

DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARDA HUMORAL İMMÜNİTENİN İNCELENMESİ (IgA, IgG, IgM DÜZEYLERİ)

Gülşan Yavuz*

Memnune Yüksel**

Down sendromu 600-700 doğumda bir görülmesi nedeniyle üzerinde ençok çalışma yapabilmeye olanağı bulunan kromozom hastalığı olmuştur. Bugün etiolojisi kesinlikle bilinmemekle birlikte bilinen en önemli predispozan faktör, Down sendromlu çocukların büyük bir çoğunluğunda anne yaşının toplumdaki ortalama-
dan yüksek oluşudur (1).

Down sendromlu çocuklar, yaşamın ilk iki yılı içinde yineleyen üst solunum yolu infeksiyonları veya doğumsal kalb hastalığı nedeniyle kaybedilmezlerse normal yaşamlarını tamamlayabilirler (2,3,4,5).

Down sendromlu çocukların infeksiyonlara duyarlılığını açıklamak amacıyla sürdürülen çalışmalar humoral ve hücrel bağışıklık sistemleri üzerinde yoğunluk kazanmıştır. Hücrel bağışıklık çalışmalarının yeni başlamış olmasına karşılık, humoral bağışıklık çalışmalarının 1950 hattâ 1940 yılından bu yana süregeldiği görülmektedir (3,6).

Bu çalışmaların ilk başladığı yıllarda araştırmacılar, protein elektroforezinde albumin fraksiyonunda azalma, gammaglobulin fraksiyonunda artış olduğunu gösterdiler (6,7,8). 1966 yılından başlayarak bugüne değin sürdürülen çalışmalarda ise, değişik araştırmacılar Down sendromlu çocuklarda kontrol gruplarına göre IgA düzeylerini yüksek veya normal, IgG düzeylerini yüksek, IgM düzeylerini ise önemsiz ölçüde yüksek-normal veya düşük bulduklarını bildirdiler (3,9,10,11,12,13,14, 15,16,17,18,19,20,21,22,23,24). Ayrıca, Down sendromlu olguların, gerek geçirilen infeksiyonları izleyerek, gerekse değişik aşı uygulamalarından sonra normal antikor oluşturabildikleri gösterilmiştir (6,20).

Bugün Down sendromlu olgularda bağışıklık araştırmaları salt infeksiyonlara duyarlılığı açıklamak için yapılmamaktadır. Bir bütün olarak lösemi sıklığını, Au

* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Uzman Asistanı

** A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Profesörü

antigeni taşıyıcılığını, otoimmün hastalıklarla beraberliğini açıklamayı amaçlamaktadır (6,10,24,25,26,27,28,29,30).

Down sendromlu çocuklarda bu durumlara timus'a bağımlı küçük lenfositlerin işlev bozukluğunun neden olduğu ileri sürülmekte ve hücrel bağışıklıktaki bozukluk sonucu sık enfeksiyon geçirdikleri görüşü yaygınlaşmaktadır. Humoral bağışıklıkta görülen değişikliklerin ise sık geçirilen bu enfeksiyonlar sonucu kazanılmış bir tablo olduğu kabul edilmektedir (4,6,13,14,24,25,26,27,29,30,31,32).

Biz de, sık geçirilen enfeksiyonların Down sendromlu olgularımızın immüno-globulin düzeylerini nasıl etkilediğini, sağlıklı Türk çocuklarının immüno-globulin düzeyleri ile karşılaştırarak görmeyi ve elde edilen sonuçları değişik memleketlerden bildirilen sonuçlarla karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamızın materyelini 1971 yılından beri kliniğimiz Genetik bölümünce izlenen 2 ay-14 yaş arasındaki 38 Down sendromlu olgu oluşturmuştur. Olgularımıza Down sendromu tanısı, fizik muayeneleriyle birlikte periferik kan kromozom kültürleri yapılarak karyotiplerinin belirlenmesiyle konulmuştur. 2 ay-14 yaş arasındaki tüm olgularımızın karyotipleri regüler trisomi 21 olarak belirlenmiştir. Olgularımız arasında mosaizm veya translokasyon tipi Down sendromu bulunmamaktadır.

İmmüno-globulin düzeylerinin saptanması için kan alınmadan önce, sistemik muayeneleri yapıldı. Yapılan muayenelerde sağlıklı olduğu görülen ve son 3-4 haftayı enfeksiyonsuz geçiren çocuklar çalışma için ayrıldı. Çalışmaya alınan Down sendromlu çocukların tümü aileleriyle birlikte oturuyorlardı ve geri zekâlı çocukların eğitildiği bir okula devam etmiyorlardı.

İki ay - 14 yaşları arasında bulunan 38 Down sendromlu hastamızı 2 ay-5 yaş ve 6-14 yaş gruplarına bölerek incelemeyi plânladık. Bu plânlamada, immüno-globulinlerin fizyolojik gelişme evreleri de göz önüne alındı (33,34,35,36,38,39).

İmmüno-globulin düzeylerinin saptanabilmesi amacıyla, çocuklardan steril tüpler içine alınan 5 cc. venöz kan, 15 dakika süre ile 3000 dev/dak. santrifüje edilerek serumlara ayrıldı. Bu serumlar çalışılncaya kadar derin soğutucuda -20°C de saklandı.

İmmüno-globulin düzeylerinin kantitatif ölçümleri için Behringwerke firmasının Tri-Partigen IgA, IgG, IgM plâkları kullanıldı. Düşük bulunan ölçümler için değerlendirme düşük konsantrasyon plaklarında yenilendi. Ekim ve değerlendirme

şu şekilde yapıldı.* İmmünodifüzyon plaklarının 1-2-3 numaralı deliklerine 5 mikronlitre standart (Behringwerke) IgA, IgG, IgM dilüsyonları, konsantrasyonlarına göre konuldu. 4-12 numaralar arasındaki deliklere 5 mikrolitre hasta serumu konuldu. Ekim yapılırken yalnızca IgG için hasta serumları 1/10 oranında serum fizyolojik ile sulandırıldı. Tüm serumların ekimleri tamamlandıktan sonra plakların orta bölümündeki yuvaya nemli bir sünger parçası konularak kapakları kapatıldı. Oda sıcaklığında tutuldu.

Ölçümler, IgG ve IgA için 50 saat, IgM için 80 saat beklenildikten sonra yapıldı. Bu sürelerin sonunda 1-12 numaraya kadar olan deliklerin çevresinde oluşmuş dairelerin çapları özel cetveliyle ölçüldü. 1-2-3 numaralı deliklere ekilmiş standart dilüsyonların oluşturduğu daire çapları ve içerdikleri mg/100 ml. değerleri milimetrik kâğıt üzerinde işaretlenerek standart eğri çizildi. 4-12 numaraları arasındaki deliklerin etrafında oluşan daire çaplarının milimetrik değerleri, standart eğri üzerinde işaretlenip izdüşümleri alınarak mg/100 ml. değerleri bulundu. IgG için ekim yapılırken serumlar 1/10 oranında sulandırıldığından okunan değer 10 ile çarpıldı. Standart eğri çizimi her plak için ayrı ayrı yapıldı.

BULGULAR

İki ay-5 yaş grubundaki Down sendromlu çocuklarla, sağlıklı Türk çocuklarından oluşan kontrol grubunuz karşılaştırıldığında Tablo I'de görüldüğü gibi IgA, IgG ve IgM düzeyleri arasında istatistik önemi olan farklılık bulunamadı ($P > 0.05$).

TABLO I.

2 AY-5 YAŞ GRUBUNDAKİ KONTROL VE DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARIN IgA, IgG ve IgM DÜZEYLERİ

		n	X	sd	t	p
IgA	Down Send.	22	99,682	88,727	0,133	$p > 0,05$
	Kontrol	27	97,037	48,167		
IgG	Down Send.	22	1278,591	662,898	0,168	$p > 0,05$
	Kontrol	27	1252,963	395,64		
IgM	Down Send.	22	104,091	80,585	1,866	$p > 0,05$
	Kontrol	27	145,696	71,983		

* : Behringwerke AG TRI - PARTIGEN İmmüno-diffusion plakları prospektusundan.

Altı - 14 yaş grubundaki Down sendromlu çocuklarla kontrol grubunun karşılaştırıldığında, her üç immünoglobulin düzeyleri arasında Tablo II'de görüldüğü gibi istatistik önem taşıyan farklılıklar olmadığı görüldü ($P > 0.05$).

TABLO II.

**6-14 YAŞ GRUBUNDAKİ KONTROL VE DOWN SENDROMLU
ÇOCUKLARIN IgA, IgG ve IgM DÜZEYLERİ**

		n	X	Sd	t	p
IgA	Down Send.	16	227,75	96,575	1,832	$p > 0,05$
	Kontrol	18	184,611	24,827		
IgG	Down Send.	16	1596,25	770,531	1,710	$p > 0,05$
	Kontrol	18	1280,556	140,983		
IgM	Down Send.	16	116,25	48,071	0,435	$p > 0,05$
	Kontrol	18	110,611	25,203		

Yaşa bağımlı olarak IgA, IgG ve IgM düzeylerinde artma olup olmadığını incelemek amacıyla, 2 ay-5 yaş ve 6-14 yaş grubundaki Down sendromlu çocuklar kendi aralarında, aynı yaş gruplarındaki kontrol grubu çocuklarda yine kendi aralarında karşılaştırıldı. Tablo III'de görüldüğü gibi 2 ay-5 yaş ve 6-14 yaş gruplarındaki Down sendromlu çocukların karşılaştırılmasında IgA'nın yaşa bağımlı olarak artış gösterdiği görüldü ve bu artış istatistik olarak önemli bulundu ($P < 0.001$) 2 ay-5 yaş ve 6-14 yaş kontrol gruplarının karşılaştırılmasında da IgA'nın yaşla artış gösterdiği görüldü. Bu artış istatistik olarak önemli bulundu ($P < 0.001$).

IgG ve IgM düzeylerinin ise hem Down sendromlu çocuklar arasında, hem de kontrol grubundaki çocuklar arasında yaşa bağımlı olarak değişiklik göstermediği saptanıldı ($P > 0.05$).

İki ay-5 yaş ve 6-14 yaş gruplarında yer alan Down sendromlu çocukların immünoglobulin düzeylerinin, cinsiyete bağımlı farklılıklar gösterip göstermediğini araştırmak için Down sendromlu kız ve erkek çocuklar kendi aralarında karşılaşt-

TABLO III.

IgA, IgG ve IgM DÜZEYLERİNİN 2 AY-5 YAŞ ve 6-14 YAŞ GRUPLARINDA YER ALAN KONTROL VE DOWN SENDROMLU ÇOCUKLAR ARASINDA AYRI AYRI KARŞILAŞTIRILMASI

	n	X	Sd	t	P
	Down Send.				
	2 ay-5 yaş	22	99.682	88.727	4.233 P < 0.001
	6-14 yaş	16	227,75	96,575	
IgA	Kontrol Grubu				
	2 ay-5 yaş	27	97.037	48.167	7.093 P < 0.001
	6-14 yaş	18	184,611	24.827	
	Down Send.				
	2 ay-5 yaş	22	1278.591	662.898	1.362 P > 0.05
	6-14 yaş	16	1596.25	770.531	
IgG	Kontrol Grubu				
	2 ay-5 yaş	27	1252.963	395.64	0.283 P > 0.05
	6-14 yaş	18	1280.556	140.983	
	Down Send.				
	2 ay-5 yaş	22	104.091	80.585	0,537 P > 0.05
	6-14 yaş	16	116,25	48,071	
IgM	Kontrol Grubu				
	2 ay-5 yaş	27	145,25	71,983	1,982 P > 0.05
	6-14 yaş	18	110,611	25,203	

tırıldı. Tablo IV ve V'de görüldüğü gibi hem 2 ay-5 yaş, hem de 6-14 yaş gruplarındaki Down sendromlu çocukların immunoglobulin düzeyleri arasında cinsiyete bağımlı olarak istatistik önemi olan farklılıkların bulunmadığı saptanıldı ($P > 0.05$).

TABLO IV.

2 AY-5 YAŞ GRUBUNDAKİ DOWN SENDROMLU KIZ VE ERKEK ÇOCUKLARIN IgA, IgG ve IgM DÜZEYLERİ

Cins		n	X	Sd	t	P
IgA	E	16	111,906	100,417	1.058	$P > 0.05$
	K	6	67,083	32,561		
IgG	E	16	1260,563	647,122	0,203	$P > 0.05$
	K	6	1326,667	765,184		
IgM	E	16	103,25	92,087	0,078	$P > 0.05$
	K	6	106,333	42,74		

TABLO V.

6-14 YAŞ GRUBUNDAKİ DOWN SENDROMLU KIZ VE ERKEK ÇOCUKLARIN IgA, IgG ve IgM DÜZEYLERİ

Cins		n	X	Sd	t	P
IgA	E	8	248.0	75.031	0.830	$P > 0.05$
	K	8	207.5	115.84		
IgG	E	8	1742.5	1003.191	0,748	$P > 0.05$
	K	8	1450.0	465.802		
IgM	E	8	111.5	59.781	0,384	$P > 0.05$
	K	8	121.0	36.422		

Down sendromlu kız ve erkek çocukların immunoglobulin düzeyleri arasında yapılan bu karşılaştırma, 2 ay-5 yaş ve 6-14 yaş kontrol gruplarındaki çocuklarda da yapıldı. Tablo VI ve VII'de görüldüğü gibi, kontrol gruplarındaki çocuklar arasında da immunoglobulin düzeylerinin cinsiyete bağımlı olarak farklılık göstermedikleri saptanıldı ($p > 0.05$).

TABLO VI.

**2 AY-5 YAŞ KONTROL GRUBUNDAKİ KIZ VE ERKEK
ÇOCUKLARIN IgA, IgG ve IgM DÜZEYLERİ**

		n	X	Sd	t	P
IgA	E	16	190.625	47,998	0,829	P> 0.05
	K	11	106.364	48,141		
IgG	E	16	1286.25	490,675	0,520	P> 0.05
	K	11	1204,545	203,684		
IgM	E	16	133,363	72,425	1,077	P> 0.05
	K	11	163,636	70,756		

TABLO VII.

**6-14 YAŞ KONTROL GRUBUNDAKİ KIZ VE ERKEK
ÇOCUKLARIN IgA, IgG ve IgM DÜZEYLERİ**

		n	X	Sd	t	P
IgA	E	11	186,545	28,101	0.404	P> 0.05
	K	7	181,571	20,313		
IgG	E	11	1287,273	159,568	0.246	P> 0.05
	K	7	1270,0	116,905		
IgM	E	11	104,364	20,441	1,344	P> 0.05
	K	7	120,429	30,32		

TARTIŞMA

İki ay-5 yaş ve 6-14 yaş gruplarındaki Down sendromlu çocukların IgA ortalama değerleri, sağlıklı Türk çocuklarından oluşan kontrol grubumuza göre farklılık göstermemektedir (Tablo I-II). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç, literatürde, benzer gruplarda yapılan ve aynı sonuçların elde edildiği çalışmaları

desteklemektedir (13,14,16,18). Bununla birlikte bazı araştırıcılar Down sendromlu olgularda IgA'nın kontrol gruplarına göre daha yüksek düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir (10,11,24).

Bu araştırıcılar, IgA'nın ileri yaşlarda yüksek dzeyele ulaşmasının nedeni olarak sık geçirilen üst solunum yolu infeksiyonlarını göstermektedirler (15). Biz, alışmamızda olgularımızın % 73'ünün sık ateşlenmesi ve üst solunum yolu infeksiyonu geçirmesine karşın IgA düzeyini kontrol gruplarından farklı bulamadık.

İki ay-5 yaş ve 6-14 yaş gruplarındaki Down sendromlu ocukların IgG ortalama değerleri, aynı yaşlar arasındaki kontrol gruplarımıza göre farklılık göstermemiştir (Tablo I-II). Öte yandan, literatürde yenidoğan döneminde yapılan ve IgG düzeyinin düşük bulunduğu tek bir çalışma dışında, IgG düzeyi Down sendromlu çocuklarda kontrol gruplarına göre yüksek olarak bildirilmektedir (10,11,12,13,14,16,18,24,40). IgG düzeyinin yükselmesinin nedeni olarak, ilerleyen yaşla birlikte geçirilen infeksiyon sayısının artması gösterilmektedir. Bizim Down sendromlu çocuklarımızın sık infeksiyon geçirmelerine karşın, hasta ve kontrol grupları arasında istatistik önemi olan farklılıklar bulunmadı.

İki ay-5 yaş ve 6-14 yaş gruplarındaki Down sendromlu ocukların IgM ortalama değerleri, aynı yaş gruplarındaki sağlıklı Türk çocuklarının oluşturduğu kontrol grubumuza göre farklılık göstermedi (Tablo I-II). Bu sonuç, literatürde değişik araştırıcıların yaptėėı ve aynı sonucu elde ettiği çalışmaları desteklemektedir (12,13,14,16,18). Öteyandan, IgM'nin Down sendromlu çocuklarda daha düşük olduğu da bildirilmiştir (11,18,21). Ayrıca iki araştırıcı da IgM düzeyinde önemsiz bir yükselmenin olduğunu bildirmişlerdir (9,24).

Literatürde, Down sendromlu ocuklarda IgG ve IgA düzeylerinin yükselmesi yanında, IgM düzeylerinin düşük olması şu şekilde açıklanmaktadır. Down sendromlu bir ocuk, ilk kez antijenik uyarı ile karşılaştığı zaman normalin altında primer bir yanıtla karşılık verir. Düşük düzeyde IgM oluşturur. Antijenik uyarı devam ederse sekonder yanıtla yüksek düzeyde IgG ve IgA yapılmaya başlanır (3,6).

Çalışmaya aldėımız 38 Down sendromlu çocuktan 28'inin (% 73) sık ateşlendiği ve üst solunum yolu infeksiyonu geçirdiği ailelerinden öğrenilmişti. Literatüre dayanarak, alışmamızda Down sendromlu çocuklarla kontrol grubu arasında, immünoglobulin düzeylerinin farklı olacağını bekliyorduk. Her üç immünoglobulin düzeyinin kontrollardan farklı olmamasının şu nedenlere bağlı olabileceğini düşündük.

İki ay-5 yaş ve 6-14 yaş gruplarındaki Down sendromlu çocukların ve aynı yaşlardaki kontrol grubumuzdaki çocukların, immünoglobulin düzeyleri, Kıran ve

Say'ın sağlıklı Türk çocukları için belirledikleri immünoglobulin düzeylerinden farklılık göstermemektedir (36). Buna karşılık, çalışmamızdaki Down sendromlu olguların IgA, IgG ve IgM ortalamaları, literatürdeki çalışmalarda yer alan Down sendromlu çocukların ortalamalarından yüksek görülmektedir (10,12,14,16,24). Aynı şekilde kontrol grubumuzda yer alan sağlıklı Türk çocuklarının IgA, IgG ve IgM düzeyleride literatürde bildirilen çalışmadaki kontrol gruplarına göre yüksektir (3,10,11,13,14,16,18,21,24). Hem Down sendromlu olgularımızın hem de kontrol grubumuzdaki sağlıklı Türk çocuklarının kazandıkları bu yüksek düzeyler, Down sendromu ile birlikte sağlıklı çocuklarında sık infeksiyon geçirdiklerini düşündürmektedir. Burada önemli olan nokta, Türk çocuklarının yaşadığı çevrenin hijyenik koşullarının, çocukların beslenme ve bakımının, aşı programlarının uygulanışının, literatürdeki çalışmaların yapıldığı ülkelerden farklı oluşudur.

Bizim çalışmamızda, immünoglobulin düzeylerinin kontrol grubumuzdan farklılık göstermemesinin ikinci bir nedeni de literatürdeki çalışmalarının bir bölümünün enstitü koşullarında yapılmış olmasıdır. (9,17,20,21,23,41). Literatürde, enstitülerde yaşayan Down sendromlu olgularda infeksiyon sıklığı, mortalite oranı ve Au antijen taşıyıcılığının evde yaşayanlara göre yüksek olduğu bildirilmektedir. (19,23,28,29,42). Bizim olgularımızın tümü aileleriyle birlikte yaşıyordu ve geri zekâlı çocukların eğitildiği bir okula devam etmiyorlardı.

İki ay - 5 yaş ve 6 - 14 yaş gruplarındaki Down sendromlu çocuklar karşılaştırıldığında IgA düzeyinin yaşla artış gösterdiği ve bu artışın istatistik önemi olduğu görüldü. Benzer karşılaştırma 2 ay - 5 ve 6 - 14 yaş kontrol gruplarındaki çocuklar arasında yapıldığında, IgA'nın yine yaşla artış gösterdiği ve bu artışın istatistik önemi bulunduğu görüldü (Tablo III).

IgA düzeyinin 5 yaşından sonra hasta ve kontrol grubunda birlikte yükselmesi ve aralarında düzey farklılığının olmaması bu artışın fizyolojik yükselme olduğunu düşündürdü. Kıran ve Say'ın yaptığı çalışmada normal Türk çocuklarında IgA'nın erişkin düzeyinin 7-8 yaş arasında kazandığı gösterilmiştir (36). Literatürde, sağlıklı çocuklarda puberte döneminde IgA'nın erişkin düzeyini kazandığı bildirilmektedir (3,35,37,43).

İki ay - 5 yaş ve 6-14 yaş gruplarındaki Down sendromlu çocukların IgG düzeyleri karşılaştırıldığında istatistik önemi bulunmasa da, IgG düzeyinde yaşla birlikte artış görüldü. 2 ay-5 yaş ve 6-14 yaş kontrol gruplarındaki çocukların IgG ortalamaları ise birbirine çok yakın değerlerde bulundu (Tablo III).

IgG düzeyi, 6-14 yaş grubundaki Down sendromlu çocuklarda, hem 2 ay-5 yaş grubundaki Down sendromlu çocuklara göre, hemde 6-14 yaş grubundaki kontrol çocuklara göre yüksek bulundu (Tablo III). Bu yüksekliğin istatistik önemi ol-

mamasına karşın, sonuçlar ilerliyen yaş ve geçirilen infeksiyonların sayısının artması ile Down sendromlu çocukların IgG düzeyinin yükseldiğini göstermektedir ve literatüre uygundur (10,11,12,13,14,16,18,24).

İki ay-5yaş ve 6-14 yaş grubundaki Down sendromlu çocukların IgM düzeylerinin yaşla artış göstermediği görüldü (Tablo III). Literatürde de Down sendromlu olgularda IgM düzeyinin yaşla değişiklik gösterdiği bildirilmemektedir. Hem Down sendromlu olgular arasında, hem de kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda, cinsiyet farklılığının immünoglobulinleri etkilemediği görüldü (Tablo IV, V.-VI, VII). Griffiths ve Sylvester'in 13 yaşın üstündeki erkek Down sendromlu olgularda, kız olgulara göre IgA düzeyin daha yüksek olduğunu bildirmeleri dışında Down sendromlu olgularda cinsiyete bağımlı olarak immünoglobulin düzeylerinin değiştiği bildirilmemiştir (15). Kıran ve Say'ın sağlıklı Türk çocuklarında yaptığı çalışmada, immünoglobulin düzeylerinin cinsiyete bağımlı değişiklik göstermediği belirtilmektedir (36). Literatürdeki 3 çalışmada 7-8 yaşından sonra IgM düzeyinin kız çocuklarında erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (35,44,-45).

ÖZET

Kliniğimizde periferik kan kromozom kültürleri yapılarak regüler trisomi 21 tanısı alan 38 Down sendromlu olgumuzun IgA, IgG ve IgM düzeyleri tri-partigen immunodiffüzyon yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar sağlıklı Türk çocuklarından oluşan kontrol gruplarımız ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda, Down sendromlu olgularımızın infeksiyonlara karşı yeterli düzeyde immünoglobulin yaparak yanıt verdiği saptanıldı ve immünoglobulin düzeylerinde görülen bu değişikliklerin kazanılmış sonuçlar olabileceği tartışıldı.

SUMMARY

In our clinic, by peripheral blood chromosome culture 38 Down syndrome cases are diagnosed as regular trisomi 21. The IgA, IgG and IgM levels of these cases are measured by tri-partigen immunodiffusion technique. The results are compared by that of controls.

In our study, the Down syndrome cases are found to have normal immunoglobulin levels against infections and the quantitative variations are thought as acquired results.

KAYNAKLAR

1. Penrose, L., S., and Smith, G.F. : Downs Anomaly, Boston, Little, Brown and Co., 1966, s 150, 151
2. Taysi, K., Say, B. : Tibbi Genetik. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 1975, s. 96. (Hacettepe Üniversitesi yayınları A—12)
3. Stiehm, E.R., and Fudenberg, H.H. : Sesum levels of immunoglobulin in health and disease : a survey. Pediatrics 27 : 715, 1966
4. Levin St., Nir, E., and Mogilner, B. : T-system immune deficiency in Down's Syndrome. Pediatrics 56 : 123, 1975
5. Oster, J., Mikkelsen, M., and Nielsen, A. : Mortality and life table in Down's syndrome. Acta Pediatr. Scand. 64 : 322, 1975
6. Rigas, D., Elsasser, P., Hecht, F. : Impaired in vitro response of circulating lymphocytes to phytohemagglutinin in Down's syndrome : Dose and time response curves and relation to cellular immunity. Int. Arch. Allergy. 39 : 587, 1970
7. Skanse, B., and Laurell, C. : The immune - globulins in mongolism. Acta Med. Scand. 172 : 63, 1962
8. Pritham, G.H., Appleton, M.D., and Fluck, E.R. : Biochemical studies in mongolism I : The influence of environment on the concentrations and mobilities of plasma proteins. Am. J. Ment. Defic. 67 : 517, 1963
9. Adinolfi, M., Gardner, B., and Martin, W. : Observations on the levels of gamma G, gamma A, gamma M globulins, anti-A and anti-B agglutinins, and antibodies to Escherichia Coli in Down's anomaly. J. Clin. Pathol. 20 : 860, 1967
10. Yokoyama, M., Ball, C., Iov K., and Alepa, P. : Immunogenetic studies on mongolism. Am. J. Ment. Defic. 71 : 579, 1967
11. Bartolozzi, G., Marianelli, L., Franchini, F. : Quantitative dosage of immunoglobulins in subjects with Down's Syndrome, Riv Clin Pediatr. 80 : 459, 1967
12. Rootselaar, F.J. van., and Boerma, F.W. : Serum levels of immunoglobulins in mongolism, in epilepsy and in unclassified mental deficiency. Psychiatr Neurol. Neurochir. 71 : 501, 1968
13. Rosner, F., Kozinn, P.J., Jervis, G.A. : Leukocyte function and serum immunoglobulins in Down's syndrome NY State J. Med. 73 : 672, 1973

14. Bernard, R., Sitruk, D.B., Matte : , J.F. : Etude de L'immunité humorale et de la transformation blastique des lymphocytes chez le trisomique 21. Arch. Arch. Fr Pediatr. 33 : 37, 1976
15. Griffiths, A.W., Sylvester, P.E., and Baylis, M. : Serum globulins and infection in mongolism. Am. J. Ment. Defic. Res 11 : 263, 1967
16. Dyggve, H, and Clausen, J. : The serum immunoglobulin level in Down's syndrome. Dev. Med. Child. Neurol. 12 : 193, 1970
17. Kaldor, J., and Pitt, D. : Down's syndrome and immunoglobulins. J. Ment. Defic. Res. 15 : 271, 1971
18. Joe Szabados T., Kaiser E., and Otto Sz. : Immunological studies in healthy children with Down's syndrome and in sick children. Ann Immunol Hung. 17 : 141, 1973
19. Esber, J.H., Barbarich, M., Menninger, F.F., Meshorer, E., Monedji kova, V., and Rosenkrantz, H. : Hepatitis associated antigen and immunoglobulin composition in patients with Down's anomaly. Am. J. Clin. Pathol. 59 : 872, 1973
20. Hayashi, H., and Iogrippio, G.A. : Humoral immune status of mongoloid children compared with other congenital defects : Quantitative and qualitative aspects of immunoglobulins. Health Lab. Sci. 9 : 203, 1972
21. McMillan, B.C. : Hanson, R. P., Colubjatnikov, R., and Sinha, S.K. : The effect of institutionalisation on elevated IgD and IgG levels in patients with Down's syndrome J. Ment. Defic. Res. 19 : 209, 1975
22. Chen, H.P., Walz, D.V., and Carroll, J.A. : Immunoglobulinopathy in Down's syndrome. Ohio State Med J. 73 : 27, 1977
24. Seger, R., Buchinger, C., and Ströder, J. : On the influence of age on immunity in Down's syndrome. Eur J. Pediatr. 124 : 77, 1977
25. Hsia, D., Justice, P., Smith, G., Dowben, R. : Down's syndrome : A Critical review of the biochemical and immunological data Am. J. Dis Child. 121 : 153, 1971
26. Sutnick, A., London, T., Blumberg, B., and Gerstley, B.J. : Susceptibility to leukemia : Immunologic factors in Down's syndrome J Natl. Cancer. Inst. 47 : 923, 1971
27. Szigeti, R., Revesz, T., Schuler, D. : Cell-mediated immune response in patients with Down's syndrome. Acta Pediatr Acad. Sci Hung. 15 : 31, 1974
28. Rundle, A.T., Atkin, J., and Sudell, B. : Association of serum and red cell phenotypes and Australian antigen in Down's syndrome. J Ment. Defic. Res. 18 : 307, 1974

29. Campion, E.C., and Wangel, A.G. : Australia antigen, autoantibodies and cell - mediated immune responses in patients with Down's syndrome *Med. J. Aust.* 1 : 468, 1975
30. Madden, D., Matthew, E., Dietzman, D., Purcell, R., Sever, J., Rostafinski, M., and Mata, A. : Hepatitis and Down's syndrome *Am. J. Ment Defic.* 80 : 401, 1976
31. Hayakawa, H., Matsui, I., Higurashi, M., and Kobayashi, N. : Hyperblastic response to dilute P.H.A. in Down's syndrome *Lancet* 1 : 95, 1968
32. Burgio, G.R., Ugazio, A.G., and Nespoli, L. : Peripheral blood rosette forming lymphocytes in Down's syndrome. *Experientia* 30 : 818, 1974
33. Buckley, R.H., Dees, S.C., and O' Fallon, W.M. : Serum immunoglobulins : 1. Levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy. *Pediatrics* 41 : 600, 1968
34. Rowe, D.S., McGregor, I.A., Smith, S.J., Hall, P., and Williams, K. : Plasma immunoglobulin concentrations in a west African (Cambian) community and in a group of healthy British adults. *Clin. Exp. Immunol.* 3 : 63, 1968
35. Allansmith, M., McClellan, B.H., Butterworth, m., and Maloney, J.R. : The development of immunoglobulin levels in man. *J. Pediatr.* 72 : 276, 1968
36. Kıran, Ö. Say, B. : 0-15 yaş grubundaki Türk çocuklarında serum Immunoglobulin seviyelerinin gelişmesi ve diğer memleketlerin neticeleriyle karşılaştırılması. Türkiye Bilimsel Teknik Araştırma Kurumu Proje No : TAG/159 Ankara 1971
37. Alford, A.G. : Immunoglobulin deferminations in the diagnosis of fetal infection. *Ped. Clin. N. America.* 18 : 1, 1909, 1971
38. Beşe, R. : Büyükoğlu, Y. : Yeni doğan'ın immunolojik özellikleri. *İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi* 11 : 92, 1975
39. Wara, P.W., Ammann, A.J.; Immunologic disorders of childhood. In : Rudolph, A.M. Barnett, H.L., Einhorn, A.H. (eds) : *Pediatrics.* 16 Th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977. s. 300, 301
40. Miller, M.E., Mellman, W.J., Cohen, M.M., Kohn, G., and Dietz, W.H. : Depressed immunoglobulin G in newborn infants with Down's syndrome. *J. Pediatr.* 75 : 996, 1969
41. Appleton, M.D., and Pritham, G.H. : Biochemical studies in mongolism 11 : The influence of age and sex on plasma Proteins. *Am. J. Ment. Defic.* 67 : 521, 1963

42. Hollinger, F.B., Goyal, R.K., Hersh, T., Rowell, H.C., Schulman, R.J., and Melnick, J.I. : Immun response to hepatitis virus type B in Down's syndrome and other mentally retarded patients. *Am. J. Epidemiol.* 95 : 356, 1972
43. Marchalonis, J.J. : Cell Cooperation in immune responsis In : Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Cadwell, J.L., Wells, J.V. (eds) : *Basic and Clinical Immunology*. Los Altos, Lange Medical Publications, 1976, s. 88.89.90-91.
44. Berg, T., and Johansson, S.G.O. : Immunoglobulin levels during childhood, with special regard to IGE. *Acta Paediatr. Scand.* 58 : 513, 1969
45. Butterworth, M., McClellan, B., Allansmith, M. : Influence of sex on immunoglobulin levels. *Nature* 214 : 1224, 1967