگاماگلوبولینمی وابسته به جنس) با محدوده سنی ۷ تا ۶۹ سال که به مدت ۳ سال مورد ارزیابی قرار گرفته بودند، صورت گرفت که این بیماران به‌طور متوسط ۱۰/۵ سال تحت درمان با IVIg بوده‌اند. قبل از درمان با IVIg، ۱۷ بیمار به پنومونی مبتلا شده بودند که در طی پیگیری ۳ ساله که تحت درمان با IVIg بوده‌اند عوارض ریوی در ۸ بیمار دیده شد. در واقع تشخیص زودهنگام هایپوگاماگلوبولینمی اولیه مهم است زیرا درمان با IVIg با دوز مناسب به‌تنهایی یا با همراهی آنتی‌بیوتیک‌تراپی درازمدت ممکن است از گسترش ضایعات ریوی جلوگیری نماید و امید به زندگی با کیفیت مطلوب را در این بیماران افزایش دهد (۱۱).

همچنین در مطالعه جامع خانم Cunningham که تأثیر ایمونوگلوبولین وریدی را در کاهش بروز پنومونی در بیماران مبتلا به CVID نشان می‌دهد، ۵۰ بیمار مبتلا به CVID که به مدت $7/3 \pm 6/1$ سال تحت درمان بوده‌اند وارد مطالعه شدند که ۲۰ نفر از آنها مذکر و ۳۰ نفر مابقی مؤنث بوده‌اند.

پنومونی و دفعات بستری ناشی از آن دارد که این امر مستلزم پیگیری منظم و دقیق بیماران و مصرف مرتب و کامل IVIg می‌باشد. همچنین آموزش به بیماران جهت مصرف صحیح داروها و تهیه مقدار لازم داروی IVIg و مراجعات منظم می‌تواند کمک مؤثری در این ارتباط باشد و امید به زندگی با کیفیت مطلوب را در این بیماران افزایش دهد و این مطلب می‌تواند قابل توجه کلیه پزشکانی که این بیماران را پیگیری می‌نمایند باشد. پیشنهاد می‌شود که دست‌اندرکاران و مسئولین امور بهداشت و درمان کشور ترتیبی اتخاذ نمایند تا IVIg با شرایط ساده‌تری در اختیار بیماران قرارگیرد و در صورت امکان این گروه از بیماری‌ها جزء بیماری‌های خاص قرار بگیرند.

میزان کاهش بروز پنومونی از ۸۴٪ قبل از دریافت IVIg به ۲۲٪ پس از درمان با IVIg رسیده است (۲۰). به نظر می‌رسد که علت اختلاف بین کاهش بروز پنومونی پس از درمان در مطالعه مذکور و مطالعه صورت گرفته در مرکز طبی کودکان می‌تواند ناشی از مشکلات اقتصادی خانواده‌های مبتلایان به CVID و عدم آموزش صحیح در مصرف کامل آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده باشد. چنانچه در پاره‌ای از موارد با توجه به فقر مالی تهیه دوز کامل دارو برای بیماران مقدور نیست.

نتیجه‌گیری و پیشنهادات

تشخیص زودرس بیماری CVID و درمان منظم بیماران با ایمونوگلوبولین وریدی نقش مؤثری در کاهش ابتلای به

منابع

1. WHO Scientific Committee: Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol. 118 Suppl 1:1-28, 1999.
2. Webster AB. Common variable immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 21(1): 1-22, 2001.
3. Renzo MD, Zhou Z, George I, Becker K, Cunningham-Rundles C. Enhanced apoptosis of T-cells in CVID: Role of defective CD28 co-stimulation. Clin Exp Immunology, 120: 503-512, 2000.
4. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Robertson D. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in

Australia. J Allergy Clin Immunol. 100(3): 415-23, 1997.

5. Kanegane H, Tsukada S, Iwata T, Futani T, Nomura K, Yamamoto J, et al. Detection of Bruton's tyrosin kinase mutation in hypogammaglobulinaemic male registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. Clin Exp Immunol. 120: 512-517, 2000.
6. Bousavros A, Walker WA. Gastroenterologic and liver disorders. In: Immunodeficiency disorders. 4th Edition. W. B Saunders company. PP: 726-727, 1996.
7. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Allergy. 31: 536-542, 2001.
8. Scoh H, Sicherer MD, Jerry A, Winkelstein MD. Primary immunodeficiency

diseases in adult. JAMA. 279(1): 58-61, 1998.

9. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunologic features of 248 patients. Clin Immunol. 92: 34-48, 1999.

10. Harry W, Shroeder DR. Primary antibody deficiency. In: Clinical Immunology: Principles and PRACTICE. Rich Vol. 1. PP: 34/11-34/22, 2001.

11. Swinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greeng M, Conly ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol. 88: 96-104, 1991.

12. Berger M. Goals of therapy in antibody deficiency disorders in Australia. J Allergy Clin Immunol. 104(5): 911-13, 1999.

13. Walker J, Qconnell M, Pluss J, Fcep DO. Usual interstitial pneumonitis in a patient with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 99(6): 847-51, 1997.

14. Aghamohammadi A, Moin M, Farhodi A, Pourpak Z, Rezaei N, Abolmaali K, et al. Primary immunodeficiency in Iran: first report of the national registry of PID in children and adults. J Clin Immunol. 22(6): 375-380, 2002.

15. Kainulainen L, Nikolskelainen J, Vuorinen T, Tevola K, Lippo K, Ruuskanen

O. Viruses and bacteria in bronchial samples from patients with primary hypogammaglobulinemia. Am J Respi Crit Care Med. 159(4): 1199-204, 1999.

16. Aghamohammadi A, Moin M, Farhodi A, Pourpak Z, Movahedi M, Rezaei N, et al. The clinical spectrum of respiratory disease in patients with primary antibody deficiencies. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. 1(3): 135-140, 2000.

17. Aghamohammadi A, Farhodi A, Moin M, Pourpak Z, Rezaei N, Abolmaali K, et al. A Single-Center 20- Year Survey of Infectious Complication in 64 Patients with Common Variable Immunodeficiency. Medical Journal of Islamic Republic of Iran. 16(3): 123-128, 2002.

18. Martinez G, Rogas HF, Manzuri N, et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. Respir Med. 95: 191-5, 2001.

19. Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinemia with intravenous immunoglobulin. Arch Dis Child. 74: 527-30, 1996.

20. Busse P, Razvi S, Cunningham-Rundles CH. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 104: 1001-1004, 2002.