



Süt Çocukluğunun Geçici Hipogamaglobulinemi Ön Tanılı Olgularımızın Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Prediagnosed with Transient Hypogammaglobunemia of Infancy

Dilara Fatma Kocacık Uygun, Serkan Filiz, Olcay Yeğin

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH) diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması sonucunda, normalde 2-6 aylık bebeklerde beklediğimiz fizyolojik hipogamaglobulinemi döneminin uzaması olarak tanımlanmaktadır. SÇGH sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Tekrarlayan ve ciddi enfeksiyon öyküsü olan olgularda koruyucu (profilaktik) antibiyotik ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi verilebilir ancak tartışmalıdır. Biz bu çalışmamızda SÇGH tanısı alan olgularımızı retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda SÇGH tanısı konulan 87 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, başvuru yaşı, klinik özellikleri, aile öyküsü, akrabalık olup olmadığı, laboratuvar verileri, tedavi alıp almadıkları, tedavi süreleri ve takipteki bulguları kaydedildi.

Bulgular: SÇGH olarak takip edilen olguların 52/87'si (%60) erkek, 35/87'si (%40) kızdı. Başvuru yaşları medyan 9,7 (1,3-37,13) ay idi. En sık başvuru şikayeti tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) idi. IVIG tedavisi 39/87 (%45) olguya başlanmış, 48/87 (%55) olgu tedavisiz izleme alınmıştı. Tedaviye başlama yaşı medyan 7,4 (2,1-37,13) ay idi. Tedavi süreleri medyan 5,8±4,7 aydı. Olguların 49/87'si (%56) sağlam çocuk olarak, 8/87'si (%9) SÇGH olarak, 3/87'si (%3) disgamaglobulinemi olarak izleme devam edildi. Düzleme yaşı 16,8±10,33 (5,03-59,27) ay saptandı.

Sonuç: SÇGH'si genellikle 3 yaş öncesi kendiliğinden düzelen bir hastalıktır. Diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması için takibi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Geçici hipogamaglobulinemi, intravenöz immünglobulin, süt çocuğu

ABSTRACT

Aim: Transient hypogammaglobunemia of infancy (THI) is defined as hypogammaglobunemia due to prolonged delay in immunoglobulin production by infants in whom other hypogammaglobunemia have been excluded. The true incidence of THI has not been estimated. In patients with recurrent severe infections, prophylactic antibiotics and intravenous immunoglobulin administration is indicated. The aim of this retrospective study was to report our THI patients.

Materials and Methods: The demographic data, clinical manifestations, laboratory analysis and therapies were evaluated.

Results: Eighty-seven patients (52 were boys and 35 were girls) were enrolled. The median age of onset of the symptoms was 9.7 (1.3-37.1, range) months. The main clinical manifestations were recurrent lower respiratory tract infections. IVIG replacement therapy was administered to thirty-nine (45%) patients while the others required no treatment. The median age of onset of the therapy was 7.4 (2.1-37.13, range) months, and the median treatment duration was 5.8±4.7 months. During the follow-up, 49 (56%) of them recovered, eight (9%) were followed as THI and three (3%) of them as disgammaglobunemia. Most of the patients recovered by age 2.

Conclusion: THI is a self-limited disorder from which patients recover by the time they are 3 years old. Long-term follow up is necessary to rule out the other hypogammaglobulinemia disorders.

Key Words: Infancy, intravenous immunoglobulin, transient hypogammaglobulinemia

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Dilara Fatma Kocacık Uygun, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 533 571 91 26 E-posta: dkocacik@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 16.04.2015 Kabul tarihi/Accepted: 06.07.2015

Giriş

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH) ilk kez 1956 yılında Gitlin ve Janeway tarafından tanımlanmıştır (1,2). Diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması sonucunda, normalde 2-6 aylık bebeklerde beklediğimiz fizyolojik hipogamaglobulinemi döneminin uzaması, B hücrelerinin yeterli olmasına karşın, devam eden immünglobulin (Ig) düşüklüğü olarak tanımlanır. Anneden transplasental yolla geçen IgG yapısındaki antikörlerin azalması ve infantın kendi IgG üretiminin normal hızda yapılamaması sonucunda hipogamaglobulinemi gelişir (1,2).

SÇGH sıklığı tam olarak bilinmemektedir. SÇGH asemptomatik olabileceği gibi tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar nadiren de menenjit gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlar görülebilir. IgG düzeyleri yaş grubuna göre normal değerlerin -2 SD altındadır. SÇGH'si tanısı klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzelene kadar kesin olarak konulamaz. SÇGH'si olarak izlenen bazı olgular bu şekilde başlayabilen diğer immün yetmezliklere, X geçişli agamaglobulinemi (XLA) ya da erken başlangıçlı yaygın değişken immün yetmezliğe (CVID) dönebilir. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan olgularda koruyucu (profilaktik) antibiyotik ve intravenöz immünglobulin (IVIg) tedavisi verilebilir (1,2).

Biz bu çalışmamızda kliniğimize tekrarlayan enfeksiyon, immün yetmezlik şüphesi ile başvuran, diğer hipogamaglobulinemi nedenleri dışlandıktan sonra SÇGH olarak değerlendirdiğimiz olguların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini retrospektif olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem

Olgular

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji bilim dalında Ocak 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında immün yetmezlik ön tanısı ile kliniğimize başvuran, 4 yaşın altında, bir veya daha fazla majör Ig'nin (IgG, A, M) serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin -2 SD'nin altında, hücresel ve humoral immünitenin normal, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile diğer primer immün yetmezlik (PIY) tanılarının dışlandığı olgular çalışmaya alındı. SÇGH tanısı konulan 87 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, başvuru yaşı, klinik özellikleri, aile öyküsü, akrabalık olup olmadığı, laboratuvar verileri, tedavi alıp almadıkları, tedavi süreleri ve takipteki bulguları kaydedildi. Başlangıçta SÇGH tanısı düşünülen, ancak izlemde başka PIY tanısı alan olgular çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar klinik bulguları ve immünglobulin değerleri normale gelene kadar 3 ile 6 aylık periyotlarla kontrole çağrıldı. Tüm hastaların Ig'leri, total lenfosit sayıları (TLS),

periferik kan lenfosit alt grupları (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD16-56) her bir hasta için formlara kaydedildi.

Yöntemler

Tam kan sayımı: EDTA'lı tüplere alınan periferik kan örnekleri Beckman Coulter Gen-S, laser sistem cihazında çalıştırılarak hemoglobin, beyaz küre, nötrofil ve lenfositlerin rölatif oran ve absölu sayıları hesaplandı. Serum immünglobulin: Nefelometrik yöntemle (Dade behring marburg GmbH, Germany) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal düzeyleri ile karşılaştırıldı. Periferik lenfosit altgrup analizi: Altı renkli flow cytometry (BD FACS Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, USA) yöntemle yapılmıştır. SÇGH'li hastaların TLS, CD3+ T lenfosit, CD4+ T lenfosit, CD8+ T lenfosit, CD19+ B lenfosit ve CD 16+ 56+ NK hücre yüzdeleri ve bu hücrelerin mutlak (absölu) değerleri yaşa göre normal değerler ile karşılaştırıldı (3-6).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 19.0 programı kullanılarak yapıldı. 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

SÇGH olarak takip edilen olguların 52/87'si (%60) erkek, 35/87'si (%40) kızdı. Olguların başvuru yaşları medyan 9,7 (1,3-37,13) ay idi. En sık başvuru şikayeti tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olup, tüm olguların 64/87'si (%74) tekrarlayan ASYE şikayeti ile başvurmuştu. Diğer başvuru şikayetleri Tablo I'de gösterilmektedir.

Olguların 16/87'sinin (%18) ebeveynleri arasında akrabalık (1. derecede akrabalık 9/87 (%10), 2. derecede akrabalık 1/87 (%1), 3. derecede akrabalık 6/87 (%7)) vardı. IgG ortalaması 293,54 (± 89) (min-max: 127-520) mg/dL, IgM 56,59 ($\pm 23,30$) (min-max: 14,5-113), IgA 23,64 ($\pm 32,5$) (min-max: 5,6-235) saptandı (Tablo II).

Lenfosit alt gruplarını değerlendirdiğimizde CD19 ortalaması 26,74 ($\pm 8,63$) (min-max: 8-46), CD3 ortalaması 60,89 ($\pm 8,59$) (min-max: 39-77), CD4 ortalaması 41,83 ($\pm 7,12$) (min-max: 24-57), CD8 ortalaması 18,03 ($\pm 5,42$) (min-max: 7-31), CD16-56 ortalaması 5,06 (± 4) (min-max: 1-29) saptandı (Tablo III).

IVIg tedavisi 39/87 (%45) olguya başlanmış, 48/87 (%55) olgu tedavisiz izleme alınmıştı. Tedaviye başlama yaşı medyan 7,4 (2,1-37,13) ay idi. İzlemde 39 olgunun 32'sinin tedavisi kesilmiş tedavi süreleri medyan 5,8 \pm 4,7 aydı. Olguların 49/87'si (%56) sağlam çocuk olarak, 8/87'si (%9) SÇGH olarak, 3/87'si (%3) disgamaglobulinemi olarak izleme devam edildi. Takiplerine devam etmeyen 27/87 (%31) olgu bulunmaktaydı. Düzelmeye yaşı 16,8 \pm 10,33 (5,03-59,27) ay saptandı. Takipteki olguların kan beyaz küre

(WBC), net nötrofil (ANS) sayıları, IgG, CD3 (%) ve CD4 (%) değerleri tedavi alan gruba göre anlamlı yüksek saptandı (Tablo IV). Olguların hemoglobin (Hb), nötrofil (PMNL) (%), lenfosit (%), net lenfosit sayısı (ALS), IgM, IgA, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16-56 absolu değerleri, CD8 (%), CD16-56 (%) değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Çalışmamızda SÇGH ön tanısı konulan 87 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografik verileri, aldığı tedaviler ve süreleri, tedavi alan ve almayanların laboratuvar parametreleri değerlendirildi ve literatür ile karşılaştırıldı. Karaca ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada 101 olgunun klinik ve immünolojik verileri retrospektif olarak incelenmiş, olguların %70,3'ünün tekrarlayan solunum yolu enfeksiyon bulguları ile başvurduğu saptanmıştır. İzlemede

101 olgunun 91'i (%90,1) 29,2±15,2 ayın sonunda normal IgG düzeylerine ulaştığı belirlenmiştir. Kılıç ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada ise SÇGH'li 40 olgunun klinik ve immünolojik verileri değerlendirildiğinde, olguların başvuru şikayetleri arasında en sık gözlenen tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, otitis media, bronşit, astım ve tekrarlayan gastroenterit bulunmaktaydı. Walker ve ark. (9) 2 yaş altında toplam 2468 olgunun IgG düzeylerini değerlendirdiklerinde 15 olguyu SÇGH olarak, 24 olguyu da şüpheli SÇGH olarak sınıflandırmış, 15 olgunun 12'sinde atopik dermatit ya da besin alerjisi, 3'ünde herhangi bir atopik bulgu olmadan gastrointestinal semptomlar bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda da en sık başvuru şikayeti tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olup, olguların 64/87'sinde (%74) tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu bulunmaktaydı. Saptamış olduğumuz bu bulgular literatürdeki diğer verilerle uyumlu bulunmuştur.

Keleş ve ark. (10) çalışmalarında bir veya daha fazla Ig düzeyinde -2 SD altında düşüklük olan, normal antikor yanıtı ve lenfosit alt grubu olan olguları dahil etmişlerdir. Toplam 374 olguyu değerlendirdiklerinde, 71 olgu (27 kız, 44 erkek) SÇGH olup, ortalama düzelme süreleri 68,87±36,5 ay saptanmıştır. Olguların %95'inin 10 yaşından önce düzelme gösterdiği saptanmış, tanımlanmamış hipogamaglobulinemili (Unclassified hypogamaglobulinemi-UCH) olan 303 olgunun (105 kız, 198 erkek) ortalama tanı yaşı 52±42 ay olup her iki grubunda ana başvuru şikayetleri üst solunum yolu enfeksiyonu (%42 SÇGH, %39 UCH), alt solunum yolu enfeksiyonu (%50 SÇGH, %53 UCH), astım (%52 SÇGH, %55 UCH) olarak belirtilmiştir. SÇGH ve UCH benzer klinik ve immünolojik özellik gösterdiği ancak Ig düzeylerinin normalleşmesi farklı sürelerde gerçekleştiği belirtilmiştir. Doğu ve ark.'nın (11) çalışmasında sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu sebebi ile başvuran 6-46 ay arası 464 olgunun 30'unda SÇGH tanısı konulmuş, bu olguların 21'inde ortalama 27 aylıkken Ig değerleri normal düzeyine yükselmekteyken 25-57 aylarda 9 olgunun Ig değerleri halen yaşa uygun normalin -2 SD altında olup bu olguların 5'inde ise Ig alt grup eksikliği saptanmıştır. Kılıç ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada ise SÇGH tespit edilen 40 olgunun 10'unda IgG, 1 olguda IgA, 3 olguda IgM

Şikayet	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Tekrarlayan bronşiolit	64	74
Tekralayan ÜSVE	12	13
Atopik dermatit	7	8
Aktif şikayeti yok	4	5

mg/dL	Mean	SD	Medyan	Min.	Max.
IgG	293,54	89	286	127	520
IgM	56,59	23,30	54,5	14,5	113
IgA	23,64	32,50	16,65	5,6	235

%	Mean	SD	Medyan	Min.	Max.
CD19	26,74	8,63	26	8	46
CD3	60,89	8,59	63	39	77
CD4	41,83	7,12	42,5	24	57
CD8	18,03	5,42	18	7	31
CD16-26	5,06	4,00	4	1	29

	Tedavi almayan		Tedavi alan		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
WBC	11507,08	3248,706	9458,06	2826,368	0,016
*PMNL	3055	(350-10730)	2070	(610-6540)	0,034
IgG	333,71	91,307	258,19	77,63	0,002
IgM	62,38	22,49	55,07	24,64	
CD3 (%)	63,25	6,50	58,62	8,51	0,046
CD4 (%)	43,4	6,90	39,52	5,93	0,014

*PMNL: Nötrofil, WBC: Kan beyaz küre

düşüklüğü de bulunmuştur. İki olguya IVIG tedavisi verilmiş, takipte enfeksiyon atağı olmadığı belirtilmiştir. Otuz üç olgunun Ig düzeyleri 36 aydan önce düzeldi, 7 olgu 40-57 aylık olmasına rağmen düşük değerleri devam etmekte olup bunların 3'ünde IgG ve IgA düşüklüğü, 2 olguda IgM düşüklüğü, 2 olguda da IgA düşüklüğü saptanmıştır.

Kutukculer ve ark. (12) çalışmalarında en sık başvuru şikayeti tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu (%94,6) saptamışlardır. Hastalarının yarısı (%48,6) takipte immünglobulin düzeylerini düzeltmiş, IgG düzeylerinin düzelmesi ortalama 5 yaş (62,5±21,8 ay) olarak belirtmektedirler. Kendiliğinden düzelmeyen 19 hastanın 3'ünde parsiyel IgA eksikliği, 7'sinde Ig alt grup eksikliği, 2'sinde selektif IgM eksikliği, 2'sinde yaygın değişken immün yetmezlik (Common variable immunodeficiency-CVID) tanısı konulmuştur. IgA ve IgG düzeyleri ortalama 72,0±11,2 ve 62,5±21,8 aylarda düzelmiş, takipte 5/37 olguda tam tanımlanmamış olup, bunların 2'si T hücre eksikliği, 3'ü halen düşük IgG ve IgA değerlerine sahip olup aşı antikor yanıtları ise yeterli düzeyde tespit edilmiştir. Kılıç ve ark. (8) çalışmada ise %17 olguda 40-57 aya kadar düşük Ig düzeyleri izlenmiştir. Dalal ve ark. (13) çalışmada olgularının %70'inde, 10 yıllık takipte tamamen immünglobulin düzeylerinde düzelme saptamışlardır, immünglobulin düzeylerindeki düzelmelerin 36 aya kadar uzayabileceğini, Kanariou ve ark. (14) ise IgG düzeylerinin 5 yaşına kadar düzelebileceğini belirtmiştir. Whelan ve ark. (15) 49 infantı izlemişler, olguların %77,6'sında tekrarlayan otitis media, %61,2'sinde hışıltı (wheezing), %26,5'inde atopi bulunmuş, %95,9'unda IgA düşüklüğü, %65,3'ünde birden fazla Ig izotip düşüklüğü saptamışlardır. Takipte 25/49 olgunun (%51) Ig düzeylerinde düzelme görülmüş, bunların %80'inin erkek ve %48'inin infantil dönemde düzelme gösterdiğini belirtmişlerdir. Kız olgularda Ig düzeylerinin normalleşmesi ise daha geç dönemde saptanmıştır. Winkle ve ark.'nın (16) çalışmada da diğer çalışmalarda olduğu gibi sıklıkla solunum yolu enfeksiyonu bulgularına rastlanmış, IgG düzeyleri normal limitin %78 persentil altında olanlarda düzelme yaşının 5 yaşa kadar uzadığı ancak %81-130 persentil arasında olanlarda 3 yaşına kadar düzelme görülebildiği belirtilmektedir. Buna göre başlangıç Ig değerlerinin düzelme yaşını tahmin etmede etkili olabileceği belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda IVIG tedavisi 39/87 (%45) olguya başlanmış, 48/87 (%55) olgu tedavisiz izleme alınmıştır. IVIG tedavisi 21 günde bir uygulanmıştır. IVIG tedavisi ağır ve/veya tekrarlayan enfeksiyonla başvuran, büyüme gelişmesinde duraksama olan olgulara başlanmış olup tedaviye başlama yaşı medyan 7,4 (2,1-37,13) ay idi. İzlemde 39 olgunun 32'sinin tedavisi kesilmiş tedavi süreleri medyan 5,8±4,7 aydı. Olguların 49/87'si (%56) sağlam çocuk olarak, 8/87'si (%9) SÇGH ön tanısıyla, 3/87'si (%3) disgamaglobulinemi olarak izleme devam edildi. Takiplerine devam etmeyen 27/87 (%31) olgu bulunmaktaydı. Düzelme yaşı 16,8±10,33

(5,03-59,27) ay saptandı. Bizim çalışmamızda düzelme yaşı literatür verileri ile uyumlu olup 5 yaştan önce düzeldiği görülmektedir. Memedova ve ark. (17) yaptığı çalışmada SÇGH ile takipli 43 (%65) olguya IVIG tedavisi başlamışlar, 23 olgu (%34,8) ise ilaçsız takip edilmiştir. Olguların IgG düzeylerinin düzelme sürelerine baktıklarında sırasıyla 42,9±22,0 ve 40,7±19,8 ay saptamışlardır. Kılıç ve ark.'nın (8) çalışmada ise 40 olgunun 2'sine IVIG başlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise %45 olguya tedavi başlanmıştır. Olguların ağır ve tekrarlayan enfeksiyon nedeni ile başvurması IVIG başlama oranımızı arttırmıştır.

Tedavisiz takip edilen grupta IgG ortalaması 333,71±91,307 iken, IVIG tedavisi alan grupta 258,19±77,63 idi. Tedavi almayan grubun IgG değerleri alan gruptan anlamlı yüksek saptandı (p=0,002). IgG değerleri azaldıkça olguların enfeksiyon sıklığında artış olmakta bu da tedavi gereksinimini arttırmaktadır. Nötrofil yüzdesinde belirgin fark saptanmadı ancak ANS, tedavi almayan grupta anlamlı oranda yüksekti (p=0,034). Bu durum enfeksiyona ikincil olarak mı nötrofil değerlerinin düştüğünü ya da SÇGH olan ve tedavi ihtiyacı olan olgularda daha düşük nötrofil değerlerine mi rastlandığını açıklamamaktadır.

Bruton tirozin kinaz (BTK) enzimi B hücre popülasyonunda eksprese edilmekte ve erken B hücre gelişiminde önemli rol oynamaktadır. BTK aynı zamanda myeloid seri, monosit ve trombositlerde de eksprese edilmektedir (18-21). Bruton agamaglobulinemili olgularda hipogamaglobulineminin yanı sıra Btk enziminin nötrofillerde de bulunması sebebi ile nötropeni görülmektedir. SÇGH olan olgularda immün sistemin gelişim basamaklarında meydana gelen duraksama sonucunda BTK enzimi hipofonksiyonelliğine bağlı bir hipogamaglobulinemi ve nötropeni görülüyor olabilir. Yaşla birlikte enzimin fonksiyon artışına bağlı olarak tablo düzelmekte enzimin disfonksiyonel seyrettiği olgular ise tanımlanmamış hipogamaglobulinemi olarak devam ediyor olabilir.

Yine tedavi almayan olgularda CD3 ve CD4 hücre yüzdesi tedavi alan gruba göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,046 ve p=0,014). CD4 sayısındaki azalma da enfeksiyona ikincil gelişebilmektedir. Ancak tedavi alan grupta daha düşük olması bu grupta görülen daha düşük IgG düzeyi ile ilişkili olabilir. İmmün sistemin protein yapıdaki antijenlere yanıt oluşturabilmesi için T hücrelerin yardımı gerekmektedir. Yardımcı T hücreleri CD4+ CD8- hücrelerdir ve MHC II (major histokompetibility complex) tarafından sunulan peptitleri tanırlar. B hücrelerinin klonal çoğalması, izotip dönüşümü, affinite matürasyonu ve bellek B hücrelerine dönüşmelerini uyarırlar (22). Tedavi gereksinimi olan olgulardaki CD4 sayısının düşük olması B ve T hücre etkileşiminin bozulmasına, B hücre olgunlaşması ve farklılaşmasında bozulmaya, izotip değişiminin azalması sonucu IgG üretiminde aksamaya ve enfeksiyon sıklığında artışa sebep oluyor olabilir bu da tedavi ihtiyacını arttırmaktadır. CD3

sayısının ise CD4 sayısındaki azalmaya ikincil olarak rölatif azalma gösterdiği düşünülmektedir. Dorsey ve Orange (16) SÇGH olan olgularda artan CD19+ B hücre sayısı ve aşılara zayıf antikor yanıtı raporlamışlardır. Çalışmamızda merkezimizdeki teknik nedenlerden dolayı aşı antikor yanıtları değerlendirilememiştir (23).

SÇGH tanısı alan olguların izlenmesi önem taşır. Olguların bazıları düzelebilirken bazıları da CVID gibi düzenli tedavi gerektiren PIY kliniğine dönebilir. Günlük pratikte tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunan olgularda, şiddetli atopik dermatiti olan olgularda, ailesinde hipogammaglobulinemi olan olgularda bağışıklık dizgesinin kontrolü önem taşır. Hangi durumlarda immünglobulin destek tedavisinin verilmesi gerektiği halen tartışma konusudur, IVIG tedavisinin Ig düzelme süresini etkilediği de belirtilmektedir (24). Eğer olgunun ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonları söz konusu ise, büyüme ve gelişmesini etkiliyor ve hastanede yatış süreleri uzuyor ise tedavinin risk ve faydaları aile ile tartışılıp olgu kendi immünglobulin düzeylerini sağlayana kadar dışarıdan desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz. SÇGH'si tanısı Ig değerleri düzeldikten sonra retrospektif olarak konmaktadır (25). Bu nedenle bu olguların düzenli takibi gerekir. Ig değerleri düzelmeden önce bu olguları diğer PIY'lerden ayırt ettiren herhangi bir test bulunmamaktadır ve bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma verileri retrospektif dosya kayıtlarından toplanmıştır, **Hasta Onayı:** Rutin poliklinik hastalarımızdan alınması gereken kan tahlilleri alınmıştır, **Konsept:** Dilara Fatma Kocacık Uygun, Serkan Filiz, Olcay Yeğin, **Dizayn:** Dilara Fatma Kocacık Uygun, Serkan Filiz, Olcay Yeğin, **Veri Toplama veya İşleme :** Dilara Fatma Kocacık Uygun, Serkan Filiz, **Analiz veya Yorumlama:** Dilara Fatma Kocacık Uygun, Serkan Filiz, Olcay Yeğin, **Literatür Arama:** Dilara Fatma Kocacık Uygun, **Yazan:** Dilara Fatma Kocacık Uygun, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. In Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA (eds). Immunologic Disorders in Infant and Children 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2004, pp 391-3.
- Nima Rezaei, Asghar Aghamohammadi, Luigi D. Notarangelo. Primary Immunodeficiency Diseases Definition, Diagnosis, and Management, p:118-9.
- Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deney V, De Bruyere M. Lymphocyte populations as a function of age. Immunol Today 1992; 13:215-8.
- Ikinciogulları A, Kendirli T, Dogu F, Eğin Y, Reisli I, Cin S, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. Turk J Pediatr 2004; 46:125-30.
- Robert M. Kliegman MR. [edited by], Nelson textbook of pediatrics-19th ed., Philadelphia, PA, Chapter 708, Part XXXIV, Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures, e-708-5/6.
- Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugöl Z, Kütükçüler 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.
- Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yıldız B, Azarsiz E, Kutukculer N. New Laboratory Findings in Turkish Patients with Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. Iran J Allergy Asthma Immunol 2010; 9:237-43.
- 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.
- Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of transient hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. Arch Dis Child 1994; 70:183-6.
- 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.
- Dogu F, İkinciogulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. Turk J Pediatr 2004; 46:120-4.
- Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. Pediatr Allergy Immunol 2009; 20:693-8.
- Dalal I, Roifman CM. Hypogammaglobulinemia of infancy. Immunol Allergy Clin North Am 2001; 21:129-39.
- 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.
- 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.
- 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.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:756-8.
- 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; 5:14.
- Moschese V, Carsetti R, Graziani S, Chini L, Soresina AR, La Rocca M. Memory B cell subsets as a predictive marker of outcome in hypogammaglobulinemia during infancy. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:474-6.
- Mangla A, Khare A, Vineeth V, Panday NN, Mukhopadhyay A, Ravindran B, et al. Pleiotropic consequences of Bruton tyrosine kinase deficiency in myeloid lineages lead to poor inflammatory responses. Blood 2004; 104:1191-7.

21. Futatani T, Watanabe C, Baba Y, Tsukada S, Ochs HD. Bruton's tyrosine kinase is present in normal platelets and its absence identifies patients with X-linked agammaglobulinaemia and carrier females. *Br J Haematol* 2001; 114:141-9.
22. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, Hashimoto S, Kunikata T, Arai S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 1998; 91:595-602.
23. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Rezaei N, Kanegane H, Abdollahzede S, Talaei-Khoei M, et al. Neutropenia Associated with X-Linked Agammaglobulinemia in an Iranian Referral Center. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2009; 8:43-7.
24. Abbas A, Lichtman HA. *Cellular and Molecular Immunology*. Abbas A, Lichtman HA. 6th Edition. Philadelphia, 2007; Chapter 8; p:215-40.
25. Van Winkle RC, Hauck WW, McGeedy SJ. Phenotypic parameters predict time to normalization in infants with hypogammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2013; 33:1336-40.