

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBÜLİN TEDAVİSİNİN KAS FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Sara Şebnem KILIÇ*, Bedrettin AKOVA**, Gökhan ÖZHAN**

ÖZET

Bu araştırmanın amacı, antikör eksikliği ile giden primer immün yetmezlikli (PİY) pediatrik hastaların kas fonksiyonları üzerine intravenöz immünooglobülin tedavisinin akut etkisini incelemektir. Çalışmaya ortalama yaşları 15.5 ± 4.6 arasında değişen yedisi erkek ve beşi kız olmak üzere toplam 12 PİY hastası dahil edildi. Hastaların kas fonksiyonlarının değerlendirilmesinde; 15 m yürüme, otur-kalk, izokinetik kas kuvveti, dinamometre ile el kavrama gücü ve sırt ekstansör kuvvet testleri kullanıldı. Ölçümler intravenöz immünooglobülin (İVIG) uygulamasından önce ve 24 saat sonra olmak üzere iki kez gerçekleştirildi. Bu uygulama sonrasında otur-kalk test zamanı kısaldı, bel kuvveti değerleri anlamlı olarak arttı ($p<0.01$). İzokinetik test sonuçları incelendiğinde, tedavi sonrasında $180^\circ/s$ 'lik açısal hızda diz fleksörleri için zirve tork, toplam iş, ortalama güç ve dayanıklılık kapasitesi değerlerinin anlamlı oranda arttığı saptandı ($p<0.05$ - $p<0.01$). Diz ekstansörlerinin 60 ve $180^\circ/s$ 'lik açısal hızlarda ortalama güç değerleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı ($p<0.05$). Bu çalışmanın bulguları ışığında primer immün yetmezliği bulunan pediatrik hastalarda İVIG tedavisinin bazı kas fonksiyonlarını akut dönemde olumlu etkileyebileceği söylenebilir.

Anahtar sözcükler: İmmün yetmezlik, izokinetik, fonksiyonel aktivite

SUMMARY

THE EFFECT OF IVIG TREATMENT ON MUSCULAR FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ANTIBODY-DEFICIENCY DISORDERS

The purpose of the study was to evaluate the effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment on various muscular functions in patients

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Bursa

with hypogammaglobulinemia. The subjects comprised 12 outpatients diagnosed as such (seven boys, five girls of mean age 15.5 ± 4.6 yr). Patients performed 15-m timed walk, "Get up and sit down", hand grip and back strength and concentric isokinetic dynamometer tests to evaluate muscular function. Measurements were done before and 24 hours following the IVIG perfusion treatment. Peak torque, total work, average power, and endurance ratio of the dominant knee flexors and extensors were recorded at two angular speeds via isokinetic dynamometer software. "Get up and sit down" test time scores and back strength results improved significantly following the IVIG treatment ($p < 0.01$). Isokinetic test results revealed significantly higher peak torque, total work, average power, and endurance ratio values for the knee flexors at the angular velocity of $180^\circ/s$ following treatment ($p < 0.05$ - $p < 0.01$). Post-treatment average power scores of the knee extensors at the angular velocities of 60 and $180^\circ/s$ were significantly higher when compared with pre-treatment ($p < 0.05$). The results of this study indicate that IVIG treatment may have positive effects on some aspects of muscular function in patients with antibody-deficiency disorders.

Key words: Immune deficiency, isokinetic, functional activity

GİRİŞ

Primer immün yetmezlikli (PİY) hastaların tedavisinde intravenöz immünoglobülin (İVIG) uygulaması temel bir tedavi yöntemidir (14). İVIG preparasyonları baskın olarak monomerik IgG içerir. İVIG; PİY'de ek tedavi olarak kullanılmasının yanı sıra, temel olarak enflamatuvar miyopati tedavisi için de kullanılmaktadır (12). Pek çok çalışmada enflamatuvar miyopatilerde İVIG'nin, kas gücü ve dayanıklılığının artırılmasında çok etkili olduğu saptanmıştır (4-7,10).

PİY hastalarında B hücre farklılaşmasında temel fenotipik bozukluk vardır. Bu durum immünoglobülinlerin düzensiz salgılanmasına yol açar. Ancak hastaların çoğunda büyük oranda T hücre anomalileri, azalmış lenfosit üretimi ve IL-2, IL-4 ve IL-5'lerin azalmış üretimi veya ifadesi de var iken; düşük veya artmış interferon γ üretimi rapor edilmiştir (11,13). Aukrust ve ark. (2) primer hipogammaglobulinemili hastalarda serum sitokin seviyeleri üzerinde çalışmışlar; IL-4 ve IL-6 serum düzeylerindeki artışın PİY hastalarındaki kronik immün aktivasyon ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Hipogammaglobülinemik hastalarda bazı tamamlayıcı parçaların artmış üretimi düşük kompleman aktivasyonuna neden olarak bazı hastalarda aşırı kronik antijen yüklenmesine sebep olabilir (16).

PİY hastaları İVIG tedavisi sonrası fiziksel aktivitelerinin daha olumlu yönde geliştiğini belirtmektedirler. Ancak, miyopatisi olmayan PİY hastalarında bu ifadelerin geçerliliğini destekleyecek, İVIG tedavisinin fiziksel aktivite ve kas fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir literatür bilgisine rastlanılmadı. Bu bilgiler ışığında, PİY hastalarında İVIG tedavisi sonrası kas fonksiyonlarının akut olarak nasıl etkilendiğinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bölümü'nün takibinde olan 12 PİY hastası dahil edildi. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırma kriterlerine (17) uygun olarak herhangi bir kas-iskelet hastalığı olmayan PİY hastalarından seçildi. Çalışmaya dahil olan hastalardan, akraba olmayan 10 hastada yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), diğer ikisinde ise sırası ile X'e bağlı agammaglobulinemi ve BLNK gen eksikliği saptandı. Tüm hastalara tanı sonrası rutin İVIG tedavisine başlandı (400 mg/kg, her üç haftada bir). Hastalar nöromusküler hastalık ve enfeksiyon varlığı açısından değerlendirildi.

Değerlendirmeye alınmama kriterleri olarak, kan C-reaktif protein derişiminin >0.6 mg/dl olması, akut solunumsal hastalık ve diare varlığı kabul edildi. Hastaların tümünde eritrosit sedimentasyon hızı ve kreatin kinaz değerleri normal düzeylerde idi. Hastaların hiçbirinde antinükleer antikoları da içeren otoantikolar ve Jo-1 saptanmadı. Tüm hastalarda alt ekstremitelerde kas US değerlendirilmesi yapıldı ve kas ekojeniteleri normal olarak gözlemlendi. Deneklere öncesinde çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek gönüllü katılımlarını içeren etik kurul tarafından onaylanmış "aydınlatılmış gönüllü onam formu" imzalatıldı.

Değerlendirme araçları: Tüm testler aynı günde, İVIG tedavisinin hemen öncesinde ve 24 saat sonra aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Hastalara yapılacak testler ve uygulanacak prosedürler hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Hastalar değerlendirmeler öncesi 30W yükte 5 dk süreyle bisiklet ergometresinde (Monark 814E, İsveç) ısınma yaptılar.

Fonksiyonel testler:

1. *15 m yürüme testi:* Düz bir zemin üzerinde 15 m ölçülerek, başlangıç ve bitiş noktaları bantlanarak işaretlendi. Başlangıç noktasında bekleyen hastadan araştırmacının "Başla" komutuyla bitiş çizgisine doğru olabildiğince hızlı şekilde yürümesi istendi. Bitiş çizgisine ulaşma zamanı bir kronometre (Casio HS-80TW-1DF, Japonya) yardımı ile kaydedildi ve iki deneme sonucunda elde edilen en iyi zaman değerlendirmeye alındı.

2. *Otur-kalk testi:* Hastalardan kolluklu bir sandalyede, mümkün olan en hızlı şekilde on kez oturup kalkmaları istendi. Her hasta iki deneme gerçekleştirdi ve en iyi zamanı kayda alındı.
3. *El kavrama gücü ve sırt ekstansör kuvveti:* Kavrama gücü bir el kavrama dinamometresi (Takei Kiki Kogyo, Japonya) kullanılarak dominant elde ölçüldü ve art arda gerçekleştirilen denemelerin ortalaması alındı. Sırt ekstansör kuvvet ölçümleri de dinamometre (Takei Kiki Kogyo, Japonya) yardımıyla ölçüldü ve iki maksimal kasılma sonucunda elde edilen en yüksek değer kaydedildi.
4. *İzokinetik test:* Dominant diz fleksör ve ekstansörlerinin zirve tork, toplam iş, ortalama güç ve dayanıklılık dereceleri bilgisayar kontrollü izokinetik dinamometre cihazının (Cybex 6000, USA) yazılımı ile kaydedildi. Hastalarda 60°/s'lik (dört tekrar) ve 180°/s'lik (12 tekrar) açısal hızlarda maksimal konsantrik test yapıldı. Hastalar sırtları 90° dik ve kolları test süresince göğüste bağlı olacak şekilde otururlarken; uyluk, pelvis ve vücutları bantlarla koltuğa sabitlendi. İzokinetik dinamometrenin ayarlanabilir kuvvet kolu bacağa, lateral malleola yakın olacak şekilde ayak desteği ile bağlandı. Dinamometre kuvvet kolunun rotasyon aksı yatay düzlemde lateral femoral kondile göre yerleştirildi. Kuvvet kolları ağırlıklarının etkisini ortadan kaldırmak için testlerden önce yerçekimi düzeltme ayarı cihazın yazılımı yardımıyla yapıldı.

Biyokimyasal analiz: IgG serum düzeyleri İVIG tedavisinden önce ve sonrasında kemilüminometrik yöntemle üreticinin (Dade Behring, Almanya) protokolleriyle uyumlu olacak şekilde ölçüldü. Hastaların dışkı örnekleri dermatomiyozit benzeri hastalık tablolarını dışlamak için ECHO virüse yönelik olarak tarandı ve bulguya rastlanmadı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel değerlendirme SPSS (v9.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası sonuçları karşılaştırmak için 'Wilcoxon Signed Rank' testinden yararlanıldı. Parametrelerdeki değişikliklerin klinik olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için istatistiksel etki büyüklükleri hesaplandı. Etki büyüklüğü 0.20-0.49 arası ise düşük, 0.50-0.79 ise orta derece ve 0.80'den büyük ise yüksek olarak değerlendirildi. Farklı günler arasındaki tekrarlanabilirlik, güvenilirlik testi ile analiz edildi. Bu kriterler kullanılarak hesaplanan değişkenler yüksek derecede tekrarlanabilir çıktı (sınıf içi korrelasyon katsayısı değerleri $r=0.66$ ile $r=0.98$ arasında değişiklik gösterdi). Tüm testler için anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

PİY olan hastaların yaş ortalaması 15.5 ± 4.6 olup, deneklerin beşi kız ve yedisi erkekti. Hastaların ortalama boyları 157.2 ± 18.0 cm, ortalama ağırlıkları 45.8 ± 13.3 kg idi. İVIG infüzyonu öncesi ortalama IgG serum seviyesi 917 ± 340 mg/dl iken, İVIG tedavisi sonrası 1558 ± 313 mg/dl'ye yükseldi ($p < 0.01$). İVIG tedavisine olumlu yanıt alınan 12 hasta için ortalama hastalık izlem ve tedavi süresi 72 ± 45 ay oldu.

Tablo 1'de fonksiyonel testlerin sonuçları verilmektedir. Tedavi sonrası otur-kalk testi süreleri anlamlı düzeyde kısalmışken, bel kuvvet değerleri arttı ($p < 0.01$). Özellikle otur-kalk testi için etki büyüklüğü yüksek bulundu. Yürüyüş ve el kavrama gücü test sonuçlarında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmedi.

Tablo 1. Fonksiyonel testlerin sonuçları (Ortalama \pm SD; etki büyüklüğü, EB)

Test/Tedavi	Öncesi (n=12)	Sonrası (n=12)	EB
15m yürüyüş zamanı (s)	6.6 ± 0.5	6.5 ± 0.5	0.23
Otur-kalk testi süresi (s)	16.8 ± 4.3	$14.8 \pm 3.1^{**}$	0.52
El kavrama kuvveti (kg)	25.0 ± 10.0	26.0 ± 11.0	0.05
Bel kuvveti (kg)	71.0 ± 36.0	$76.0 \pm 38.0^{**}$	0.20

** : $p < 0.01$ tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında

Dominant diz fleksörlerinin izokinetik kuvvet sonuçları Tablo-2'de gösterildi. Testlerde $60^\circ/s$ 'lik açısal hızda zirve tork, toplam iş ve ortalama güç değerlerinde tedavi sonrası artış gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diz fleksörlerinde $180^\circ/s$ 'lik açısal hızda zirve tork, toplam iş, ortalama güç ve dayanıklılık değerleri tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05-0.01$). Diz fleksörleri için etki büyüklükleri artış sırasına göre zirve tork, toplam güç, ortalama güç ve dayanıklılık oranı şeklinde sıralandı.

Dominant diz ekstansörlerinin izokinetik test sonuçları ise Tablo-3'te sunulmaktadır. Diz ekstansör ortalama güç değerleri tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında her iki açısal hız için de istatistiksel olarak anlamlı oranda arttı ($p < 0.05$). Ancak, dominant diz ekstansörlerinin zirve tork, toplam iş ve dayanıklılık oranı değerlerindeki değişimler istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ortalama güç dışında etki büyüklüğü değerleri tüm değişkenlerde düşük seviyede idi.

Tablo 2. Dominant diz fleksörlerinin izokinetik kas testi sonuçları (Ort. ± SD)

Test/Tedavi	Öncesi	Sonrası	EB
Zirve tork (Nm)	58.0 ± 26.0	66.0 ± 33.0	0.24
60°/s Toplam iş (J)	56.0 ± 24.0	60.0 ± 28.0	0.17
Ortalama güç (W)	39.0 ± 18.0	44.0 ± 23.0	0.26
Zirve tork (Nm)	38.0 ± 20.0	49.0 ± 26.0**	0.46
180°/s Toplam iş (J)	30.0 ± 19.0	45.0 ± 27.0**	0.61
Ortalama güç (W)	61.0 ± 38.0	93.0 ± 58.0**	0.62
Dayanıklılık oranı	80.0 ± 15.0	110.0 ± 15.0*	0.72

*: p<0.05 ve **: p<0.01 tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında

Tablo 3. Dominant diz ekstansörlerinin izokinetik test sonuçları (Ort. ± SD)

Test/Tedavi	Öncesi	Sonrası	EB
Zirve tork (Nm)	103.0 ± 46.0	106.0 ± 50.0	0.07
60°/s Toplam iş (J)	89.0 ± 39.0	93.0 ± 43.0	0.11
Ortalama güç (W)	62.0 ± 29.0	68.0 ± 34.0*	0.20
Zirve tork (Nm)	68.0 ± 30.0	71.0 ± 33.0	0.07
180°/s Toplam iş (J)	62.0 ± 28.0	67.0 ± 31.0	0.17
Ortalama güç (W)	121.0 ± 55.0	131.0 ± 58.0*	0.18
Dayanıklılık oranı	88.0 ± 13.0	90.0 ± 11.0	0.13

*: p<0.05 tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında; EB: etki büyüklüğü

TARTIŞMA

İVIG; beyni, omuriliği, periferel sinirleri ve kasları etkileyen birçok immünolojik hastalığın tedavisinde kullanılır. Klinik ve deneysel kanıtlar, bağışıklık sisteminin aracılık ettiği birçok durumda İVIG'in yararlanılabilir olduğunu göstermektedir. İVIG; akut ve kronik hastalıklarda, patojenik otoantikörlere veya otoagresif T hücrelerine bağlı otoimmün hastalıklarda ve sitokin bağlarındaki dengesizlikle ilgili enflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır. Sitokinler ve adezyon molekülleri lenfosit ve makrofajların intramüsküler kan damarlarından kas liflerine geçişinde rol alırlar. İVIG'in antiinflamatuvar etkileri mikrobiyel toksinleri nötrleştirme; kompleman bağımlı hasarla etkileşim; çözülebilir immün komplekslerde enflamatuvar potansiyeli

değiştirme; pro- ve anti-enflamatuvarların, sitokin ve kemokinlerin üretimini modüle etme ve adezyon moleküllerini ifade etme şeklinde özetlenmektedir (3).

Dalakas ve ark. (6) enflamatuvar miyopatisi bulunan hastalarda İVIG tedavisinin klinik yararlarını kas hücre mimarisindeki düzelmeye bağlamışlardır. Fonksiyonel testlerin sonuçlarına dayanarak kuvvet artışı olduğunu bildirmişler; izokinetik ölçüm yöntemi kullanmamışlardır. Bu çalışmada kas biyopsisi yapılmadığı ve otoantikorlar saptanmadığı için hastalarda İVIG'in kas yapısı ve fonksiyonları üzerinde akut etkilerinin nasıl gerçekleştiği tam olarak açıklanamayacaktır. Uygulanan İVIG tedavisi sonucu kas fonksiyonlarındaki gelişim; İVIG'in iskelet kaslarda kronik immün aktivasyonu baskılayabileceğini düşündürebilir.

İVIG tedavisinden sonra, fiziksel özellikler bakımından hastalar sağlık durumları ile ilgili olumlu değerlendirmelerde bulundular. Özellikle daha az fiziksel yetersizlik, yorgunluk ve alt ekstremitelerde daha iyi işlevsellikden söz ettiler. Bulgular, hastaların fiziksel özelliklerinin İVIG'den sonra daha erken ve güçlü gelişim gösterdiğini vurgulamaktadır. Ne yazık ki literatürde benzer özellikte hasta gruplarının incelendiği başka araştırma sonucuna rastlanmadığı için, bu araştırma sonuçlarıyla daha ileri yorum yapmak mümkün olmamaktadır.

Ariel ve ark. (1) ilaçların plasebo etkilerini ortaya koymak için yaptıkları çalışmada; en az iki yıldır spor yapan 15 erkek vücut geliştirme sporcusuna üst ve alt ekstremitte kuvvet testleri uygulamışlardır. Yedi haftalık egzersiz programı sonrasında üst ve alt ekstremitte egzersizlerinde kaldırılabilen maksimum yük ortalama 11 kg artmıştı. Egzersiz sonrası sporculara 10 mg Dianabol verileceği söylenerek plasebo verilmiş ve egzersizlere dört hafta devam edilmişti. Egzersiz sonrası sporcuların aynı egzersizlerde kaldırabildikleri maksimal yük ortalama 45 kg artış göstermiş ve bu durum plasebo etkisi ile açıklanmıştı. Bu çalışmada da fonksiyonel iyileşme ve izokinetik kuvvet artışında İVIG tedavisinin plasebo etkisi bulunabilir.

İVIG'in yaygın kullanımından önce hipogammaglobulinemik hastaların çoğu Echovirüs'e bağlı hastalıklara maruz kalmışlardır. Hastalık birçok organa sıçrayabilir ve dermatomiyozit benzeri tablolara yol açabilir. İVIG kullanımının artması ile bu risk de azalmaktadır (15).

Sadece fonksiyonel ölçüm teknikleri değil, izokinetik testler de günlük aktiviteler için gerekli kas fonksiyonlarını objektif olarak ölçülebilir (8,9,18). Bu çalışmada izokinetik ve fonksiyonel testler İVIG

tedavisinin kas fonksiyonlarındaki akut etkisini değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Sonuçlar; İVIG tedavisi sonrası zirve tork, toplam iş, diz fleksörlerinin ve ekstansörlerinin ortalama gücünü de kapsayan izokinetik ve fonksiyonel test sonuçlarında önemli gelişimler olduğunu ortaya koymaktadır. Bilindiği kadarıyla, İVIG tedavisi uygulandıktan sonra PİY hastalarının kas fonksiyonlarının değerlendirilmesi daha önce rapor edilmemiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları açısından; bu çalışmada bir kontrol grubu yoktu. Hipogammaglobülinemi tanısı konmuş hastalarda İVIG tedavisine tanı konulduktan hemen sonra başlanması gerekmektedir. Bu nedenle tedavi almayan bir kontrol grubu oluşturulamadı. Enflamatuvar miyopatinin kesin tanısı kas biyopsisi ile konulabilir. Hastalarda miyozit veya dermatomyozit benzeri sendromları düşündürecek klinik bulgular olmamasına rağmen, biyopsi ile tanı desteklenemedi.

Bu çalışma ile İVIG tedavisi sonrasında PİY olan hastaların bazı kas fonksiyonlarında gelişme olduğu söylenebilir. Bu bulgular İVIG'in iskelet kaslarında immünmodülatör etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Bu etkinin daha açıkça ortaya konabilmesi için daha uzun vadeli çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ariel G, Saville W: Effect of anabolic steroids on reflex components. *J Appl Physiol* **32**: 795-7, 1972.
2. Aukrust P, Müller F, Frøland SS: Elevated serum levels of interleukin-4 and interleukin-6 in patients with common variable immunodeficiency (CVI) are associated with chronic immune activation and low numbers of CD4+ lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* **70**: 217-24, 1994.
3. Bayry J, Misra N, Latry V, et al: Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfus Clin Biol* **10**: 165-9, 2003.
4. Cherin P, Herson S, Wechsler B, et al: Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* **91**: 162-8, 1991.
5. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al: Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* **46**: 467-74, 2002.
6. Dalakas MC: High-dose intravenous immunoglobulin in inflammatory myopathies: experience based on controlled clinical trials. *Neurol Sci* **24(Suppl 4)**: S256-9, 2003.

7. Eibl MM: Intravenous immunoglobulins in neurological disorders: safety issues. *Neurol Sci* **24(Suppl 4)**: S222-6, 2003.
8. Keating JL, Matyas TA: The influence of subject and test design on dynamometric measurements of extremity muscles. *Phys Ther* **76**: 866-89, 1996.
9. Kilfoil MR, St Pierre DM: Reliability of Cybex II isokinetic evaluations of torque in post-poliomyelitis syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* **74**: 730-5, 1993.
10. Padua L, Aprile I, Caliandro P, Padua R, Mazza S, Tonali P: Intravenous immunoglobulin treatment in autoimmune neurological disorders: pilot study on early effects on patients' quality of life. *J Peripher Nerv Syst* **9**: 3-6, 2004.
11. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Peronne G, Tovo PA, DeVries JE: Peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVI) produce reduced levels of interleukin-4, interleukin-2 and interferon-gamma, but proliferate normally upon activation with mitogens. *Clin Exp Immunol* **78**: 334-40, 1989.
12. Schwartz SA: Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* **47**: 1355-69, 2000.
13. Sneller MC, Strober W: Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* **144**: 3762-9, 1990.
14. Sorensen RU, Moore C: Antibody deficiency syndromes (Review). *Pediatr Clin North Am* **47**: 1225-52, 2000.
15. Webster AD: Inflammatory disorders of muscle. Echovirus disease in hypogammaglobulinaemic patients. *Clin Rheum Dis* **10**: 189-203, 1984.
16. Wegmüller E: Effect of intravenous immunoglobulin therapy on plasma complement. *Transfus Sci* **19**: 307-18, 1998.
17. WHO: Report of a WHO scientific group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* **109(Suppl 1)**: 1-28, 1997.
18. Wilk KE: Isokinetic testing and exercise for the knee. In: Mangine RE, Ed. *Physical Therapy of the Knee*. 2nd ed, New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 263-88.

Yazışma için e-mail: bakova@hotmail.com

