

T.C.

S.B.Ü.

DR. BEHÇET UZ ÇOCUK

HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ

HASTANEMİZDE TAKİPLİ DOWN SENDROMLU HASTALARIN
İMMÜNOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ersin DURĞUN

İZMİR – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin tamamlamasında benimle birlikte emek ve zaman harcayarak sonsuz sevgi ve sabırlarını eksik etmeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ'e ,

Eğitimim boyunca bende büyük emekleri olan tüm hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca sonsuz fedakarlıkları ile yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime,

Ve her zaman desteğinden emin olduğum biricik eşime,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DOWN SENDROMU.....	4
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	5
2.1.2 Prenatal Tanı ve Genetik Danışma.....	5
2.1.3 Klinik.....	6
2.1.4 Down Sendromunda Sıklığı Artan Hastalıklar.....	8
2.1.5 Down Sendromu ve Enfeksiyonlar.....	13
2.2 İMMÜN SİSTEM.....	15
2.2.1 Down Sendromunda İmmün Sistem.....	15
2.2.2 Doğal İmmünite.....	16
2.2.3 Edinsel İmmünite	17
2.2.3.1 T lenfositler.....	17
2.2.3.2 B Lenfositler ve Antikor Yanıtı.....	19
2.2.3.3 Doğal Öldürücü Hücreler (NK).....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1 Hasta Grubunun Oluşturulması.....	23
3.2 Genetik Tanı.....	23
3.3 Biyokimyasal ve Serolojik Tetkikler.....	25
3.4 Akım Sitometrik Analizler.....	25
3.5 İstatistiksel Analizler.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
7. ÖZET.....	49
8. SUMMARY.....	50
9. KAYNAKLAR.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	Alfa feto protein
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut miyeloblastik lösemi
ASD	Atriyal septal defekt
AVSD	Atriyovenriküler septal defekt
BAFF	B hücre aktive edici faktör
Cu	Bakır
EEG	Elektroensefalografi
IFN- γ	İnterferon gama
IL-2	İnterlökin 2
IVIG	İntravenöz immünglobulin
KKH	Konjenital kalp hastalığı
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
PDA	Patent duktus arteriozus
PFO	Patent foramen ovale
RSV	Respiratuvar sinsityal virüs
SD	Standart sapma
SOD	Süperoksit dismutaz
TCR	T-hücre reseptörü
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
TREC	T hücre reseptör eksizyon halkası
uE3	Serbest estriol
VSD	Ventriküler septal defekt
Zn	Çinko

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Down sendromu (trizomi 21) en yaygın ve en iyi bilinen kromozomal hastalıktır. Dünyadaki sıklığı 800-1000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiş olup, 35 yaş üzeri gebelerde bu oran 1/350'ye, 40 yaş üzeri gebelerde ise 1/100'e kadar yükselmektedir. Mental retardasyon, kardiyak patolojiler, immün yetmezlik, malignite, hipotiroidi gibi pek çok patolojik durum ile ilişkisi bulunmaktadır. Down sendromu ile ilişkili immünolojik bozuklukların morbidite ve mortalite üzerine de önemli etkisi bulunmaktadır.

Sağlıklı insanlarda yaşlanma ile görülen belirtiler Down sendromlularda daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde immün sistemde yaşlanma ile oluşan değişiklikler sonucu ortaya çıkan enfeksiyona yatkınlık, maligniteler ve otoimmün fenomenler de Down sendromlularda daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle Down sendromluların immün sisteminin hızlanmış yaşlanma özellikleri gösterdiği hipotezi öne sürülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda immün sistemdeki bulguların hızlanmış yaşlanmadan ziyade intrinsek defektler ile uyumlu olduğu belirtilmektedir. Down sendromunda görülen ya da beklenen immün bozukluklar:

- T hücre sayısında düşüklük
- Timus fonksiyon bozukluğu
- B hücre fonksiyonlarında bozukluk
- IgG subgruplarında artış ve azalmalar
- Sitokin salınımında değişiklikler olarak gruplandırılabilir.

Son yıllarda Down sendromunda immün yetmezliğin patogenezini aydınlatmak için pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, Down Sendromlu hastaların timusundan fonksiyonel olgun T hücrelerin salınmasında yetersizlik olduğu gösterilmiştir (1). Bir başka çalışmada ise, Down Sendromlu

hastalarda CD19-B lenfosit sayısının kontrol grubuna kıyasla tüm yaş gruplarında önemli ölçüde azaldığı ve sağlıklı çocuklarda yaşamın ilk yıllarında CD19-B lenfositlerde beklenen hızlı sayısal artışın Down sendromlu hastalarda saptanmadığı belirtilmiştir. Ayrıca Down sendromlu hastalarda B hücre lenfopenisi ile birlikte IgG1 ve IgG3 seviyelerinin arttığı, IgG2 ve IgG4 seviyelerinin ise azaldığı gösterilmiştir (2).

Bu çalışmanın amacı; hastanemizde takipli Down Sendromlu hastaları immünolojik açıdan değerlendirerek izlemlerinde mutlak lenfosit sayısında, lenfosit alt gruplarının sayı ve oranların dağılımında, spesifik antijenlere verilen antikor yanıtlarında bozulma olup olmadığının saptanması, bu değişikliklerin hastanın kliniğine yansımaları ve bu parametrelerdeki değişikliğin literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

2.1 DOWN SENDROMU

2.1.1 Tanım ve epidemiyoloji

Down sendromu (trizomi 21) en yaygın ve en iyi bilinen kromozomal hastalıktır. Dünyadaki sıklığı 800-1000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiş olup, 35 yaş üzeri gebelerde bu oran 1/350'ye, 40 yaş üzeri gebelerde ise 1/100'e kadar yükselmektedir.

İlk defa 1866 yılında Langdon Down tarafından klinik belirtileri tanımlanmıştır. Mongolizm olarak isimlendirilen hastalığın daha sonra 1959 yılında Jerome Lejeune ve arkadaşları tarafından kromozom kaynaklı olduğu gösterilmiştir (3). Olguların yaklaşık %95'inde, 21. kromozom çiftinin mayoz bölünme sırasında ayrılamamasından kaynaklanan 21. kromozomun trizomisi şeklindedir (klasik tip Down Sendromu). Bu nedenle günümüzde hastalık trizomi 21 olarak adlandırılmaktadır.

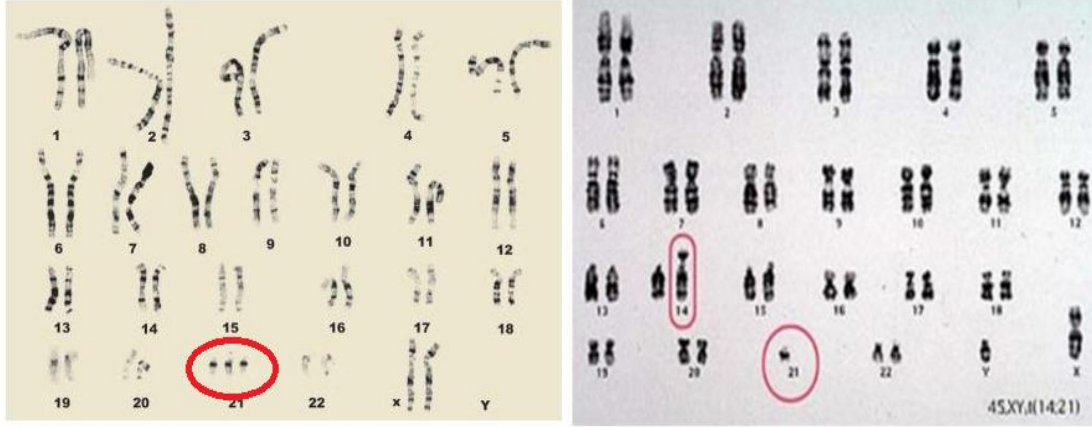
Sitogenetik olarak klasik tip, translokasyon tipi ve mozaik tip olarak üç ana grupta değerlendirilir. Bu sendromda sitogenetik sonuçlar, özellikle tekrarlama riski bakımından önemli farklılıklar oluşturduğundan, genetik danışmanlık bu hastalığı önlemede faydalı olmaktadır. 35 yaş üzerinde Down sendromu riski arttığından, sadece 35 yaş üzeri gebeliklerin önlenmesi bile vakaların yarı yarıya azalmasını sağlayabilir. Gebelik süresince yapılacak fetal ultrason, ikili veya üçlü test ile Down sendromundan şüphelenilen gebeliklerde kesin tanıyı koymak için amniyosentez veya prenatal genetik tanı yöntemleri uygulanarak bebeğin kromozom analizi yapılabilir ve yüzde yüze yakın doğruluk oranında tanı konur. Down sendromu saptandığında aileye genetik danışmanlık verilerek gebeliğin sonlandırılması önerilir. Yasal olarak 24. haftaya kadar olan gebelikler sonlandırılabilir ancak kararı elbette aile verecektir. Sitogenetik incelemelerde vakaların %95'inin klasik tip,

%4'ünün translokasyon tipi, %1'inin ise mozaik tip olduğu görülmektedir (4).

A-Klasik Down sendromu: 1959'da Lejeune ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir. G grubunda 21. kromozomdan üç adet bulunmasıdır. Klasik tip Down sendromunun sonraki gebeliklerde tekrarlama riski genel olarak %1 dir.

B-Translokasyon tipi Down sendromu: Polani ve arkadaşları ilk olarak 1960 yılında 21. çift kromozomda üç adet bulunan kromozomlardan birinin D veya G grubu kromozom çiftinin birine eklenmesiyle meydana gelen translokasyon tipi Down sendromunu tanımlamışlardır. Burada görünüşte bir kromozom sayısı fazlalığı tespit edilemez fakat kromozomun şeklinde dolayısıyla gen balansında değişiklik mevcuttur. Robertsonian tip translokasyonlar, translokasyon tipi Down sendromunun en sık nedenlerindedir. En sık 14q ile 21q arasındaki translokasyona [t(14q 21q)] rastlanmaktadır (4). Translokasyonun yarıdan fazlası gametogenez sırasında de-novo oluşur. Bu durumda anne ve babanın karyotipleri normal olduğundan diğer gebeliklerde yinleme riski önemli oranda artmamaktadır. Ancak 21.kromozoma ilişkin Robertsonian tipi translokasyon taşıyıcısı olan annelerin her gebeliği için dengesiz translokasyonlu çocuk doğurma riski çok yüksektir. 14/21 translokasyonu bakımından annenin taşıyıcı olması durumunda fetusun Down sendromlu doğma riski her gebelik için %10-15 iken, baba taşıyıcı olduğu zaman bu risk %1-2 dir. 21/21 translokasyon taşıyıcısı bir ebeveynin çocuklarında dengesiz translokasyon oluşma riski %100'dür. Bunun anne veya baba orijinli olması riski değiştirmez. Translokasyon tipi Down sendromu, otuz yaşından küçük annelerin bebeklerinde daha sık görülür.

C-Mozaik tip Down sendromu: 1961 yılında Clarke ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hücrelerin bir kısmında normal yani 46 kromozom varken bir kısmında 21.kromozom çiftinden üç adet bulunur (örneğin 46 XY/47 XY, 21+). Mozaik Down sendromlu olguların semptomları diğer Down sendromlu olgulara göre daha hafif seyretmektedir. Anne ve baba normal, çocuk mozaik tip Down sendromlu ise ailenin diğer çocuklarında bunun tekrarlama riski %1'dir (5).



Resim 1: Down Sendromunda Klasik tip (sol) ve Translokasyon (sağ) tipi mutasyonlar

2.1.2 Prenatal Tanı ve Genetik Danışma

Dünyada, tüm hamile kadınlara Down sendromu için prenatal tarama programını ücretsiz olarak sunan ilk ülke Danimarka olmuştur. Diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında, bu taramaya yaklaşık %90'ın üzerinde oldukça yüksek bir katılım olduğu görülmektedir. Yakın zamanda Danimarka'da 1973-2016 yılları arasında Down sendromunu ve Down sendromlu canlı doğumların invaziv prosedürleri, pre-postnatal tanıları ve Down sendromu tanısı konularındaki tarihsel gelişmeleri tanımlayan bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre, 1973-1993 yılları arasındaki annelik yaşına ve yüksek riskli endikasyonlara dayalı taramanın invaziv işlemlerde sürekli bir artışa neden olduğu saptanmış ancak üçlü testin 1994 yılında başlatılmasından sonra, invaziv işlemler ilk 20 yılda azaldığı görülmüştür. 2004 yılında tüm gebe kadınlara kombine tarama teklifi sunulduktan sonra invaziv işlem sayısı belirgin bir şekilde azalırken, Down sendromunun doğum öncesi tanılarında eşzamanlı bir artış saptanmıştır. Buna ek olarak, Down sendromlu canlı doğum sayısı aniden ve belirgin olarak azalmış ancak daha sonra yıllık 23-35 canlı doğumda kalmıştır (6). Günümüzde Down sendromunun prenatal tanımlanmasında kabul edilen prensip, 35 yaş üstünde bütün gebelere amniosentez yaparak fetal karyotipi belirlemektir. Ülkemizde 35 yaş üzerinde doğum yapan annelerin, toplam anneler içindeki payı %8.8 saptanmıştır. Aynı çalışmada Down sendromlu bebeklerin %51'inde anne

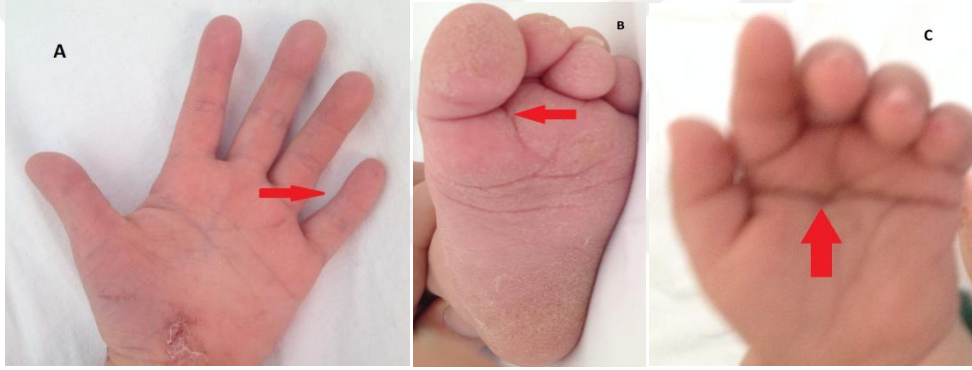
yaşının 35'ten büyük olduğu görülmüştür (7). Amniosentez için önerilen en uygun zaman gebeliğin 15-21. haftalar arasındır. 35 yaş altı gebeliklerde 15-17. haftalar arasında üçlü test yapılmaktadır. Üçlü test için anne kanında alfa fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropin ve serbest estriol (uE3) düzeyleri ölçülür. AFP fetusta ilk yapılan proteindir. AFP fetal membranlar ve plasenta yolu ile anneye geçer. Down sendromunda anneden alınan serum AFP değerlerinin beklenenden düşük olduğu saptanmıştır. Sadece anne kanında bakılan AFP testinin sensitivitesi ve spesifitesi düşük olduğu için konjuge olmayan uE3 ve insan koryonik gonadotropin ile birlikte kullanılması sensitiviteyi bir miktar daha artırır. Down sendromunda alfa fetoprotein ve östriol düzeyi düşük, insan koryonik gonadotropin seviyesi yüksektir. Bu test ile risk hesabı yapıp yüksek risk durumunda amniosentezle kromozom analizi önerilir. Ancak tüm bu testlerle bile gebelikte Down sendromlu bebeklerin sadece %60'ı tanınabilmekte ve bu oran 35 yaşın altındaki gebeliklerde %25'e kadar inmektedir (7). Serbest trizomili Down sendromlu çocuk sahibi olan ailelerde anne yaşından bağımsız olarak bir sonraki gebelikte bebeğin Down sendromlu olma riski % 1'e yükselmektedir. Eğer anne veya babadan birisi translokasyon taşıyıcısı ise, Down sendromlu çocuk sahibi olma riski % 5-10 arasında olacaktır. Her iki durumda da bir sonraki gebelikte fetal kromozom analizi önerilmektedir (7). Down sendromunun prenatal taramasında fetal ultrasonografi de yardımcı olabilir. Ultrasonografide ense kalınlığının artması, 'double bubble' görünümü (duodonal atrezi yönünden) uyarıcı olabilir. Rotmensch ve ark. (8) tarafından 187 Down sendromlu fetusun ultrasonografik bulguları incelenmiş ve %30.5'inde ense kalınlığında artış, %9.6'sında hidrops, %7.5'inde kalp defekti, %5.9'unda hidronefroz, %4.8'inde böbrek ekojenitesinde artış ve %16'sında çeşitli iç organ anomalileri saptanmışlardır.

2.1.3 Klinik

En sık fenotipik bulguları 5. parmağın kıvrık ve kısa olması (Resim 2A), gözlerin yukarı ve dışa doğru kıvrık olması, mikrosefali, brakisefali, yüksek damak, basık burun kökü, kısa ve geniş boyun, ayak 1. ve 2. parmaklar arasında genişlik (sandalet açıklığı) (Resim 2B), Simian çizgisi ve klinodaktili

(Resim 2C), strabismus, normale göre dar orbita, düşük kulak yapısı ile karakteristik kulak kepçesi, büyük ve dışarıda olan dil, düz oksiput şeklinde sıralanabilir. Gözlerde çoğunlukla katarakt, strabismus ile irisin ön tarafındaki bağ dokusunun yer yer kalınlaşmasına bağlı Brushfield lekeleri olarak adlandırılan beyaz lekeler bulunur.

Down sendromlu yenidoğan ve süt çocuklarında en önemli bulgu hipotonidir. Kas tonusu gelişimini olumsuz etkileyen önemli faktörlerden biri de konjenital kalp hastalığının mevcudiyetidir. Kanda 5 hidroksi-triptamin (serotonin) konsantrasyonlarının azaldığı saptanmış ve 5 hidroksi-triptofan uygulaması ile kas tonusunun arttığı izlenmiştir (9). Süt çocuklarındaki hipotoniye ek olarak bu çocuklarda yenidoğan reflekslerinin ve otomatizmaların kaybolması gecikebilir.



Resim 2: Kısa ve kıvrık 5. parmak (A), ayakta sandalet açıklığı (B) ve Simian çizgisi (C)

Gelişme geriliği genellikle ilk birkaç ay içinde belirginleşir. Gelişim evreleri normal olan çocuklarla karşılaştırıldığında gecikmiştir. Down sendromlu hastalardaki zeka geriliğinin patogenezi tam olarak bilinmese de, 21. Kromozom üzerindeki süperoksit dizmutaz, S100 β ve fosfofruktokinaz gibi enzimleri kodlayan genlerin sayıca fazlalığından kaynaklanmış olabileceği iddia edilmiştir (10). Ancak bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar henüz yeterince aydınlatıcı olamamıştır. IQ düzeyleri genellikle 60'ın altında olmasına rağmen öğrenme performansları oldukça iyidir (11). Son yıllarda geliştirilen uygulamalarla yenidoğan döneminden itibaren fizyoterapi ve özel eğitim uygulandığında, çoğu Down sendromlu hastanın okur yazar duruma geldiği, kendi hayatını kendi kendine sürdürecekten yeteneklerini geliştirebildiği görülmüştür. Toplumlarda sayısal kromozom anomalileri içerisinde

en sık görülmesinin yanında, yaşam süresinin diğer kromozom hastalıklarına göre daha uzun olması ve uygun eğitim sağlandığında bu çocukların sosyalleştirilebilmesi hastalığın önemli özelliğidir.

2.1.4 Down Sendromunda Sıklığı Artan Hastalıklar

Konjenital Kalp Hastalıkları: Down sendromunda en sık rastlanan major konjenital anomali kalp hastalıklarıdır. Tanı için ileri tekniklerin kullanımı ile konjenital kalp hastalığı (KKH) tanı başarısı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 34 Down sendromlu olguda KKH sıklığı %40 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmaya göre Down sendromunda kalp anomalisi tipleri sıklık sırasına göre Atrioventriküler septal defekt (AVSD) (% 45), ventriküler septal defekt (VSD) (%35), atrial septal defekt (ASD) (%8), Fallot tetralojisi (%4), patent duktus arteriosus (PDA) (%7) olarak saptanmıştır (12).

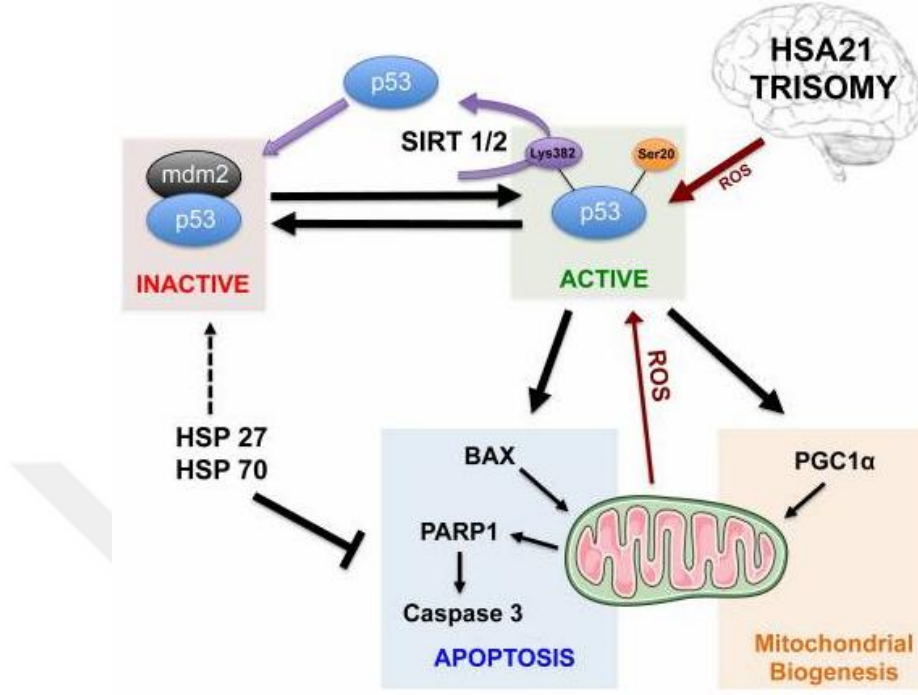


Resim 3: Down sendromunda sık görülen AVSD'in Ekokardiyografik görüntüsü

Nörolojik Bozukluklar: Down sendromlu çocukların %9'unda konvülsiyonlar görülmektedir. EEG'de sık olarak yaygın yavaş aktivite ve %21 vakada asimetriye rastlanır. Down sendromunda Alzheimer hastalığının normalden daha sık görüldüğü ve erken yaşta başladığı uzun zamandan beri bilinmektedir. 40 yaş üstü Down Sendromlu olgularda yapılan otopsilerde, tüm olguların beyin dokularında Alzheimer hastalığındakine benzer plaklar görülmüş olup 50-60 yaş arasındaki

Down sendromlu hastaların %75'inde demans saptanmıştır (13). Klinik ve patolojik bulgular arasındaki uyumsuzluğun nedeni tam olarak aydınlatılamasa da 40 yaşından sonra Down sendromlu olgularda bilişsel fonksiyonlarda hızla kötüleşme olduğu pek çok çalışmada belirtilmektedir. 1995 yılında yapılan bir çalışmada fetal Down sendromlu olgular ve normal beyinlerden alınan kortikal nöronların kültür ortamında farklılaştığı, ancak Down sendromu nöronlarının daha sonra dejenere olduğu ve apoptoza gittiği buna karşılık normal nöronların canlı kaldığı saptanmıştır. Dahası, Down sendromlu nöronlarda hücre içi oksijen radikallerinde 3-4 kat artış ve nöronal ölüm öncesinde lipid peroksidasyon seviyelerinde artış saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında Down sendromlu olguların nöronlarında apoptozise neden olan oksijen radikallerinin metabolizması ile ilgili bir patoloji olduğu, bu patolojinin de yaşamın erken dönemlerinde mental retardasyona katkıda bulunabileceği ve yetişkinlerde Alzheimer hastalığına yatkınlığa neden olabileceği belirtilmiştir (14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Down sendromlu olguların beyinlerinde yaygın hücre azalma, fetus, çocuk ve yetişkinlerin hipokampus, parahippocampal girus, serebellum ve neokortekste nöron sayısında azalma bildirilmiştir. Beyindeki hücre kaybı, fetal beyin pre ve post-natal dönemlerdeki bozulmuş nörojenez ile nöral öncüllerin yetersiz çoğalması ve nöronların apoptozise maruz kalma duyarlılığının artmasından kaynaklanabilir. Nörodejenerasyon ile ilgili çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarla gösterildiği gibi p53 nöronal ölümden önemli bir fonksiyon oynamaktadır ve Down sendromunda etkilenen nöronlarda artmış p53 seviyeleri gösterilmiştir. Tümör supresör proteini olan p53, çeşitli stres sinyallerine yanıt olarak hücre döngüsünü durdurma, yaşlanma, antioksidan sistem veya apoptoz ile ilgili geniş bir gen kümesinin transkripsiyonunun düzenlenmesindeki önemli rolünden dolayı için "genomun koruyucusu" olarak da tanımlanmıştır. P53, apoptozun veya hücre yaşlanmanın aktivasyonu yoluyla kanser riskini azaltarak yaşam ömrünü arttırmasına rağmen, kontrolsüz aktivitesinin artmasının "anormal" yaşlanma fenotipleri ile sonuçlanan zararlı etkilere sahip olabileceği bilinmektedir. Normal fizyolojik koşullar altında p53 proteini, negatif düzenleyici MDM2 ve p53 yıkımından sorumlu ubiquitin ligazı vasıtasıyla düşük seviyelerde tutulur. Tramutola ve ark. (15) da çalışmalarında oksidatif stresin Down sendromlu bireylerde beyindeki nörodejeneratif fenomeni

tetikleyebilecek önemli "toksik" bir olay olduğunu ve Alzheimer hastalığı gelişimini hızlandırdığını belirtmişlerdir.



Resim 4: P53 proteini işlev mekanizması (15)

*HSA21:İnsan 21.Kromozomu, HSP: Isı Şok Proteini, SIRT: Sirtuin Gen Ailesi

Oksidatif stresin Down sendrom fenotipinde erken bir olay olduğunu ve kronik, subletal dozdaki reaktif oksijenin yetişkin yaşta nöronal kaybı ile sonuçlanan bir sinyal yolağını aktive ettiğini öne sürmektedirler. Down sendromlu Ts65Dn farelerinde p53'ün artmış asetilasyonu ve fosforilasyonu ile MDM2 aracılı ubiquinasyon ve SIRT1 seviyelerinde azalma olduğunu, p53'ün farklı sinyallerle bütünleşebileceğini ve bunun da Down sendromlu bireylerde Alzheimer hastalığı nöropatolojisine katkıda bulunan bir pro-apoptotik fenotipe neden olabileceğini belirtmişlerdir (15).

Gastrointestinal Sistem Anomalileri: Down sendromlu olguların %5'inde gastrointestinal anomaliler saptanmıştır. En sık rastlanan anomaliler şu şekilde sıralanmıştır (16) : Duedonal atrezi veya stenoz (annular pankreas ile beraber olabilir) (%2,5), imperfore anüs (%1), hirschsprungh hastalığı (%0,56), trakeaösafagial fistül ya da ösofagial atrezi (%0,43). Klinik olarak ise

hirschsprung hastalığı olan süt çocuklarının %5,9'u, duodonal atrezi veya stenozu olanların %25'i Down sendromludur. Down sendromlu hastalarda çölyak hastalığı, alopesia areata, vitiligo, diabetes mellitus, gluten enteropatisi, adrenal disfonksiyon ve kronik aktif hepatit gibi otoimmün hastalıklara sık rastlanılmaktadır (17).

Hematolojik Bozukluklar: Lösemi ve Down sendromlu olguların birlikteliği birçok kez görülmüş olup Down sendromda lösemi riskinin arttığı ilk kez 1957 yılında yayımlanmıştır. Erken çocukluk döneminde lösemi riski yüksektir fakat yaşla birlikte azalır. Down sendromlu hastalarda lösemi en sık hayatın ilk 4 yılında ortaya çıkmaktadır. 5 yaş altında AML'nin ALL'den 4 kat fazla görüldüğü son çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada kemoterapiyle iyileşmenin %80'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (18). Down sendromlu yenidoğanların %10'undan fazlasında kanda blastlar görülmüştür. Bu klinik ve morfolojik olarak konjenital lösemiden ayrılamayabilir. Kendiliğinden remisyon çoğu olguda ilk 3 ay içinde meydana gelir, hayatı tehdit eden komplikasyonlar sadece birkaç olguda gözlenmiştir. Bu durum geçici anormal miyelopoez, geçici lösemik reaksiyon veya geçici miyeloproliferatif hastalık olarak adlandırılmaktadır. Down sendromunda diğer hematolojik bozukluklar ise yüksek hematokrit düzeyi, trombositoz veya trombositopenidir (19). Bu durum kök hücre regülasyonundaki anormalliklerden kaynaklanır. Yenidoğanlarda makrositoz sıktır. Ortalama eritrosit hacmi, kontrol grubuna göre %11-14 daha fazla olarak bulunmuştur (20).

Endokrin Anomaliler: Down sendromunda hipotiroidi ve hipertiroidi sık görülmektedir. Konjenital hipotiroidi insidansı normal popülasyona göre 28 kat fazla bulunmuştur ve gelişiminde antikordlarda artış saptanmamıştır (21). Erişkin Down sendromlu kişilerde yapılan bir çalışmada, hipotiroidi %17, hipertiroidi %2.5, guatr %18 olarak bulunmuştur (22). Yaşa bağımlı olarak tiroid antikordları oluşumu ve tiroid hastalık sıklığı artar. Triiyodotironin seviyeleri Alzheimer hastalığı olan Down sendromlularda olmayanlara göre daha düşüktür. Tiroid disfonksiyonlarının artan sıklığının sebebi bilinmemekle beraber immün sistemdeki defektler sorumlu tutulmuştur.

Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği: Down sendromlu bebeklerin genellikle intrauterin gelişimleri eksiktir. İlk 6-9 ay büyüme hızları iyidir. 3 yaşından sonra belirgin yavaşlama gösterir. Boy -3 SD'nin altındadır. Erişkin boyları 140-160 cm arasında değişir. Büyüme hormonu eksikliği yoktur ancak büyüme hormonu tedavisine iyi yanıt verirler (23). Ortalama kemik yaşları geridir. Yapılan başka bir çalışmada çocuklarda ve adolesanlarda ortalama ayakta ve oturma boyları normal kontrol grupları ile karşılaştırıldığında 2 SD daha düşük bulunmuştur . Down sendromlu olgularda büyüme gelişmenin takibi için ayrı skalalar geliştirilmiştir (24).

Üreme Fonksiyonları: Erkek Down sendromlu vakalarda fertilité çok azalmıştır ve genel olarak erkek Down sendromlu vakaların infertil olduğu bilinmektedir. Ancak nadir olarak fertil erkek Down sendromlu olgular bildirilmiştir (25). Erkeklerdeki total steriliteye rağmen kadınlar üreme fonksiyonuna sahiptirler. Ancak üreme fonksiyonları düşüktür. Menarş geç olur ve erken menapoza girerler. Down sendromlu kadınların çocuklarının %50'si Down sendromlu doğar. Histolojik olarak yapılan çalışmalar da overlerde 14,5 yaşına dek folikül büyümesinin çok yavaşladığı ve antral folikül sayısının azaldığı gösterilmiştir (26).

Solunum Sistemi Bozuklukları: Anormal havayolu ve kulak anatomisi, makroglossi, konjenital kalp hastalığı, reaktif hava yolu ve sekresyonları çıkarmadaki zorluk gibi faktörler enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır. Bir çalışmada tekrarlayan solunum sistemi bulguları nedeniyle fiberoptik bronkoskopi yapılan Down sendromlu çocukların %75'i ve Down olmayanların %35'inde havayolu anomalisi tanımlanmış olup en sık havayolu anomalisi laringomalazi olarak belirtilmiştir (Down sendromunda %50; kontrol grubunda %19) (27). Pulmoner hipoplazi, obstrüktif uyku apnesi ve havayolu obstrüksiyonu sıklığı da Down sendromlu hastalarda artmıştır (28–31). Jacobs ve ark. (32) 1996'da yaptıkları çalışmada adenoid ve tonsil hipertrofinin Down sendromlu hastaların %6'sında üst havayolu obstrüksiyonuna neden olduğu saptanmıştır. Horlama gibi ciddi obstrüksiyon saptanan hastalarda makroglossi, trakeomalazi, laringomalazi, konjenital trakeal stenoz gibi anomaliler daha sık

saptanmıştır. Gastroözefageal reflü de solunum yollarında inflamasyonuna neden olarak bronkospazmı tetikler. Tekrarlayan akciğer hastalığı ile başvuran hastalarda gastroözefageal reflünün ekarte edilmesi önerilmektedir. Down sendromunda farenkstekki kas tonuslarının azalmış olması aspirasyon riskini artırır (33). Tekrarlayan otitis media; işitme kaybına ve dil gelişiminde gecikmeye neden olabilir. Balkany ve ark. (34) yaptıkları çalışmada 107 Down sendromlu hastanın üçte ikisinde önemli işitme kaybı oldukları saptanmıştır. Miura ve ark. (35) yayınladıkları bir çalışmada kromozomal anomalili olguların östaki borularında anatomik bozukluklar olduğunu göstermektedir. Bu anatomik bozukluklar da olgularda sık otit ataklarının görülmesine ve işitme kaybına neden olabilir.

2.1.5 Down Sendromu ve Enfeksiyonlar

Down sendromlu çocukların immun sistemi normal popülasyondan pek çok açıdan farklı olmasına rağmen bu farklılıkların kliniğe yansımaları net değildir. Down sendromundaki anatomik farklılıklar enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Down sendromlu olgularda başta solunum sistemi enfeksiyonları olmak üzere normal popülasyona oranla enfeksiyonlar daha sık görülür. Solunum sistemi enfeksiyonları ve otitis media okul çağındaki Down sendromlu olguların en sık hekime başvuru nedeni olarak belirtilmiştir (36,37). Uzun zamandan beri bu durumun nedeninin immün sistemdeki değişiklikler olduğu düşünülmektedir (38,39). Down sendromlu olguların ailelerine yapılan bir anket çalışmasında ciddi alt solunum yolu enfeksiyon sıklığının %8 olduğu saptanmıştır (37). Hilton ve ark. Down sendromlu çocukların hastane yatışlarını incelemiş ve en sık acil yatış nedeninin alt solunum yolu patolojileri olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada yaş gruplarına göre hastaneye yatış en sık 1-5 yaş arasında (%45), sonrasında 1 yaş altında (%27) , 5-10 yaş ve 10-17 yaş arasındaki iki grupta eşit oranlarda (%14) olduğu saptanmıştır. Pnömoni en sık yoğun bakım yatış nedeniyken, bu çalışmada eşlik eden konjenital kalp hastalığı ve astım öyküsünün hastaneye yatış oranlarına etkisi saptanmamıştır (40).

İki yaş altında RSV enfeksiyonları ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Bu yaş grubunda RSV açısından riskli olarak değerlendirilen prematürite, bronkopulmoner displazi ve konjenital kalp hastalığı gibi iyi bilinen hastaların yanında immün yetmezlikler, Down sendromu gibi kromozomal anomalili hastalar da riskli olarak değerlendirilmelidir. Komorbid hastalıkları olsun yada olmasın Down sendromlu çocuklarda anatomik farklılıklar ve immün sistem defektleri nedeniyle ciddi RSV enfeksiyonu riski artmıştır. 2 yaş altındaki Down sendromlu çocukların RSV sezonunda Palivizumab ile aşılması Japonya Sağlık Bakanlığı tarafından 2013 yılında kabul edilmiştir. Bu risk gruplarında Palivizumab uygulaması ile ilgili bir klinik protokol oluşturulmuştur (41). Diğer çalışmalarda tek başına Down sendromunun bile RSV bronşiyoliti gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bloemers ve ark. Down sendromlu çocuklarda hem RSV nedenli alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yatışların sıklığında artış olduğunu hem de hastalığın daha ağır seyrettiğini saptamışlardır (42). Başka bir çalışmada Down sendromlu çocuklarda tekrarlayan wheezing ataklarının normal çocuklara göre yaklaşık %30 daha fazla görüldüğü saptanmıştır (43). Megged ve Schlesinger (44) RSV geçiren Down sendromlu infantların yaşlarının daha büyük ve hastane yatışlarının daha uzun süreli olduğunu, bu durumun aynı zamanda kardiyak hastalık varlığı ile pozitif ilişki gösterdiğini vurgulamışlardır. Batı Avustralya'da 1997 ve 2004 yıllarındaki Down sendromlu olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada başta üst solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere tüm enfeksiyonların sıklığında 2004 yılında azalma olduğu belirtilmiştir. bu azalmada sağlık hizmetlerindeki gelişme, tıbbi bakımdaki düzelme ve erken dönemde etkili tedavinin önemli rol oynadığı belirtilmiştir (45).

2.2 İMMÜN SİSTEM

Mikroorganizmalara karşı ilk bariyer sağlam bir deri ve müköz zarlardır. Mikroorganizmalar bu bariyeri aşar ve vücuda girerse ilk savunma doğal bağışıklık sistemi ile başlar. Doğal bağışıklık sistemi elemanları sürekli etkin ve savunmaya hazır halde bulunurlar. Mikroorganizmaları öldürme yeteneği spesifik değildir. Savunmanın ikinci basamağında kazanılmış immün sistem bulunmaktadır. Özellikle doğal immün sistemin mikroorganizmayı vücuttan uzaklaştıramadığı durumlarda aktive olur. Her iki sistemin hücreleri, birbirleriyle direkt temas vasıtasıyla ve kimyasal mediatörler, sitokinler ve kemokinlerle etkileşimleri aracılığıyla birlikte çalışırlar. Komplemanlar, nötrofil, makrofaj ve doğal öldürücü hücreler doğal bağışıklığın elemanları arasında; B ve T hücreleri, plazma hücreleri kazanılmış immün sistem elemanları arasındadır. Makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler her ikisinde de rol oynar. Kazanılmış bağışıklık sistemi spesifik korunma sağlasa da aktif hale gelmesi ve koruyuculuk sağlaması günler alır. Kazanılmış bağışıklık sisteminde uzun süreli hafıza mevcut iken, doğal bağışıklık sisteminde hafıza yoktur. Kazanılmış bağışıklık sistemi hücresel (hücre aracılı) ve humoral (antikor aracılı) olmak üzere ikiye ayrılır. Hücresel kısmını esas olarak T lenfositler oluştururken, antikor aracılı bölüm B lenfositlerden (ve plazma hücrelerinden) oluşur. Bir antijene karşı immün yanıt oluşması, immün sistemin hücreleri arasındaki işbirliği ile oluşur. Humoral yanıt için makrofaj, yardımcı T hücreleri ve B hücrelerin işbirliği gerekir. Birçok antijen (özellikle protein yapıda olanlar) için immün yanıt, hücrelerin iş birliğini gerektirmesine rağmen bazı antijenlere (polisakkaritler) karşı immün yanıt T lenfositler olmaksızın da (T-bağımsız) oluşabilir. Hem hücresel hem de humoral sistem yanıtlarının en önemli özellikleri kaydadeğer bir çeşitlilik göstermeleri, uzun bir hafızaya sahip olmaları ve antijene spesifik olmalarıdır (46).

2.2.1 Down Sendromunda İmmün Sistem

Down sendromundaki immünolojik değişiklikler 1970'lerden itibaren incelenmektedir (47). Alzheimer hastalığının bu bireylerde daha erken ortaya

çıkmasından dolayı nörolojik sistemdeki erken yaşlanma şimdiye kadar en sık kabul gören teori olmuş ve immünolojik değişiklikler de buna paralel olarak yorumlanmıştır. Ancak son yıllarda yapılan immünolojik çalışmalar en baştan itibaren immün sistemdeki intrensek defektlerin var olduğunu göstermektedir. Histopatolojik çalışmalar; bu bireylerde küçük, hiposellüler ve Alzheimer hastalığının karakteristik özelliklerine sahip bir beynin varlığı göstermektedir (48).

2.2.2 Doğal İmmünite

Down sendromlu bireylerde nötrofil kemotaksisinde farklılıklar olduğu ve kemotaksis aktivitesinde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. İntegrin b-2 (CD18) proteinini kodlayan genin 21. kromozomda bulunması nedeniyle Down sendromlu bireylerde bu protein ile ilgili pekçok çalışma yapılmıştır. Down sendromlu bireylerin lenfoblastoid hücrelerinde CD18 ekspresyonunun incelendiği ilk çalışmalarda hücre yüzey ekspresyonu ve hücre agregasyonun arttığı belirtilirken, Novo ve ark. (49) bu artan ekspresyonun, transforme olmayan hücrelerde oluşmadığını göstermiştir.

Down sendromlu hastalarda transkripsiyon faktörü Ets-2, stres indükleyici faktörler (DSCR1) gibi diğer proteinlerin yanı sıra 21. kromozomda bulunan ve önemli bir antioksidan enzim olan bakır-çinko (Cu/Zn) süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin de artmasına neden olur. Sözü edilen proteinler mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesinde yer alır ve Down sendromlu bireylerde mitokondriyal yaşlanma teorisini destekler. Transgenik Cu/Zn SOD fare deneyleri artmış apoptozu gösterdiğinden, apoptoz yoluyla gelişmiş hücre ölümü de rol oynayabilir (50) Serbest radikallerin ve metabolitlerinin toksik etkilerine karşı organizma antioksidan savunma sistemleri kurmuştur. Bu sistemlerin eksikliğinde ve fonksiyonlarında azalma olması halinde proteinler, lipitler ve nükleik asitler gibi önemli biyomoleküllerin yapısını bozan oksidatif stres oluşmaktadır. Bu durumun immün sistemi de etkilediği düşünülmektedir. SOD enzimi fagositoz aktivasyonunda sinyal iletimini etkiler. Yapılan çalışmalarda SOD aktivitesinin artmasının nötrofil fonksiyonlarında bozulma, özellikle bakterisidal aktivitede azalma ile ilişki olduğu (51) ileri sürülmektedir.

2.2.3 Edinsel İmmünite

2.2.3.1 T Lenfositler

Down sendromundaki immün bozukluklar; T ve B hücre sayılarında azalma, normalde infantlarda beklenen T hücre sayısındaki hızlı artışın olmaması, timus boyutunun beklenenden daha küçük olması, TREC (T-Cell Receptor Excision Circles) düzeyleri ile uyumlu olarak azalmış naif T hücre oranı, aşılara suboptimal antikor yanıtları, tükürükte azalmış total ve spesifik IgA düzeyleri ve azalmış nötrofil kemotaksisi sayılabilir (52).

Timus, Down sendromlu olgularda yenidoğan döneminde bile normalden daha küçük ve anormal bir yapıya sahiptir (53). Bu, Down sendromunda T-lenfositlerin probleminin çekirdeğini oluşturduğunu düşündürmektedir. Fakat, konjenital kalp hastalığı olan ve kısmi timektomi ile kardiyak cerrahi gerektiren çocuklarda T lenfosit sayılarındaki değişiklikler hızlı ve kalıcı olmakta iken, Down sendromunun aksine enfeksiyon ve otoimmün hastalıkların sıklığı artmamaktadır (54). Down sendromundaki timus, T hücresi reseptörünün (TCR) $\alpha\beta$ -formunun ve ilişkili CD3 molekülünün yüksek düzeylerini, TNF- α ve IFN- γ sitokinlerini aşırı eksprese eden fenotipik olarak olgun timositlerin bir kısmını içerir (55). Bu sitokinlerin aşırı ekspresyonu, Down sendromunda sitokin üretiminde disregülasyona işaret eder ve anormal timik anatomi ve timosit maturasyonu için de bir açıklama sağlayabilir (56). T hücre reseptörünün (TCR) alternatif $\gamma\delta$ -formunu eksprese eden periferik T-lenfositlerin artan yüzdesinin yanı sıra CD4⁺ CD45 RA⁺ 'naif' hücrelerin (son zamanlarda timusdan göç eden hücreleri temsil ettiği düşünülmektedir) daha düşük yüzdede olduğu ve CD29⁺ 'bellek' hücrelerinin daha yüksek yüzdelerde olduğu rapor edilmiştir (57).

TREC sayımları, yeni timik migrasyonları belirlemek için kullanılmaktadır. Prada ve ark. (1) 2005 yılında yaptıkları çalışmada TREC⁺ periferik kan hücreleri Down Sendromlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca Down sendromlu olgularda yaş arttıkça TREC⁺ periferik hücre sayısında da anlamlı bir düşme saptanmıştır. Bu bulgular immün sisteminin erken

yaşlanması olarak yorumlanabilir, çünkü naif yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin yanısıra TREC⁺ periferik kan hücreler yaşlanma ile birlikte azalırken, merkezi ve efektör yardımcı bellek T lenfositleri ve efektör bellek ve terminal olarak farklılaşmış sitotoksik T lenfositleri artmaktadır (58) Yılmaz ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada CD3⁺, CD4⁺ ve CD19⁺ hücreler Down sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (59). Shearer ve ark. (60) çalışmalarında, Down sendromlu sadece yaşça büyük çocuklarda değil her yaş grubunda CD4⁺ kadar CD8⁺ sitotoksik T lenfositleride içeren lenfositopeni ile yaşam boyu devam eden antijenik stimülasyona yetersiz reaksiyon olduğunu saptamışlardır Down sendromlu çocuklarda lenfositlerde apoptozun artmasının lenfositlerdeki sayısal azalmada bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Annexin V kullanılarak apoptozun değerlendirildiği çalışmalarda, apoptotik CD3⁺ T lenfositlerinin oransal ve sayısal değerleri ile apoptotik CD19⁺ B lenfositlerinin oranlarının Down sendromlu çocuklarda kontrollerden daha yüksek olduğu, öte yandan CD19⁺ B lenfositlerin sayısal değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir. Down sendromunda artmış erken apoptotik hücrelerin (özellikle T hücreleri), Down sendromlu çocuklarda bağışıklık sisteminin bozulmasından sorumlu olan ana mekanizma olduğu ve sayılarının değil hücre işlevlerinin daha önemli olduğunu vurgulanmıştır (61).

T lenfosit alt gruplarının mutlak sayıları zamanla normal çocuklardaki sayıya yaklaşır, ancak bu hücrelerin normal fenotip ve fonksiyonlara sahip olduğu şüphelidir ve antijen kaynaklı genişleme eksikliği ve yetersiz reaksiyon gösterilmiştir. İlaveten, bakteriyel ve viral antijen kaynaklı in vitro interlekin-2 (IL-2) üretimi belirgin bir şekilde azalmıştır. Down sendromunda enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmün hastalıklar ve malignitelerde artış olur. Down sendromlu çocuklarda 21q 22.3 te lokalize AIRE (otoimmün regülatör) geninde ve immünite ile ilişkili başka pek çok gende ekspresyonun azalmasının timusta yaygın hipofonksiyona neden olduğu ve immün sistem anomalilerinin çabuk yaşlanmanın sonucu olmaktansa yaşamın erken döneminden itibaren geliştiği tartışılmıştır (62,63).

2.2.3.2 B Lenfositler ve Antikor Yanıtı

İmmün fenotiplendirme ile lenfosit altgruplarının değerlendirildiği bir çalışmada intrensek immün yetmezliği destekleyen bulgular elde edilmiştir. Down sendromlu çocuklar ile sağlıklı çocukların karşılaştırıldığı bu çalışmada yaşamın ilk yılında görülen T ve B lenfosit sayılarındaki artışın Down sendromlu çocuklarda anlamlı derecede az olduğu görülmüştür. Bu durum immün sistemde intrensek bir defekt olduğunu düşündürmüştür. T lenfosit sayıları normal seviyelere yaklaşmasına rağmen, B lenfosit sayıları düşük kalmaya devam etmiştir (64). İnfant dönemde beklenen T ve B lenfosit sayılarındaki hızlı artışın Down Sendromlu olgularda yeterli olmadığı pek çok araştırmada belirtilsede; yakın zamanda yapılan bir çalışmada Down sendromlu fetuslarda da B lenfosit sayılarının anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir (65). Bu durum B lenfositlerdeki bir defektten veya B lenfosit aktivasyonunda rol oynayan T helper lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluktan kaynaklanabilir. Konjenital timik hipoplazinin olduğu Di George Sendromu düşünüldüğünde vakaların %80'inde değişken derecede T lenfosit defekti olmasına rağmen B lenfositopeni görülmemesi Down sendromunda B lenfositopeninin intrensek defekte bağlı olduğunu düşündürür (66–68).

Son yıllarda Down sendromunda immün yetmezliğin nedenini aydınlatmak için pek çok çalışma yapılmıştır. Th1 hücreler sitotoksik T lenfosit yanıtlarını ve IgG1 ve IgG3 üretimini uyaran IFN- γ , IL-2 ve TNF- β gibi sitokinler salgılar. Th2 hücreler ise B lenfositleri ve IgG2 ve IgG4 yapımını uyaran IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 salgılar. Down sendromlu hastalarda anlamlı yüksek Th1/Th2 oranı saptanmış olup; IgG1 ve IgG3 seviyelerinde artış ile IgG2 ve IgG4 seviyelerinde azalmayla uyumludur ve T helper fonksiyonunda bozulmayı destekler Polisakkarit pnömokok aşılmasına verilen T hücre bağımsız yanıtta düşüklük olması T hücrelerin yanında B hücrelerde de bozukluk olabileceğini düşündürmektedir (69).

Beş yaşından sonra özellikle IgG ve IgA'da belirgin hipergamaglobulinemi, yüksek IgG1 ve IgG3 seviyeleri ve düşük IgG2 ve IgG4 seviyeleri gözlenirken, IgM düzeyleri ergenlik döneminde azalmaktadır (70). IgD

seviyeleri ise yüksektir. Tavşan eritrositlerine ve Escherichia coli antijenlerine karşı antikör yanıtları İnfluenza A, oral polio, aselüler boğmaca, tetanoz ve polisakkarit pnömokok aşısı gibi aşı antijenlerine verilen yanıtlar gibi düşüktür (71). Down sendromunda hepatit B virüs taşıyıcılarının sıklığı yaşa uygun kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazladır. Hepatit A ve B aşılara normal yanıt görülürken, spesifik IgG alt sınıfları farklılık gösterebilir. Tiroglobuline ve gliadine karşı otoantikörler daha sık gözlenir (72). Down sendromlu olgular ve sağlıklı kardeşlerinde, mevsimsel İnfluenza aşısıyla ilk kez aşılama ve gluko-konjuge pnömokok aşısının rapel doz uygulaması sonrası serum antikör titreleri, spesifik hafıza B hücreleri sayısı ile aşılamanın immünolojik yanıtı karşılaştırıldığında; Down sendromlu olgularda switch bellek B hücrelerinin sayısında şiddetli bir azalma izlendiği, ilk aşılama sonrası çok daha az spesifik bellek B hücresi ürettikleri saptanmıştır. Rapel doz uygulamasında ise yanıtların iki grupta karşılaştırılabilir ve primer ile sekonder aşılamalardan sonra spesifik antikörlerin üretiminin eşit derecede olduğunu belirtmişlerdir. Bu bireylerin enfeksiyona duyarlılıklarının artması ve switch bellek B hücrelerinin sayısının azalması nedeniyle yüksek risk grubu olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hayat boyunca enfeksiyonların yükünü azaltmak için özel aşı protokollerine ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (73).

Verstegen ve ark. (2) yaptıkları çalışmada 95 Down sendromlu olguda B lenfosit alt gruplarını ve serum immunoglobulin seviyelerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Transizyonel ve naif B lenfositlerinin sayısının Down sendromunda ciddi oranda azaldığını, bunun nedeninin B lenfosit üretiminde başarısızlık ile sonuçlanan intrinsek defekt, antijenle indüklenen proliferasyonda azalma, artmış apoptozis, yetersiz yardımcı T lenfosit fonksiyonları sonucu azalmış proliferasyon veya tüm bunların kombinasyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Azalan CD27⁺ CD21^{high} ve CD23⁺ hücrelerinin, 'Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Sendromu'nu anımsattığını ve bunun bozulmuş periferik B lenfosit matürasyonunu desteklediğini belirtmişlerdir. Down sendromunda hümorale bağışıklık sisteminin anormal olduğunu ancak Down sendromlu çocukların B-lenfosit alt grup sayıları, immunoglobulin seviyeleri ve

klinik özellikleri arasında bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir. Lenfositlerin Down sendromunun özünde gerçekten eksik olup olmadığı veya tüm bulguların azalmış yardımcı T lenfosit fonksiyonları ile açıklanıp açıklanamayacağı sorularının hala kesin bir cevabı olmadığını belirtmişlerdir (2).

2014 yılında yapılan çalışmada ise 17 Down sendromlu olguda; B hücre alt grupları, replikasyon öyküsü, somatik hipermutasyon durumu, sınıf switch rekombinasyonu ve ek olarak 4 olguda tonsillerde germinal merkez ve plazma hücreleri incelenmiştir. Transizyonel B hücresi sayılarının normal olduğu, ancak serum BAFF (B cell-activating factor) düzeylerindeki hafif artışa rağmen naif matür ve hafıza B hücresi sayılarının azaldığı belirtilmiştir. Serum Ig düzeyleri ile tonsillerdeki plazma hücreleri ve germinal merkezlerin normal görünümde olduğu saptanmıştır. IgM⁺ ve IgA⁺ olan fakat IgG içermeyen bellek B hücrelerinin antijen seçiminde bozulmuş moleküler bulgular gösterdiğini ve bu olgularda B hücre paterninin aktivasyon ve proliferasyonundaki bozukluğun diğer çalışmalara benzer olarak, 'Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Sendromu ile oldukça benzer olduğu sonucuna varmışlardır. Mukozal bağışıklık için önemli olan IgA ve IgM'nin bozulmuş moleküler maturasyonunu ve moleküler defektlerinin, Down sendromlu hastaların solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığın artmasının temelini de oluşturan bozulmuş lokal yanıtları yansıtabiliceğini belirtmişlerdir (74). Başka bir çalışmada ise Down sendromlu hastalar ve kontrol grubu arasında periferik lenfositlerde apoptozis için flowsitometrik belirteçlerin (Annexin-V ve propidium iyodür) ekspresyonunu belirlemişlerdir. Toplam lenfosit sayısında, Down sendromlu olgularda apoptozisin daha belirgin olduğunu ve yaşla arttığını, B lenfositlerde apoptozisin daha yüksek olduğunu ve bu durumun B lenfositopenisine katkıda bulunabileceğine dikkat çekmişlerdir (75).

2.2.3.3 Doğal Öldürücü Hücreler (NK)

Yüksek enfeksiyon oranları, maligniteler ve otoimmün fenomenler normalde yaşlı bireylerde görülür ve bu nedenle Down sendromu çeşitli makalelerde anormal erken yaşlanmanın bir formu olarak hipotezlenir (76). Down

sendromlu bireylerde görülen doğal öldürücü (NK) hücrelerin yüksek yüzdeleri erken yaşlanma teorisini desteklemektedir, çünkü normal yaşlanma sürecinde de NK hücrelerinde artış görülür (63). Bununla beraber bu çalışmalar, NK hücreleri (CD3⁻) ve NK-markeri taşıyan T lenfositleri (CD3⁺) arasında henüz net olarak ayırım yapamayan tek ve çift renkli akım sitometrik boyama teknikleri ile Down sendromlu küçük olgu gruplarında gerçekleştirilmiştir. De Hing ve ark. (64) Down sendromunda lenfosit alt gruplarını inceledikleri çalışmalarında, tüm yaş gruplarında CD3⁻CD16^{ve/veya}CD56⁺ NK hücrelerinin mutlak sayılarının daha düşük olduğunu saptamışlardır. 1980'lerde NK'ya duyarlı tümör hücre hattı olan K562'ye karşı düşük, orta ve yüksek sitotoksite kabiliyetine sahip farklı "NK-aktivitesi" olan popülasyonlar tanımlanmıştır. Down sendromunda ise, orta ve yüksek "NK-aktivitesi" fenotipindeki hücrelerin belirgin bir şekilde azaldığı ve düşük "NK-aktivitesi" fenotipine sahip hücrelerin önemli bir oranda arttığı saptanmıştır(77,78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Çocuk İmmünoloji ve Tıbbi Genetik polikliniklerinde Down Sendromu tanısı ile takip edilen toplam 96 olgu çalışmaya alındı. Araştırma için Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan Etik Kurul Kararı 26.10.2017 tarih ve 2017/13-05 numarası ile onay alındı. Çalışma kesitsel tanımlayıcı çalışma olarak planlanmıştır. Araştırma giderleri araştırmacı tarafından karşılandı.

3.1 Hasta Grubunun Oluşturulması

Hasta grubuna; genetik analiz ile Down Sendromlu olduğu gösterilen çocuklar dahil edildi. Yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, enfeksiyonların tipi, hastanede yatış sayısı, son bir yılda geçirilen enfeksiyonların sayısı, IVIG kullanımı, eşlik eden hastalıklar açısından sorgulandı. Başvuru anındaki hemoglobin, lökosit ve total lenfosit sayıları, immünglobülin düzeyleri, aşı yanıtları (Anti-Hbs, Tetanoz antikoru) kaydedildi. Aşı yanıtı olmayan olgulara tekrar aşılama önerilerek 6 ay sonra kontrolleri alındı. Olguların takiplerinde tekrarlanan hemoglobin, lökosit ve total lenfosit ne lenfosit alt gruplarının sayıları, immünglobulin düzeyleri, aşı yanıtları (Anti-Hbs, Tetanoz antikoru) kontrol değerleri olarak kaydedildi. Down sendromu tanısı alan ancak immünoloji veya genetik polikliniğine gelmeyen olgular ile, genetik polikliniğine gelip immünoloji polikliniğine yönlendirilen ancak tetkiklerini yaptırmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Genetik Tanı

Klinik muayene ve değerlendirmeleri yapılan hastalardan, sitogenetik analiz için sodyum heparinli tüplere 2 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri kültüre edildi, elde edilen metafaz plakları değerlendirildi. G-bantlamanın ardından kromozom analizi gerçekleştirildi ve karyotipleme yapıldı.

G-Bantlama Uygulaması

1. Periferik kan kültür ortamı hazırlanışı: RPMI-1640 Medium 100 ml içerisine Fetal Bovine Serum (20 ml), Fitohemaglutinin (1 ml), L-Glutamin (1 ml), Penisilin/Streptomisin (1 ml) eklenerek oda sıcaklığına getirilir.

2. Oda sıcaklığına gelen RPMI-1640 steril kültür tüplerine 10'ar ml koyulur. Bu tüplere, 4-8 damla periferik kan örneğinden eklenir ve tüpler ağızları kapatılarak 37 °C'deki etüve yerleştirilerek 72 saat bekletilir.

3. Harvesting işlemi: 72 saat sonra etüvden çıkartılan tüpler hafifçe karıştırılır ve tüplere oda sıcaklığında 2 damla (2 ml'lik enjektör ile) colcemid ilave edilir. Tüpler tekrar karıştırılarak 37 °C'deki etüve yerleştirilir. 15 dakika sonra tüpler 1100 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir.

4. Santrifüj sonrası süpernatant atılır ve vortekste tüplere 37 °C ısıya getirilmiş 10 ml KCl (%0,5 lik) eklenerek tüpler tekrar etüve yerleştirilir. 23-25 dakika etüvde tutulan tüpler, daha sonra 1100 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir. Süpernatant atılarak çökelti üzerine vortekte 3 damla 0 ml, -20 °C bekletilmiş ve 3'e 1 oranında hazırlanmış fiksatif solüsyonu (Metanol/ Asetik asit) eklenir ve çalkalanır. Daha sonra tüpün tamamına fiksatif eklenir. 1100 rpm'de 10 dakika santrifüj edilirler. Süpernatant atılır ve bu işlem 3 defa tekrar edilir. Son santrifüj işlemi ile tüpler yayma aşamasına hazır hale gelirler.

5. Son fiksatif ekleme işleminden sonra tüpler santrifüj edilir. Süpernatant atılır ve tüplerin içinde kalan çökeltiye birkaç damla fiksatif, vortekste eklenir. Pipet yardımıyla tüp içerisinden alınan 1-2 damla materyal, nemli ve temiz bir lam üzerine damlatma yöntemi ile yayılır. Kurumaya bırakılan preparatlar kuruduktan sonra 1 gece 60 C° de pasteur fırınında bekletilirler. Lama fikse olan kromozomlar boyama aşaması için hazır hale gelirler.

6. Bantlama: 0,4 gr tripsin 10 ml distile suda eritilerek 50 ml DB Buffer ile karıştırılır. Hazırlanan karışım şaleye aktarılır. 0,2 g/100 ml Metanol, Leishman Boyasından 1 birim, Gurr Buffer'dan 3 birim olacak şekilde

karıştırılır. Hazırlanan boya bantlama işleminde kullanılır. Eskitme işlemi tamamlanmış preparatlar 6-10 sn şale 29 içindeki tripsinde bekletilir. Hızlı bir şekilde distile sudan geçirilen preparatlar üzerine 2-3 ml Lesihman boyasından dökülür. 3 dk boya ile muamele edilen preparatlar, distile sudan geçirilip, kurumaya bırakılır. Kuruyan preparatların bant kalitesi ışık mikroskopuyla kontrol edildikten sonra, preparatlar ksilen dolu şaleye konur. Preparatlar kuruduktan sonra, üzerine birkaç damla Entellan damlatılır ve lamel ile kapatılıp, yapıştırılır. Preparatlar karyotiplendirme için hazır hale gelir.

3.3 Biyokimyasal ve Serolojik Tetkikler

Tam kan sayımında kullanılmak üzere EDTA'lı tüplere 2 cc periferik kan örnekleri alındı. Mindray BC 6800 cihazında çalıştırılarak hemoglobin, lökosit sayısı, nötrofil ve lenfositlerin rölatif oran ve mutlak sayıları hesaplandı.

Serum immünglobulin düzeyleri nefelometrik yöntemle (Siemens BN II Systems) çalışıldı ve yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı (79).

Anti-Hbs antikor düzeyleri kemilüminesan mikropartikül enzim immünotetik yöntemiyle (Architect i1000 SR, Abbott, A.B.D.) yapıldı.

Tetanoz antikor düzeyleri mikroeliza cihazı ile (Chromate 4300, Awareness Technology, A.B.D.) ölçüldü.

3.4 Akım Sitometrik Analizler

Akım sitometrik analizler için her tüpe Tablo 1'de gösterilen miktarlarda monoklonal antikorlar eklendi. üzerine 100 mikrolitre EDTA'lı tam kan eklendi. monoklonal antikorların kan ile tam karıştığından emin olmak için vortex cihazı ile karıştırıldı. Tam kanı lizise uğratmak için Beckman Coulter TQ-Prep cihazı

kullanıldı. Cihazda materyaller İmmunoprep Reagent System Solution ile lizise uğratıldı. Lizis işlemi bittiğinde 5 renkli akım sitometri cihazı (Beckman Coulter Cytomics FC 500) ile değerlendirildi. Veriler Cxp Analysis paket programı ile analiz edildi. Elde edilen sonuçlar Comans-Bitter ve ark. (80) tarafından belirlenen yaşa göre mutlak lenfosit sayısı, lenfosit alt gruplarının sayı ve oranların dağılımı ile kıyaslandı.

Tablo 1: Akım Sitometride kullanılan antikorların içerik ve miktarları

	İçerdiği Antikor		Eklenen Miktar
1. Tüp	IgG1 FITC	IgG1 PE	10µl
2. Tüp	CD45 FITC	CD14 PE	10µl
3. Tüp	CD3 FITC	CD19 PE	10µl
4. Tüp	CD4 FITC	CD8 PE	10µl
5. Tüp	CD3 FITC	CD16+56 PE	5µl
6. Tüp	CD3 FITC	HLA-DR PE	10µl

3.5 İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 programı (SPSS for windows, USA) kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (%) olarak, niceliksel veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında tek örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında binomial test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2012 - Ekim 2017 tarihleri arasında, Çocuk İmmünoloji ve Tıbbi Genetik polikliniklerinde Down Sendromu tanısı ile takip edilen toplam 96 olgu çalışmaya alındı. Olguların %60,4'ü (58) kadın, %39,6'sı (38) erkekti. Olguların yaş ortalaması $5,90\pm 2,97$ idi. Olguların 48'i (%50) ilk poliklinik başvuruları sonrası takibe gelmedi. İmmünoloji poliklinik takiplerine devam eden 48 hastanın ortalama izlem süreleri $2,03\pm 1,08$ yıldır (Tablo 2). Poliklinik takiplerine devam eden olguların 29'undan izlem süreleri 1 yılı doldurduğu için ikinci kez lenfosit paneli istendi. Hastaların sitogenetik analiz sonuçları incelendiğinde tüm hastalarda klasik tip mutasyon olduğu görüldü. Translokasyon veya mozaik tip mutasyona rastlanmadı.

Tablo 2: Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş ve Ortalama İzlem Süreleri

	Ort±SD (yıl)	Median (yıl)
Yaş	5,90±2,97	5,05
Ortalama İzlem Süresi	2,03±1,08	1,86
Başvuru Yaşı	2,56±2,86	1,29

Çalışmaya alınan hastaların 39'unda (%40) endokrin anomali ve 53'ünde (%55) kardiyak anomali saptandı. Endokrin anomali olarak hastaların tümünde hipotiroidi saptanmış ve L-tiroksin tedavisi başlanmıştır. Tedavi başlanan hastaların TSH düzeyleri 10mIU/ml üzerinde ve serbest t4 düzeyi 0,7ng/dl altındaydı.

Kardiyak anomalisi olan hastaların 23'ünde kardiyak cerrahi ve timektomi öyküsü vardı (Tablo 3A). Kardiyak anomaliler sıklık sırasına göre; VSD (%18,87), ASD (%16,98), AVSD (%15,09), PFO (%15,09), PDA (%13,21) ve fallot tetralojisi (%3,77) olarak saptandı (Tablo 3B).

Tablo 3A: Hastalardaki Endokrin ve Kardiyak Anormali Oranları

	Var n (%)	Yok n (%)
Hipotiroidi	39 (%40,6)	57 (%59,4)
Kardiyak Anomali	53 (%55,2)	43 (%44,8)
Kardiyak Cerrahi (Timusu Çıkarılan)	23 (%24)	30 (%31,3)

Tablo 3B: Kardiyak Anomali Oranları

Kardiyak Anomali	Hasta Sayısı (n)	Kardiyak Anomaliler Arasında (%)	Tüm Hastalar Arasında (%)
AVSD	8	15,09	8,3
ASD	9	16,98	9,4
VSD	10	18,87	10,4
PDA	7	13,21	7,3
PFO	8	15,09	8,3
Fallot Tet.	2	3,77	2,1
Diğer (AY, TY, MY, MVP, Aort Koarktasyonu, KMP, Septal Anevrizma)	9	16,98	9,4

Hastaların 69'undan Anti-Hbs düzeyi bakıldı. Bunlardan 52 (%75,3) hastada Anti-Hbs düzeyi pozitif saptanırken, 17 (%24,7) hastada negatif saptandı. Negatif saptanan hastalara tekrar aşılama önerilerek aşılama sonrası Anti-Hbs kontrolü bakıldı. Kontrolde 11 hastanın Anti-Hbs düzeyi pozitifleşirken, 1 hastanın Anti-Hbs düzeyi aşılama rağmen negatif kalmaya devam etti. İlk alınan Anti-Hbs düzeyleri pozitif saptanan 3 olgunun ise kontrolde Anti-Hbs düzeylerinin negatifleştiği görüldü (Tablo 4-A). Bu hastalara da tekrar aşılama önerildi ancak aşılama sonrası Anti-Hbs değerleri henüz tekrarlanmadı.

Tablo 4-A: İlk Anti-Hbs ve Kontrol Anti-Hbs Değerleri

		Kontrol Anti-Hbs Değerleri			Toplam
		Alınmamış	Negatif	Pozitif	
İlk Anti-Hbs Düzeyi	Negatif	5 (%7,3)	1 (%1,4)	11 (%15,9)	17 (%24,6)
	Pozitif	41 (%59,4)	3 (%4,4)	8 (%11,6)	52 (%75,4)
Toplam		46 (%66,7)	4 (%5,8)	19 (%27,5)	69 (%100)

Hastaların 50'sinde ilk gelişlerinde tetanoz antikor düzeyi bakılmış olup, 22 (%44) hastada pozitif ve 28 (%56) hastada negatif saptandı. Tetanoz antikor düzeyi negatif saptanan hastaların tekrar aşılama sonrası, 6'sında tetanoz antikoru pozitifleşirken 4 hastada negatif kalmaya devam ett. İlk tetanoz antikor düzeyi pozitif saptanan 22 hastadan, 2'sinin izlemde tetanoz antikor düzeyleri negatifleşmiş bu hastalara da aşı tekrarı önerilmiştir. Aşı sonrası tetanoz antikor kontrolleri henüz alınmamıştır (Tablo 4-B).

Tablo 4-B: İlk ve Kontrol Tetanoz Antikor Değerleri

		Kontrol Antikor Düzeyi			Toplam
		Negatif	Pozitif	Alınmamış	
İlk Antikor Düzeyi	Negatif	4 (%8)	6 (%12)	18 (%36)	28 (%56)
	Pozitif	2 (%4)	2 (%4)	18 (%36)	22 (%44)
Toplam		6 (%12)	8 (%16)	36 (%72)	50 (%100)

Hastaların hemogramları değerlendirildi. Beyaz kan hücreleri ve nötrofil sayıları ortalama, standard, median değerleri sırasıyla; 7451 ± 2783 (7240), 3652 ± 2256 (2910) saptanmış olup yaş gruplarına göre normal aralıktaydı (Tablo 4C).

Tablo 4C: Hemogram Parametrelerinin Ortalama Değerleri

	Ort.±SD	Median
Hemoglobin (gr/dl)	$11,89 \pm 1,55$	11,95
Trombosit Sayısı	349010 ± 122310	325500
Lökosit Sayısı	7451 ± 2783	7240
Mutlak Nötrofil Sayısı	3652 ± 2256	2910

Çalışmaya alınan olguların ortalama IgG değerlerine bakıldığında doğumdan itibaren benzer yaş gruplarına göre düşük seyrettiği, ancak yaş ilerledikçe yükselerek 2 yaşından itibaren normal değer aralıklarına çıktığı görüldü. 4 yaşından sonra ise olguların IgG değerlerinin normal populasyon değerlerinin üzerine çıktığı görüldü. 10 yaş üzerindeki gruplarda birer hasta olması nedeniyle karşılaştırma anlamlı kabul edilmedi. IgM değerlerinin normal populasyona göre bütün yaş gruplarında düşük seyrettiği görüldü. İmmünglobulin değerleri normal dağılım göstermediğinden istatistiksel anlamlılık katsayısı hesaplanamadı (Tablo 5).

IgA değerlerinin ise tüm hastalar değerlendirildiğinde ilk aylarda normal populasyon değerleri ile benzerken ilerleyen yaşlarda arttığı ve normal populasyon değerlerinin üzerinde seyrettiği görüldü. Hasta bazında değerlendirildiğinde; başlangıçta IgA normal iken izlemde düşen ancak sayısal olarak istatistiksel farka sebep olmayan IgA düzeyi düşük olgular mevcuttu (n=4).

Tablo 5: Hastaların İlk Değerlendirmede Yaş Gruplarına Göre İmmünglobulin Değerleri

Yaş grupları	Hasta Sayıları		Normal Değerler	Ort±SD	Median
1-5 ay	17	IgG	473,8 ± 193,1	338,0±118,68	335,0
		IgM	57,3 ± 37,4	39,67±19,03	43,60
		IgA	20,2 ± 19,7	25,60±8,87	24,90
6-8 ay	10	IgG	581,9 ± 207,9	339,10±132,45	300,50
		IgM	68,7 ± 38,9	44,67±26,08	39,40
		IgA	23,2 ± 25,2	32,16±8,91	29,55
9-12 ay	12	IgG	692,7 ± 181,1	563,50±195,81	610,50
		IgM	86,1 ± 40,3	55,62±30,56	49,65
		IgA	52,9 ± 36,7	49,72±25,79	40,35
13-24 ay	22	IgG	774,4 ± 199,7	689,22±212,61	667,0
		IgM	98,3 ± 40,3	68,80±36,93	60,75
		IgA	44,1 ± 18,3	49,98±21,27	45,65
25-36 ay	9	IgG	822,3 ± 208,4	837,77±126,68	907,0
		IgM	92,5 ± 33,9	62,76±18,20	60,70
		IgA	53,5 ± 26,8	73,57±31,45	72,80
37-48 ay	12	IgG	879,9 ± 157,2	881,90±217,58	849,0
		IgM	86,1 ± 35,3	55,93±25,92	57,30
		IgA	68,8 ± 22,2	107,68±52,52	79,50
49-72 ay	7	IgG	986,2 ± 209,6	1292,57±351,73	1160,0
		IgM	105,8 ± 40,8	81,24±26,94	83,90
		IgA	91,9 ± 37,4	151,65±53,77	152,0
9-10 yaş	3	IgG	1062,8 ± 238,8	1250,0±233,88	1120,0
		IgM	93,9 ± 49,3	47,06±8,75	50,10
		IgA	116,7 ± 45,9	127,53±39,11	146,0
11-12 yaş	1	IgG	1051,7 ± 228,9	1260,0	1260,0
		IgM	102,4 ± 38,8	163,0	163,0
		IgA	115,8 ± 43,0	116,0	116,0
13-14 yaş	1	IgG	1087,8 ± 236,0	1800,0	1800,0
		IgM	120,9 ± 43,8	84,80	84,80
		IgA	130,5 ± 47,4	309,0	309,0
15-16 yaş	1	IgG	981,1 ± 207,7	1580,0	1580,0
		IgM	99,7 ± 49,7	20,6	20,6
		IgA	109,8 ± 29,4	441,0	441,0

Hastaların ilk başvuruda alınan immünglobulin değerlerinin kendi yaş gruplarına göre standart sapmalarının değerlendirilmesi Tablo 6A'da verilmiştir. Bu hastalardan poliklinik takiplerine devam eden 48 olgunun izlemlerinde alınan immünglobulin kontrolleri ilk immünglobulin değerleri karşılaştırılmış ve görülen değişimlere göre hasta sayıları ile Tablo 6B, Tablo 6C ve Tablo 6D'de verilmiştir. Hastaların 4'ünün ilk IgG düzeyi yaş grubuna göre normal aralıktayken takiplerinde düşüş saptandı. Buna karşın 11 hastanın ilk IgG değeri yaş grubuna göre düşüken izlemede normal değer aralıklarına yükseldiği görüldü. İlk alınan IgM değerlerine bakıldığında 48 hastanın 22'sinde (%45,8) yaşa göre düşük saptandı. Son IgM kontrollerine bakıldığında bu oranın değişmediği görüldü. IgA kontrollerinde ise 7 hastanın değerlerinde persentil kaybı olurken 11 hastanın değerlerinde persentil artışı saptandı. İzleme gelen 48 hastanın immünglobulinlerindeki değişim görülen hastaların oranı Şekil 1 de verilmiştir.

Tablo 6A: Hastaların İlk Bakılan Ig Düzeylerinin Kendi Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

	<-1 SD (n/%)	<-2 SD (n/%)	Normal (n/%)	>+1 SD (n/%)	>+2 SD (n/%)
IgG	19 (%20)	4 (%4,2)	61 (%64,2)	9 (%9,5)	2 (%2,1)
IgM	33 (%34,8)	1 (%1)	58(%61)	3(%3,2)	0
IgA	1 (%1)	1 (%1)	70 (%73,7)	16(%16,8)	7(%7,3)

Tablo 6B: Hastaların İlk Başvurudaki ve Son Kontrolündeki IgG Değerlerinin Yaşa Göre Dağılımı

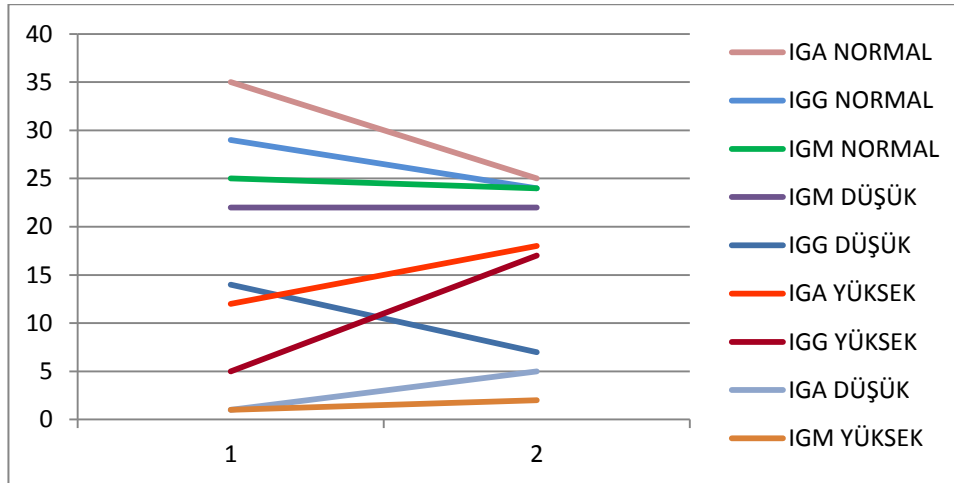
IGG		Son Kontrol Değerlerine göre hasta sayısı					Toplam
		<-2SD	<-1SD	Normal	>+1SD	>+2SD	
İlk Kontrol Değerleri	<-2SD	0	0	1	0	0	1
	<-1SD	0	3	8	2	0	13
	Normal	1	3	15	8	2	29
	>+1SD	0	0	0	4	0	4
	>+2SD	0	0	0	1	0	1
Toplam		1	6	24	15	2	48

Tablo 6C: Hastaların İlk Başvurudaki ve Son Kontrolündeki IgM Değerlerinin Yaşa Göre Dağılımı

IGM		Son Kontrol Değerleri					Toplam
		<-2SD	<-1SD	Normal	>+1SD	>+2SD	
İlk Kontrol Değerleri	<-2SD	1	0	0	0	0	1
	<-1SD	1	12	8	0	0	21
	Normal	1	7	16	1	0	25
	>+1SD	0	0	0	1	0	1
	>+2SD	0	0	0	0	0	0
Toplam		3	19	24	2	0	48

Tablo 6D: Hastaların İlk Başvurudaki ve Son Kontrolündeki IgA Değerlerinin değişimlerine göre hasta sayıları

IGA		Son Kontrol Değerleri					Toplam
		<-2SD	<-1SD	Normal	>+1SD	>+2SD	
İlk Kontrol Değerleri	<-2SD	0	0	0	0	0	
	<-1SD	0	1	0	0	0	1
	Normal	0	4	22	6	3	35
	>+1SD	0	0	3	5	2	10
	>+2SD	0	0	0	0	2	2
Toplam		0	5	25	11	7	48



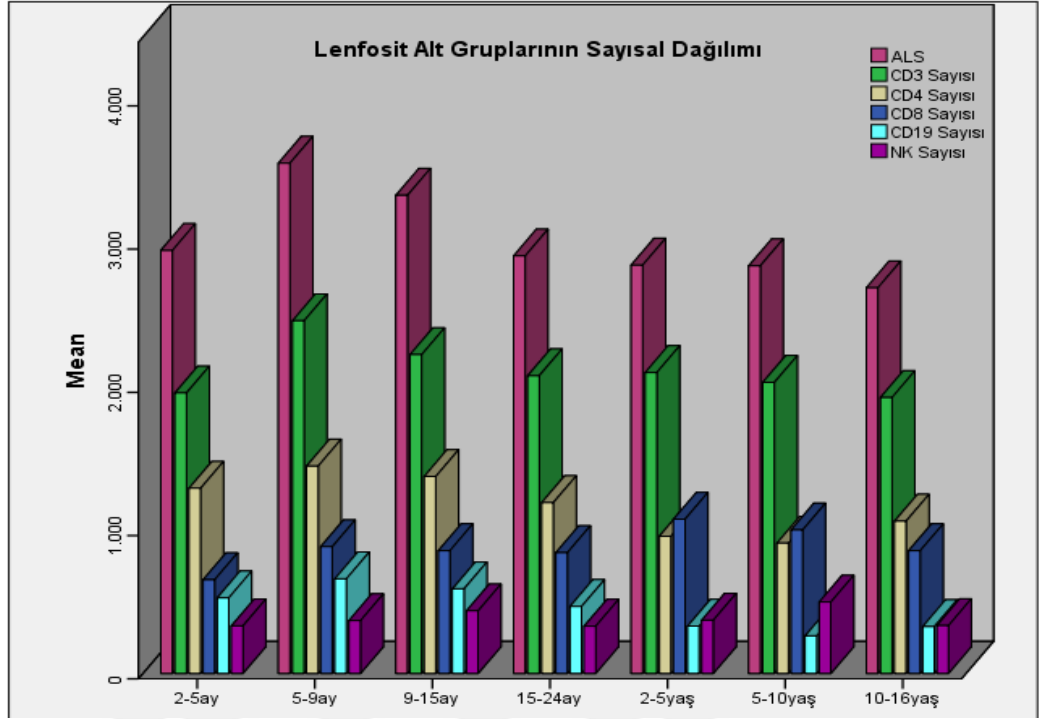
Şekil 1: Takipli olguların yaşa göre immünglobulin düzeylerinin 1. ve 2. kontrollerindeki değişimlerine göre hasta sayıları

Hastaların mutlak lenfosit sayıları (ALS), CD3⁺, CD4⁺ ve CD19⁺ lenfosit sayıları normal popülasyonla karşılaştırıldığında, 2-24 ay arasındaki olgularda anlamlı olarak düşük saptandı. Yaş ilerledikçe ALS, CD3⁺, CD4⁺ ve CD19⁺ sayılarının arttığı görüldü. ALS ve CD3⁺ sayılarının 2 yaşından sonra normal popülasyon değerlerine yaklaştıkları görüldü. CD4⁺ sayılarının 5 yaşından sonra normal popülasyon değerlerine ulaştığı görüldü. CD19⁺ sayılarının ise düşük kalmaya devam ettiği görüldü. CD8⁺ lenfosit ve NK hücrelerinin sayısal değerlerinde ise normal popülasyona göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 7A).



Tablo 7A: Hastaların İlk Değerlendirmede Yaş Gruplarına Göre Lenfosit ve Lenfosit Alt Gruplarının Mutlak Sayılarının Değerleri

	Yaş grupları	(n)	Normal değer aralıkları	Ort±SD	Median	p
ALS	2-5ay	13	3700-9600	3762±1114	4200	0,000
	5-9ay	11	3800-9900	3343±1684	3300	0,000
	9-15ay	24	2600-10400	3236±1176	3425	0,000
	15-24ay	6	2700-11900	3208±841	3455	0,001
	2-5yaş	23	1700-6900	2875±1258	2565	0,128
	5-10yaş	11	1100-5900	2699±881	2700	0,712
	10-16yaş	4	1000-5300	2187±545	2115	0,996
CD3	2-5ay	13	2300-6500	2517±755	2541	0,000
	5-9ay	11	2400-6900	2262±1225	2277	0,002
	9-15ay	24	1600-6700	2215±883	2204	0,000
	15-24ay	6	1400-8000	2254±599	2552	0,004
	2-5yaş	23	900-4500	2067±876	2018	0,227
	5-10yaş	11	700-4200	1949±735	1857	0,829
	10-16yaş	4	800-3500	1699±549	1633	0,520
CD4	2-5ay	13	1500-5000	1753±571	1620	0,001
	5-9ay	11	1400-5100	1528±877	1656	0,001
	9-15ay	24	1000-4600	1249±584	1461	0,000
	15-24ay	6	900-5500	1229±289	1163	0,000
	2-5yaş	23	500-2400	1008±417	905	0,004
	5-10yaş	11	300-2000	862±281	790	0,137
	10-16yaş	4	400-2100	764±187	791	0,732
CD8	2-5ay	13	500-1600	886±421	829	0,267
	5-9ay	11	600-2200	805±465	777	0,012
	9-15ay	24	400-2100	839±442	708	0,152
	15-24ay	6	400-2300	903±376	1003	0,219
	2-5yaş	23	300-1600	982±564	853	0,832
	5-10yaş	11	300-1800	996±444	895	0,227
	10-16yaş	4	200-1200	859±374	714	0,125
CD19	2-5ay	13	600-3000	593±252	664	0,000
	5-9ay	11	700-2500	608±252	594	0,001
	9-15ay	24	600-2700	579±380	485	0,000
	15-24ay	6	300-3100	406±185	397	0,031
	2-5yaş	23	200-2100	401±404	322	0,000
	5-10yaş	11	200-1600	286±136	262	0,012
	10-16yaş	4	200-600	187±37	192	0,125
NK	2-5ay	13	100-1300	496±324	547	0,581
	5-9ay	11	100-1000	397±321	271	1,000
	9-15ay	24	200-1200	363±224	297	0,307
	15-24ay	6	100-1400	495±372	430	1,000
	2-5yaş	23	100-1000	364±229	273	0,134
	5-10yaş	11	90-900	400±332	313	1,000
	10-16yaş	4	70-1200	202±78	185	0,625



Şekil 2: Lenfosit Alt Gruplarının Yaş Gruplarına Göre Sayısal Dağılımı

Oransal olarak bakıldığında ise CD8⁺ lenfositler daha yüksek saptanırken, CD19⁺ lenfosit oranlarının normal populasyondan daha düşük olduğu görüldü. NK hücrelerin oranı ise ilk aylarda normal populasyona göre yüksek iken 15. aydan itibaren azalarak normal populasyon oranlarına düştüğü saptandı. CD4⁺ lenfosit oranlarında normal populasyon ile fark saptanmadı. CD3⁺ lenfosit oranlarının ise yaş gruplarına göre yüksek seyrettiği ancak bazı yaş gruplarında bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığı görüldü. (Tablo 7B).

Tablo 7B: Hastaların İlk Değerlendirmede Yaş Gruplarına Göre Lenfosit Alt Gruplarının Oransal Değerleri

	Yaş Grupları	n	Normal Aralık	% Ort±SD	Median	P
CD3	2-5ay	13	48-75	67,25±6,722	67,45	0,034
	5-9ay	11	50-77	65,55±11,23	67,05	0,892
	9-15ay	24	54-76	69,53±7,76	70,7	0,007
	15-24ay	6	39-73	70,41±8,19	69,25	0,113
	2-5yaş	23	43-76	71,65±10,64	75,3	0,002
	5-10yaş	11	55-78	71,45±9,31	71,6	0,403
	10-16yaş	4	52-78	76,67±6,85	77,2	0,067
CD4	2-5ay	13	33-58	47,06±9,05	45,85	0,409
	5-9ay	11	33-58	42,71±10,43	47,45	0,464
	9-15ay	24	31-54	39,7±9,92	40,0	0,041
	15-24ay	6	25-50	39,31±6,94	41,25	0,579
	2-5yaş	23	23-48	36,27±8,92	36,6	0,700
	5-10yaş	11	27-53	32,44±5,66	30,2	0,166
	10-16yaş	4	25-48	35,05±3,94	35,35	0,139
CD8	2-5ay	13	11-25	23,22±6,74	22,45	0,004
	5-9ay	11	13-26	24,78±5,15	24,55	0,001
	9-15ay	24	12-28	25,79±8,36	25,4	0,000
	15-24ay	6	11-32	27,46±8,18	25,2	0,076
	2-5yaş	23	14-33	32,18±10,26	33	0,001
	5-10yaş	11	19-34	35,92±10,45	35,9	0,031
	10-16yaş	4	9-35	38,32±7,03	36,35	0,022
CD19	2-5ay	13	14-39	15,53±4,81	14,55	0,000
	5-9ay	11	13-35	20,15±10,13	15,9	0,777
	9-15ay	24	15-39	17,71±7,41	18,0	0,000
	15-24ay	6	17-41	13,28±6,97	10,35	0,004
	2-5yaş	23	14-44	13,34±5,81	13,9	0,000
	5-10yaş	11	10-31	11,95±7,22	9,9	0,020
	10-16yaş	4	8-24	9,07±3,27	8,65	0,024
NK	2-5ay	13	2-14	13,32±6,76	15,67	0,001
	5-9ay	11	2-13	12,16±4,48	13,8	0,000
	9-15ay	24	3-17	11,14±5,49	10,3	0,001
	15-24ay	6	3-16	14,71±8,13	12,75	0,099
	2-5yaş	23	4-23	13,3±8,03	11,0	0,061
	5-10yaş	11	4-26	14,22±8,34	12,4	0,397
	10-16yaş	4	6-7	9,97±4,78	10,35	0,127

Hastaların enfeksiyon sıklıklarına bakıldığında profilaksi amacıyla herhangi bir ilaç almayan hastaların (n=52) yıllık enfeksiyon sayıları (hastane yatışı gerektirmeyen) $4,61 \pm 1,88$ saptandı. Hastaların 37'sine sık enfeksiyon nedeniyle profilaktik antibiyotik (amoksisilin veya trimetoprim-sülfametoksazol) başlanmıştı. Profilaktik antibiyotik sonrası hastaların enfeksiyon sıklığında azalma olduğu görüldü. 7 hastaya Ig ve enfeksiyon durumlarına göre IVIG verilmekteydi . Bu hastaların yıllık enfeksiyon sayısı $8,57 \pm 1,51$ den $6,0 \pm 2,88$ e düşmüştü (Tablo 8). Bu hastalardan 3'ünün (%42,8) CD19 lenfosit sayıları düşüktü.

Tablo 8: Profilaksi Alan Hastaların Yıllık Enfeksiyon Sıklıkları

	Profilaksi almayan (n=52)	Profilaktik antibiyotik alan (n=37)		IVIG alan (n=7)	
		Profilaksi öncesi	Profilaksi sonrası	IVIG öncesi	IVIG sonrası
Ort±SD	$4,61 \pm 1,88$	$6,86 \pm 2,41$	$4,43 \pm 2,47$	$8,57 \pm 1,51$	$6,0 \pm 2,88$
Median	5,00	7,0	4,0	9,0	8,0

Düzenli takiplerine devam eden hastalardan 29'unun lenfosit alt grup değerlendirilmesi tekrarlanmıştır. Hastaların 8'inde izlemde CD8 lenfosit sayılarının persentillerinde artış olması dikkat çekmiştir. NK hücre sayılarında ise 5 hastada düşüş olduğu görüldü (Tablo 9A). Ayrıca bu hastaların lenfosit alt gruplarının oransal değişimleri de Tablo 9B'de verilmiştir.

Tablo 9A: Takiplerine Devam Eden Hastaların Lenfosit ve Lenfosit Alt Gruplarının Mutlak Değerlerindeki Değişimlerine Göre Hasta Sayıları

			Kontrol			Toplam
			Düşük	Normal	Yüksek	
İlk Değerler	Düşük	ALS	5	4	0	9
		CD3	2	4	0	6
		CD4	2	5	0	7
		CD8	0	4	0	4
		CD19	10	4	0	14
		NK	0	2	1	3
	Normal	ALS	5	15	0	20
		CD3	3	20	0	23
		CD4	3	19	0	22
		CD8	3	18	3	24
		CD19	3	11	0	14
		NK	5	20	0	25
	Yüksek	ALS	0	0	0	0
		CD3	0	0	0	0
		CD4	0	0	0	0
		CD8	0	1	0	1
		CD19	0	1	0	1
		NK	0	0	1	1
Toplam	ALS	10	19	0	29	
	CD3	5	24	0	29	
	CD4	5	24	0	29	
	CD8	3	23	3	29	
	CD19	13	16	0	29	
	NK	5	22	2	29	

Tablo 9B: Takiplerine Devam Eden Hastaların Lenfosit ve Lenfosit Alt Gruplarının Oranlarındaki Değişimlerine Göre Hasta Sayıları

			Kontrol			Toplam
			Düşük	Normal	Yüksek	
İlk Değerler	Düşük	CD3	0	1	0	1
		CD4	0	2	0	2
		CD8	0	1	0	1
		CD19	7	6	0	13
		NK	0	0	1	1
	Normal	CD3	1	15	3	19
		CD4	1	23	0	24
		CD8	1	8	5	14
		CD19	5	10	0	15
		NK	0	22	1	23
	Yüksek	CD3	0	4	5	9
		CD4	0	3	0	3
		CD8	0	3	11	14
		CD19	0	1	0	1
		NK	0	3	2	5
Toplam	CD3	1	20	8	29	
	CD4	1	28	0	29	
	CD8	1	12	16	29	
	CD19	12	17	0	29	
	NK	0	25	4	29	

TARTIŞMA

Down Sendromu kromozom anomalileri arasında en sık görülen hastalık olmasının yanısıra uzun yaşam süresi ve uygun eğitim sağlandığında bu çocukların sosyalleştirilebilmesi hastalığın önemli özelliğidir. Down sendromuna eşlik eden hastalıklar yaşam kalitesini etkilemekte ve hem gelişim hem de mortalite üzerine negatif etkileri olmaktadır. Günümüze dek pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen hastalığın immün sistemi nasıl etkilediği henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda hastanemizde takipli Down sendromlu olguların immünolojik parametreleri değerlendirilmiş ve normal popülasyondan anlamlı olarak farklı değişiklikler olduğu görülmüştür.

İmmünoloji polikliniğine yönlendirilen hastaların demografik özellikleri, şu anki yaş ortalamaları ve immünoloji polikliniğine başvuru yaşları, Down sendromuna en sık eşlik eden en sık patolojiler olan kardiyak anomali ve cerrahileri, hipotiroidi varlığı değerlendirildi. Erkek n(38) / kadın oranı(58): 0,65 olup literatürde de cinsiyet dağılımı değişkendir. Belirli bir cinsin baskınlığı görülmemiştir (81) (82). Çalışmamızda immünoloji polikliniğine başvuru yaş ortalaması $2,56 \pm 2,86$ yaş olup başvuru sebebi sık ve ağır enfeksiyon geçirmeleri ve zamanla Down sendromuna eşlik eden immünolojik bozukluklar hakkında izleyen hekimlerin farkındalığının artması olarak değerlendirildi. Ancak immünoloji polikliniğine yönlendirilen 96 hastanın % 50 sinin izleme devam etmemesi ailelerin bu konudaki farkındalığının yeterli olmadığını düşündürdü.

Down sendromlu hastalarda kardiyak anomali sıklığı artmış olup daha önce yapılan çalışmalarda da bu durumdan sıkça söz edilmiştir. Kuzucu ve arkadaşlarının (83) yaptığı çalışmada Down sendromlu olguların %52,9'unda kardiyak anomali saptanmış. Bu olguların %38,8'i VSD, %24,4'ü AVSD, %22,2'si ASD, %3,3'ü PDA olarak bulunmuş. Freeman ve ark. (84) nın yaptıkları çalışmada ise AVSD %39, ASD %42, VSD %43 oranında saptanmış. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde hastaların %55'inde kardiyak patoloji saptandı. Oranları değişmekle birlikte en sık görülen kardiyak anomaliler

de literatürdeki veriler ile benzerdi: VSD %18,87, ASD %16,98, AVSD %15,09, PFO %15,09 ve PDA %13,21 saptandı. Literatüre göre çalışmamızdaki fark PDA ve PFO oranlarının daha yüksek saptanmasıydı. Down sendromunun kardiyak patolojilerinin immünolojik açıdan bir önemi de uygulanan kardiyak cerrahide timektomi yapılmasıdır. Kalp damar cerrahisi tarafından yapılan açık cerrahilerde standart bir uygulama olarak timektomi yapılmaktadır. Bu işlem büyük damarların kanülasyonunu kolaylaştırmak ve konjenital kalp malformasyonlarının düzeltilmesi için ameliyatının ön aşamasında yapılan yaygın bir uygulamadır. Timektomi total veya parsiyel olarak yapılabilir. Yapılan çalışmalarda timektomiye bağlı olduğu düşünülerek TREC sayılarının azaldığı belirtilmiştir. Yaşamın ileri dönemlerinde T lenfositlerde de azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu olguların izleminde T lenfositlerde oransal ve sayısal anlamlı bir değişim görülmedi (85).

Down sendromunda nedeni bilinmemekle birlikte tiroid fonksiyon bozukluklarının arttığı bilinmektedir. Serbest t4<0,7ng/dl ve TSH>4,94mIU/ml olan hastalar literatürde aşikar hipotiroidi olarak kabul edilmektedir. TSH düzeyi 5-10 mIU/ml arasında olanlar subklinik, 10 mIU/ml üzerinde olanlar klinik hipotiroidi kabul edilmektedir. Down sendromunda klinik ve subklinik hipotiroidi normal popülasyona göre 25-35 kat daha fazladır. Erişkin Down sendromlu kişilerde yapılan bir çalışmada, hipotiroidi %17, hipertiroidi %2.5, guatr %18 olarak bulunmuştur (22). Çocuklarda hipotiroidi genellikle 8 yaş altında tanı alırken daha büyük çocuklarda genellikle Hashimoto tiroiditi şeklinde ortaya çıkmaktadır (81). Başlangıçta tiroid fonksiyon testleri normal olduğu halde daha ileri yaşlarda hipotiroidi ortaya çıkabilmektedir. Farklı kaynaklarda Down sendromundaki klinik ve subklinik hipotiroidi oranları %1,8 ile %14 arasında değişen oranlarda verilmiştir (86) (82). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak hipotiroidi oranı %40,6 saptandı. Bu hastaların hepsi TSH düzeyleri 10 mIU/ml üzerinde ve ilaç başlanan hastalar idi. Bu bulgu literatürden oldukça yüksek olduğu için dikkat çekiciydi. Bu da bize bu hastaların yeni bilgiler ışığında endokrin açıdan daha ayrıntılı gözden geçirilmesi gerektiğini, endokrin bölümümüzün takibinin de bu konuda başarılı olduğunu düşündürdü.

Down sendromunda immünolojik bulgular ise son yıllarda üzerinde çok çalışılan konulardan biridir. Başlangıçta sık enfeksiyon, kardiyak cerrahide timektomi uygulanması ve malignite eğilimi nedeni ile immunopatogenez araştırılmış ancak son yıllarda erken yaşlanma, apopitoz yollarında bozulma ve bunlara bağlı nöroimmunopatogenez konusunda çalışmalar ağırlık kazanmıştır (15). Çalışmamızda hastalarımızın ilk adım immünolojik testleri değerlendirilmiş olup, apopitoz çalışmaları yapılamamıştır.

Costa-Carvalho ve ark.(2006)'ı daha önce Down sendromlu olgularda aşı yanıtlarının düşük olduğunu ifade etmiştir. Joshi ve ark(2011)'ı (69) da polisakkarit pnömokok aşılara düşük yanıt olduğunu belirtmişlerdir. Valentini ve ark (73) yaptıkları çalışmada primer ve sekonder aşılamalardan sonra spesifik antikorların üretiminin eşit derecede olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki aşı yanıtları da literatürdekine benzer şekilde düşük saptandı. Anti-Hbs %24,7 hastada, tetanoz antikoruna ise %56 hastada negatif saptandı. İlk Anti-Hbs düzeyleri negatif olan 17 olgudan 11'inde aşı tekrarından sonra antikor düzeylerinin pozitif olduğu saptandı. Ayrıca ilk Anti-Hbs düzeyleri pozitif olan 52 olgudan 3'ünün izleminde Anti-Hbs düzeylerinin negatifleştiği görüldü. Benzer şekilde tetanoz antikoruna başta pozitif olan 22 olgunun 2'sinde izlemde negatifleştiği görüldü. İkinci aşılama pozitiflik, literatüre benzer kabul edilebilir ancak negatifleşme konusunda benzer çalışma görülmedi. Bizim sonucumuz ile bu konuda yorum yapmak için sayının yetersiz olduğunu düşündük. Sonuçlarımız genel olarak antikor düzeyleri pozitif olsa bile izlemde aşı yanıt düzeylerinin takibi gerekmekte ve belki de Down sendromlu hastaların aşılama rapel dozlarının artırılması veya ayrı bir aşılama takvimi oluşturulması gerektiğini düşündürdü. Ancak daha fazla sayıda hasta ile bu konudaki araştırmaların yapılması gerektiği kanaatine vardık.

Down sendromlu hastalarda immunglobulinleri literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde, 5 yaşından sonra özellikle IgG ve IgA'da belirgin hipergamaglobulinemi, yüksek IgG1 ve IgG3 seviyeleri ve düşük IgG2 ve IgG4 seviyeleri gözlenirken, IgM düzeyleri ergenlik döneminde azalmaktadır (70). Bizim

çalışmamızda olguların ortalama IgG değerlerine bakıldığında doğumda benzer yaş gruplarına göre düşük başladığı ancak hızla yükselerek 1 yaşından itibaren normal değer aralıklarına çıktığı, 4 yaşından sonra da normal populasyon değerlerinin üzerine çıktığı görüldü. IgM değerleri normal popülasyona göre bütün yaş gruplarında düşüktü. IgA değerleri ise tüm hastalar değerlendirildiğinde ilk aylarda normal başlayıp daha sonra artarak normal populasyon değerlerinin üzerine çıktığı görüldü. Hasta bazında değerlendirildiğinde ise başlangıçta IgA normal iken izlemde düşen ancak sayısal olarak istatistiksel farka sebep olmayan olgular saptandı (n=4). Bu bulgularımız genel olarak literatüre uygundu. Ancak fark IgM'nin baştan itibaren düşük olması idi. (Tablo6A, 6B, 6C, 6D ve Şekil 1) Bu bulgu literatürde bu olgularda saptanan bellek ve transizyonel B hücre değişimleri ile açıklanabilir ancak baştan itibaren IgM düşüklüğü transizyonel B hücre seviyesindeki interensek defektin yaşamın ileri zamanlarında değil başlangıçtan itibaren varolduğunu düşündürdü.

Hastaların beyaz kan hücreleri ile nötrofil sayılarının ortalama, standart sapma ve median değerleri sırasıyla; 7451 ± 2783 (7240), 3652 ± 2256 (2910) saptandı (Tablo 4C). Literatürde lökosit ve nötrofil sayıları ile ilgili bir karşılaştırma bulunmamaktadır. Hastalarımızda bu değerler normal popülasyona uygun bulunmuştur. Down sendromlu yenidoğanların %10'undan fazlasında kanda blastlar görülmüştür. Bu, klinik ve morfolojik olarak konjenital lösemiden ayıramayabilir. Bu durum geçici anormal miyelopoez, geçici lösemik reaksiyon veya geçici miyeloproliferatif hastalık olarak adlandırılmakta ve kök hücre regülasyonundaki anormalliklerden kaynaklanmaktadır (19) . Bizim sadece 1 hastamızda geçici miyeloproliferatif hastalık vardı. Hastamız tedavisiz izlenmiş olup izlemde myelopoez düzelmişti. İzlenen diğer hastalarımızda da nötrofillerde ve trombositlerde patoloji olmaması bu hastalarda miyeloproliferasyon artışı ya da lösemiye yatkınlığın hücrelerde interensek defektten çok apoptozis ve regülasyon defektine bağlı olduğunu düşündürdü. Ancak literatür incelendiğinde lenfositlerdeki değişimler daha komplike idi. IgM yapan B hücrelerde interensek defekt düşündürülen bulguların nötrofil ve trombositlerde gözlenmeyişi ve bunlarda apoptoz ve regülasyon defektinin ön planda düşündürmesi Down

sendromunun immünopatolojisi konusunda tek defekt değil bir çok komplike defektlerin olduğunu düşündürdü. Verstegen ve ark. (2) yaptıkları çalışmada Down sendromlu olguda B lenfosit alt gruplarını ve serum immünglobulin seviyelerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Transizyonel ve naif B lenfositlerinin sayısının Down sendromunda ciddi oranda azaldığını, bunun nedenin B lenfosit üretiminde başarısızlık ile sonuçlanan intrinsek defekt, antijenle indüklenen proliferasyonda azalma, artmış apoptozis, yetersiz yardımcı T lenfosit fonksiyonları sonucu azalmış proliferasyon veya tüm bunların kombinasyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Azalan CD27⁺ CD21⁺ ve CD23⁺ hücrelerinin bozulmuş periferik B lenfosit matürasyonunu desteklediğini belirtmişlerdir. Down sendromunda hümmoral bağışıklık sisteminin anormal olduğu ancak Down sendromlu çocukların B lenfosit alt grup sayıları, immünglobülin seviyeleri ile klinik özellikleri arasında bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir. 2014 yılında yapılan çalışmada ise Down sendromlu olgularda transizyonel B hücre sayılarının normal olduğu, ancak serum BAFF düzeylerindeki hafif artışa rağmen naif, matür ve hafıza B hücre sayılarının azaldığı belirtilmiştir. Serum Ig düzeyleri, tonsillerdeki plazma hücreleri ve germinal merkezlerin normal görünümde olduğu saptanmıştır. IgM⁺ ve IgA⁺ olan fakat IgG içermeyen bellek B hücrelerinin antijen seçiminde bozulmuş moleküler bulgular gösterdiğini, bu olgularda B-hücre paterninin/ aktivasyon ve proliferasyonundaki bozukluğun diğer çalışmalara benzer olarak, 'Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Sendromu' ile oldukça benzer olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda CD19 hücrelerin doğumdan itibaren hem sayısal hem de oransal olarak düşük olduğu, yaş ilerledikçe sayısal değerleri normal aralığa ulaşsa bile oransal olarak düşük kalmaya devam ettiği görülmektedir. Bununla birlikte IgM düzeylerinin de düşük seyretmesi transizyonel B hücrelerinde defekt olduğunu düşündürmektedir. Literatürde Down sendromlu olgularda CD19 kompleksinde değişiklik ve total bellek B hücreleri ile doğal efektör B hücrelerinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, B hücrelerinde sinyal iletimi düzeyinde bozukluk olduğu şeklinde yorumlanmıştır (87).

Bizim çalışmamızda ALS, CD3⁺ ve CD4⁺ lenfosit sayılarının başlangıçta düşük olduğu ve yaş ile artış gösterdiği saptandı. ALS ve CD3⁺ lenfositler 2 yaşından sonra, CD4⁺ lenfositler ise 4 yaşından sonra normal değerlere ulaşmıştır. CD8⁺ lenfosit ve NK hücrelerinin sayısal değerlerinde ise normal popülasyona göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 7A). Literatürde NK hücreler ile ilgili sonuçlar benzer iken, kardiyak cerrahi yapılanlarda TREC'lerin düşük olduğu belirtilmektedir (88). Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızda tüm hastalarda ve timektomi uygulananlarda, literatürde bahsedilen T hücre ve alt gruplarında yaşın ilerlemesiyle görülen azalma saptanmadı. Ancak T hücrelerin antijene proliferasyon yanıtları ve fonksiyonlarını değerlendirmek tabii ki daha anlamlı olacaktır. Bu nedenle, çalışmamız ve literatür bilgilerini de gözönüne alarak Down sendromlu hastalarda T hücre fonksiyonlarını değerlendirmenin immünopatogenezi anlamak için daha değerli ve anlamlı olacağı sonucuna vardık.

Bilindiği üzere Down sendromlu hastalarda özellikle alt ve üst solunum sistemi enfeksiyonları, normal popülasyona göre daha yüksektir. Solunum yollarındaki anatomik defektler ile kardiyopatinin yol açtığı sebepler dışında, mukozal bağışıklık için önemli olan IgA ve IgM'nin bozulmuş moleküler maturasyonu ve moleküler defektlerinin; Down sendromlu hastaların solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığının artmasının temelini de oluşturan bozulmuş lokal yanıtları yansıtabileceği belirtilmiştir (74). Çalışmamızda solunum sistemi enfeksiyon sıklıkları değerlendirildiğinde, profilaksi almayan olguların yıllık enfeksiyon sayıları $4,61 \pm 1,88$ saptandı. Bu da normal popülasyon ile benzerdi (89)(90). Profilaktik antibiyotik başlanan hastaların ortalama enfeksiyon sayıları $6,86 \pm 2,41$ den $4,43 \pm 2,47$ ye geriledi. IVIG alan hastalarda ise yıllık ortalama enfeksiyon sayıları $8,57 \pm 1,51$ den $6,0 \pm 2,88$ e düşmüştü (Tablo 8). IVIG tedavisi başlama tercihinde, enfeksiyon sayısından ziyade enfeksiyonların ağırlığı ve ön planda pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının sık olması etkili idi. IVIG öncesi sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren olgularda IVIG sonrası enfeksiyonların daha çok üst solunum yolu kaynaklı olduğu görüldü. IVIG alan

hastalardan 3'ünde CD19 hücre sayıları düşük saptandı. Literatüre baktığımızda Seçkin ve ark. (87) çalışmasında da hastalar enfeksiyon sıklığı ve IVIG öyküsüne göre değerlendirildiğinde, CD19 kompleksi veya bellek B hücreleri arasında bir ilişki saptanmamış ancak hastane yatışı gerektiren enfeksiyonlar ile B hücre oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmış. Bizim çalışmamızda hastalık sayısı ile B hücre arasındaki ilişki için sadece Cd19 B hücrelerin değerlendirmesinin elde ettiğimiz sonuçlar gözden geçirildiğinde yeterli olmadığını gördük. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz sonuç B hücrelerinin mutlaka bellek ve transizyonel hücre alt grupları ile beraber değerlendirilmesi gerektiğidir.

Sonuç olarak, Down sendromu birçok sistemi etkileyen kompleks bir sendromdur. Bu hastaların immünolojik açıdan değerlendirilmesinin de aynı şekilde kompleks olduğu, tek bir immunopatoloji ile açıklanamayacağı görülmüştür. Bu nedenle, öncelikle hekimlerin ve hasta ailelerinin bu konuda farkındalığı arttırılmalı, bu hastalar immünolojik olarak da izlenmeli ve yapılacak tetkikler ilk basamak tetkikler ile kalmayıp, fonksiyonel ve ayrıntılı ileri tetkikler de yapılmaya çalışılmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. İmmünoloji polikliniğine başvuran 96 hastanın %50'sinin izleme devam etmemesi ailelerin ve takip eden hekimlerin bu konudaki farkındalığının yeterli olmadığını düşündürdü.
2. PDA ve PFO oranları literatürdeki oranlardan daha yüksek saptandı.
3. Timektomi yapılmış olguların izleminde T lenfositlerde oransal ve sayısal anlamlı bir değişim görülmedi.
4. Hipotiroidi oranı literatürde belirtilen oranlardan çok daha fazla (%40,6) saptandı.
5. Aşı yanıtları normal populasyondan düşük saptandı. Başta normal saptanan aşı yanıtlarının da izlemde negatifleşebildiği görüldü.
6. IgM düzeyleri tüm yaş gruplarında normal populasyondan düşük saptandı. Bu durum transizyonel B hücre seviyesindeki intrinsek defektin yaşamın ileri zamanlarında değil başlangıçtan itibaren var olduğunu düşündürdü.
7. CD19⁺ hücrelerin doğumdan itibaren hem sayısal hem de oransal olarak düşük olduğu, yaş ilerledikçe sayısal değerleri normal aralığa ulaşsa bile oransal olarak düşük kalmaya devam ettiği saptandı. Down sendromunda B lenfositlerin tek başına değerlendirilmesi yeterli değildir. Bellek ve transizyonel B hücre alt grupları ile beraber değerlendirilmelidir.
8. T hücre fonksiyonlarını değerlendirmek immünopatogenezi anlamak için daha değerli ve anlamlı olacaktır.
9. Down sendromlu hastalardaki immünolojik patolojiler tek bir immunopatoloji ile açıklanamayacağından, fonksiyonel ve ayrıntılı ileri tetkikler yapılmaya çalışılmalıdır.

7. ÖZET

Down sendromunun mental retardasyon, kardiyak patolojiler, immün yetmezlik, malignite, hipotiroidi gibi pek çok patolojik durum ile ilişkisi bulunmaktadır. Down sendromuyla ilişkili immünolojik bozuklukların morbidite ve mortalite üzerine de önemli etkisi bulunmaktadır. Bu çalışmada Down sendromlu hastalardaki lenfosit sayısında, lenfosit alt gruplarının sayı ve oranlarının dağılımında, spesifik antijenlere verilen antikor yanıtlarında bozulma olup olmadığı ve izlemlerinde bu parametrelerdeki değişiklikler araştırılmıştır.

Hastanemizde Çocuk Immünoloji ve Tıbbi Genetik polikliniklerinde takip edilen toplam 96 olgu çalışmaya alındı. Başvuru anındaki hemoglobün, lökosit ve total lenfosit sayıları, immünglobülin düzeyleri, aşı yanıtları (Anti-Hbs, Tetanoz antikor), son bir yılda geçirilen enfeksiyonların sayısı, tipi, hastanede yatış sayısı, IVIG kullanımı ve eşlik eden hastalıklar açısından sorgulandı. Olguların 58'i kadın, 38'i erkek olup ortalama yaşları $5,90 \pm 2,97$ yıl idi. Hastaların 39'unda hipotiroidi, 53'ünde kardiyak anomali saptandı. Aşı yanıtlarının düşük olduğu, rapel doz uygulamalarının aşı yanıtlarını arttırdığı görüldü. İlk antikor düzeyleri pozitif olan hastaların izlemde antikor düzeylerinin negatifleşebildiği de görüldü. IgG düzeylerinin ilk aylarda normalden düşükken yaş ilerledikçe normalin de üstüne yükseldiği, IgA düzeylerinin normal başlayıp zamanla normalin üstüne çıktığı görüldü. IgM değerleri ise bütün yaşlarda normal değerlerin altındaydı. ALS ve CD3⁺ lenfosit sayıları 2 yaş altında, CD4⁺ lenfosit sayıları 5 yaş altında, CD19⁺ lenfosit sayıları ise tüm yaşlarda düşük saptandı. CD8⁺ ve NK hücre sayılarında ise farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, Down sendromu birçok sistemi etkilediği gibi immün sistemde de çok farklı patolojilere neden olmaktadır. Down sendromundaki immünolojik bozukluklar tek bir immünopatoloji ile açıklanamayacağından; takip eden hekimlerin ve hasta ailelerinin bu konuda farkındalığı artırılmalı, hastalar immünolojik olarak da izlenmeli ve yapılacak tetkikler ilk basamak tetkikler ile kalmayıp, fonksiyonel ve ayrıntılı ileri tetkikler yapılmaya çalışılmalıdır.

8. SUMMARY

Down syndrome is associated with many pathological conditions such as mental retardation, cardiac pathologies, immunodeficiency, malignancy, hypothyroidism. Immune disorders associated with Down syndrome also have an important effect on morbidity and mortality. In this study, changes in lymphocyte counts, numbers of lymphocyte subgroups, distribution of ratios, antibody responses to specific antigens, and changes in these parameters were investigated in patients with Down Syndrome.

Ninety-six patients who were followed up at the Clinics of Children's Immunology and Medical Genetics in our hospital were included in the study. The number of hemoglobin, leukocyte and total lymphocyte counts, immunoglobulin levels, vaccine responses (Anti-Hbs, Tetanus antibody), number and type of infections in the last year, number of hospitalizations, IVIG use, and accompanying diseases were questioned at the time of admission. Of the cases, 58 were women and 38 were men and their average age was 5.90 ± 2.97 years. 39 patients had hypothyroidism, and 53 patients had cardiac anomaly. Rapel dosing has been shown to increase vaccine responses. It was also seen that patients with positive first antibody levels could have negative antibody levels on follow-up. While IgG decreased in the first months, it increased to normal as the age progressed. IgA was seen starting from normal and rising above normal. IgM values were below normal values at all ages. ALS and CD3⁺ numbers were below 2 years, CD4⁺ numbers were below 5 years, and CD19⁺ numbers were below all ages. There was no difference in CD8⁺ and NK cell counts.

As a result, Down's syndrome affects many systems and causes very different pathologies in the immune system. Immunological disorders in Down's syndrome can not be explained by a single immunopathology. Therefore, the awareness of follow-up physicians and their families should be increased, the patients should be immunologically monitored and the investigations to be done should not be limited to the first step examinations, but functional and detailed advanced tests should be tried.

9. KAYNAKLAR

1. Prada N, Nasi M, Troiano L, Roat E, Pinti M, Nemes E, et al. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. *Immun Ageing*. 2005;2:4.
2. Verstegen RHJ, Kusters MAA, Gemen EFA, De Vries E. Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatr Res*. 2010;67(5):563–9.
3. Dunn PM. Dr Langdon Down (1828-1896) and "mongolism." Vol. 66, *Archives of Disease in Childhood*. 1991. p. 827–8.
4. Plaiasu V. Down Syndrome–Genetics and Cardiogenetics. *Maedica (Buchar)*. 2017;12(3):208.
5. Akın G. Mongolizm'in (Down Sendromu) Özellikleri ve Genetik Danışmanlığın Önemi. <http://www.dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/26/1613/17361.pdf>
6. Lou, S., Petersen, O. B., Jørgensen, F. S., Lund, I. C. B., Kjaergaard, S., & Vogel I. National screening guidelines and developments in prenatal diagnoses and live births of Down syndrome in the period 1973-2016 in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;
7. E. T. Genetik Danışma ve Doğum Öncesi Tanı. *Katkı Pediatr Derg*. 1997;18(5):651–58.
8. Rotmensch S, Liberati M, Bronshtein M, Schoenfeld-Dimaio M, Shalev J, Ben-Rafael Z, et al. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1997;17(11):1001–9.
9. Rosner, F., Ong, B., Paine, R., & Mahanand D. Blood-serotonin activity in trisomic and translocation Down's syndrome. *Lancet*. 1965;285(7397):1191–3.
10. Lejeune J. Pathogenesis of mental deficiency in trisomy 21. *AmJMedGenetSuppl*. 1990;7(1040–3787):20–30.
11. Breia, P., Mendes, R., Silvestre, A., Gonçalves, M. J., Figueira, M. J., & Bispo R (2014). Adults with Down syndrome: characterization of a Portuguese sample. Vol. 27(3), *Acta Médica Portuguesa*,. 357-363. p.
12. B. Ö. Down sendromu'nda konjenital kalp hastalığı: 566 hastada prevalansı ve prognozu etkileyen faktörlerin incelenmesi. 2001.
13. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* . 1989;46(8):849–53.
14. Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive

- oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature*. 1995;378(0028–0836):776–9.
15. Tramutola A, Pupo G, Di Domenico F, Barone E, Arena A, Lanzillotta C, et al. Activation of p53 in Down Syndrome and in the Ts65Dn Mouse Brain is Associated with a Pro-Apoptotic Phenotype. *J Alzheimer's Dis*. 2016;52(1):359–71.
 16. Levy J. The gastrointestinal tract in Down syndrome. *Prog Clin Biol Res*. 1991;373:245–56.
 17. Loudon MM, Day RE, Duke EM. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Arch Dis Child* . 1985;60(12):1149–51.
 18. Ravindranath Y, Abella E, Krischer JP, Wiley J, Inoue S, Harris M, et al. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. *Blood*. 1992;80(9):2210–4.
 19. Miller, JM, Sherrill, J. G., & Hathaway WE. Thrombocytopenia in the myeloproliferative disorder of Down's syndrome. *Pediatrics*. 1967;40(5):847–50.
 20. Naiman, JL, Oski, F., & Mellman W. Phosphokinase activity of erythrocytes in mongolism. *Lancet*. 1965;258(7389):821.
 21. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr*. 1984;104(4):545–9.
 22. ŠAre Z, Ruvalcaba RHA, Kelley VC. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet*. 1978;14(3):154–8.
 23. Rrrick G.L, Seefeldt V. Observations From Longitudinal Data on Growth in Stature and Sitting Heigh of Children With Down's Syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1974;18(1):63–78.
 24. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* . 1988;81(1):102–10.
 25. Pradhan M, Dalal A, Khan F, Agrawal S. Fertility in men with Down syndrome: a case report. *Fertil Steril*. 2006;86(6).
 26. Højager B, Peters H, Byskov AG, Faber M. Follicular development in ovaries of children with Down's syndrome. *Acta Paediatr Scand* . 1978;67(5):637–43.
 27. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sánchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: Endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(2):137–41.

28. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Poulton S, Zimmerman MB, Sedars E. Prospective Polysomnographic Analysis of Obstructive Sleep Apnea in Down Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* . 2003;157(7):655.
29. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* . 1991;88(1):132–9.
30. Schloo BL, Vawter GF, Reid LM. Down syndrome: Patterns of disturbed lung growth. *Hum Pathol*. 1991;22(9):919–23.
31. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* . 1982;307(19):1170–3.
32. Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper airway obstruction in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* . 1996;122(9):945–50.
33. Brumbaugh, D. E., & Accurso FJ. Persistent silent aspiration in a child with Trisomy 21. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(2):231–3.
34. Balkany TJ, Downs MP, Jafek BW, Krajicek MJ. Hearing Loss in Down's Syndrome: A Treatable Handicap More Common Than Generally Recognized. *Clin Pediatr (Phila)*. 1979;18(2):116–8.
35. Miura M, Sando I, Balaban CD, Haginomori S ichi, Orita Y. Temporal bone morphometric study on the eustachian tube and its associated structures in patients with chromosomal aberrations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(8):722–9.
36. Turner S, Sloper P, Cunningham C, Knussen C. Health problems in children with Down's syndrome. *Child Care Health Dev* . 1990;16(2):83–97.
37. Selikowitz M. Health problems and health checks in school-aged children with Down syndrome. *J Paediatr Child Health*. 1992;28(5):383–6.
38. Burgio GR, Ugazio AG, Nespoli L, Marcioni AF, Bottelli AM, Pasquali F. Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. *Eur J Immunol* . 1975;5(9):600–3.
39. Burgio GR, Lanzavecchia A, Maccario R, Vitiello A, Plebani A, Ugazio AG. Immunodeficiency in Down's syndrome: T-lymphocyte subset imbalance in trisomic children. *Clin Exp Immunol* . 1978;33(2):298–301.
40. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(4):383–6.
41. Mori M, Morio T, Ito S, Morimoto A, Ota S, Mizuta K, et al. Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. Vol. 20, *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2014.

p. 455–9.

42. Bloemers BLP, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJJ, Broers CJM, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* . 2007;120(4):e1076-81.
43. Bloemers BLP, Broers CJM, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJJ, van Furth a M. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect* . 2010;12(11):799–808.
44. Megged O, Schlesinger Y. Down syndrome and respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* . 2010;29(7):672–3.
45. Thomas K, Bourke J, Girdler S, Bebbington A, Jacoby P, Leonard H. Variation Over Time in Medical Conditions and Health Service Utilization of Children with Down Syndrome. *J Pediatr* . 2011;158(2):194–200.e1.
46. Levinson W JE. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Altıncı ba. Ankara: Güneş kitabevi; 2001. 395-421 p.
47. Hassold TJ, Jacobs PA. Trisomy in Man. *Annu Rev Genet* . 1984;18(1):69–97.
48. Lott IT. Down's syndrome, aging, and Alzheimer's disease: a clinical review. *Ann N Y Acad Sci* . 1982;396:15–27.
49. Novo E, Garcia MI, Lavergne J. Nonspecific immunity in Down syndrome: a study of chemotaxis, phagocytosis, oxidative metabolism, and cell surface marker expression of polymorphonuclear cells. *Am J Med Genet* . 1993;46(4):384–91.
50. Peled-Kamar M, Lotem J, Okon E, Sachs L GY. Thymic abnormalities and enhanced apoptosis of thymocytes and bone marrow cells in transgenic mice overexpressing Cu/Zn-superoxide dismutase: implications for Down syndrome. *EMBO J*. 1995;16:4985–93.
51. Muchová J, Žitňanová I, Ďuračková Z. Oxidative stress and Down syndrome. do antioxidants play a role in therapy? Vol. 63, *Physiological Research*. 2014. p. 535–42.
52. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Vol. 164, *Clinical and Experimental Immunology*. 2011. p. 9–16.
53. Levin S, Schlesinger M, Handzel Z, Hahn T, Altman Y, Czernobilsky B, et al. Thymic deficiency in Down's syndrome. *Pediatrics* . 1979;63(1):80–7.
54. Habermehl P, Knuf M, Kampmann C, Mannhardt W, Schranz D, Kuroczynski W, et al. Changes in lymphocyte subsets after cardiac surgery in children. *Eur J Pediatr* . 2003;162(1):15–21.

55. Murphy M, Epstein LB. Down syndrome (DS) peripheral blood contains phenotypically mature CD3+TCR α , β + cells but abnormal proportions of TCR α , β +, TCR γ , δ +, and CD4+CD45RA+ cells: Evidence for an inefficient release of mature T cells by the DS thymus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;62(2):245–51.
56. Murphy M, Lempert MJ, Epstein LB. Decreased level of T cell receptor expression by Down syndrome (trisomy 21) thymocytes. *Am J Med Genet .* 1990;37(S7):234–7.
57. Barrena MJ, Echaniz P, Garcia-Serrano C, Cuadrado E. Imbalance of the CD4+Subpopulations Expressing CD45RA and CD29 Antigens in the Peripheral Blood of Adults and Children with Down Syndrome. *Scand J Immunol.* 1993;38(4):323–6.
58. Saule P, Trauet J, Dutriez V, Lekeux V, Dessaint JP, Labalette M. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: Central and effector memory cells in CD4+ versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8+ compartment. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(3):274–81.
59. Yılmaz C, Doğan M, Başarslan F, Yılmaz N, Yuca S, Bulan K, ... & Çaksen H. Evaluation of Lymphocyte Subgroups in Children With Down Syndrome. *Clin Appl Thromb.* 2015;21(6):546–9.
60. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oymopito R, Plaeger S, Stiehm ER, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):973–80.
61. Elsayed SM. Subclinical hypothyroidism in children with Down syndrome: To treat or not to treat??? *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2014;15(4):407–8.
62. Costa-Carvalho BT, Martinez RM, Dias AT, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(12):1587–92.
63. Cossarizza A, Monti D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, et al. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: Alteration of b lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am J Med Genet .* 1990;7:213–8.
64. De Hingh YCM, Van Der Vossen PW, Gemen EFA, Mulder AB, Hop WCJ, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2005;147(6):744–7.
65. Zizka Z, Calda P, Fait T, Haakova L, Kvasnicka J, Viskova H. Prenatally diagnosable differences in the cellular immunity of fetuses with Down's and

- Edwards' syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2006;21(6):510–4.
66. Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*. 2004;103(3):1020–5.
 67. Kourtis AP, Ibegbu C, Nahmias AJ, Lee FK, Clark WS, Sawyer MK, et al. Early Progression of Disease in HIV-Infected Infants with Thymus Dysfunction. *N Engl J Med* . 1996;335(19):1431–6.
 68. Jawad, A. F., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E., & Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 139(5). 2001;139(5):715–23.
 69. Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, Boyce TG. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: Evidence of immunodeficiency? *Vaccine*. 2011;29(31):5040–6.
 70. Plebani A, Ugazio AG, Avanzini MA, Massimi P, Zonta L, Monafo V, et al. Serum IgG subclass concentrations in healthy subjects at different age: age normal percentile charts. *Eur J Pediatr* . 1989;149(3):164–7.
 71. Costa-Carvalho BT, Martinez RMA, Dias ATN, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(12):1587–92.
 72. Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Vieira SM, Pereira-Lima J, da Silveira TR. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* . 2004;39(4):337–40.
 73. Valentini D, Marcellini V, Bianchi S, Villani A, Facchini M, Donatelli I, et al. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. *Vaccine*. 2015;33(48):6689–96.
 74. Verstegen RHJ, Driessen GJ, Bartol SJW, Van Noesel CJM, Boon L, Van Der Burg M, et al. Defective B-cell memory in patients with Down syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1346–1353.e9.
 75. Gemen EFA, Verstegen RHJ, Leuvenink J, De Vries E. Increased circulating apoptotic lymphocytes in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1310–2.
 76. Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol* . 1996;78(3):209–14.
 77. Murphy M, Friend DS, Pike-Nobile L, Epstein LB. Tumor necrosis factor-

- alpha and IFN-gamma expression in human thymus. Localization and overexpression in Down syndrome (trisomy 21). *J Immunol* . 1992;149(7):2506–12.
78. Murphy M, Epstein LB. Down syndrome (trisomy 21) thymuses have a decreased proportion of cells expressing high levels of TCR α , β and CD3. A possible mechanism for diminished T cell function in down syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;55(3):453–67.
79. Aksu G, Genel F, Koturođlu 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* . 2005;48(1):19–24.
80. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WCJ, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* . 1997;130(3):388–93.
81. Acar M, Zorlu P, Tos T, Koca SB, Şenel S. Down Sendromlu Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2014;8(2).
82. Öz Gül Ö, Şahin S, Cander S, Gül B, Ünal OK, Akçalı Ü, Cangür Ş, Alkış N, Bayındır A, Ersoy C, İmamoğlu Ş. Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Yaş ile Olan İlişkinin İncelenmesi. *Uludađ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Derg*. 2011;37(2):67–70.
83. Kuzucu A., Vidinlisan S., Kibar A. E., Ekici F., Alpan N., & Çakır HT. Down sendromunda konjenital kalp hastalığı sıklığının ve ekokardiyografik bulguların değerlendirilmesi. *Genel Tip Derg*. 2008;18(3).
84. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: A report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008;10(3):173–80.
85. Eysteinsdottir JH, Freysdottir J, Haraldsson A, Stefansdottir J, Skaftadottir I, Helgason H, et al. The influence of partial or total thymectomy during open heart surgery in infants on the immune function later in life. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(2):349–55.
86. Temoçin, A. K., Ulucan, H., Ünüvar, T., Soylu, S., & Türkmen M. Translokasyon tipi down sendromlu bir olguda konjenital hipotiroidizm. Vol. 6, ADÜ Tıp Fakóltesi Dergisi. 2005. p. 35–8.
87. Seckin AN, Ozdemir H, Ceylan A, Artac H. Age-related alterations of the CD19 complex and memory B cells in children with Down syndrome. *Clinical and Experimental Medicine*. 2017;1–7.
88. Halnon NJ, Jamieson B, Plunkett M, Kitchen CMR, Pham T, Krogstad P.

Thymic function and impaired maintenance of peripheral T cell populations in children with congenital heart disease and surgical thymectomy. *Pediatr Res.* 2005;57(1):42–8.

89. Açıkgöz E. 0-12 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA ETKEN OLARAK RSV. Uzm Tezi. 2009;
90. Leblebicioğlu H. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. In: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2002. p. 167–82.

