



Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi

Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy

Öner Özdemir¹, Talha Dursunoğlu²

¹Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi 1956 yılında ilk kez Gitlin ve Janeway tarafından tanımlanmıştır. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi fizyolojik immünoglobulin düşüklüğünün uzaması ile karakterize B hücre defektinin eşlik etmediği immünoglobulin düşüklüğü olarak tanımlanan birincil immün yetmezliktir. İmmünoglobulinlerden, IgG düşüklüğünün dışında IgA ve IgM seviyelerinde de düşüklük olabilir. Altı aylıktan sonra plasenta üzerinden çocuğa geçen IgG yapısındaki antikorların azalması ve süt çocuğunun IgG üretiminin yeterli olmaması sonucunda gelişir. Bu vakalarda, IgG seviyeleri 6 aylıktan sonra da küçük bebeklerde 2 standart sapma kadar düşük kalır. Klinik olarak çok farklı durumlara karşımıza gelebilir. Tamamen asemptomatik de olabilir veya tekrarlayan enfeksiyonlarla da karşımıza çıkabilir. Şiddetli hastalığı olan hastalar fırsatçı enfeksiyonlar, atopi veya otoimmüniteden etkilenebilir ve daha karmaşık bir seyir izleyebilir, ancak tanım gereği bozukluk tamamen düzelmelidir. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi prognozu immün yetmezliğin şiddetine bağlıdır. Semptomatik veya hafif hastalığı olanlarda prognoz iyidir ve önemli bir morbidite görülmez. Az sayıda hasta X'e bağlı agammaglobulinemiye benzer bir durum sergileyebilir ve ömür boyu antimikrobiyal ve intravenöz immünoglobulin ile tedavi görmesi gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Süt çocuğu, hipogammaglobulinemi, immünoglobulin

ABSTRACT

Transient hypogammaglobulinemia of infancy was first described by Gitlin and Janeway in 1956. Transient hypogammaglobulinemia of infancy is a primary immunodeficiency defined as an immunoglobulin deficiency not accompanied by a B cell defect characterized by prolongation of physiological immunoglobulin deficiency. Immunoglobulins may be low in IgA and IgM levels in addition to low IgG levels. It develops after the age of six months as a result of a decrease in IgG antibodies passed to the child through the placenta and insufficient IgG production by the infant. In these cases, IgG levels remain as low as 2 standard deviations in young infants after 6 months of age. Clinically, it can present with very different conditions. It can be completely asymptomatic or present with recurrent infections. Patients with severe disease may be affected by opportunistic infections, atopy or autoimmunity and may have a more complex course, but by definition the disorder must resolve completely. The prognosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy depends on the severity of immunodeficiency. In those with symptomatic or mild disease, the prognosis is good and there is no significant morbidity. A small number of patients may present with a condition similar to X-linked agammaglobulinemia and may require lifelong treatment with antimicrobials and intravenous immunoglobulin.

Keywords: Infant, hypogammaglobulinemia, immunoglobulin

GİRİŞ

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi (SÇGH) 1956 yılında ilk kez Gitlin ve Janeway tarafından tanımlanmıştır (1). SÇGH'yi anlamak için, öncelikle bebeklerde fizyolojik hipogammaglobulineminin olabileceğini bilmek gerekmektedir. Fizyolojik hipogammaglobulinemi, 2-6 aylık bebeklerde altta yatan başka neden olmak-

sızın immünoglobulin G (IgG) seviyelerinin yaşa/aya göre normal seviyesinin altında olmasıdır. Bebek doğduğunda IgG seviyesi annesinininkine eşdeğerdir. Bebek IgG üretimi ve anne IgG seviyeleri düşük olduğunda 3 ila 6 ay arasında ortaya çıkar. Bu fizyolojik yanıt tipik olarak klinik açıdan önemli bir sorun değildir (**Figür 1**).

Sorumlu Yazar: Öner Özdemir

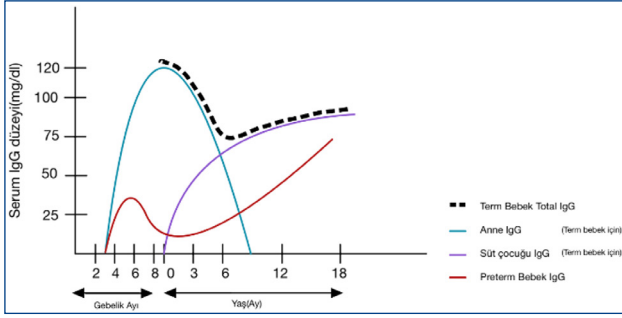
Adres: Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sakarya, Türkiye.

E-mail: onerozdemir@sakarya.edu.tr

Başvuru Tarihi/Received: 02.11.2024

Kabul Tarihi/Accepted: 27.03.2025





Figür 1. Anne, preterm bebek, term doğan süt çocuğunun gebelikte ve gebelik sonrası serum immüoglobulin G (IgG) değerlerinin zamanla değişimi

SÇGH fizyolojik immüoglobulin düşüklüğünün uzaması ile karakterize B hücre defektinin eşlik etmediği immüoglobulin düşüklüğü olarak tanımlanan birincil immün yetmezliktir. IgG düşüklüğünün dışında IgA ve IgM seviyelerinde de düşüklük olabilir. Altı aylıktan sonra plasenta üzerinden çocuğa geçen IgG yapısındaki antikorların azalması ve süt çocuğunun IgG üretiminin yeterli olmaması sonucunda SÇGH gelişir. SÇGH vakalarında, IgG seviyeleri 6 aylıktan sonra da küçük bebeklerde 2 standart sapma kadar düşük kalır. Klinik olarak SÇGH çok farklı durumlarla karşımıza gelebilir. Tamamen asemptomatik de olabilir veya tekrarlayan enfeksiyonlarla da karşımıza çıkabilir (2,3).

Epidemiyoloji ve Prevalansı

SÇGH tahmini sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Sağlıklı çocuklarda immüoglobulinler rutin olarak kontrol edilmediğinden SÇGH'nin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Bu nedenle SÇGH tanısı yeterli düzeyde konulmayabilir. Bazı çalışmalarda, çocukluk çağında en sık görülen IgG eksikliğidir (4). Dünya çapında yapılan çalışmalarda tanı kriterlerindeki farklılık nedeniyle eksik tanı konulduğu düşünülmektedir. Hastaların yarısından fazlasında bir yaşına kadar, geri kalanında ise beş yaşından sonra tanı konmaktadır. Başlangıçtaki düşük IgM ve IgA seviyeleri yavaş iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Emzirme süresi daha uzun olan hastalar daha erken iyileşebilmektedir (5). Erkekler kadınlardan 2'ye 1 oranında daha fazla etkilenir (6).

Kılıç ve ark.'nın Ege ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültelerinin yaptığı ortak çalışmada primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları içinde ilk sırada %73.5 sıklığında antikor eksikliklerini ve bu grup içinde de en sık %22.9 SÇGH olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise prevalansı 7/100.000 olarak hesaplanmıştır (7). Ülkemizden Yorulmaz ve ark. PİY hastalarının %92.8'de antikor eksikliği ve bunların da en sık olanı % 51.2 ile SÇGH (8); Kılıç ve ark.'nın çalışmasında ise ülkemizden yapılanlara benzer olarak PİY vakalarında %71.8 oranında antikor eksiklikleri ve bunların da birincisi SÇGH (%19.2), ikincisi selektif IgA eksikliği ve üçüncüsü yaygın değişken immün yetmezlik vakaları tespit edilmiştir (9).

DeFelice ve ark. 1.000 çocuktan birinin bu hastalığa yakalandığının tahmin edildiğini belirtmiştir (10). Tiller ve ark. 12 yıllık çalışmada immüoglobulin çalışmaları için gönderilen 10.000'den fazla hasta arasında sadece 11 çocukta SÇGH vakası çıkmıştır (11). Dressler ve ark. 11 yıllık çalışmada 8.000'den fazla serum analizi arasında 5 kişide SÇGH vakası çıkmıştır (12).

Patofizyoloji

SÇGH'nin nedenleri tam olarak bilinmemektedir, ancak bazı mekanizmalar düşünülmüştür.

Değişik yazarlar tarafından SÇGH'nin patofizyolojisi hakkında ortaya atılan farklı teoriler aşağıda özetlenmiştir (13):

Fudenberg ve ark (1964): Annenin anti-Gm (anti-gamaglobulin) antikorlarının fetal immüoglobulin üretimini baskılayabildiğinden bahsetmişlerdir (14).

Soothill (1968): SÇGH'nin diğer genetik PİY hastalıklarının kalıtımının heterozigotluğa bağlı meydana gelebileceğini savunmuşlardır (15).

Siegel ve ark. (1981): Yardımcı T (CD4+) hücresi olgunlaşmasındaki bir kusurun SÇGH'ya neden olabileceğini iddia etmişlerdir (16).

Kowalczyk ve ark. (1997): Süt çocuğunda TNF-alfa ve TNF-beta'nın artan üretiminin IgG ve IgA üretimini inhibe edebildiğini ortaya atmışlardır (17).

Rutkowska ve ark. (2011): Düzenleyici T hücrelerinde geçici bir artışın bu bozukluğu neden olabileceğinden bahsetmişlerdir (18).

Bu değişik teorilere rağmen, araştırmalar devam etmektedir ve SÇGH'nin kesin nedeni hala bilinmemektedir. SÇGH, çocuktaki maternal IgG azalmaya başladığında ve çocuk kendi immüoglobulinini sentezlemeye başlamadan önce abartılı bir fizyolojik en düşük seviyeyi temsil edebilir. Mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da, plasentayı geçerek yenidoğanın humoral bağışıklık sistemini bozan maternal immünosupresif (IgG) antikorların varlığı da bir neden olabilir. Bu inhibisyon, bazı vakalarda görüldüğü gibi sadece IgG değil, IgM ve IgA seviyesinin de azalmasına neden olabilir (19). Yine, bazı çalışmalar SÇGH hastalarının normal sayıda B lenfositine sahip olduğunu ancak immüoglobulin senteziyle ilişkili T lenfositlerinin işlevinde geçici bir bozulma olduğunu göstermektedir. Bu durum, uygun bir bağışıklık yanıtıyla sonuçlanması için B ve T hücre işbirliğinin önemini vurgulamaktadır (19).

Teşhis

SÇGH tanısı, serum immunoglobulin düzeylerinin zamanla normale dönmesi ile konulan retrospektif bir ekartasyon tanısıdır. Bebeklerde şüphelenirse de kesin tanı için IgG seviyelerinin normale dönerek düşük seviyenin geçici olduğunun kanıtlanması gerekir. SÇGH'yi

diğer hipogammaglobulinemi ile seyreden diğer PİY hastalıklarından ayıran spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ayırıcı ve kesin tanı, anamnez, klinik ve laboratuvar bulgularının hep birlikte değerlendirilmesiyle yapılmaktadır (20,21).

Teşhis Kriterleri

Tanısı için European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2019 kriterleri esas alınmıştır:

1. Yaşamın ilk üç senesinde en az iki kez bakılan serum IgG seviyesinin yaşa uygun olması gereken değer altında saptanması.
2. Bilinen hipogammaglobulinemi sebeplerinin dışlanmış olması.
3. Yaklaşık 4 yaşı doldurduktan sonraki zamana kadar kendiliğinden bozukluğun düzelmiş olması (22).

Bu kriterlerle beraber aşağıdaki hususların da göz önünde bulundurulması gereklidir.

- IgG düzeyinin yaşa uyumlu beklenen düzeylerinin 2 standart sapma (SD) kadar altında olması (11,23) yanında bu hastalarda IgG düşüklüğüne %20-40 oranında IgA düşüklüğü, %12-20 arasında ise IgM düşüklüğü eşlik edebilmektedir (3).
- İzohemagglütinin düzeylerinin ve spesifik antikor yanıtlarının normal olması.
- Hücrel immünite değerlendirmesinin normal olması: Lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesinde: CD4+, CD8+, CD3+- T, CD19+ -B, CD16+/56+ - (NK) doğal öldürücü hücre sayıları ve in vitro lenfosit proliferasyonu normaldir (3).
- Diğer PİY hastalıklarına ait klinik veya laboratuvar bulgularının olmaması.
- Tanıdan önce diğer PİY hastalıkları dışlanmalıdır.
- Serum immünoglobulin seviyelerinin zamanla normal düzeye gelmesi.
- Çok düşük IgG seviyesi veya tüm immünoglobülinlerde düşüş saptanması farklı bir PİY tanısına işaret edebilir (23-26).

Hastalardan bazıları bu kriterlerin hepsini karşılamayabilir. Yine fizik muayenede bu tanıya yardımcı olabilecek özel bir bulgu da yoktur.

- Bazı hastalar tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle immünoloji polikliniklerine başvururken, bazı hastalar asemptomatiktir.
- Klinikte tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonla başvuran hastaların daha ağır/şiddetli seyreden grupta olduğu düşünülmektedir (27).
- Çoğu hastaların spesifik antikor yanıtları normalken, bazılarının aşıya karşı spesifik antikor cevapları yetersizdir. Bu hastaların hipogammaglobulinemik olduğu dönemde pnömokok, Hib, tetanoz gibi aşılarla yetersiz antikor yanıtı gözlemlenebilmiştir (2).

Dorsey ve ark. nın çalışmasında; tanı anında en az 3 doz tetanoz aşısı sonrası yeterli koruyucu antikor düzeyi oluşturma oranı %67 iken, yeterli Hib antikor geliştirme

oranı %17'dir. Yedi valanlı konjüge pnömokok aşısı olan hastaların hepsi en az 1 serotipe karşı koruyucu antikor yanıtı oluşturmuşken, incelenen 4 serotipe karşı koruyucu antikor yanıt oranları %60 ile %93 arasında değişmekteydi. Serum immünoglobulin düzeyleri normale döndüğünde aşılarla karşı koruyucu antikor düzeylerine sahip olma oranı: Tetanoz aşısında %97'ye, Hib aşısında %78'e, Pnömokok aşısına karşı ise %78 ile %100 arasında çıkmıştır (28).

Ek laboratuvar ve klinik değerlendirmeler:

- Lenfosit sayısı önemlidir. Düşük lenfosit sayısı varsa ek testler ve ileri immünolojik değerlendirme gerekebilir.
- Ciddi veya sık enfeksiyonlar, olağan dışı enfeksiyonlar, yetersiz büyüme, kronik ishal ya da düzelmeyen IgG seviyelerin de immünologa danışılması gerekir.
- X-bağlantılı agammaglobulinemi gibi B hücre sorunları ve ağır kombine immün yetmezlik (severe combined immunodeficiency) türleri gibi kombine T ve B hücre sorunları da değerlendirilmeye alınmalıdır.
- Düşük IgG seviyesinin nedeni vücuttan kayba bağlı olabileceğinden; bazı gastrointestinal, kalp veya böbrek hastalıklarında normal IgG üretimi olsa da kayıp görülebilir. Bu nedenle tanı sırasında vücuttan IgG kaybı da araştırılmalıdır (10).

Klinik Özellikler

SÇGH'li çocuklar klinik bulgu ve seyrine göre iki gruba ayrılmıştır.

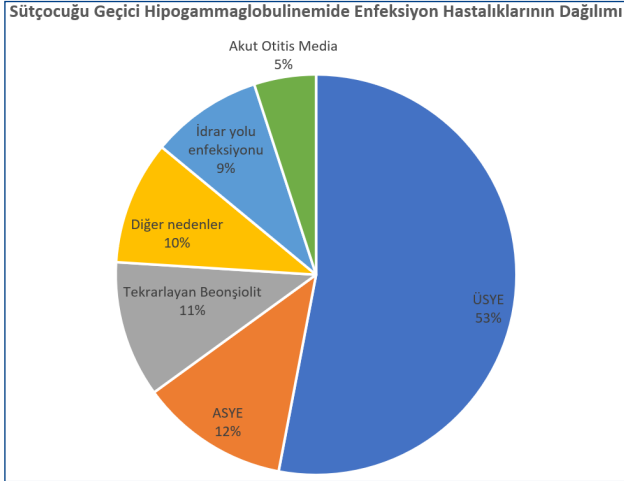
1. Grup:

- Akrobalarında iyi tanımlanmış diğer PİY hastalıkları olanlar
- Genelde sağlıklı ve tekrarlayan enfeksiyon geçmişi olmayanlar
- Tanı serum immünoglobulin düzeyinin ölçülmesi ile konulur
- Serum immünoglobulinleri zamanla normale döner ve klinikte asemptomatik kalırlar

2. Grup:

- Küçük yaşlardan itibaren tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle saptanan hastalar

SÇGH'li asemptomatik çocuklar, ailede bağışıklık sistemi sorunları öyküsü nedeniyle tıbbi yardım almak için gelebilir. Semptomları olan çocuklarda, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), özellikle kulak enfeksiyonları yaygın olarak görülür. Bronşit ve pnömöni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları da görülebilir. Kan dolaşımını, beyni ve gastrointestinal sistemi etkileyen daha ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir ancak nadirdir. Şiddetli enfeksiyonlar ortaya çıkarsa, olası bir neden olarak diğer PİY türlerini göz önünde bulundurmamak önemlidir. SÇGH 'li çocuklarda enfeksiyonlar genellikle 2 yaşına kadar iyileşmeye başlar. SÇGH 'li çocukların çoğunda büyüme ve gelişme normaldir (29-31).



Figür 2. Sütçocuğu geçici hipogammaglobulinemili hastalarda değişik enfeksiyon hastalıklarının görölme sıklığının dağılımı (3,24-26,38 no'lu kaynaklardan)

SÇGH'de görölün enfeksiyon hastalıkları (Figür 2):

- Tekrarlayan ÜSYE
- Otit
- Bronşit
- Bakteriyemi
- Bakteriyel menenjit
- Gastroenterit
- Su çiçeği
- Uzamış pamukçuk
- İnvaziv enfeksiyonlar (31)

Diğer sık görölün klinik bulgular:

- Hastaların yarısında tekrarlayan ÜSYE
- Bazı hastalarda atopik hastalıklar
- Allerji
- Besin allerjisi
- Bronşial astım
- Allerjik bronşit
- Atopik dermatit (32)

Kılıç ve ark. nin çalışmasında SÇGH'li 40 çocuğun %70'inde ÜSYE, %27'sinde ASYE gözlenmiştir. Ayrıca 40 çocuğun 13 (%32,5)'ünde allerjik semptomlar saptanmıştır (24). Walker ve ark. SÇGH'li olguların göreceli olarak büyük bir kısmında allerji ve besin intoleransı gözlenmiştir (32). Hastalar genelde normal büyüme-gelişme ve fizik muayene bulgularına sahiptir. Kronik otit ve rinit dışında diğer kronik yakınmalar gözlenmez. Enfeksiyonların çoğu sekelsiz iyileşir, akciğerde bronşektazi veya diğer kronik değişiklikler görülmez (33). Yorulmaz ve ark. nin çalışmasında ÜSYE ve ASYE, sinüzit, otit gibi enfeksiyonlar sonrasında astım ve allerjik rinit gibi ek hastalıklara bu hastalarda sıklıkla rastlanmıştır (34).

Tedavi/Yönetim

Bebeklik dönemindeki SÇGH 'nin tedavisi konservatif ve palyatiftir. Allerjik rinit ortaya çıkarsa, topikal nazal

kortikosteroidler ve antihistaminikler ile tedavi edilebilir. Kulak enfeksiyonlarının sıklığı nedeniyle timpanotomi tüplerinin yerleştirilmesi düşünülmelidir. Çocuklarda 2 aylıktan itibaren rutin bağışıklama için konjuge pnömokok aşısı da dahil olmak üzere rutin bağışıklamalar yapılmalıdır (35-38). Kronik sinüzit için fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi de düşünülebilir (39). Belirti göstermeyen SÇGH 'li çocukların tedavisi gerekmez ancak IgG seviyelerinin normale dönüp aşya karşı koruyucu yanıt geliştirebildikleri görölüne kadar takip edilmeleri gerekir.

Çocuklar sık enfeksiyon geçirmeye başlarsa profilaktik antibiyotiklerin kullanımı makuldür. Antibiyotik tedavisine rağmen hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlar veya tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gelişen hastalarda, intravenöz immünoglobulin (İVİG) şeklinde bir antikor replasman tedavisinin başlanması endikedir. Vaka serilerinde %33 ile %79'una profilaktik antibiyotik tedavisi verilmiştir. Ağır enfeksiyon geçirmedikleri müddetçe İVİG tedavisi önerilmemektedir. Farklı vaka serilerinde %6 ile %16 hastanın kısa süreli İVİG ihtiyacı olmuştur (24,26).

Belirti gösteren (semptomatik) çocuklarda yapılması gerekenler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Enfeksiyonların önlenmesi amaçlanır. Enfeksiyon riskini azaltmak için iyi el hijyeni sağlanmalı ve hasta kişilerle temastan kaçınılmalıdır.
- Sık veya ciddi bakteriyel enfeksiyon geçiren çocuklarda bazen önleyici olarak antibiyotik kullanılır. Hastaların özellikle solunum yolu kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlara yatkın olduğu düşünülmektedir. Trimetoprim/sulfametoksazol veya amoksisilin vb. antibiyotikler kullanılabilir.
- Antibiyotik profilaksisine rağmen enfeksiyon geçiren nadir durumlarda, İVİG tedavisi seçici olarak kullanılabilir.
- İVİG replasmanı SÇGH 'nin doğal seyrini uzatmaz, ancak tanı sürecini geciktirebilir.
- Bunun nedeni, İVİG replasman tedavisi alan kişilerde ölçülen IgG ve antikor seviyelerinin hem verilen üründeki antikor miktarını hem de çocuğun kendi bağışıklık sisteminin üretimini yansıtmadır.
- Serum immünoglobulin seviyeleri ve aşı antikorlarının doğru değerlendirilmesi için İVİG tedavisinin 4-6 ay kesilmesi gerekir.
- Bu genellikle ÜSYE ve ASYE' nin sık olmadığı ilkbahar ve yaz aylarında yapılır.
- Ancak SÇGH 'li çocukların büyük çoğunluğu İVİG replasman tedavisine ihtiyaç duymaz (6).

Prognoz

SÇGH' nin prognozu immün yetmezliğin ciddiyetine bağlıdır. Semptomatik veya hafif hastalığı olanlarda prognoz iyidir ve önemli bir morbidite görülmez. Şiddetli hastalığı olan hastalar fırsatçı enfeksiyonlar, atopi veya otoimmüniteden etkilenebilir ve daha karmaşık bir seyir izlenebilir, ancak tanım gereği SÇGH tamamen düzelmelidir.



Az sayıda hasta X'e bağlı agammaglobulinemiye benzer bir durum sergileyebilir ve ömür boyu antimikrobiyal ve İVİG ile tedavi görmesi gerekebilir (39).

SÇGH'de IgG değerinin düzelme üst sınır yaşı 36 ay olarak kabul edilse de, bazı çalışmalarda bu sürenin birçok hastada uzadığına dair bilgiler mevcuttur (31,40,41). Kanariou ve ark. düşük IgG seviyelerinin 5 yaşına kadar devam ettiğini bildirmiştir (42). Dalal ve ark. %70 olguda immünoglobulin değerlerindeki düzelmenin 10 yıla kadar uzadığını bildirmişlerdir (31). Keleş ve ark. %25 olguda immünoglobulin değerlerinin 3 yaşından önce, %95'inde ise 10 yaştan önce normal düzeyleri yakalayabildiğini göstermiştir. Ortalama düzelme yaşını ise 68.87 ± 36.5 ay olarak saptamışlardır (6). Kılıç ve ark. olguları 5-60 ay boyunca izlemiş ve olguların çoğunluğunda immünoglobülin seviyelerinde düzelmeyi 3 yaştan önce gözlemişlerdir (25). Yorulmaz ve ark. vakaları 3-52 ay arasında takip etmişler ve %21.5 hastada immünoglobülin seviyeleri yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 12 (5-31) ayda ulaşmıştır. %78.5 hastanın immünoglobülin seviyesindeki düşüklüğün ise hala devam ettiği bildirilmiştir (8).

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Gitlin D, Janeway CA. Agammaglobulinemia: Congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1956;1:318.
- Karaman S, Gülez N, Bahçeci Erdem S, Nacaroğlu HT. Five years of experience in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Izmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg* 2016;6(3):209-14.
- Kocacık Uygun DF, Filiz S, Yeğin O. Evaluation of patients prediagnosed with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Pediatr Res* 2015;2(3):128-33.
- Eroglu FK, Aerts Kaya F, Cagdas D, Özgür TT, Yılmaz T, Tezcan İ, Sanal Ö. B lymphocyte subsets and outcomes in patients with an initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Scand J Immunol*. 2018;88(4):e12709.
- Rutkowska M, Trzyna E, Lenart M, et al. The elevated number of circulating regulatory T cells in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy is not associated with any abnormalities in the genes encoding the TGF- β receptors. *Clin Immunol*. 2013;149(1):83-5.
- Keleş S, Artaç H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli İ. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'Similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:843-51
- Kılıç SS, Ozel M, Hafızoglu D, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences (correction) and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—two centers study. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):74-83.
- Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Reisli İ. Primer immune yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Alerji İmmünoloji* 2008;6:127-34.
- Kılıç M, Taskin E, Selmanoglu A. Retrospective evaluation of our primary immunodeficiency cases. *Firat Med J*. 2015;20 (1):37-42
- Magee DeFelice. Chapter 7. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. *IDF Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 6th Edition*. 2019;33-34.
- Tiller TL, Buckley RH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr*. 1978;92(3):347-53.
- Dressler F, Peter HH, Muller W, et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Five new cases, review of the literature and redefinition. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:767.
- Taşdemir M. Çocuk immunoloji departmanında takip edilen primer immün yetmezlik hastalarının üç yıllık sonuçları (Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun). 2011.
- Fudenberg HH, Fudenberg BR. Antibody to hereditary human gamma-globulin (GM) factor resulting from maternal-fetal incompatibility. *Science*. 1964;145(3628):170-1.
- Soothill JF. Immunoglobulins in first-degree relatives of patients with hypogammaglobulinaemia. Transient hypogammaglobulinaemia: a possible manifestation of heterozygosity. *Lancet* 1968;1(7550):1001-3.
- Siegel RL. Clinical disorders associated with T cell subset abnormalities. *Advances in Pediatrics*. 1984;31:447-80.
- Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M. Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100 (4):556-62.
- Rutkowska M, Lenart M, Bukowska-Straková K, et al. The number of circulating CD4+ CD25high Foxp3+ T lymphocytes is transiently elevated in the early childhood of transient hypogammaglobulinemia of infancy patients. *Clin Immunol*. 2011;140:307-10.
- Siemińska I, Rutkowska-Zapała M, Bukowska-Strakova K, et al. The level of myeloid-derived suppressor cells positively correlates with regulatory T cells in the blood of children with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(4):413-20.
- David C. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy. Don't Forget the Bubbles. 2019. DOI:10.31440/DFTB.17301
- Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology* 2009;20, 693-698.
- European Society for Immunodeficiencies (ESID). ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> (Access Date: 18/03/2024)
- McGeedy SJ. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *J Pediatr* 1987;110:47.
- Dogu F, İkinciogullari A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: Outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46(2):120-4.
- Kılıç SS, Tezcan İ, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int*. 2000;42(6):647-50.
- Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altbaum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood - clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract*. 2004;5:23.
- Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *J Immunotoxicol* 2008;5:227-34.
- Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:590-5.
- Qian JH, Zhu JX, Zhu XD, Chen TX. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(16):1877-1883.
- Wilson CB, Lewis DB, Penix LA. The physiologic immunodeficiency of immaturity. In Stiehm ER (ed): *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Philadelphia, WB Saunders, 1996;p:253.
- Dalal İ, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133-44.

32. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al. Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 1994;70:183.
33. Erođlu FK. Süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemisinde B lenfosit alt grupları (Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara). 2011.
34. Yorulmaz A, Artaç H, Reisli I. Evaluation of patient follow-up with transient hypogammaglobulinemia in infancy diagnosis. *J Contemp Med* 2019;9(1):15-20.
35. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. *Clin Exp Immunol*. 2019;198(2):224-32.
36. Bellutti Enders F, Conti F, Candotti F, Angelini F. (Transient hypogammaglobulinemia of infancy). *Rev Med Suisse*. 2017;13(557):739-42.
37. Breslin ME, Lin JH, Roberts R, Lim KJ, Stiehm ER. Transient hypogammaglobulinemia and severe atopic dermatitis: Open-label treatment with immunoglobulin in a case series. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016;7(2):69-73.
38. Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep*. 2013;5(3):e14.
39. JustizVaillant AA, Wilson AM. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2023.
40. Iseki M, Heiner DC. Immunodeficiency disorders. *Pediatr Rev* 1993;14:226.
41. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol* 2006;26(1):7- 11.
42. Kanariou M, Petridou E, Liatsis M, Revinthi K, Mandalenaki-Lambrou K, Trichopoulos D. Age patterns of immunoglobulins G, A & M in healthy children and the influence of breast feeding and vaccination status. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:24-9.