

# Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinde beş yıllık deneyim

## Five years of experience in transient hypogammaglobulinemia of infancy

Sait KARAMAN<sup>1</sup>, Nesrin GÜLEZ<sup>1</sup>, Semiha BAHÇECİ ERDEM<sup>1</sup>, Hikmet Tekin NACAROĞLU<sup>2</sup>, Ferah GENEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İzmir

<sup>2</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul

### ÖZ

**Amaç:** Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), immunoglobulin sentezindeki gecikmeden kaynaklanan, yaşla birlikte tamamen düzelen geçici primer immün yetmezliktir. Bu çalışmada, hipogamaglobulinemi ön tanısı ile izlenen ve SÇGH tanısı alan olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

**Yöntem:** Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji Bölümünde Ocak 2011 ile Aralık 2015 tarihleri arasında izlenip, SÇGH tanısı alan 193 hasta alındı. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri ile aldığı profilaksiler, izlem süreleri ve düzelme yaşları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 193 olgunun %70,5'i erkek olup, semptom başlama yaşı 11,7±7,0 ay, hipogamaglobulinemi düzelme yaşı 30,6±10,5 ay saptandı. En sık başvuru nedeni (%40,9) sık yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonu idi. Başvuruda immunoglobulin düzeyleri sırasıyla IgG: 420,2±110,6 mg/dL, IgA: 29,8±23,3 mg/dL, IgM: 71±3,1 mg/dL saptandı. Aşı yanıtlarında anti tetanos %75,9 (60/79), anti HBs %91,6 (141/154) ve anti Hemophilus influenza tip B %86,4 (51/59) pozitif idi. Olguların 25'i (%13) yalnızca antibiyotik profilaksisi, 19'u (%9,8) yalnızca IV gamaglobülin replasmanı, 6'sı (%3,1) her ikisini almıştı. Olgular düzelme yaş gruplarına göre gruplandırıldığında, enfeksiyon sıklığı, klinik prezentasyon, aşı yanıtı, IV gamaglobülin replasmanı ve antibiyotik profilaksisi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

**Sonuç:** SÇGH çoğunlukla üç yaş civarında kendiliğinden düzelir. Düzelme yaşı ile klinik prezentasyon, aşı yanıtları, IV gamaglobülin replasmanı ve antibiyotik profilaksisi arasında ilişkisi yoktur. Doğru tanı için olguların düzenli izlenmesi gerekir.

**Anahtar kelimeler:** Geçici hipogamaglobulinemi, intravenöz immunoglobülin, sütçocuğu

### ABSTRACT

**Objective:** Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) is a transient primary immune deficiency stemming from delay in immunoglobulin synthesis which spontaneously, and completely resolves with age. In this study, cases which were followed with the initial diagnosis of hypogammaglobulinemia and received the diagnosis of THI were retrospectively evaluated.

**Methods:** A total of 193 patients, who received the diagnosis of THI in the Department of Immunology of Dr. Behçet Uz Children's Hospital, and Pediatric Surgery between January 2011 and December 2015, were included in the study. Clinical, laboratory and demographic data, prophylactic treatments they received, their follow-up periods, and age of onset of disease resolution were retrospectively analyzed.

**Results:** In the study, 70.5% of 193 cases were male. The age of onset of symptoms was 11.7±7.0 month, the age of hypogammaglobulinemia recovery was 30.6±10.5 month. The cases were most frequently admitted (40.9%) for the recurrent upper respiratory tract infection. Only one case had immunodeficiency in the family history. At the admission, the immunoglobulin levels were as follows: IgG: 420.2±110.6 mg/dL, IgA: 29.8±23.3 mg/dL, IgM: 71±3.1 mg/dL. In vaccine responses; anti tetanus 75.9% (60/79), anti HBs 91.6% (141/154) and anti hemophilus influenza type B was 86.4% (51/59) positive. Twenty five (13%) of the patients received only antibiotic prophylaxis, 19 of them (9.8%) received only IV gamma globulin replacement, and 6 of them (3.1%) received both. There was no statistically significant difference between age of recovery and infection frequency, clinical presentation, vaccination response, IV gamma globulin replacement and antibiotic prophylaxis (p>0.05).

**Conclusion:** THI is usually recovers spontaneously around 3 years of age. There is no relationship between age of recovery and clinical presentation, vaccine responses, IV gamma globulin replacement and antibiotic prophylaxis. The cases must be monitored regularly for correct diagnosis.

**Key words:** Transient hypogammaglobunemia, intravenous immunoglobulin, infant

**Alındığı tarih:** 08.11.2016

**Kabul tarihi:** 22.11.2016

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Sait Karaman, Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Solunum Allerji Servisi, 3500-İzmir  
**e-mail:** saitekaraman73@gmail.com

## GİRİŞ

Sütçocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), 3-6 aylık bebeklerde beklenen fizyolojik hipogamaglobulinemi döneminin uzaması olarak kabul edilir. Anneden transplasental yolla geçen İmmüoglobulin (Ig)G yapısındaki antikorların azalması ve infantın kendi IgG üretiminin yeterli yapamaması sonucunda hipogamaglobulinemi gelişir<sup>(1-3)</sup>. Ayrıca IgA ve IgM düzeyinde de düşüklük olabilir. SÇGH patofizyolojisi bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, SÇGH'de B lenfositlerde fonksiyon bozukluğu bulunmadığı ancak T helper hücre fonksiyonunda yetersizliğin Ig sentezinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir<sup>(4)</sup>. Daha sonra yapılan çalışmalarda, CD4+ T hücrelerin sayı ve oranlarının normal olduğu ortaya konmuştur<sup>(5,6)</sup>.

Bu olgularda, serum IgG düzeyi yaşa göre ortalamının 2 standart sapma değerinin altındadır. Daha sonra Ig düzeyleri yükselir ve genelde yaşamın 30.-40. aylarında normal değere ulaşır<sup>(3,7)</sup>. Bazı olgularda bu süre 6 yaşına kadar da uzayabilir<sup>(6)</sup>. SÇGH'de sıklıkla yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar görülmesine karşın yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ender görülür, bununla birlikte asemptomatik de olabilir<sup>(3)</sup>. Yineleyen solunum yolu veya orta kulak enfeksiyonu geçiren olgular profilaktik antibiyotik tedavisinden yarar görebilirler. Ender olarak profilaktik antibiyotik tedavisine yeterli yanıt vermeyen ve şiddetli enfeksiyon geçiren olgulara intravenöz immüoglobulin (İVİG) replasman tedavisi verilebilir<sup>(5)</sup>.

Bu çalışmada amacımız, kliniğimize yineleyen enfeksiyon ve immün yetmezlik şüphesi ile başvuran, hipogamaglobulinemi ön tanısı ile izlenen, izlemde SÇGH tanısı alan olgularımızın klinik özellikleri, laboratuvar verileri ve demografik özelliklerini retrospektif olarak incelemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji Bölümünde Ocak 2011 ile Aralık 2015 tarihleri arasında hipogamaglobulinemi ön tanısı ile izlenen, izlemde SÇGH tanısı alan 193 olgu alındı. Çalışma,

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 26.05.2016 tarih ve 2016/78 protokol numaralı 2016/08-07 karar onayı alınarak yürütüldü. SÇGH tanısı için European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2016 tanı kriterleri referans alındı<sup>(8)</sup>:

1. Yaşamın ilk üç yılında en az iki kez IgG serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin altında saptanması.
2. Bilinen hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması.
3. Dört yaşa kadar kendiliğinden düzelmiş olması.

Hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, semptom başlama yaşı, başvuru yakınması, başvuru yaşı, aile öyküsü, klinik ve laboratuvar verileri, İVİG replasmanı alma durumu, antibiyotik profilaksisi, izlem süreleri ve düzelleme yaşları kaydedildi. Elde edilen veriler olguların düzelleme yaşlarına göre 12-24 ay, 25-36 ay, 37-48 ay olmak üzere 3 gruba ayrılarak kendi içinde karşılaştırıldı. Ayrıca, veriler İVİG replasmanı alan ve almayan gruplar arasında da karşılaştırıldı. Düzenli kontrole gelmeyen olgular çalışmaya alınmadı.

## YÖNTEM

Tam kan sayımı EDTA'lı tüplere alınan periferik kan örnekleri ile Mindray BC-6800 cihazında çalışıldı. Serum Ig düzeyleri ve IgG alt grupları nefelometrik yöntemle (Dade behring marburg GmbH, Germany) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal düzeyleri ile karşılaştırıldı<sup>(9)</sup>. Serum anti tetanos, anti HBs ve anti Hemofilus influenza tip B (Hib) düzeyleri ticari ELİSA kitleri kullanılarak çalışıldı. Periferik lenfosit alt grup analizi beş renkli akış sitometri cihazı (Beckman Coulter, Cytomics FC 500) ile çalışıldı. CD45 FITC, CD14 PE, CD3 FITC, CD4 FITC, CD8 PE, CD19 PE, CD16-56 PE, ve HLADR-PE monoklonal antikorları kullanıldı. SÇGH'li olguların total lenfosit sayıları, CD3<sup>+</sup> T lenfosit, CD4<sup>+</sup> T lenfosit, CD8<sup>+</sup> T lenfosit, CD19<sup>+</sup> B lenfosit ve CD3<sup>-</sup> 16<sup>+</sup> 56<sup>+</sup> NK hücre yüzdeleri ve bu hücrelerin mutlak (absolü) sayıları yaşa göre normal değerler ile karşılaştırıldı<sup>(10)</sup>.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmada normal dağılıma uyanlarda Student t-test, uymayanlarda ya da gruplar çok küçükse Mann-Whitney U testleri kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

%70,5'i erkek olan 193 olgunun median semptom yaşı 10 ay, hipogamaglobülinemi düzelme yaşı 31 ay saptandı. Yalnızca iki olguda ailede immün yetmezlik öyküsü vardı. Olguların 25'i (%13) yalnızca antibiyotik profilaksisi, 19'u (%9,8) yalnızca İVİG replasmanı, 6'sı

**Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve uygulanan tedaviler.**

	n	%
Cinsiyet erkek	136	70,5
kız	57	29,5
Ailede immün yetmezlik öyküsü	2	1
Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan	25	13
Yalnızca İVİG replasmanı alan	19	9,8
İVİG ve antibiyotik profilaksisi alan	6	3,1
	mean±SD	median
Semptom yaşı (ay)	11,7±7,0	10
Düzelme yaşı (ay)	30,6±10,5	31

**Tablo 2. Olguların laboratuvar verileri.**

Lenfosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )*	9287,2±3110,7
Absolü lenfosit/mm <sup>3</sup> *	5142,5±2685,4
IgG (mg/dL)*	420,2±110,6
IgA (mg/dL)*	29,8±23,3
IgM (mg/dL)*	71,0±3,1
CD3+ T lenfositler, %**	66,5±7,2
CD3+4+ T-helper lenfositler, %**	41,9±7,4
CD3+CD8+ T-sitotoksik lenfositler, %**	21,9±7,7
CD19+ B lenfositler, %**	23,9±7,0
CD3-CD16+CD56+NK lenfositler, %**	8,1±5,3
<b>Koruyucu aşı yanıtları</b>	<b>n/total (%)</b>
• Anti tetanus IgG	• 60/79 (75,9)
• Anti Hib IgG	• 51/59 (86,4)
• Anti HBs IgG	• 141/154 (91,6)

\*Ortalama±Standart sapma, \*\*(%)'nin Ortalama±Standart sapması

(%3,1) her ikisini almıştı (Tablo 1). Olguların %40,9'u sık yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonu, %36,3'ü yineleyen hışıltı atağı, %8,8'i pnömoni, %5,2'si yineleyen otit, %3,1'i atopik dermatit ve %5,7'si diğer enfeksiyonlara bağlı başvurmuştu. Başvuruda Ig düzeyleri sırasıyla IgG: 420,2±110,6 mg/dL, IgA:29,8±23,3 mg/dL, IgM: 71±3,1 mg/dL saptandı. Aşı yanıtlarında anti tetanos %75,9 (60/79), anti HBs %91,6 (141/154) ve anti Hib %86,4 (51/59) pozitif idi. Lenfosit alt grup dağılımı tüm olgularda normal saptandı (Tablo 2). Hipogamaglobulineminin ortalama düzelme süresi 20,3±13 ay saptandı (Tablo 3). İVİG replasmanı verilen grup ile verilmeyen grup karşılaştırıldığında gruplar arasında semptom yaşı, hipogamaglobülinemi düzelme yaşı ve kesin lenfosit sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ( $p > 0,05$ ), İVİG verilen grubun daha çok pnömoni nedeni ile başvurduğu, verilmeyen grubun ise daha çok sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme nedeni ile başvurduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4). Olgular düzelme yaş gruplarına göre gruplandırıldığında, enfeksiyon sıklığı, klinik prezentasyon, İVİG replasmanı alma, aşı yanıtı ve antibiyotik profilaksi alma durumları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 3. Olguların hipogamaglobulinemi düzeylerinin normale erişme süresi.**

Düzelme yaşı (ay)	n	%	Düzelme süresi (ay)*
12-24	63	32,6	10,7±4,6
25-36	72	37,3	17,9±7,2
37-48	58	30,1	33,8±13,5

\*Ortalama±Standart sapma

**Tablo 3. İVİG replasmanı alma durumuna göre grupların karşılaştırılması.**

	İVİG alan grup, n=25	İVİG almayan grup, n=168	P
Semptom yaşı, (ay)*	10,1±6,1	12,0±7,1	0,439
Düzelme yaşı, (ay)*	27,8±9,3	31,0±10,6	0,157
Kesin lenfosit sayısı*	5015,1±2071,2	5161,2±2770,1	0,800
Klinik prezentasyon, n (%)			
ÜSYE	3 (12)	76 (45)	0,014
Hışıltı	12 (48)	58 (34,5)	0,191
Pnömoni	6 (24)	13 (7,7)	0,034

\*Ortalama±Standart sapma

## TARTIŞMA

SÇGH, immün maturasyonun gecikmesine bağlı olarak normal Ig üretim yetersizliği ile karakterize sık görülen primer humoral immün yetmezliktir<sup>(11)</sup>. Yaygın görüş hastalığın klinik prezentasyonunun homojen olmadığı gibi seyrinin de heterojen olduğu yönündedir. Demografik veriler incelendiğinde elde edilen sonuçlar benzer çalışmalarda birbiri ile uyumludur.

Literatürde SÇGH'li hastaların ağırlıklı olarak erkek olduğu bildirilmektedir<sup>(5,12)</sup>. Kidon ve ark.'nın<sup>(13)</sup> yaptığı çalışmada, SÇGH'li olguların %88'nin erkek olduğu bildirilmiştir. Mamedova ve ark.'nın<sup>(14)</sup> yaptığı çalışmada, olguların %83'ünün erkek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak olguların %70,5'i erkekti. Olguların semptom yaşları incelendiğinde, Doğu ve ark.'nın<sup>(15)</sup> yaptığı retrospektif çalışmada, SÇGH tanısı alan olguların semptom yaşı medyan 9 ay saptanmış. Karaca ve ark.<sup>(16)</sup> yaptığı çalışmada ise, semptom yaşı 7,4±6,2 ay saptanmış, bizim çalışmamızda da benzer şekilde semptom yaşı ortalama 11,7±7,0 ay, medyan 10 ay saptandı.

Karaca ve ark.'nın<sup>(16)</sup> 101 SÇGH'li olguyu içeren retrospektif çalışmalarında, olguların %70,3'ünün yineleyen üst solunum yolu enfeksiyon bulguları ile başvurduğu, %6,9'nun yineleyen hışıltı atağı ve %8,9'nun alt solunum yolu enfeksiyonları ile başvurduğu bildirilmiştir. Kılıç ve ark.<sup>(17)</sup> SÇGH'li 40 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında, olguların en sık başvuru yakınması yineleyen solunum yolu enfeksiyonu, otitis media, bronşit, astım ve yineleyen gastroenterit olduğu bildirilmiştir. Kocacık ve ark.<sup>(18)</sup> 87 olgu içeren çalışmalarında ise, olguların %13'ü üst solunum yolu semptomu ile %74'dü yineleyen hışıltı atağı nedeni ile başvurmuştur. Çalışmamızda ise, olguların %40,9'u yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonu, %36,3'ü yineleyen hışıltı atağı, %8,8'i pnömoni nedeni ile başvurmuştur. Saptadığımız veriler literatür verileri ile uyumlu bulundu.

Literatürde SÇGH'li olgularda T ve B lenfositlerin rölatif oranlarının ve kesin sayılarının normal olduğu bildirilmiştir. Kılıç ve ark.<sup>(17)</sup> immün fenotiplendirme yaptıkları 26 SÇGH'li hastada, Doğu ve ark.<sup>(15)</sup> ise 20 hastada, CD19+ B lenfositlerin ile

CD3+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ve kesin sayılarının normal olduğunu bildirmişlerdir. Sağlam ve ark.'nın<sup>(19)</sup> SÇGH tanısı alan 104 olgunun lenfosit alt gruplarının rölatif ve kesin sayıları sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, anlamlı farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da, lenfosit alt gruplarının rölatif oranları ve sayıları normal saptandı.

SÇGH'li olguların polisakkarit, konjuge polisakkarit ve protein antijenli aşılara karşı antikor yanıtları değişkenlik gösterir<sup>(20)</sup>. Whealan ve ark.<sup>(21)</sup> hipogamaglobülinemi tanısı ile izlenen 49 olgunun tamamının difteri ve tetanos aşı yanıtlarının olduğu bildirmiştir. Mamedova ve ark.'nın<sup>(14)</sup> yaptığı çalışmada ise, anti tetanos, anti Hib ve anti HBs aşı yanıtları sırasıyla olguların %73,3, %91,7 ve %89,2'sinde pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda ise anti tetanos, anti Hib ve anti HBs aşı yanıtları sırasıyla olguların %75,9, %86,4 ve %91,6 de pozitif saptandı ve literatür ile uyumlu bulundu. Aşı yanıtı negatif olan olgular tekrar aşılandıklarında hepsinde pozitif yanıt alındı.

SÇGH'de çoğu olguda Ig düzeyleri 36 ay civarında normale döner fakat bazen bu süre uzayabilir<sup>(19,5)</sup>. Keleş ve ark.<sup>(22)</sup> olguların yalnızca %25'inin 3 yaşından önce düzeldiğini ve ortalama düzelme yaşının 68,87±36,5 ay olduğunu saptamışlardır. Doğu ve ark.'nın<sup>(15)</sup> çalışmalarında, ortalama düzelme yaşı 27 ay olarak bildirilmiştir. Kılıç ve ark.'nın<sup>(17)</sup> çalışmalarında ise, SÇGH tanısı alan 40 olgunun 33'ünün Ig düzeyleri 36 aydan önce düzeldiği bildirilmiştir. Kütükçüler ve ark.'nın<sup>(23)</sup> çalışmalarında, Ig düzeylerinin ortalama 5 yaş (62,5±21,8 ay) civarında düzeldiği bildirilmiştir. Çalışmamızda, Ig düzeylerinin 31 ay (30,6±10,5) civarında düzeldiği saptandı. Diğer araştırmalarda olduğu gibi olgularımız ortalama 36 aydan önce normal Ig düzeylerine ulaşmaktaydı.

Yineleyen enfeksiyon atakları hastaneye yatışın ve morbiditenin en sık nedenidir. Bu durumda sıklıkla antibiyotik profilaksisi tercih edilir ancak bazen düşük doz İVİG replasmanı yeğlenebilir<sup>(6)</sup>. Duse ve ark.<sup>(24)</sup> ağır enfeksiyonlarda İVİG replasmanı yapılmasının enfeksiyon sıklığını 10 kat azalttığını, bundan dolayı ağır enfeksiyonlarda enfeksiyon-immün yetmezlik kısır döngüsünü kırmak için İVİG replasmanı yapılabileceğini bildirmişlerdir. Kocacık ve ark.'nın<sup>(18)</sup> yaptığı çalışmada ise, olguların %45'ine



İVİG replasmanı yapılmıştır. Kılıç ve ark.'nın (17) çalışmasında ise, 40 olgunun 2'sine (%5) İVİG başlanmıştır. Mammedova ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada, SÇGH'li 66 hastanın 43'üne (%65) İVİG replasmanı yapıldığı ve İVİG replasmanının immün yetmezlik süresini uzatmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, 193 olgumuzdan 25'ine (%12,9) İVİG replasmanı yapılmıştı. İVİG replasmanı yapılan olgular ile yapılmayan olguların düzelme yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tüm SÇGH'li olgular düzelme yaşlarına göre 3 gruba ayrılarak kendi içlerinde semptom başlama yaşı, başvuru nedeni, aşı yanıtları, hipogamaglobulinemi düzelme süresi, İVİG replasmanı alma ve antibiyotik profilaksisi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu konuda literatürde daha önce yapılmış bir değerlendirme yoktur.

Sonuç olarak, SÇGH'de hipogamaglobulinemi düzelme yaşı ile semptomların başlama yaşı, klinik prezentasyon, aşı yanıtları, hipogamaglobulinemi düzelme süresi İVİG replasmanı alma ve antibiyotik profilaksisi arasında ilişki olmayıp, yaklaşık üç yaş civarında immünoglobülin değerleri normal düzeye erişmektedir. Diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması ve komplikasyonların önlenmesi açısından olguların düzenli takip edilmesi gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:563-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.022>
2. Dalal I, Roifman CM. Hypogammaglobulinemia of infancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:129-39. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(05\)70196-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(05)70196-X)
3. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. In: *Immunologic Disorders in Infant and Children*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company. 2004: 391-93.
4. Siegel RL, Issekutz T, Schwaber J, Rosen FS, Geha RS. Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *N Engl J Med* 1981;305:1307-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM198111263052202>
5. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:44. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70195-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70195-7)
6. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:590-95. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61085-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61085-X)
7. Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carseti R, Marconi M, La Rocca M, et al. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:343-52.
8. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-97. <https://doi.org/10.1006/clim.1999.4799>
9. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugöl Z, Küttükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr* 2006;48:19-24.
10. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, et al. Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytometry A* 2015;87:81-85. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22520>
11. Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIG. *J Neurol* 2008;255:3-6. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-3002-0>
12. Cano F, Mayo DR, Ballow M. Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:510-13. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90163-X](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90163-X)
13. Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood-clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract* 2004;21:23. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-5-23>
14. Mammedova L, Azarsiz E, Karaca NE, Aksu G, Küttükçüler N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency. *Pediatric Reports* 2013;5:e14. <https://doi.org/10.4081/pr.2013.e14>
15. Dogu F, İkinciogullari A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46:120-24.
16. Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yildiz B, Azarsiz E, Kutukçuler N. New Laboratory Findings in Turkish Patients with Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:237-43.
17. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2000.01301.x>
18. Kocacık DF, Filiz S, Yeğin O. Evaluation of Patients Prediagnosed with Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2:128-33. <https://doi.org/10.4274/jpr.59672>
19. Sağlam İ, Artaç H, Kara R, Pekcan S, Reisli İ. The Change of Lymphocytes Subsets with Age in Children with Transient Hypogammaglobulinemia. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:74-79.
20. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 1994;70:183-86. <https://doi.org/10.1136/ad.70.3.183>

21. 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;26:7-11.  
<https://doi.org/10.1007/s10875-006-8144-1>
22. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'Similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:843-51.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01010.x>
23. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:693-98.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00845.x>
24. Duse M, Iacobini M, Lenoardi L, Smacchia P, Antonetti L, Giancane G. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:307-11.