

Primer İmmün Yetersizliklerin Tanısında Farkındalığı Arttıracak Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çiğdem AYDOĞMUŞ*, Erkut ÖZTÜRK**, Funda ÇİPE*, Arzu BABAYİĞİT HOCAOĞLU*, Rengin ŞİRANECİ*

Primer İmmün Yetersizliklerin Tanısında Farkındalığı Arttıracak Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Amaç: İmmün yanıtın ortaya çıkmasında etkin olan her basamak, bir primer immün yetmezlik hastalığı için potansiyel yaratmaktadır. X'e bağlı agamma-globulineminin tanımlandığı 1952'den bu yana 150'den fazla primer immün yetmezlik (PIY) hastalığı tanımlanmıştır. Çoğunlukla hastaların ortak bulgusu enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artışı olmakla birlikte, hangi hastalarda PIY düşünülmesi ve devamında hangi ileri inceleme yöntemlerinin uygulanması gerekliliği hâlâ tartışma konusudur.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize yineleyen veya derin yerleşimli enfeksiyonla başvuran, Jeffrey Model Foundation Medical Advisory Board tarafından bildirilen, PIY yönünden uyarıcı olabilecek 10 kriterden en az birini taşıyan 100 çocuk değerlendirildi. Vakalarda 10 uyarıcı işaret dışında aşılama durumu, beslenme biçimi, yakınmaların başlama dönemi, akraba evliliği de sorgulandı.

Bulgular: Yüz hastanın 25'i PIY tanısı alırken, 75 hastada PIY saptanmadı. On uyarıcı işaretten; ≥ 2 pnömoni/yıl geçirilmesi ve enfeksiyonların düzelebilmesi için IV antibiyotiğe gereksinim duyulması PIY saptanan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunun yanı sıra yaş, cinsiyet ve aşılama öyküsü bakımından anlamlı bir fark bulunmazken, akraba evliliği ve formula ile beslenme sıklığı PIY saptanan vakalarda anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: Jeffrey Model Foundationun belirlemiş olduğu 10 uyarıcı işaret immün yetmezliklerin taranmasında önemli olmakla birlikte, tek başına yeterli olmamaktadır. Akraba evliliği, beslenme biçimi gibi ek bilgilerin sorgulanması, yaş grubunun dikkate alınması, ayrıntılı fizik muayene ve temel laboratuvar tetkiklerinin yapılması PIY hastalarının daha erken saptanmasını kolaylaştıracaktır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, primer immün yetersizlik, klinik özellikler

Çocuk Dergisi 2017; 17(2):67-71

The Evaluation of the Clinical Features That Will Increase the Awareness While Making the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies

Objective: Each step effective on the emergence of immune response creates a potential for primary immune deficiency disease (PID). From the year 1952 on when X-linked agammaglobulinemia was described firstly, more than 150 cases with PID have been defined. Although as a common finding most of the patients manifest predisposition to infections, controversies exist about the choice of laboratory tests, and candidate patients.

Materials and Methods: The study group consisted of 100 children aged between 2008-2009 who applied to our hospital with complaints of recurrent or deep-seated infection and had at least one of the 10 PID warning signs reported by the Jeffrey Model Foundation Medical Advisory Board. Study forms contained questions regarding the patient's age, gender, immunization status, diet, age at onset of complaints, presence of parental consanguinity and other demographic features.

Results: Twenty-five of 100 patients were diagnosed with PID, while the remaining 75 were found to be normal. There was a significant difference between PID and non-PID groups in ≥ 2 out of 10 warning signs: >2 sinus infections, ≥ 2 pneumonias and requirement for IV antibiotic use for the recovery from infection ($p < 0.05$). While consanguinity and formula feeding were more frequently seen in group of PID, while age distribution, gender and immunization history were similar between two groups ($p > 0.05$).

Conclusion: While 10 warning signs determined by the Jeffrey Model Foundation are important for screening of immunodeficiencies, they are not sufficient on their own. Gathering additional information on consanguinity, diet and age, a detailed physical examination and basic laboratory analyses will facilitate early diagnosis of PID.

Keywords: Child, primary immunodeficiency

J Child 2017; 17(2):67-71

Alındığı tarih: 13.12.2016

Kabul tarihi: 29.05.2017

*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Ünitesi

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Çiğdem Aydoğmuş, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Ünitesi, Turgut Özal Bulvarı No: 1 Altınşehir, Halkalı / İstanbul

e-posta: cigdem1572@hotmail.com

GİRİŞ

İmmün yanıtın ortaya çıkmasında etkin olan her basamak, bir primer immün yetmezlik hastalığı için potansiyel yaratmaktadır. X'e bağlı agamma-

globulineminin tariflendiği 1952'den bu yana 150'den fazla primer immünyetmezlik (PİY) hastalığı tanımlanmıştır.

Primer immün yetmezlik genellikle erken çocukluk döneminde morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun izlemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Diğer taraftan üzerinde yoğun çaba gösterilmesine rağmen, çoğu hastalıkta kolay uygulanabilir ve maliyeti az ideal bir tarama ve tanı yöntemi bulunamamıştır. Çoğunlukla hastaların ortak bulgusu enfeksiyonlara karşı hassasiyetin artışı olmakla birlikte, hangi hastalarda PİY düşünülmesi ve devamında hangi ileri inceleme yöntemlerinin uygulanması gerekliliği hâlâ tartışma konusudur⁽¹⁻⁶⁾.

Bu çalışmada, Kasım 2008-Kasım 2009 tarihleri arasında, yineleyen/sık enfeksiyon geçirme nedeniyle kliniğimize başvuran hastalarda immün yetersizlik için tanıda farkındalığı sağlayacak ve arttıracak klinik özellikleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, gerekli yerel etik kurulu kararı alındıktan sonra kliniğimize yineleyen, sık veya derin yerleşimli enfeksiyon nedeniyle başvuran 1 ay-16 yaş arasındaki, Jeffrey Model Foundation Medical Advisory Board⁽⁷⁾ tarafından bildirilen, PİY yönünden uyarıcı olabilecek enfeksiyon ve özellikleri içeren 10 kriterden en az birini taşıyan 100 çocukta yapıldı (Tablo 1). Çalışmaya dâhil edilen hastaların ailelerinden onam alındı.

Tablo 1. PİY için uyarıcı olabilecek durumlar.

1. ≥ 4 otitis media/yıl
2. ≥ 2 ciddi sinüs enfeksiyonu/yıl
3. ≥ 2 pnömöni/yıl
4. ≥ 2 derin yerleşimli enfeksiyon
5. Yineleyen derin yerleşimli cilt veya organ abseleri
6. Enfeksiyonların düzelebilmesi için intravenöz antibiyotiğe gereksinim duyulması
7. İki ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
8. Bir yaşından sonra ciltte veya ağız mukozasında inatçı pamukçuk
9. Çocuğun normal kilo alamaması veya büyüme geriliği
10. Primer immün yetmezlik yönünden aile öyküsünün pozitif olması

Sekonder immün yetmezlik nedenlerini (HIV, metabolik, hematolojik vb.) taşıyan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Her bir vakanın cinsiyet, yaş, aşılama durumu, beslenme biçimi, yakınmaların başlama dönemi, akraba evliliği vb. demografik özelliklerini içeren bir çalışma formu oluşturuldu. Çalışmaya alınan tüm vakalara akciğer grafisi çekildi. Tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), Nitro blue tetrazolium (NBT) testi, serum immünglobulin düzeyleri, periferik lenfosit alt grupları çalışıldı.

Her bir vaka kendi klinik durumu ve yakınmasına göre belirli aralıklarla kontrole çağrıldı. Kontrollerde hastanın sağlık durumu, hastada gözlenen olası değişiklikler, muayene bulguları ve ilk yapılan laboratuvar tetkiklerinde patolojik bulunan testler ışığında laboratuvar testleri yinelenerek, sonuçlar kaydedildi.

Klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucu, PİY saptanan vakalar Grup I, herhangi bir patoloji saptanmayan vakalar Grup II olarak kabul edildi. Ayrıca Grup I ve Grup II vakalara benzer yaş ve cinsiyette 40 sağlıklı vaka kontrol grubu olarak alındı.

Tam kan sayımı ve periferik kan yayması

Hemoglobin ölçümü, lökosit sayısı, trombosit sayısı, mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı hesaplandı. Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş hemoglobin kantitatif değerlerin 2SD'nın altında olması anemi olarak değerlendirildi. Trombosit sayısının herhangi yaş ve cinsiyete göre <150 bin olması trombositopeni, >400 bin olması ise trombositoz olarak kabul edildi. Kesin lenfosit sayısı bir yaşın altında $3.000/\text{mm}^3$ 'ten ve bir yaşın üzerinde $1.500/\text{mm}^3$ 'ten düşük ise lenfopeni ve nötrofil sayısı $1.500/\text{mm}^3$ 'ten düşük ise nötropeni olarak değerlendirildi. Mutlak nötrofil sayısının $<1.500/\text{mm}^3$ saptanan hastalarda haftada 2 gün seri kan ölçümü yapılarak, periyodik dalgalanma varlığı araştırıldı. Tıbbi tedavi olmaksızın nötropenisi düzelen hastalarda siklik nötropeni düşünüldü. Nötropenin sebat ettiği belirlenen hastalarda kemik iliği yapılarak miyeloid seride vakanlaşmanın kesintiye uğrayıp uğramadığına bakıldı.

Serum İmmünglobulin ve alt grupları

Nefelometrik yöntemle çalışıldı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı. Normal sınırlardan sapmalar patolojik kabul edildi.

CRP

Nefelometrik (Bec-Man Nephelometric CRP kit) yöntem ile ölçüldü. CRP > 6 mg/dL'nin olması pozitif kabul edildi.

Periferik lenfosit alt gruplarının analizi

Dört renkli flow cytometry (BD Facs Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, USA) yöntemiyle yapıldı. Sonuçlar sağlıklı Türk çocuklarının lenfosit alt grupları ile karşılaştırıldı. Farklı dönemde yapılmış iki ölçümde değerlerin normalin 2 SD altında olması patolojik kabul edildi. İzohemaglütinin titreleri standart metodlara göre çalışıldı.

NBT

Redüksiyonu polimorf nüveli lökositlerin heksoz-monofosfat şantının çalışmasına bağlı olarak peroksid ve süperoksit oluşumu ile gelişen ve kullanılan Slide testinde siyah renkli boya birikintisi (NBT boyası) taşıyan pozitif hücrenin yüzdesi olarak değerlendirildi. Oranın < %10 altında olması anlamlı kabul edildi.

İmmün yetmezlik tanısı konulurken Avrupa İmmunoloji Derneği (ESID) kriterleri dikkate alındı.

İstatistiksel yöntem

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi "SPSS for Windows, Version 11.5, SPSS Inc, U.S.A" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmada "Fisher ki-kare" ve "One Way Anova" testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan vakaların 52'si erkek, 48'i kız idi. Vakaların median yaşı 19 ay (2 ay-13 yaş) idi. Klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucu, Primer

immün yetmezlik saptanan 25 vaka (Grup I), PİY saptanmayan 75 vaka (Grup II) ve herhangi bir yakınması olmayan benzer yaş dağılımına ve cinsiyete sahip 40 sağlıklı vaka kontrol grubu olarak değerlendirildi. Vakaların genel özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Vakaların genel özellikleri

Parametreler	Grup I	Grup II	Kontrol	p
n	25	75	40	0.127
1 ay-1 yaş	12	19	8	
1-2 yaş	4	19	8	
2-6 yaş	3	12	8	
6-10 yaş	2	18	8	
10- 16	4	7	8	
Cinsiyet (Erkek/Kız)	13/12	39/36	18/22	1.000
Yaş (Ortalama±Std)/ay	46±42	42±40	50±44	0.216
Akraba Evliliği (Var/Yok)	17/8	17/58	15/25	0.000
Beslenme				
Anne Sütü	4	29	15	0.001
Formula	16	17	9	
AS+Formula	4	28	15	
Diğer	1	1	1	
Aşılama				
Eksik	7	15	8	0.413
Tam	17	60	32	

AS: anne sütü

Vakaların genel özellikleri değerlendirildiğinde yaş dağılımı, cinsiyet, ortalama yaş ve aşılama öyküsü bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Grup I'de, akraba evliliği ve formula ile beslenme sıklığı diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$).

Grup I ve Grup II vakaların Jeffrey Model Foundation kriterlerine göre başvuru yakınmaları ve sıklığı Tablo 3'te gösterilmiştir. Primer immün yetmezlik düşündürülecek başvuru yakınmalarının sıklığı açısından değerlendirilmesinde Grup I'de ≥ 2 pnömoni/yıl yakınması ve enfeksiyonların düzelebilmesi için IV antibiyotiğe gereksinim duyulması anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$).

Grup II'de ≥ 2 ciddi sinüs enfeksiyonu/yıl yakınması Grup I'e göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer başvuru yakınmaları sıklığı gruplar arasında birbirine benzerdi.

Tablo 3. Grup I ve Grup II olguların başvuru yakınmalarının karşılaştırılması.

Başvuru yakınmaları	Grup I (%)	Grup II (%)	p
≥4 otitis media /yıl	16	32	0.093
≥2 ciddi sinüz enfeksiyonu/yıl	10	45	0.009
≥2 pnömoni/yıl	60	20	0.002
≥2 derin yerleşimli enfeksiyon	32	13	0.067
Yineleyen derin yerleşimli cilt veya organ abseleri	4	20	0.066
Enfeksiyonların düzelebilmesi için IV antibiyotiğe gereksinim duyulması	48	20	0.009
İki ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi	28	20	0.413
Bir yaşından sonra ciltte veya ağız mukozasında inatçı pamukçuk	32	18	0.174
Çocuğun normal kilo alamaması veya büyüme geriliği	20	20	0.256
Primer immün yetmezlik yönünden aile öyküsünün pozitif olması	0	9	0.117

TARTIŞMA

Pediatristlerin, günlük pratiklerinde pek çok çocuk arasından potansiyel primer immün yetersizlik olabilecek hastaları ayırt etmesi her zaman kolay olmamaktadır. Primer immün yetersizlikli hastalar çok sık ve/veya spesifik olmayan semptom ve bulgularla başvurumaktadırlar. Ayrıca primer immün yetersizliklerin seyrek görüldüğü düşüncesi tanıda gecikmelere yol açmaktadır⁽⁸⁾.

Primer immün yetersizlikleri etkin bir şekilde tanımanın en iyi yolunun çeşitli klinik başvurularda, yeterli tanısal bulgulara dayandığı bildirilmektedir⁽⁸⁾.

Paul ME ve ark.⁽¹⁾ aynı bölgede yineleyen enfeksiyonların veya fırsatçı organizmalarla hastalanmanın immün yetmezlik yönünden araştırılmasını önermişlerdir.

Sorensen ve ark.⁽²⁾ yılda 8'den fazla kulak enfeksiyo-

nu, 2'den fazla ciddi sinüzit atağı ve derin enfeksiyon varlığı saptananlarda ileri inceleme yapılmasının gerektiğini bildirmişlerdi.

Tansinkmankong ve ark.⁽³⁾ enfeksiyonları uzun süren, kan transfüzyonu sonrası anaflaksi gelişen, viruslerle sistemik hastalık gözlenen, abse, persistan diyare, periodontit ve hemogramda anormallik saptanan vakalarda ileri araştırma yapılmasının uygun olacağını öne sürmüşlerdir.

Literatürde birçok çalışmada, Jeffrey Modell Foundation'ın 2003 yılında 10 uyarıcı işaret belirleyerek yayınladığı skalanın PİY taramasında ve erken teşhisinde yararlı olduğu bildirilmiştir

Good ve ark.⁽⁴⁾ 2007 yılında yayınladıkları çalışmada, 2003-2006 yılları arasındaki 40 aylık sürede 10 uyarıcı işaretin kullanılması ile PİY tanısı konulan hasta sayısının yıllık %98 oranında arttığını, tanı koyma süresinin %70 oranında kıaldığını ve tedavi maliyetlerinde milyarlarca dolarlık azalma olduğunu bildirmişlerdi.

Sheeren ve ark.⁽⁵⁾ Mısır'da yaptıkları çalışmada merkezlerinde izledikleri 64 primer immün yetmezlik vakasının ilk 6 yaştaki medikal öykülerini retrospektif olarak incelediklerinde, hastaların %90'ında 10 uyarıcı işaretten en az birininin mevcudiyetini gözlemlemişlerdir. Uyarı işaretlerinden %90 ile IV antibiyotik kullanımı en sık saptanmış olup, bunu sırasıyla %70 ile enfeksiyonların düzelmemesi, %67 oranında yılda ikiden fazla pnömoninin saptanması takip etmiştir.

2011 yılında yayınlanan bildiriye göre de tanıda 10 uyarıcı işaretten özellikle enfeksiyon ile başvuru ve sepsis tedavisinde intravenöz antibiyotik kullanım gereksiniminin etkin olduğu vurgulanmıştır⁽⁹⁾.

Çalışmamızda, hastanemize yineleyen enfeksiyon nedeniyle ile başvuran vakalarda Jeffrey Modell Foundation'ın 2003 yılında yayınladığı skalayı kullandık. Bir yılda bu uyarıcı işaretlerden en az birini taşıyan 100 vakanın değerlendirilmesi sonucu 25 hastada PİY tanısı konuldu. PİY tanısı konulan hastaların uyarıcı işaretleri değerlendirildiğinde en sık gözlenenler %60 ile yılda ikiden fazla pnömoni geçirilmesi ve %48 ile uzun süreli antibiyotik kullanımındır.

İmmün yetersizliklerin bir kısmının genetik geçişi tanımlanmıştır ve aile öyküsü yol gösterici olabilir. X kromozomuna bağlı geçen immün yetmezlikler, X'e bağlı agammaglobulinemi, Wiskott-Aldrich sendromu, Otozomal resesif geçişli hastalıklar, ataksi-telenjektazi, otozomal dominant geçişli Di George sendromu bunlardan bir kaçıdır.

Farklı merkezlerden yapılan çalışmalarda, tanıda aile öyküsünün önemli olduğu vurgulanmış, %8 ile 23 arasında değişen sıklık bildirilmiştir⁽⁹⁻¹²⁾.

Çalışmamızda, başvuran hastaların %9'unda aile öyküsü mevcuttu. Ancak bu vakaların hiçbiri PİY tanısı almamıştı. Bu durum etnik köken ve immün yetmezlik nedenlerinin dağılım farklılığına bağlı olabilir.

Akraba evlilikleri otozomal resesif ve multifaktöryel hastalıkların riskini artırır⁽³⁾. Avrupa ve Amerika'da akraba evliliği sıklığı düşük olduğu için değerlendirme olanağı kısıtlıdır. Asya ve Afrika'da dini sosyal ve kültürel nedenlerden dolayı akrabalık sıktır^(13,14). İran'da akraba evliliği çok yaygın bir gelenektir ve akraba evliliği %38.6 oranında bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Ortadoğu Müslümanlarında akraba evliliği sıklığı %20-70 arasında değişmektedir^(12,14).

Çalışmamızda akraba evliliği sıklığı %34 (PİY saptanan hastaların %68'i) olarak bulunmuştur. PİY saptanan Grup I vakalarda, diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunması, PİY taramasında akraba evliliğinin önemli bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Yaşamın ilk yılında beslenme, anne sütüyle beslenme, tamamlayıcı besinlere geçiş ve erişkin tipi beslenme olarak üç ayrı başlıkta incelenmektedir. Anne sütünün optimum büyüme için gerekli besin öğelerini karşıladığı, uygun hidrasyon için gerekli suyu sağladığı, enfeksiyonlar ve allerjiden koruyucu faktörler içerdiği ve anne ve bebek arasındaki uygun bağı sağladığı gösterilmiştir⁽¹⁶⁾.

Çalışmamızda, Grup I'de anne sütü alımı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç anne sütünün immün sistem üzerindeki destekleyici özelliklerinin kaybolmasının, enfeksiyonların erken dönemde başlamasını kolaylaştırdığının bir göstergesi olabilir.

Sonuç olarak, Jeffrey Model Foundation'un belirlemiş olduğu 10 uyarıcı işaret immün yetmezliklerin taranmasında önemli olmakla birlikte, tek başına yeterli olmamaktadır. Akraba evliliği, beslenme biçimi gibi ek bilgilerin sorgulanması, yaş grubunun dikkate alınması, ayrıntılı fizik muayene ve temel laboratuvar tetkiklerinin yapılması PİY hastalarının daha erken saptanmasını kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. **Paul ME, Shearer WT.** Approach to the evaluation of the immunodeficient patient. In Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, et al (eds): Principles and Practice of Clinical Immunology. St. Louis, Mosby 1996; p.609.
2. **Sorensen RU, Moore C.** Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin N Amer* 2000;47:1225-52. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70269-8](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70269-8)
3. **Tangsinmankong N, Bahna SL and Good RA.** Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:362-70. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62915-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62915-8)
4. **Good R.** The impact of physician education and public awareness on early diagnosis of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* 2007;38:43-7. <https://doi.org/10.1007/s12026-007-0048-5>
5. **Shereen M, Hanaa M, Mai A.** Primary Immunodeficiency diseases in Egyptian children: A single-center study. *J Clin Immunol* 2009;29:343-51. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9260-x>
6. **Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al.** Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-16. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902183400703>
7. Ten warning signs of primary immunodeficiencies. <http://www.info4pi.org>.
8. **de Vries E, Driessen G.** Educational paper Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 2011;170:169-77. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1358-5>
9. **Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, et al.** Pediatrics May 2011;127(5):810-16. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3680>
10. **Benjasupattananan T, Simasathien P, Vichyanond V, Leungwedchakarn N, Visitsunthorn P.** Clinical characteristics and outcomes of primary immunodeficiencies in Thai children: An 18-year Experience from a tertiary care center. *J Clin Immunol* 2009;29:357-64. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9273-5>
11. **Luzi G, Businco L, Aiuti F.** Primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report of the national register in children and adults. *J Clin Immunol* 1983;3:316-20. <https://doi.org/10.1007/BF00915792>
12. **Al-Herz W.** Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: first report from Kuwait national primary immunodeficiency registry. *J Clin Immunol* 2008;28:186-93. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9144-5>
13. **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; 92:347. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80417-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80417-X)
14. **Rieger CHL, Nelson LA, Peri BA, et al.** Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Pediatr* 1977;91:601. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(77\)80510-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(77)80510-6)
15. **Iseki M, Heiner DC.** Immunodeficiency disorders. *Pediatr Rev* 1993;14:226. <https://doi.org/10.1542/pir.14-6-226>
16. **Schack-Nielsen L, Michalsen KF.** Advances in our understanding of the biology of human milk and its effects on the offspring. *J Nutr* 2007;137:503-10.