

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç.Dr. Serap KARASALİHOĞLU

**DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARDA SEREBRAL
PERFÜZYONUN SPECT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ
VE PERFÜZYON BOZUKLUĞUNUN EŞLİK EDEN
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

115426

115426

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Suriye ALTIAY

EDİRNE-2002

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocalarım, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Özer Pala'ya, Prof.Dr. Betül Acunaş'a, Doç.Dr. Mehtap Yazıcıoğlu'na, Doç.Dr. Betül Biner'e, Yrd.Doç.Dr. Filiz Tütüncüler'e, Yrd.Doç.Dr. Ülfet Vatansever'e, Yrd.Doç.Dr. Coşkun Çeltik'e ve Yrd.Doç.Dr. Naci Öner'e, tez çalışmamda yardımlarını gördüğüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Meryem Kaya'ya ve Dr.Aziz Gültekin'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımda ve eğitimimde emeği geçen tez hocam Doç.Dr. Serap KARASALİHOĞLU'na, birlikte zevkle çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personele, her zaman özverili olan anneme ve babama , her konuda desteğini gördüğüm eşime ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DOWN SENDROMU	3
TİROID BEZİ VE FONKSİYONLARI	16
SEREBRAL SPECT	27
GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
BULGULAR	39
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	57
TÜRKÇE ÖZET	59
İNGİLİZCE ÖZET	61
KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

AD	Alzheimer demans
ASD	Atrial septal defekt
ATGA	Antitiroglobulin antikor
ATPA	Antitiroid peroksidaz antikor
DGTT	Denver gelişim tarama testi
DİT	Diiyodotironin
DS	Down Sendromu
DSCAM	Down syndrome cell adhesion molecule
IQ	Intelligence Quotient
İM	İnce motor
KH	Konjenital hipotiroidi
KKH	Konjenital kalp hastalığı
KM	Kaba motor
KS	Kişisel sosyal
MİT	Monoiyodotironin
p	Persentil
PET	Positron emission tomography
SOD	Süperoksit dismutaz
SPECT	Single photon emission computed tomography
s-T₃	Serbest triiyodotironin
s-T₄	Serbest tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin
Tg	Tiroglobulin
TH	Tiroid hormonları
TRH	Tirotropin releasing hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
USG	Ultrasonografi
VSD	Ventriküler septal defekt

GİRİŞ VE AMAÇ

Down Sendromu (DS) kromozom hastalıkları içinde en sık görülen, aynı zamanda orta ve ağır dereceli mental retardasyona en fazla neden olan sendromdur. Bu hastalık 21. kromozomun trizomisi olup, görülme sıklığı 700-800 canlı doğumda birdir (1,2). Son yıllarda prenatal tanı yöntemlerindeki gelişmelere karşın endüstrileşmiş toplumlarda doğurganlık yaşının ileriye kayması nedeniyle bu hastalığın görülme sıklığı halen azaltılamamıştır (3).

DS'li hastalarda tipik dismorfik görünüm ve mental retardasyonun yanısıra; konjenital kalp hastalığı (endokardial yastık defekti, ventriküler septum defekti, atrial septum defekti, patent duktus arteriosus), gastrointestinal sistem malformasyonları (duodenal atrezi, megakolon, imperfore anüs, trakeoözofagial fistül gibi) ve immün sistem bozukluğu (humoral ve hücrel) sık görülür. Ayrıca bu hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu, lösemi ve ilerleyen yaşlarda Alzheimer demans (AD) normal popülasyona göre artmış olarak bulunur (1,2,4,5).

Yaşam süresinin uzunluğu ve yaşam kalitesi, DS'ye eşlik eden patolojilerin varlığı ile yakından ilişkilidir. Konjenital kalp hastalığı (KKH), sık enfeksiyonlar ve pnömoni ilk yaşlardaki en sık ölüm nedenleridir (2,5). Ancak toplumdaki sosyal değerlerin değişmesi ile birlikte daha iyi bir eğitim, psikoterapi ve tıbbi tedavinin desteği ile DS'li olguların yaşam süreleri artmıştır. Buna bağlı olarak ileri yaşlarda ortaya çıkan tiroid fonksiyon bozuklukları ve Alzheimer tipi demans gibi sorunlar daha fazla gözlenmektedir (1).

DS'li çocuklarda konjenital ve edinsel hipotiroidi sık rastlanan bir endokrin patoloji olup insidansı büyük farklılıklar göstermektedir. İlerleyen yaşla beraber otoimmün hipotiroidi riski artmaktadır (6-8)

Alzheimer demans erişkin DS'li hastalarda normal popülasyona göre 10-15 yıl daha erken ortaya çıkmakta ve daha hızlı bir seyir göstermektedir. Bu olgularda serebral SPECT (single photon emission computed tomography)'de bilateral temporoparietal perfüzyon defektleri tespit edilmiştir (9,10). Klinik olarak demansı olmayan, daha küçük yaş gruplarında ki DS'li bireylerde de serebral perfüzyon defektleri bildirilmiştir. Ancak perfüzyon bozukluğunun sebebi tam olarak bilinmemektedir (11,12). Kalp anomalileri, vaskülitler, hipotiroidi, metabolik hastalıklar ve epilepside de serebral perfüzyon defekti saptanabilmektedir (13).

Bu çalışmanın amacı; DS'li çocuklarda SPECT ile serebral perfüzyonu incelemek, ayrıca perfüzyon bozukluğunun hipotiroidi, KKH, epilepsi ve mental/motor gelişim düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

DOWN SENDROMU

Tanım ve Tarihçe

DS, kromozom hastalıkları içinde en sık görülen aynı zamanda orta ve ağır mental retardasyonun önemli kısmını oluşturan bir sendromdur (1,2,5).

DS ilk kez 1846 yılında Edovard Onesimus Segwin tarafından verilen bir konferansta tanımlanmıştır. Daha sonra 1866 yılında John Langdon Down tarafından hastalığın dismorfik belirtileri yazılı olarak tarif edilmiş ve aynı yazar hastalığa "Mongolizm idiocy" adını vermiştir. 1932 yılında Wardenburg, DS etyolojisinde kromozom anomalisinin rolü olabileceğini ve hatta esas sitogenetik hatanın "nondisjunction" olabileceğini ileri sürmüştür. 1959 yılında Jerome Lejeune bu hastalarda kromozom sayısının normalden bir fazla (47) ve bu fazla kromozomunda G grubuna ait olduğunu göstermiştir. Eskiden tipik yüz görünümü nedeniyle mongolizm diye anılan bu sendrom, günümüzde bozukluğa yol açan ek 21. kromozom nedeni ile 'Trisomi 21' olarak adlandırılmaktadır (1,2,14).

İnsidans

DS'nin insidansı yaklaşık olarak 1/700-800 dir. 35 yaşın üzerindeki annelerden doğan bebeklerin ise %2'sinde görülür. Erkek/kız oranı 1.3/1.0 dir. Prenatal tanı yöntemlerinin yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde bu oran düşmektedir. Trizomi 21'li fetusların yarısından fazlası erken gebelik döneminde spontan abortusla sonuçlanır

(1,4,5). Trisomi 21'e neden olan hatalı ayrılma olayının %80 maternal, %20 paternal orijinli olduğu sanılmaktadır (4,5).

DS'li çocuk doğurma olasılığı anne yaşı ile orantılı olarak artar. İleri yaşlarda çocuk sahibi olunması, prenatal tanının yaygın olarak uygulanmaması ve anne ile babadan birisinin dengeli translokasyon taşıyıcısı olması durumunda insidans artar (4,15). Bu ilişki Tablo I'de sunulmuştur (2).

Tablo I- Fetus ve canlı doğarlarda Down sendromunun oranı ile anne yaşının ilişkisi

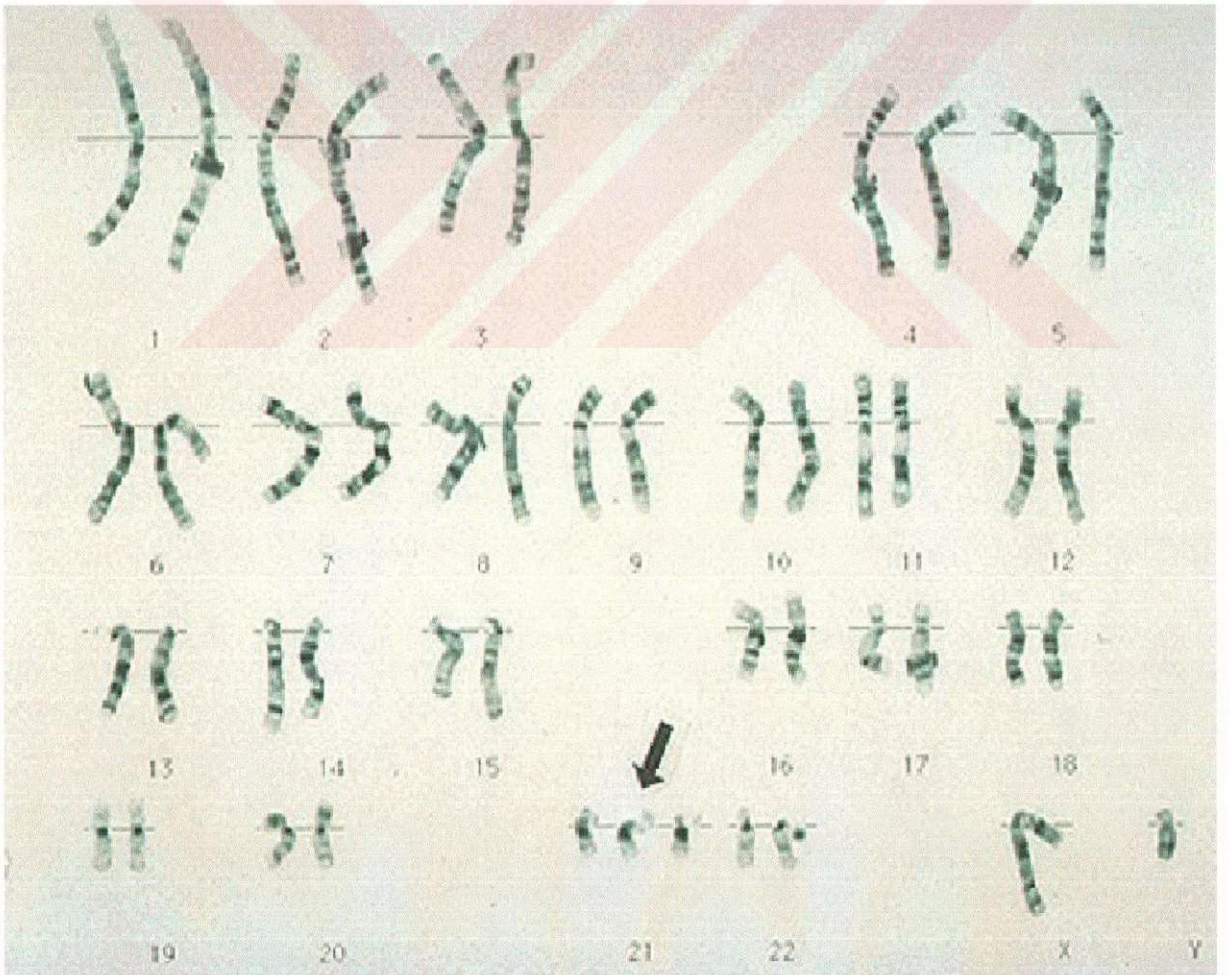
Anne yaşı (yıl)	Doğumda sıklık	Amniosentez (16hf)	Koriyonik villus örneği (9-11hf)
15-19	1/1250	-	-
20-24	1/1400	-	-
25-29	1/1100	-	-
30	1/900	-	-
31	1/900	-	-
32	1/750	-	-
33	1/625	1/420	-
34	1/500	1/325	-
35	1/350	1/250	1/240
36	1/275	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/130
38	1/175	1/120	1/100
39	1/140	1/100	1/75
40	1/100	1/75	1/60
41	1/85	1/60	1/40
42	1/65	1/45	1/30
43	1/50	1/35	1/25
44	1/40	1/30	1/20
45	1/25	1/20	1/10

Sınıflandırma

DS klinik olarak benzer bulgular göstermekle birlikte sitogenetik olarak üç gruba ayrılır:

1-Regüler trisomi veya serbest trisomi

Total kromozom sayısı 47 olup, 3 ayrı 21.kromozom bulunur (47XX+21 veya 47XY+21). Bütün DS'li olguların %95'ini oluşturmaktadır. Serbest trisomi gametogenez sırasında oluşan hatalı ayrılmaya bağlı olduğundan anne ve babanın somatik hücreleri normaldir. Bu nedenle sonraki çocuk için yinleme riski yüksek değildir. Nadir ailelerde birden fazla çocukta serbest trisomi 21 saptanması gonadal mozaizmi düşündürülebilir. Bu nedenle risk yüksek olmasa da (yaklaşık %1) bu ailelere izleyen gebeliklerde prenatal tanı önerilmelidir (4,14-16). Şekil 1'de regüler trisomi karyotipi görülmektedir.



Şekil 1- 47,XX+21 karyotipi gösteren regüler Down sendromu.

2-Translokasyon tipi

Bu tipe kromozom sayısı 46'dır. Tüm DS'li olguların %2-4 kadarını oluşturur İki serbest 21. kromozoma ek olarak genelde 14, 21 veya 22. kromozomlardan birine üçüncü bir 21. kromozom transloke olur. Bu grupta anneler daha gençtir.

En yaygın olan Robertsonian translokasyonudur. Robertsonian translokasyonda 21. kromozom ile çoğu kez 14. nadiren 13 veya 15. kromozomlar arasında yer değişimi olmaktadır. Bazen de translokasyon 21:21 veya 21:22 biçiminde olabilir. Translokasyon tipi DS'li olguların %10'unda geçiş kalıtsaldır, geriye kalan %90 olguda translokasyon olayı de Novo (yeni oluşan, sporadik) olarak meydana gelmektedir. Sporadik olan olguda anne ve babanın karyotipleri normaldir ve yineleme riski artmamıştır (4,14,16).

Translokasyon taşıyıcısı olan annenin bebeği; $\frac{1}{4}$ DS'li; $\frac{1}{4}$ sağlam, $\frac{1}{4}$ taşıyıcı ve $\frac{1}{4}$ monozomik olacaktır. Ancak monozomik olanlar düşük ile çok erken dönemde kaybedildiğinden tüm canlı bebeklerin $\frac{1}{3}$ 'ü DS'li, $\frac{1}{3}$ 'ü sağlam, $\frac{1}{3}$ 'ü dengeli taşıyıcı olacaktır. Baba taşıyıcı olduğunda bu oran daha düşük olup %5'e kadar inmektedir. Bunun nedeni translokasyon kromozomu taşıyan spermilerin hareket kabiliyetinin az olmasıdır. 21:21 translokasyon kromozomu taşıyan bir anne veya babanın canlı doğan tüm çocuklarında DS görülme riski %100 dür. Taşıyıcı olan anne yada babalarında 45 kromozom vardır (4,14,16).

3- Mozaik tip

Tüm olguların yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Lejeune ve arkadaşlarının, DS'deki esas sitogenetik aberasyonu göstermelerinden iki yıl sonra 1961 yılında klinik olarak DS'ye benzeyen bir hastada Clark ve arkadaşları tarafından hücrelerin bir kısmının normal bir kısmının ise 21 numaralı kromozom için trizomik olduğu gösterildi. Bunun nedeni mitotik nondisjunction veya anafaz gecikmesi olayıdır. Bu olguların anne ve babaları kromozom bakımından normal kişilerdir. Bu tür mozaik bireylerin semptomları diğer olgulara göre daha hafif seyretmektedir (4,14,16).

Patogenez

DS'nin patogenezi hakkında halen çok şey bilinmemektedir. 21 numaralı kromozomun ilave gen ürünlerinin embriyogenezde değişikliğe sebep olduğu kabul edilmektedir (1).

Mekanizma tam anlaşılmasına rağmen son birkaç yıl içerisinde bazı tespitler yapılmıştır. Önce sendromun fenotipinin çoğuna sebep olan defektin 21 nolu kromozom bölgelerinin uzun kolun distal bölümünde q22.1, q22.2 ve q22.3 bandlarında olduğu tespit edilmiştir. Bu bölgeler sendromun yüz özellikleri, kalp defektleri ve zeka geriliği ile ilişkilidir. 21q22 bandı üzerinde DSCAM (Down syndrome cell adhesion molecule) izole edilmiştir ve bu molekül immunglobulin süperailisinin yeni bir üyesidir. Ayrıca immün sistem ve nörolojik sistem için önemli olan Cu-Zn superoksit dismutaz (SOD-1), interferon reseptörleri, protein s-100 gibi proteinler 21. kromozom tarafından kodlanmaktadır. Bu moleküllerin aşırı ekspresyonu timik düzensizliğe, bu durum ise T hücresinde fonksiyonel yetersizliğe yol açar. Böylece DS'de enfeksiyonlara yatkınlık, yüksek oranda malignite ve otoimmün olaylara rastlanır (17,18).

DS'deki malformasyonlar anormal embriyogenezden çok inkomplet embriyogenezden dolayıdır. Atrioventriküler kanal, trakeoösefageal fistül, imperfore anüs ve sindaktili bunun örnekleridir. İlave gen ürünleri bazı organların gelişmesinde duraklamaya neden olmaktadır (1).

Ayrıca DS'li bireyler erken yaşlanmaktadır. Alzheimer tipi bu erken yaşlanmanın gelişiminin 21 no.lu kromozom üzerindeki amiloid prekürsör proteininin varlığı ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Erken yaşlanmanın bir delilide artrit sık ve erken gelişmesidir (1,19).

Prenatal Tanı

Tarama testleri, toplumdaki DS insidansının azaltılması açısından önemlidir. Günümüzde hemen her gebede, özellikle anne yaşının artmış olmasından dolayı ilave risk taşıyan gebelerde prenatal tanı açısından tarama yapılmalıdır (3).

Ultrasonografi (USG) ile fetal malformasyonların gösterilmesi mümkündür. Ayrıca USG ile 1. trimester sonu veya 2. trimester başında ölçülen fetal boyun deri kalınlığının 2.5 mm den fazla olması saptanabilen bir bulgudur. Bu bulgu; ilk kez 1985 yılında Benacerraf ve arkadaşları (20) tarafından bulunmuştur, sensitivitesi

halen tartışma halindedir. Trisomi 13, Trisomi 18, Turner ve diğer seks kromozom anomalilerinde de boyun deri kalınlığı 2.5 mm. üzerinde saptanabilir (21).

Biokimyasal analizlerde maternal kanda; alfa fetoprotein azalması ilk kez Merkatz ve arkadaşları (22) tarafından rapor edilmiştir. Kısa süre sonra Bogart ve arkadaşları (23) human gonadotropin (hCG) artışını, Canick ve arkadaşları (24) ise nonkonjüge östriol düşüşünü saptamışlardır. Bu parametreleri üçlü tarama testi şeklinde ilk kez kullanan Wald (25) adındaki araştırmacıdır. Testin uygulanması ile ilgili en büyük problem düzeylerin gebelik haftasına göre değişmesidir. Bu nedenle marker düzeyleri gebelik haftasına göre standardize edilmiştir. Günümüzde DS'nin prenatal taranması için, üçlü test adı altında en sık kullanılan yöntemlerden birisidir.

Son yıllarda Dimerik İnhibin A düzeyleri de 2. trimestrda yüksek bulunmuştur (26). Ayrıca "maternal insulin like growth factor binding protein-3 (IGF_{BP 3})" ve maternal serum prostat spesifik antijen'in (PSA) artmış düzeylerinin prenatal taramada kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Tanının kesinleştirilmesi amniosentez mayiinde karyotip incelemesi ile olur (27,28).

Klinik Bulgular

DS'nin fenotipi, anormal nörolojik ve fiziksel gelişmeyi içeren bulgu ve semptomlardan oluşur. Dismorfik bulgular, karyotip incelemesine gereksinim duyulmayacak kadar tipik olmakla birlikte, karyogram; kromozom anormalliğinin tipini (serbest trizomi, translokasyon, mozaik gibi) belirleyerek doğru genetik danışma vermek açısından önemlidir (3,4).

DS'li yenidoğanların çoğu (%53) prematüredir. Miadında doğanlar da düşük doğum tartılıdır (29). Yenidoğan döneminde, tipik yüz görünümü, hipotoni ve bazı minör malformasyonlar ile kolaylıkla tanınabilir.

DS'li çocukların büyüme ve gelişmeleri genel olarak geridir. Doğumda hem boy hem de kiloları normal bebeklerden küçüktür. Erişkin hayatta ulaştıkları boy ve baş çevresi 3. persentilin altındadır. Erişkin boyları genellikle erkeklerde 155 cm, kadınlarda 145 cm'i geçmez (29). Gelişebilecek sorunların erken tanınması ve takibi açısından DS'li çocuklar için standart takip çizelgeleri oluşturulmuştur. Tablo II'de DS'li olguların rutin takibinde önerilen takip çizelgesi verilmiştir (30,31).

Tablo II- DS'li çocukların takip çizelgesi (30).

	Doğumda veya tanı konduğunda	6 ay	12 ay	18 ay	24 ay	30 ay	3 yaş	4 yaş	5 yaş	6 yaş	7 yaş	8 yaş	9 yaş	10 yaş	11 yaş	12 yaş	13 yaş	14 yaş	15 yaş	
Karyotip	X																			
Büy/gelişim. Tak.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kardiyoloji	Eko*																			
İşitme testi	OAE ** BERA***	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Göz muayenesi	Kırmızı refle	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tiroid(T ₄ veTSH)	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Beslenme	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diş muayenesi					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Çöliak taraması					X															
Boyun X-ray							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pnömonokok aşısı					X															
Aile desteği	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

*Ekokardiyografi

**Otoakustik emission

***Brain-stem electrical response audometry

Son zamanlarda bazı gelişmiş ülkelerde DS' li erkek ve kızlar için standart boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi eğrileri düzenlenmiştir (32,33). Bunlar DS' li çocukların takibinde kullanılmaktadır. Gereç ve Yöntemler bölümünde; Şekil 3'te 1-36 aylık DS'li kız çocukların ağırlık ve boy persentilleri, Şekil 4'te 2-18 yaşındaki DS'li kız çocukların ağırlık ve boy persentilleri, Şekil 5'te 1-36 aylık DS'li erkek çocukların ağırlık ve boy persentilleri ve Şekil 6'da 2-18 yaşındaki DS'li erkek çocukların ağırlık ve boy persentilleri verilmiştir.

DS'li çocuklarda sütür ve fontaneler geniş olup geç kapanır. Küçük brakisefalik bir kafa mevcuttur, baş profilden yassı bir görünümdeydir. Bu durum

oksipital kemik ve yüz kemiklerinin yassı olmasından kaynaklanır. Mandibula, maksilla ve nazal kemik hipoplazisi nedeni ile yüz tipik bir görünüm almaktadır. Paranasal sinüs gelişimi geridir. Basık burun köprüsü, düz yüz profili, dar ve yüksek damak mevcuttur (2,4,5,29).

Orbitalar normale göre dardır. Yukarı çekik palpebral fissürler ve median epikantus (Mongoloid göz aksı) tipik özellikleri arasındadır (2,29).

Kulaklar genellikle ufak ve aşağı yerleşimlidir. Üst heliks küçük olup fazla katlanmıştır. Kulak lobları küçük veya yoktur. Boynun arka kısmında gevşek cilt kıvrımları ve kısa boyun tipik olarak kolayca fark edilir. Ağız küçüktür, dil normal büyüklükte olmasına rağmen genellikle ağızdan dışarıda durma eğilimindedir. Bu durumdan hipotoni sorumlu tutulmaktadır. Dilin yüzeyi kuru, çatlak ve fissürlerle kaplıdır (skrotal dil). Hipersalivasyon ve buna bağlı alt dudak çatlakları ile infeksiyonlar görülebilir (29).

El ve ayaklar kısa ve künттür. Hastalığa önceleri Akromikria konjenita adının verilmesi bu nedenledir. Ekstremitelerdeki bu kısalık falanksların, metakarp/metatarsların kısalığına bağlıdır. El beşinci parmağı orta falanksın hipoplazisi nedeniyle küçük ve içe dönüktür. Buna klinodaktili denir. El ve ayakta birinci ve ikinci parmaklar arası normalden daha açıktır, bu ayakta daha belirgin olup sandal açıklığı adını alır. Ayak parmaklarında normalde de bulunabilen kısmî sindaktiliye Zigodaktili denir. El ve ayaktaki diğer önemli bulgular transvers çizgi veya dört parmak oluşu denen , avuç içini kesintisiz olarak uzanan çizgidir. Transvers çizgiye elin kavrama açısının insandaki oblik tutuş yerine, maymundaki dört parmağa karşı gelen Simian çizgi de denilmektedir. Ekstremiteler oldukça soğuk, deri mermere benzer deri bulguları değişken ve nonspesifiktir. Özellikle daha büyük hastalarda hiperkeratotik lezyonlar, alopesia areata, ter bezlerinin adenomları (syringomlar) ve vazomotor kontrolün değişkenliği mevcuttur. Kirpikler, kaşlar ve saçlar ince ve düzdür, gittikçe seyrekleşir. Bebeklikte belirgin değilse de özellikle kız çocuklarında yaşla birlikte yanaklarda kırmızılık olur, bunlara palyaço lekeleri adı verilir (1,2,29). DS'li hastalarda umbilikal herni, konjenital megakolon, diastazis rekti ve omfalosel de sık görülmektedir (34,35). Tablo III'te DS'li yenidoğanlarda en sık görülen fiziksel özellikler ve görülme yüzdeleri sıralanmıştır (2). Ayrıca Resim 1'de Down sendrom'lu bir hasta görülmektedir.

Tablo III-Down Sendrom'lu yenidoğanların fiziksel özellikleri ve görülme yüzdeleri (2).

Down Sendromlu yenidoğanların fiziksel özellikleri	Görülme sıklığı (%)
<u>Kranio-fasiyal</u>	
Mikrosefali	50
Düz oksiput	60-80
Oksipital saç kıvrımı	50
Küçük kulak	95
Ensedede fazla deri kıvrımı	80
Yukarı çekik gözler	70-90
Epikantus	60-70
Düz burun köprüsü	60-80
Dar ve kısa damak	60-90
Dilin dışarda durması	40-60
Brushfield lekeleri	30-80
<u>Ekstremiteler</u>	
Kısa geniş eller	70
5. parmak orta falanks displazisi (klinodaktili)	60
Simian çizgisi	40-60
Tipik dermografizm	90
Ayak 1. ve 2. parmak arasının geniş olması	50-90
Ayak tabanında çizgilerde artma	65
<u>Nörolojik</u>	
Hipotoni	40-80



Resim 1- Down sendrom'lu bir hasta (ailesinden izin alınmıştır)

Göz bulguları

Morfolojik olarak hastaların birbirlerine benzemesine neden olan mongoloid kapak aksı ve epikantus DS için önemli iki bulgudur. Mongoloid göz aksı küçük yaş grubunda daha sık görülürken kafatasının morfolojik değişimi ile birlikte göz kapakları yatay aksa doğru değişim gösterdiğinden ilerleyen yaşlarda görülmesi azalmaktadır. Mongoloid kapak aksı yanında ikinci bir kapak bulgusu olan epikantüs de bu sendromda oldukça sıktır. İlk defa 1931 yılında Amon tarafından tanımlanan epikantüsü Uzak Doğu ırkındaki oriyantal epikantüsten ayırmak gerekir. Oriental epikantüste hasta düz olarak karşıya baktığında epikantüs kapak kıvrımı ile devamlılık gösterirken, aşağı bakışta bu kıvrım değişmeden devam etmektedir. Oysa DS'lilerde aşağı doğru bakışta epikantüs kapak kıvrımını takip etmez ve kapak kıvrımından ayrılır. Epikantüs de mongoloid kapak aksı gibi yaşın ilerlemesi ile azalmaktadır(2,29,36).

Brushfield lekeleri (azalmış stroma nedeniyle iriste yuvarlak benekler), şaşılık ve lens opasiteleri de DS'li çocuklarda sık görülür. İleri dönemde refraksiyon kusurları (özellikle miyopi), ve senil katarakt görülebilir. Hastaların yaklaşık % 5' inde ileri dönemde amarozis gelişir. Neonatal nörooftalmolojik bulgular tekerlek benzeri bir

konfigürasyondaki retinal damarların artmasıdır. Diğer bulgular ise nistagmus ve pupiller refleksin azalmasıdır(1,27,36).

İşitme sorunları

Orta kulak kemiklerinin konjenital malformasyonları, stapezin daimi fiksasyonu ve kohlear spiralın kısalığı gibi anomaliler, DS'deki sensorial işitme kaybı ve orta kulak hastalığının artmış sıklığını açıklar. Ayrıca DS'li çocuklarda kulak kanalları dardır, nazofarinks küçüktür, tuba östakilerde fonksiyon bozukluğu vardır, adenoid ve tonsillalar hipertroftiktir. Kronik otitis media ve iletim tipi işitme kaybı bu hastalarda siktir. Standart odyometrik çalışmalar DS'lilerde yaklaşık %60-90 oranında işitme kaybı olduğunu göstermiştir (1). Bu oran normal populasyonda %2.5, mental retardasyonlularda ise %9 civarındadır. Çalışmalarda genellikle 15-25 dBHL (Decibels linearing level)'in üzerinde bir eşik değeri işitme kaybı olarak kabul edilmiştir. Rutinde kullanılan odyolojik testlerle kooperasyon kurulamayan her yaş çocukta işitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde işitsel uyarılmış beyin sapı cevapları oldukça değerlidir. BERA ile birlikte, timpanometrik değerlendirme ve otolojik muayene, işitme kaybının tipini (iletim tipi, sensorinöral tip, mikst tip) ve derecesini saptamada yararlıdır (37,38).

İskelet anomalileri

Pelviste asetabular ve iliak açılardaki azalmaya ilave olarak iliak kemiklerde genişleme, iç kenarında yassılaşıma vardır. Femurda koksa valga bulunabilir. Bu nedenle paytak yürüyüş gelişir. Bazı olgularda manubrium sterni'de iki ayrı kemikleşme noktası ve 12 kaburga yerine 11 kaburga bulunabilir (29). Vertebrada servikal kanalın darlığı ve atlantoaksiyel proçesin subluksasyonu sık görülür. DS'de daha çok transvers ligamentin gevşekliğı ve odontal proçesin anormal gelişimi sonucu görülür. Bu anomalilerin etkisi ile parapleji veya tetrapleji gelişebilir. Özellikle spor yapmaya istekli DS'li çocuklarda 3 yaş veya daha sonrasında radyografi önerilmektedir. Rutin tarama kapsamına alınmasını öneren yayınlar da vardır (39,40).

Kanser gelişimi

DS'li hastalarda normal popülasyona göre 10-30 kat daha fazla oranda lösemi görülür. DS'de görülen lösemi tipinin %31'i akut nonlenfoblastik lösemi ve %69'u ise akut lenfoblastik lösemidir. Bu hastalardaki lösemi prognozu normal popülasyona

göre daha kötüdür, 5 yıllık yaşam süresi 23 ± 8 iken, kontrol grubunda 64 ± 9 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni muhtemelen DS'lilerin özellikle antifolat bileşiklerine intolerans göstermeleridir(41,42).

Bu olgularda lenfomalar, gonadal ve ekstraponadal germ hücreli tümörler, retinoblastoma, pankreatik tümörler ve kemik tümörleri sık görülmekte iken, nöroblastoma, nefroblastoma ve epitelial tümörler hemen hiç görülmemektedir (43).

Konjenital kalp hastalığı

KKH olguların %35-70'inde mevcuttur. En sık görülen anomali endokardial yastık defektidir. Ventriküler septum defekti (VSD) ve atrial septum defekti de (ASD) sık görülen anomaliler arasındadır. Fallot tetralojisine daha düşük sıklıkta rastlanmaktadır. Kalp hastalığının varlığı yaşam süresini belirleyen etkenlerden biridir. DS ile KKH birlikteliği henüz kesin olarak açıklanamamakla birlikte kromozom anormalliğinin hücre büyümesi, hücre göçü ve gelişim döneminde hücre ölümünde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca yaşlı annelerden doğan DS'li çocuklarda, genç annelerden doğan çocuklara göre daha fazla KKH geliştiği bildirilmiştir(44-46).

Nörolojik sorunlar

DS'nin nörolojik sorunları son yıllarda Lott (47) tarafından detaylı olarak gözden geçirilmiştir. Mozaik olmayan vakalarda mental retardasyon önemli bir sorundur. Derecesi eğitilebilir gerilikten, komünike olmayan yatalak duruma kadar değişebilir. Karakteristik fiziksel özelliklerin ağırlığı veya sayısı ile entelektüel geriliğin derecesi arasında korelasyon gözlenmemiştir. Trizomik çocuklar doğumdan itibaren gelişim geriliği gösterirler. Denver Gelişim Tarama Testi (DGTT) ile de DS'li çocukların 6 aylıktan itibaren devamlı ilerleyici bir gelişim geriliği gösterdikleri saptanmaktadır. Bu konuda en kapsamlı araştırmayı yapan Melyn ve White'in (48) sonuçlarına göre motor becerilerin kazanıldığı yaşlar; dönme 1-60 ay, desteksiz oturma 5-72 ay, desteksiz yürüme 7-72 ay, tuvalet eğitimi 8-108 ay, ilk kelime 6-84 ay ve ilk cümle 12-132 ay olarak verilmiştir. Bu sonuçlar Tablo IV'te verilmiştir. Birçok hasta zayıf artikülasyon ve sınırlı bir dilbilgisine sahiptir. Bu hastaların %5'ten azı okuyabilir ve daha azı yazabilir. Birçok hasta uysal ve mutlu bir kişilik yapısı gösterirse de, bazıları adolesan ve erişkin yaşlarda hiperaktivite ve hırçınlık gibi davranış bozuklukları gösterir. Yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak %20 oranında psikolojik sorun saptanmıştır (49-51).

Tablo IV- DS'li çocuklarda motor becerilerin geliştiği yaşlar

Fonksiyon	Fonksiyonun elde edildiği yaş sınırı (ay)
Dönme	1-60
Desteksiz oturma	5-72
Desteksiz yürüme	7-72
Tuvalet eğitimi	8-108
İlk kelime	6-84
İlk cümle	12-132

DS'li vakaların nöropatolojik incelemelerinde beyin ağırlığında azalma göze çarpar. Özellikle de frontal lob ve serebellum etkilenmiştir. Hemen her zaman karşımıza çıkan ağır hipotoni, serebelluma ait anomalilerden kaynaklanır. En önemli değişiklikler : Süperior temporal girusun darlığı, 3. frontal girusun gelişme azlığı sonucu oluşan insulada belirginleşme ve her iki oksipital lob'un düzleşmesi ile birlikte olan frontooksipital çapın kısalığıdır (52). Diagnostik açıdan DS'de beyin makroskopik incelenmesi daha önce belirtilmiş olan mikroskopik bulgulardan daha değerlidir. DS ve Alzheimer hastalığı arasındaki histolojik benzerlik araştırma konusu haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarla, Alzheimer hastalığı DS'nin patolojik sürecinin bir parçası olarak belirlenmiştir (53). DS'de belirgin demans dışında nöropatolojik olarak beyin nörofibriler kırıksıklığın erken görünümü, senil plaklar veya her ikisinin birlikte olması ve perikaryon içinde filamentöz protein kümeleri göze çarpar. Bu bulgular Alzheimer hastalığında görülenler ile benzerdir. Diğer benzerlikler arasında artmış lösemi insidansı, kortekste kolinerjik enzimlerde azalma (kolin asetil transferaz), nörotransmitterlerde azalma (dopamin, seratonin ve norepinefrin) ve Meynert'in bazal nükleusunda selektif hücre kaybı sayılabilir (54). Bunun da ötesinde doğumda geç maternal yaş ve artmış kromozomal aberasyon prevalansı DS ile Alzheimer hastalığı arasındaki patofizyolojik bağlantıyı desteklemektedir. Ancak bazı nörokimyasal ve immünolojik çalışmalarda saptanan senil plak içeriğindeki farklılıklar açıklanamamıştır. Miyelinizasyon frontotemporal lob ve serebellumda tamamlanmamış veya gecikmiştir. Fakat miyelin içeriğinde anormallik saptanmamıştır (19,54). İnfantil spazmları da içeren epilepsi, hastaların yaklaşık %2-9'unda görülür. Siyanotik kalp hastalığı ve sağdan sola şantı olan hastalarda fokal nöbetlerin ani

ortaya çıkışı serebral kan damarlarının embolisi veya trombozu sonucu gelişir. Bu hastalarda tüm konvülsiyon tipleri görülmesine rağmen jeneralize tonik-klonik konvülsiyon en sık olarak saptanmaktadır. DS'li hastalarda, Moyamoya hastalığı epilepsinin nadir sebebi olarak bildirilmiştir (55,56).

Kadın DS'lilerin çocuk sahibi oldukları bildirilmiştir. Normal bir erkek ile evlenen DS'li bir kadından doğan bebeklerin %50'si DS'li olacaktır. Erkek hastalar ise infertildir. İnfertilitenin azospermiye bağlı olduğu sanılmaktadır (4).

İmmün sistem sorunları ve otoimmün hastalıklar

T ve B hücre fonksiyonlarında bozukluk tanımlanmıştır. Doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonunda azalma, nötrofillerde kemotaksi ve fagositoz bozuklukları bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda IgG alt gruplarından IgG₄ düşüklüğü bulunmuştur. Hastalarda gözlenen sık enfeksiyonların nedeni immün sistemdeki bu sorunlardır (57, 58). Hepatit B yüzey antijeni taşıyabilirler (4).

Otoimmünite DS'li çocuklarda oldukça sıktır. Bu durumlardan bir tanesi hipotiroididir. Bu grup hastalarda normal tiroid fonksiyonlu hastalara göre gelişme geriliğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çöliak hastalığının da DS'li çocuklarda sık görüldüğü ve önemli bir gelişme geriliği sebebi olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda ayrıca diyabet, hipoparatiroidizm, adrenal disfonksiyon, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, hemolitik anemi, vitiligo ve alopesia areata gibi hastalıklarda sık gözlenmektedir (2,4).

TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

Anatomi ve Fizyolojisi

Tiroid hormonları (TH), normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasında önemli etkilere sahiptir. Tiroid dokusu; trakea'yı krikoid kıkırdağın hemen altından enine saran, iki yan lob ve bunları birleştiren bir doku köprüsü olan istmusdan oluşmuştur (59).

Tiroid dokusu, T₃ (triiodotironin), T₄ (tiroksin) hormonlarını ve aynı zamanda Ca metabolizmasında etkili olan kalsitonini salgılar. Büyük bölümü tiroglobulinden oluşan kolloid denilen salgı maddesi ile dolu çok sayıda follikülden ibarettir (59).

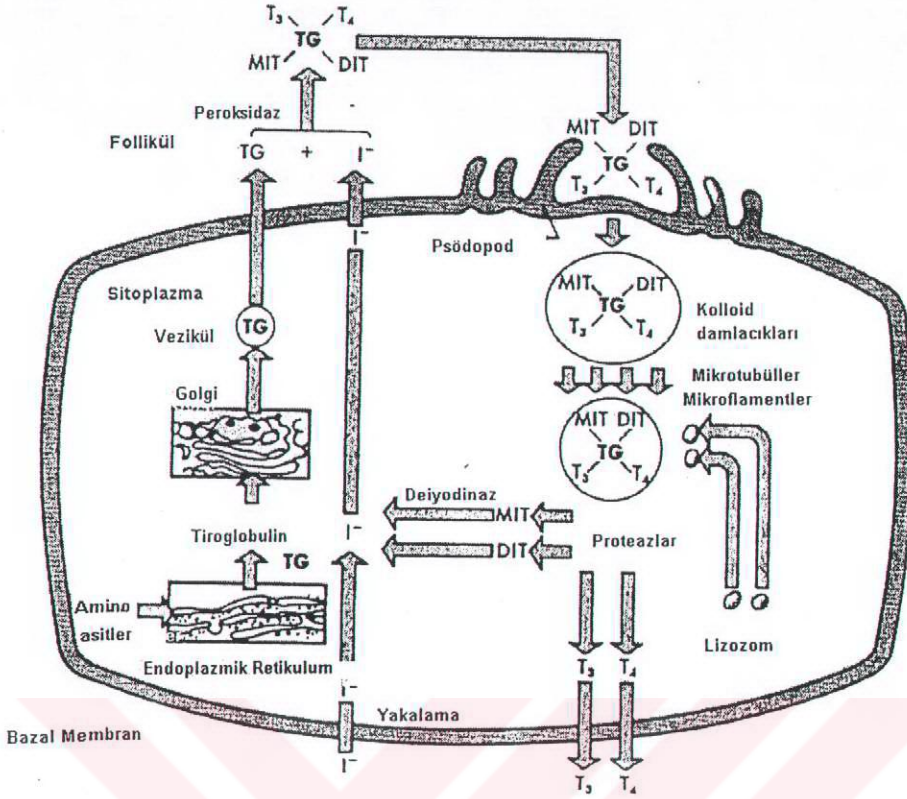
Tiroid bezinin kan akımı, dakikada bez ağırlığının beş katı kadardır. Kanlanması eksternal karotis arterden çıkan üst tiroidal arter ve subklavian arterden çıkan alt tiroidal arter ile olmaktadır. Salgılanan aktif hormonların %93'ü tiroksin, %7'si triiyodotironindir. Fakat tiroksinin hemen hemen tamamı sonunda triiyodotironine deiyodine olur. Bu iki hormonun işlevleri nitelik olarak aynıdır. T₃, T₄'ün yaklaşık 4 katı güçtedir, fakat kanda çok az miktarda bulunur ve kanda çok daha kısa süre kalır (60).

Tiroid dokusu 17 günlük embriyoda, bukkofarengial membranın arkasında, endoderm yaprağının kaudal yönde gelişen bir divertikülünden oluşur. 45-50. güne doğru 2-6. trakeal halkalar hizasında, tiroid kıkırdağı önündeki kesin yerine ulaşır. Başlangıç bölgesi ile yerleşim yeri arasındaki tiroglossal kanal ise 8. hafta sonlarında atrofiye uğrar. Tiroidin histogenezi 10. haftada tamamlanır, 12. haftada kolloid sentezi başlar. Bununla birlikte fetal tiroidin TH sekresyonu ve Tiroid stimulan hormon (TSH) üretimi 2. trimesterde başlar (60,61).

Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid hormonlarının oluşumundaki basamaklar şunlardır (60,61):

- 1-Inorganik iyodun aktif transport ile kandan tiroid hücrelerine alınması ve konsantre edilmesi
 - 2-Tiroid glandüler hücrelerinde tiroglobulin sentezi
 - 3-İyodun tiroglobulini oluşturan tirozin molekülüne bağlanması ile organifikasyonu
 - 4-Bir iyotlu MIT(monoiyodotirozin) ve iki iyotlu DİT(diyyodotirozin)'in birleşerek (coupling) T₃ ve T₄ oluşturması , folliküler kolloid içinde depolanması
 - 5-Kolloid damlacıklarının endositozu ve tiroglobülinin hidrolizi ile MIT, DİT, T₃,T₄ salınması
 - 6-MIT ve DİT'lerin deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde tekrar kullanılması.
- Şekil 2'de tiroid hormonunun sentez ve sekresyonu gösterilmiştir (62).



Şekil 2- Tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu (62).

1- İyot konsantrasyon mekanizması

İyot, tiroid hormon (TH) biyosentezinde ana maddedir. Ağızdan alındıktan sonra gastrointestinal kanalda iyodüre çevrilir ve emilir (57). Hormon sentezi için gerekli günlük iyot miktarı en az 75 µg'dır. Serum iyod düzeyi 0.1-0.5 µg/dl arasında değişir. Normalde iyodürlerin çoğu böbreklerden hızla atılır, ancak yaklaşık beşte biri seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından dolaşan kandan alınıp, tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır (60, 62).

İyodürün tiroid folliküler hücresi içerisine iyodür pompası ile aktif transportu, TH biyosentezinde ilk ve hız kısıtlayıcı basamaktır. Bazal membranda bulunan iyodür pompasının aktivitesi ATP ve Na/K-ATPaz sistemine bağımlıdır. Tiroid bezinde, serum düzeyinin 30-40 katı kadar iyod konsantre edilebilir. Bu düzey, düşük iyotlu diyet ve TSH tarafından tiroid bezinin uyarılmasıyla 250 kata kadar çıkabilir. İnce barsak, mide mukozası, tükürük bezleri, uterus, meme ve plasenta gibi dokular da iyodür konsantre edebilirler ancak TH sentezleyemezler (60,62).

2- Tiroglobulin sentezi

Tiroglobulin (Tg); 335.000 molekül ağırlığında, tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulumunda sentezlenen, 70 tirozin aminoasiti içeren bir glikoproteindir. Tirozin aminoasidi TH'nu oluşturmak üzere iyodla birleşen kısımdır. Oluşan T₃ ve T₄ hormonları sentezleri sırasında ve daha sonra folliküler kolloidde depolanmış halde iken Tg molekülünün parçası olarak kalırlar (59-61).

3- Yakalanan iyodürün organifikasyonu

TH biyosentezi iyodürün tiroid hücre membranında oksidasyonu ile başlar. Ardından Tg yapısındaki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ile MİT ve DİT oluşumu gerçekleşir. Bu aşamalarda iyodürün oksidasyonu ve organifikasyonu peroksidaz tarafından katalizlenir. İyodinasyon aşamasında ortamda hidrojen peroksit (H₂O₂) bulunması gereklidir. İyodinin proteine bağlanma yarı ömrü iki dakika gibi kısa bir süredir (59,60).

4- İyodotirozinlerin birleşmesi (Coupling)

Tg molekülleri içindeki iyodotirozinlerin birleşmesi peroksidaz enzimi ile katalizlenir. DİT ve MİT birleşerek T₃'ü, iki DİT birleşerek T₄'ü oluşturur. T₃ ve T₄ arasındaki oran iyodlanmış Tg miktarı ve iyod düzeyi ile ilişkilidir. İyod miktarı yeterli olduğunda iyodoproteinlerin % 30'unu T₄/T₃ oranı 10-20/1 olacak şekilde iyodotironinler oluşturur. Diyetle iyod alımı azaldığında MİT/DİT oranı, T₃ sentezi ve T₃/T₄ oranında artış olur. Yüksek iyotlu diyet ile MİT/DİT oranı düşer ve T₄ üretimi artar (60,61).

5- Tiroglobulin hidrolizi ve TH'nın salgılanması

İyodotirozinlerin birleşme işleminden sonra Tg kolloid içerisinde depolanır. Hormonun salgılanması için kolloid damlacıkları endositoz ile follikül hücresi içerisine girer. Bu durum TSH kontrolündedir. TSH uyarısından sonra hücre iç yüzeyinde büyük psödopodlar ve hücre içerisine alınan kolloid damlacıklarının proteolitik enzim içeren lizozomlarla birleşmesi ile de fagolizozomlar oluşur. Tg fagolizozomların içerisinde hidrolize olur, serbest duruma geçen T₃, T₄, MİT ve DİT hücrenin tabanından onu çevreleyen kapillere difüzyonla geçer. Böylece tiroid hormonları kana geçmiş olur. %1'lik bir bölümü serbest kalır diğerleri esas olarak tiroksin bağlayıcı protein ile daha az olarak prealbumin ve albumine bağlanır. Diğer dokular gibi tiroid bezi de T₄'ün T₃'e dönüşümünü (monodeiyodinasyon) katalize eden, bir

“dış halka iyodotironin deiyodinaz” enzimini içerir. Enzim aktivitesi TSH ile uyarılır ve tiroid bezinden salgılanan T₃/T₄ oranı artar (59-61).

6- İyodotirozinlerin deiyodinasyonu

Tiroglobulinlerin hidrolizi esnasında salınan MIT ve DIT'in büyük bir kısmı iyodotirozin deiyodinaz etkisiyle deiyodinasyona uğrar. Ortaya çıkan iyodür hücre içi iyodür havuzuna girer ve yeni hormon sentezi için kullanılır (60,61).

Tiroglobulin Metabolizması

Tiroid fagolizozomlarında hidrolize uğramayan bir miktar Tg, TH ile beraber kana geçer. Normalde serum Tg düzeyi ölçülemeyecek değerler ile 80 ng/ml arasında değişmektedir. Tg salgılanması TSH kontrolü altında olup dolaşıma tiroid lenfatikleri aracılığıyla geçtiği düşünülmektedir. Tg düzeyi TSH verilmesiyle artar, TH ile azalır. Dolaşımdaki ortalama yarı ömrü 13.8 saat - 4.3 gün arasındadır. Dolaşımdan temizlenmesi başlıca hepatik yolla olmaktadır. Plazmadaki rolü bilinmemektedir (59-61).

Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Tiroid bezinin fonksiyonları hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve tiroid içi otheregülatuar mekanizmaları ile düzenlenir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon (TRH) bir tripeptiddir ve hipofizden TSH sekresyonunu uyarır. TRH median eminente depolanır ve portal dolaşım ile hipofizdeki tirotrop hücreler üzerindeki spesifik membran reseptörlerine bağlanır. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum girişi ve fosfatidilinositol ürünleri artar. İkinci mesajcı görevi yapan bu maddelerin artması sonucu TSH ekzositozla salınır. TRH üretimi periferik ve santral termoreseptörler tarafından düzenlenir. Soğuk TRH üretimini artırır (59,61-63).

TSH hipofizdeki tirotrop hücreler tarafından salgılanan, α . ve β subüniteleri olan bir glikoproteindir. Biyolojik özellikleri β subünitine bağlıdır. Etkisini plazma membran reseptörüne bağlanarak, adenil siklaz ve tirozin kinazı aktifleyerek gösterir. Artan siklik adenzin monofosfat (cAMP) miktarı ile iyodürün tutulması artar. Ayrıca TSH ile aktive olan fosfatidilinositol sistemi sonucu oluşan IP₃ ile TH sentezinin sonraki basamakları uyarılır. Bunların dışında TSH; peroksidaz aktivitesi için gerekli olan Nikotinamid-adenin dinükleotid fosfatın redükte formunun (NADPH) oluşmasında gerekli olan glukoz oksidasyonunu da uyarır. Bu etkilerin tümü birkaç saat içinde ortaya çıkar. Daha sonraki dönemlerde TSH'ın nükleik asit, protein ve fosfolipid

sentezini arttıran etkisi belirir. TSH, TH'larının sentez ve salınması esnasındaki tüm basamakları hızlandırır. Tiroid bezinin büyümesi üzerine etkisi, lokal olarak IGF-1, IGF-2 veya epidermal büyüme faktörü oluşumuna bağlı olabilir. TSH dışında noradrenalin, serotonin, histamin gibi ajanların da tiroid üzerine etkileri vardır ancak önemleri belirsizdir. Somatostatin, dopamin ve glukokortikoidler TSH salgısını inhibe ederler ve MSS'de TSH salgısının ayarlanmasına yardımcı olurlar (59-62). TSH salgılanması diurnal bir ritm gösterir. En yüksek değerler 02-04, en düşük değerler 16-18 saatleri arasında saptanır (61).

TSH'dan bağımsız tiroid içi otoregülasyon mekanizması plazma iyodür düzeyi tarafından uyarılır veya baskılanır. Normalde bu otoregülasyon mekanizması, tiroid bezinin iyot yakalamasının günlük iyot alımındaki değişikliklere göre ayarlanmasını sağlar. Yine tiroid içi bir mekanizma ile tiroid bezinin, o anda içerdiği iyot miktarına göre, TSH'ya duyarlılığının değiştiği ileri sürülmektedir. İyot fazlalığının da TSH'nın cAMP'nin uyarıcı etkisini engellediği gösterilmiştir (59,64).

Tiroid Hormonlarının Dağılımı

TH plazmada taşıyıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Bu proteinler tiroksin bağlayıcı protein (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA, transtiretin) ve albumindir. TH'nun tamamına yakını bağlı halde bulunur, total T₄'ün sadece %0.03'ü, T₃'ün sadece %0.3'ü serbest halde bulunur (60,61). Yaşa göre normal T₃, T₄ ve TSH düzeyleri Tablo V te verilmiştir (65).

Tablo V- Yaşa göre tiroid hormon düzeyleri (65).

Yaş	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (µgr/dl)	TSH(µU/ml)
Kordon	45(15-75)	10.2(7.4-13)	9(2.5-17.4)
1-3 gün	124(32-216)	17.2(11.8-22.6)	8(2.5-13.3)
1-2 hafta	250	13.2(9.8-16.6)	-
2-4 hafta	160(60-240)	11(7-15)	4(0.6-10)
1-4 ay	163(117-209)	10.3(7.2-14.4)	< 2.5
4-12 ay	176(110-280)	11(7.8-16.5)	2.1(0.6-6.3)
1-5 yıl	168(105-269)	10.5(7.3-15)	2(0.6-6.3)
5-10 yıl	150(94-241)	9.3(6.4-13.3)	2(0.6-6.3)
10-15 yıl	113(83-213)	8.1(5.6-11.7)	1.9

Tiroid bezi T_4 'ün tek kaynağı olmasına rağmen, kandaki T_3 'ün büyük çoğunluğu bez dışındaki çevre dokularda T_4 'ün monodeiyodinasyonu sonucu oluşur. T_4 'ün kan düzeyi T_3 'ün 50-100 katıdır. TH'nın sadece serbest şekilleri hücreye geçerek biyolojik etki yapabilir. Negatif feed-back etki de serbest T_3 ve T_4 düzeyi ile ayarlanır. Serbest hormonun hücreye geçmesiyle plazma düzeyi azaldığında, proteine bağlı hormonlar serbestleşerek plazmaya geçip düzeyi korurlar. TBG'in plazma düzeyi 10-40 mg/L dir ve toplam T_3 'ün %50'sini, T_4 'ün ise %70'ini bağlar. TBG'ne göre çok daha yüksek konsantrasyona sahip olan albumin (20-50 g/L) T_3 'ün yarısını ve T_4 'ün yalnızca %10'unu bağlayabilir. Buna göre TBG, T_4 'ün en önemli taşıyıcı proteini iken, TBG ve albumin T_3 bağlanması açısından eşit derecede önemlidir. Taşıyıcı protein miktarı yaşla değişir. TBG düzeyi çocukluk çağında daha yüksektir (59,60,62).

Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Tiroid hormonlarının metabolizmasında en önemli yol deiyodinasyondur. Hormonal iyodun %80'i deiyodinasyona uğrar ve açığa çıkan iyod ya idrarla atılır (çok az miktarı ter ve tükürük ile), ya da yeniden hormon sentezine girer. T_4 'ün dış halkasının (beta halkası) deiyodinasyonu ile T_3 , iç halkasının (alfa halkası) deiyodinasyonu ile rT_3 oluşur. Normal koşullarda T_3 ve rT_3 yapım hızı eşittir. rT_3 biyolojik olarak inaktiftir. T_3 'ün yarılanma ömrü 6-24 saat iken T_4 'ün yarılanma süresi 6.9 gündür (59,61).

Deiyodinasyonu katalize eden üç enzim bulunur. Tip I deiyodinaz karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofiz bezinde bulunur, hem iç hem de dış halkaları katalize eder. Bu tip serumdaki T_3 'ün büyük bölümünün oluşumunu sağlar. Aynı zamanda rT_3 'ün deiyodinasyonunu da katalize eder. Tip II deiyodinaz beyin, hipofiz, kahverengi yağ dokusu, keratinosit ve plasenta da bulunur. Sadece dış halkaları katalize ederek T_4 ve rT_3 üzerine etki eder. Tip III deiyodinaz ise beyin, plasenta ve epidermiste bulunup, T_4 'ün rT_3 'e ve T_3 'ün T_2 'ye dönüşümünü katalize eder (66).

Birçok dokuda T_4 'ün monodeiyodinasyonu ile oluşan T_3 ve rT_3 hemen interstisyel sıvı ve plazmaya geçer. Dolaşımda tiroid bezinden salınan ve periferde deiyodinasyon ile oluşan T_3 ve rT_3 mevcuttur. T_3 'ün %70-90'ı, rT_3 'ün ise %96-98'i periferik dokularda, geri kalanı tiroid bezinde yapılır. Dokuda devam eden deiyodinasyon reaksiyonları ile T_3 ve rT_3 deiyodo, monoiodotironine dönüşür ve

idrarla serbest veya konjüge şekilde atılır. TH deiyodinasyon dışı transaminasyon, deaminasyon, dekarboksilasyon gibi değişik yollarla da metabolize olur. Bu yolla oluşan ürünler safra yolu ile atılır (59,61).

Tiroid Hormonlarının Etkileri

TH'ların büyüme ve gelişme, ısı oluşumu ve oksijen kullanımı, sinirsel işlevler, karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizmaları üzerine etkileri vardır (59,61).

Serbest TH'lar hücre membranından geçerek nükleustaki özel reseptörlerine bağlanır. T₃ daha aktiftir ve nükleer reseptörlere T₄'ten on kat daha fazla bağlanır. T₃'ün nükleer reseptörlere bağlanması ile gen transkripsiyonu, mRNA sentezi ve sitoplazmik protein sentezi uyarılır. Böylece birçok dokuda TH'nın etkisi sağlanır (60,61,63).

TH dokularda hücresel oksidasyon hızını artırır. Bunun sonucunda oksijen kullanımı, karbondioksit serbestleşmesi ve ısı oluşumu artar. Membran Na/K ATPaz sentezini uyararak, oksijen kullanımının yükselmesine yol açar. Ayrıca mitokondriye bağlanması ile mitokondrial solunum hızlanır, kahverengi yağ dokusunda termogenini uyarır (59,61).

TH, β -adrenerjik reseptörlerin sayısını artırmadan, reseptörlerin katekolaminlere cevabını artırır. Kalp hızı ve kardiyak debi artarken, diastolik basınçtaki düşmeye bağlı olarak nabız basıncı genişler (61,62).

Uygun kalori alımının olmadığı durumlarda protein metabolizmasını etkileyerek negatif nitrojen dengesi oluşturur. Endojen protein katabolize olur. TH'nın yağ metabolizmasındaki etkileri ise; kolesterol biyosentezi, oksidasyonu, safra asitlerine dönüşümü ve safra yolları ile atılımının uyarılması sonucu plazma kolesterol seviyesinin düşmesidir. Ayrıca TH glikozun hücreler tarafından tutulmasını, glikolizi, glikoneojenezi ve sindirim sisteminden glikozun Emilimini artırır (59,62).

TH, idrar ve dışkı ile kalsiyum atılımını artırır. Vitaminlerin metabolizmasını hızlandırır. Karaciğerde karotenden A vitamini oluşumunu sağlar. Ayrıca glukronik asit konjugasyonunda gereklidir (59).

En önemli etkilerinden birisi beyin gelişimi üzerine olan etkisidir. Konjenital hipotiroidili (KH) yenidoğanların çoğunlukla az bulgu göstermesi, erken tanı ve tedavi ile nörolojik komplikasyonların önlenmesi fetüsün hipotiroksinemisinin zararlı etkilerinden korunduğuna işaret etmektedir. Ancak bazen annenin de subklinik ya da

linik olarak hipotiroidili olduğu durumlarda erken tanı ve tedavi bazı KH vakalarının nörolojik bozukluklar göstermesine engel olamamaktadır. Bu durum TH'ların plasentayı geçmediği şeklindeki klasik bilgilerin aksine maternal tiroid fonksiyonunun fetal beyin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (66). TH'nın beyin gelişimi üzerine bu kritik rolünü nasıl yaptığına ilişkin bilgiler büyük ölçüde hayvan deneylerine ve özellikle yenidoğan sıçanlarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Hipotiroidili sıçanlarda gözlenen en önemli değişiklik, nöronlararası bağlantılardan oluşan alan olarak tanımlanabilecek nöropildeki azalmadır. Bu durum akson ve dendrit oluşumu ile uzamasındaki azalmanın bir sonucudur. TH'nın nöron yaşamını uzattığına, bir başka deyişle programlanmış hücre ölümünü azalttığına ilişkin gözlemler mevcuttur (67). Bunun yanısıra miyelin yapımı ve birçok spesifik enzimin sentezinde rol oynamaktadır. Hipotiroidideki bu etkiler beynin tüm bölümlerinde oluşmakla beraber, en belirgin olarak gelişimini en son tamamlayan organ olan serebellumda gözlenmektedir. Burada granüle hücrelerin proliferasyonunda azalma ve dış granüler tabakadan iç granüler tabakaya göçlerinde gecikme olur, miyelinizasyon azalır (68).

Hipotiroidide beynin biyokimyasal matürasyonu da gecikir. Nöron organellerinin yapımının göstergesi olan glikozdaki karbon atomunun aminoasit yapısına aktarılması işlemi yavaşlar. Sinir uçlarının oluşumunu yansıtan süksinik dehidrogenaz ve glutamik dehidrogenaz enzim aktiviteleri azalır ve serebral oksidatif enzimlerin gelişimi gecikir (67). Bütün bu değişikliklerin sonucu ortaya çıkan nörolojik bozukluklar tedavinin erken başlandığı hastalarda büyük ölçüde engellenebilir.

Tiroid Bezi Hastalıklarının Sınıflandırılması

Tiroid bezi hastalıklarının sınıflandırmasında önemli olan, tiroid bezinin fonksiyonu, tiroid bezinin morfolojik değişimleri ve sonuçta da tiroid bezi hastalığına yol açan toplam değişikliklerin değerlendirilmesidir. Tablo VI da tiroid bezi hastalıklarının sınıflandırılması verilmiştir (69).

Tablo VI- Tiroid bezi hastalıklarının sınıflandırılması (69).

A-Guatr (Fonksiyon bozukluğu yoktur)

- Diffüz
- Nodüllü

B-Tiroid bezi hiperfonksiyonu

- otoimmün
- otonom şekiller

C-Tiroid bezi hipofonksiyonu

D-Tiroid bezi tümörler

- benign
- malign

E-Tiroid bezi enflamasyonu(Tiroiditler)

Hipotiroidi, tiroid hormonunun sentez bozukluğu veya reseptör defekti sonucu oluşabilir. Etyolojisinde birçok faktör rol oynar. KH sıklığı 1:4000-1:5000 dir. Kız, erkek oranı 2:1 olarak saptanmıştır. Vakaların yaklaşık %75'i tiroid bezi disgenezisine (aplazi, hipoplazi ve ektopi), %20'si tiroid hormonu sentez bozukluğuna %5'ten azı ise hipotalamo-hipofizer aks bozukluğuna bağlıdır (64,70).

Bu hastalarda uzayan fizyolojik ikter ilk bulgular arasındadır. İlk aylarda emme güçlüğü, beslenme sırasında solunum zorluğu, tembellik, çevreye karşı ilgisizlik ve somnolans görülebilir. Büyük ve dışarı taşan dil, nazal obstruksiyon, akıntı ve apne epizotları nedeniyle solunum güçlüğü gelişebilir. Bu çocuklar az ağlar, fazla uyur ve tembeldirler. Konstipasyon ve makrositer anemi mevcuttur. Zayıf kas dokusu nedeni ile karın distansiyonu umbilikal herni ve lomber lordoz gelişir. Deri özellikle ekstremitelerde soluk, kuru, kalın, benekli ve kaba görünümündedir. Gode bırakmayan miksödem özellikle genital bölge ve ekstremitelerde görülür. Karotenin aşırı depolanmasına bağlı olarak hafif sarı bir renk değişikliği görülebilir. Saç kuru, kaba ve kolay kırılabilir özelliktedir. Kaşların lateralinde kalınlaşma görülebilir. Süt çocuklarında aksiller ve supraklaviküler yağ yastıkçıkları vardır. Hipotermi, bradikardi, terlemede azalma, azalmış nabız basıncı, kardiyomegali, üfürüm, ses kısıklığı, geçici

sağırılık, derin tendon reflekslerinde relaksasyon komponentinin kısalması görülen bulgular arasındadır. İlerleyen aylarda fizik ve mental gelişmedeki gerilik belirgin olur, fakat parsiyel eksikliklerde klinik bulgular hafiftir (59,61,64,70).

Primer hipotiroidide kesin tanı laboratuvar incelemelerinde serumda artmış TSH düzeyi ve s-T₄ düzeylerinde düşüklük ile konur. Sekonder hipotiroidide s-T₄ değeri düşük iken TSH değerleri normal veya düşük sınırdadır (64,61,70). Ayrıca bazı olgularda izole TSH yükseklığı şeklinde adlandırılan T₃ ve T₄ değerlerinin normal, TSH değerlerinin yüksek olduğu durumlar mevcuttur (8,71,72). Yine s-T₃ düşük iken s-T₄ ve TSH'nin normal bulunması, artmış rT₃ düzeyi bu hastalarda ötiroid hasta sendromunu düşündürmektedir (73). Otoimmün tiroidit tanısında s-T₃ , s-T₄ ve TSH düzeyleri ile birlikte, antitiroid peroksidaz antikor (ATPA) ve antitiroglobulin antikor (ATGA) düzeylerinde artış olması ayrıca tiroid ultrasonografisi ile diffüz hipoekojen görüntünün saptanması tanıyı koydurur (74).

Down Sendromu ve Tiroid Hormonları

DS'li hastalarda tiroid fonksiyon bozuklukları normal popülasyona göre oldukça fazladır. Hipotiroidi (konjenital ve edinsel) en sık görülen bozukluk olmasına rağmen hipertiroidi de nadir değildir (6,7,75). Erişkin DS'lilerde otoimmün tiroidite bağlı olarak edinsel hipotiroidi gelişirken çocuklarda çoğunlukla KH, daha az sıklıkla da edinsel hipotiroidi görülmektedir (6-8,71,72,75-78).

DS'deki KH'nin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Etyolojiden tiroid bezi disgenezisi çok az sorumludur. Newyork'ta yapılan bir yenidoğan taramasında DS'li yenidoğanlarda KH insidansı 1:141 olarak saptanmıştır. Bu oran normal popülasyonda görülenin yaklaşık 28 katıdır. Yine aynı çalışmada geçici hipotiroidi insidansı 1:337 olarak bulunmuştur (77). Cinsiyet açısından çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Bazılarına göre heriki cinste eşit oran saptanırken, bazılarında kız, bazılarında ise erkek çocuklarda daha sık KH görüldüğü ifade edilmektedir. Ayrıca yenidoğanlarda fizyolojik olarak ve genellikle doğumun 4. gününde normale dönen geçici TSH yükseklığı DS'de muhtemelen hipotalamo-hipofizer aksın immatüritesine bağlı olarak uzamaktadır (8,72).

İlerleyen yaşla birlikte daha sık karşılaşılan otoimmün tiroiditin etyolojisinde DS'de fazla olan 21. kromozom suçlanmaktadır (76).

Erken tanı açısından hastalığa yönelik yenidoğan taraması dünyada pek çok ülkede rutin olarak yapılmaktadır. Erken ve uygun tedavi ile sonuçlar iyidir. Tedavi edilmeyen DS'li olgularda zaten mevcut olan mental ve motor gerilik hızla artar. Normal popülasyona göre DS'li hastalarda daha sık rastladığımız tiroid fonksiyon bozukluklarını zamanında teşhis edebilmek amacıyla Tablo II'de belirtilen dönemlerde s-T₃, s-T₄ ve TSH ölçümleri rutin olarak yapılmalıdır (30).

BEYİN SPECTİ

Anatomi ve Fizyoloji

Beyin serebrum, serebellum, diensefalon ve beyin sapından oluşan bir yapıdır. Meninks adı verilen bir zar ile çevrilidir. Bu zar dıştan içe doğru duramater, araknoid ve piamater adındaki tabakalara ayrılır. Araknoid ve piamater arasında ventriküler sistemden salgılanan serebrospinal sıvı dolaşır. Serebrumda, iki yarıkürede bulunan korteks (gri cevher), ak madde ve ventrikül sistemi yer alır. Serebral korteks; frontal, pariyetal, temporal, oksipital, insula ve limbik sistemden oluşur. Dominan yarıküre verbal, linguistik, aritmetik ve analitik fonksiyonlarla, minör yarıküre ise geometrik, mesafelendirme, görsel, müzikal ve sentetik fonksiyonları üstlenmiştir. Frontal lobun ön kısmı hafıza ve emosyonel kontrol ile ilgiliyken arka bölümü vücudun karşı yarısının istemli motor hareketlerinin hazırlığı ve kontrolü ile ilgilidir. Dominan frontal korteks inferior girusu konuşma merkezini içerir. Temporal lob işitme fonksiyonunu, dominant tarafta ise anlama fonksiyonunu üstlenmiştir. Pariyetal korteks duyunun algılandığı ve yorumlandığı merkezleri içerir. Oksipital lob görsel fonksiyonu düzenler. Hemisferlerin iç yüzeyi limbik sistemi oluşturur. Limbik sistem koku, hafıza ve affeksiyonla ilgilidir. Tüm merkezler asosiasyon yollarıyla, her iki yarıküre komissüral yapılarla birbirlerine bağlanmıştır (79).

Ak madde içinde giden ve gelen yollar dışında bazal ganglionlar ve çeşitli çekirdekler yer almaktadır. Bunlardan en büyüğü kaudat ve lentiform nükleuslardan meydana gelen korpus striatumdur. Lentiform nükleus ise putamen ve globus pallidustan oluşur. Bazal ganglionlar serebral korteks, talamus ve hipotalamus ile ilişkidir (79).

Ventriküler sistem, sağ ve sol hemisfer içinde yer alan yan, ortada yer alan III. ve IV. ventriküllerden oluşur. İçerdiği koroid pleksustan beyin omurilik sıvısı salgılanır.

Beyin sapı; medulla oblongata, pons ve mezensefalondan meydana gelir. Alt kısmı medulla spinalis ile devam eder. Ayrıca beyin sapında kranial sinir çekirdekleri mevcuttur. Bunlar solunumun kontrolü ve kardiovasküler aktivitenin devamını sağlar.

Diensefalon, talamus ve hipotalamustan meydana gelir. Anatomik olarak beyin sapının üzerinde yerleşmiştir.

Serebellum, dura parçasıyla (tentoryum) serebrumdan ayrılmıştır. Hareketlerin koordinasyonu ve dengeyi sağlar. Ortadaki tentoryum açıklığından beyin sapı geçer. Beyin sapı pedinkuluslar aracılığı ile beyin ve beyinciğe gelen ve giden yolları ulaştırır.

Beynin kanlanması sağ karotis, sol karotis ve vertebrobasiler sistemden sağlanır. Vertebral arterlerden çıkan posterior inferior serebellar arterler (PICA) ve baziler arterden (BA) çıkan anterior inferior serebellar arter (AICA) ve süperior serebellar arterler (SCA) beyinciği kanlandırır. BA ve dallarından çıkan küçük perforan arterler ise beyin sapını kanlandırır. BA mezensefalon önünde bölünerek posterior serebral arteri (PCA) oluşturur. PCA'nın dalları beyin sapını, oksipital lobu ve temporal lobun inferior kısmını kanlandırır. Karotis arterleri boyunda interna (ICA) ve eksterna (ECA) olmak üzere ikiye ayrılır. Petroz kemik ve kavernoöz sinüsten geçerek kafa içine giren ICA'lar, anterior serebral arter (ACA) ve orta serebral arter'i (MCA) oluşturur. Sağ ve sol ACA, anterior komünikan arter (AcoA), ICA'lar ise posterior komünikan arterler (PcoA) aracılığıyla PCA'larla, dolayısıyla baziler sistemle birleşir. Beynin bazal kısmındaki bu yapı Willis poligonu adını alır. MCA, frontal, temporal, parietal ve oksipital lobları sular. ACA ise beynin medial yüzünün kanlanmasını yapar. Ayrıca korpus kallosumun yüzeyine, frontal ve parietal loblara dallar verir. PCA temporal ve oksipital lobların medial ve posterior bölümlerini kanlandırır. Derin dallar olan striat arterler bazal ganglionu ve internal kapsülü besler (13,79).

Beyin, vücut ağırlığının %2'sini oluşturmasına karşın vücuttaki oksijenin %20'sini, glikozun %65'ini kullanan en aktif organdır. CO₂ ve O₂'nin beyin kan akımının düzenlenmesinde rolleri vardır. CO₂, beyin kan akımını H₂O ile karbonik asit (HCO₃) oluşturarak artırır. Buradan açığa çıkan H⁺ vasodilatasyona neden olarak beyin kan akımını artırır. O₂'nin azalması ise yine vasodilatasyona neden olarak beyin kan akımını artırır. Beyin hücrelerinin enerji kaynağı glikozdur. Beyinde karbonhidrat deposu sınırlı olduğundan ihtiyaç kan glikozundan karşılanır. Beyindeki kapillerler diğer organlardakilerden oldukça farklıdır. Devamlı bir bazal membrana

sahip olup nöroglial hücrelerle sarılmışlardır. Bu özellikler nedeniyle bazı maddelerin damardan dokuya geçişi mümkün değildir. Bu oluşuma kan-beyin seddi adı verilir. Travma, enflamasyon ve toksinler kan-beyin seddinin bozulmasına neden olur (13).

SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography)

Son yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve daha yeni olan manyetik rezonans'ın (MRI) kullanıma girmesi ile beyin lezyonlarının yapısal özellikleri en doğru biçimde görüntülenebilmektedir. Ancak bu yöntemler beyin fonksiyonel durumu hakkında sadece indirekt bilgi verebilmektedir. Son yıllarda başta beyin perfüzyonu olmak üzere, reseptör görüntüleme ve metabolizma ile ilgili fonksiyonel imajlar, radyoizotop ile görüntüleme sağlayan tomografik tetkiklerle yapılabilmektedir. Bunlardan Pozitron Emission Tomography (PET), SPECT'e göre daha doğru sonuçlar verebilen, rezolüsyonu daha iyi olan ancak pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle henüz rutin kullanıma girmemiştir (13).

SPECT imajları ile bölgesel serebral kan akımı görsel ve semikantitatif olarak değerlendirilmektedir. Normal SPECT çalışmalarında kan akımı ile orantılı olarak kortikal gri cevherde beyaz cevhere oranla daha fazla aktivite tutulumu izlenir. Çünkü gri cevherde kan akımı beyaz cevhere göre 4 kat daha fazladır. Her iki hemisferde simetrik aktivite tutulumu vardır. Bazal ganglionlar, talamus ve serebellumda kortekse oranla daha yoğun tutulum izlenir. Beyaz cevherdeki tutulumun az olmasına bağlı olarak ventrikül- beyaz cevher sınırı ayırt edilemez (13).

SPECT ya inhalasyon ile (Xe-133) veya IV enjeksiyonla [I-123 IMP(N-isopropyl-4-iodo-amphetamine), I-123 HIPDM (N-trimethyl-N-(2-hydroxyl-3-methyl-5-iodobenzyl)-1,3-propanediamide), Tc-99m HMPAO (hexamethyl propylene amineoxime)] hastaya verilen radyofarmosotiklerle yapılmaktadır. Bu maddeler yüksek oranda beyin dokusunda tutulur ve retansiyona uğrayarak görüntülemenin esasını teşkil eder. Çocuklarda kolaylıkla uygulanabilen etkili bir yöntemdir. İyi kalitede görüntü elde etmek için çocuklarda uygulanan aktivite yetişkinlere verilen dozdan daha yüksektir (13).

Klinik Uygulamalar

Serebral SPECT klinikte beyin tümörleri, hareket bozuklukları (Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı), serebrovasküler hastalıklar, kafa travması, epilepsi,

demans (multienfarktlı demans, Alzheimer hastalığı) ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların tanısında kullanılmaktadır.

Huntington hastalığında bazal ganglionlarda azalmış tutulum izlenirken Parkinson hastalığında serebral yapıda yaygın olarak azalmış aktivite en sık karşılaşılan bulgudur. Beyin kan akımı beyin metabolizmasına paralel olduğundan epilepsi geçirildiği esnada hiperperfüze görülen odak nöbet aralarında hipoperfüze olarak görülür. Bu bilgiler BT veya MRI'dan elde edilen anatomik bilgileri tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır (13). Alzheimer hastalığında ise özellikle parietal ve temporal loblarda azalmış aktivite tutulumu mevcuttur (9,10). Son yıllarda demans gelişen DS'li olguların tanısında da serebral perfüzyon görüntülemeleri yaygın olarak kullanılmaktadır (11). Şizofrenik hastalarda yapılan çalışmalarda frontal lobda perfüzyon ve metabolizmanın azaldığı görülmüştür. Dopaminerjik sistemin bu hastalıkta önemli rol oynadığı bilinmektedir. Dopaminerjik reseptörlere yönelik radyofarmositiklerle şizofreninin altında yatan nörokimyasal olaylar incelenmeye ve yeni aşamalar kaydedilmeye başlanmıştır (13). Yine son yıllarda hipotiroidik olguların serebral görüntülemelerinde azalmış yaygın perfüzyon defektinden söz edilmektedir (80).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde Down sendromu tanısı ile izlenen ve Trakya Üniversitesi Zihin ve Hareket Özürlü Çocuklar Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezinde özel eğitim alan, 1 yaşından büyük 30 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Ailelere bilgi verilerek izinleri alındı.

DS tanısı, tipik fenotipik özelliklerine ve karyotip sonuçlarına dayanılarak kondu.

Tüm olguların yaş, cins, perinatal öyküsü, epilepsi öyküsü, anne yaşı, baba yaşı, vücut ağırlığı ve persentilleri, boy ve persentilleri, baş çevresi ve persentilleri DS'ye özgü büyüme eğrileri kullanılarak değerlendirildi (Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6).

Fenotipik özellikleri, konjenital anomalileri, mental ve motor gelişimleri kaydedildi.

Olguların serum örneklerinden s-T₃, s-T₄, TSH, ATPA ve ATGA çalışıldı. Tiroid hastalığı saptanan olguların tiroid USG'si değerlendirildi. Tüm olguların SPECT ile serebral görüntülemeleri yapıldı.

Serebral perfüzyon patolojisi saptanan olgular Grup I, serebral perfüzyonu normal bulunan olgular Grup II olarak isimlendirildi.

Kan Örneklerinin Alınması, s-T₃, s-T₄, TSH, ATGA, ATPA Çalışılması

Tüm olgulardan T₃, T₄, TSH, ATPA ve ATGA düzeylerine bakılmak üzere sabah aç karnına kuru cam tüpe 3 ml venöz kan alındı. Tüpler oda sıcaklığında 30-

35 dakika bekletildikten sonra dakikada 3500 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar aynı gün içerisinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında aşağıda anlatılan test tekniğine uygun olarak çalışıldı.

Serumlar, s-T₃, s-T₄, TSH, ATGA ve ATPA parametrelerinden her biri için ayrı IMMULİTE kiti (Immulate Diagnostik Products Corporation Los Angeles USA) kullanılarak kimyasal immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Test kitinde normal referans aralıkları s-T₃ için 1.8-4.8 pg/ml, s-T₄ için 0.8-1.9 ng/dl, TSH için 0.4-4.0 uIU/ml, ATPA için 0-35 IU/ml ve ATGA için 0-40 IU/ml idi.

Tiroid USG'si

Tiroid hastalığı saptanan olguların ultrasonografik değerlendirmesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan Siemens SL-1 cihazıyla yapıldı. Tiroid bezinin boyutları, ve parankimi değerlendirildi.

Kardiak İnceleme

Ekokardiyografi sonuçları hastaların kayıtlarından ve ailelerdeki ekokardiyografi raporlarından temin edildi. Kardiyolojik incelemesi yapılmamış olguların incelemeleri, TÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalında bulunan Hewlett Packard SONOS 2500 model ekokardiyografi cihazı ile kardiyolog tarafından yapıldı.

Epilepsi Değerlendirmesi

DS'li olguların poliklinik takip dosyalarından ve ailelerin anamnezleri ile epilepsili çocuklar belirlendi. Anamnez, Elektroensefalografi (EEG) ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarına göre epilepsi türü belirlendi.

Mental Ve Motor Gelişimin Değerlendirilmesi

6 yaşından büyük olan olguların IQ (Intelligence Quotient) düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında çalışan Psikolog tarafından klinik olarak ve Goodenough testi ile belirlendi. 6 yaşından küçük olguların gelişimlerini değerlendirebilmek amacıyla Türk çocuklarına göre standardize edilmiş olan Denver II testi (kişisel sosyal, ince motor, dil ve kaba motor gelişim alanlarını kapsayan) kullanıldı. DGTT, Zihin ve Hareket Özürlü Çocuklar Eğitim Merkezinde görevli, sertifikalı Çocuk Gelişim Uzmanı tarafından uygulandı. Olguların test

başarısızlığı, yaş gruplarına göre yapması gereken parametrelerin yüzdesi olarak ifade edildi.

Tablo VII'de Türk çocuklarına göre standardize edilmiş olan Denver II testi uygulama formu gösterilmektedir.

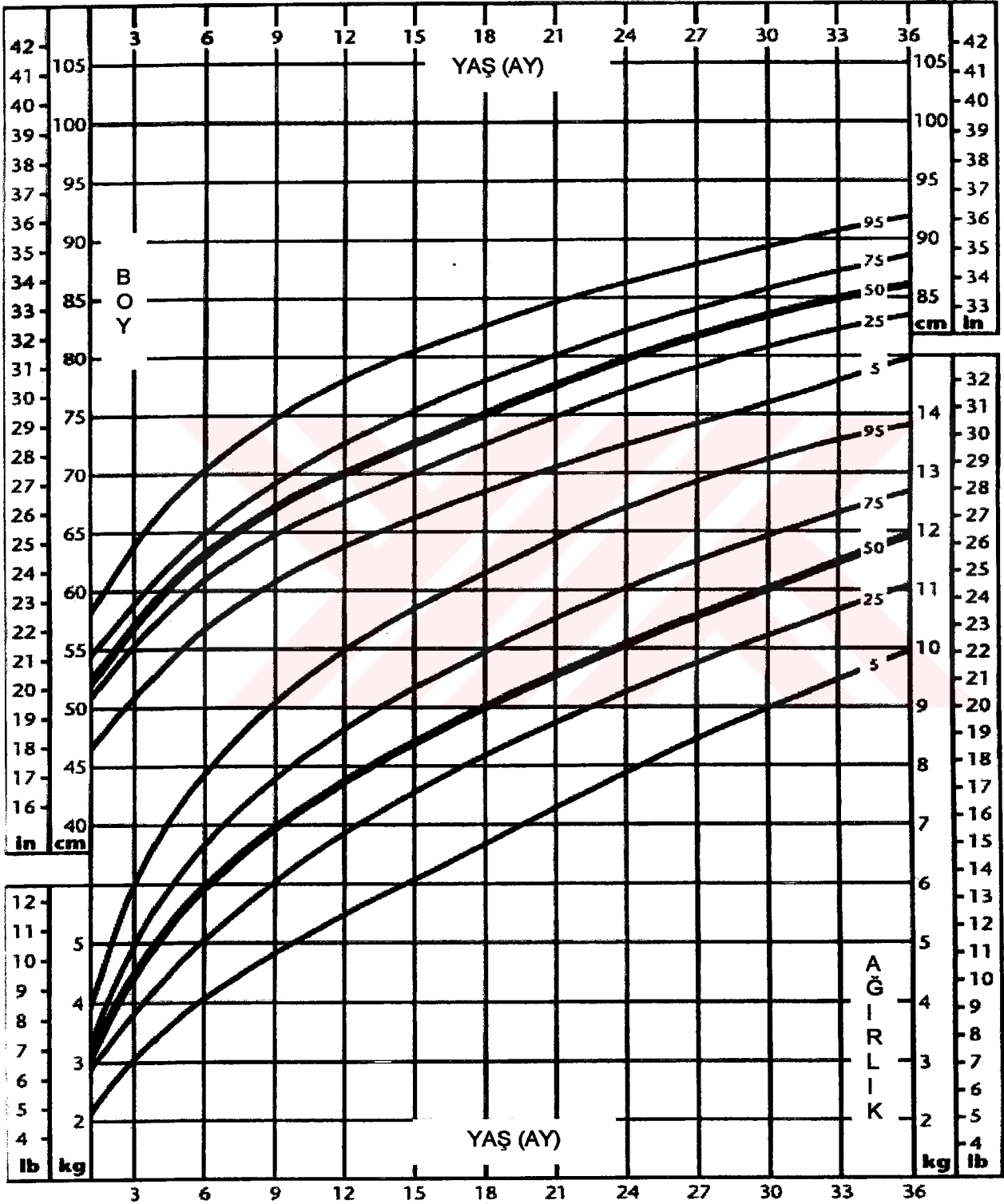
Serebral SPECT Çekimi

Serebral SPECT, TÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalında, 1 yaşından büyük olan olgulara çekildi. SPECT çalışmasından önce hastalara intravenöz kanül ile (24G) ile damar yolu açıldı. Hastalara sessiz ve loş bir odada gözleri açık durumda iken 0.5 mCi/kg (18.5 MBq/kg) Tc-99m HMPAO (maksimum 15mCi=555 MBq) intravenöz yolla verildi. Radyoaktif madde enjeksiyonundan 30 dakika ile 4. saat arasındaki süre içerisinde hastalara SPECT çekimi yapıldı. Olguların başı orta hatta gelecek şekilde polyester başlık içine yerleştirilerek sabitlendi. Bazı hastalara intravenöz radyoaktif madde uygulandıktan 30 dakika sonra Diazepam 0.3 mg/kg/doz hesabıyla rektal yoldan uygulandı ve hastalar sedatize edildi

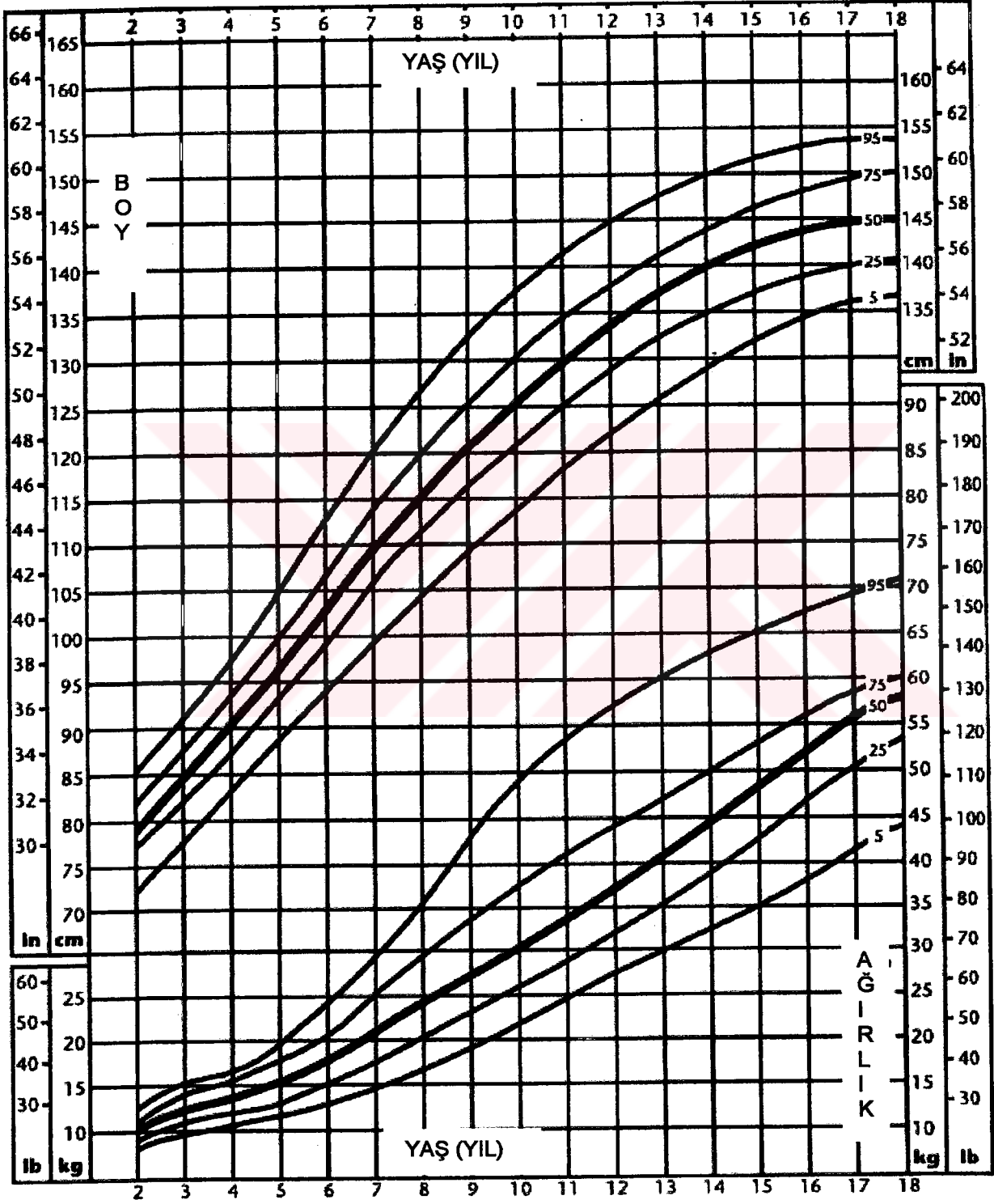
SPECT çalışmaları dönebilen tek başlı gamma kamera (Philips Diagnost Tomo) ile yapıldı. Düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatör kullanılarak 64x64 matriks, 360 derecelik açıda, 64 projeksiyonda 30 saniyelik imajlar alındı. Kaydedilen bu imajlar bilgisayar yardımıyla işleme tabi tutuldu. Sağ ve sol hemisferler arasındaki radyoaktif madde dağılım farklılığı hesaplandı. Sağ ve sol hemisferler arasında %12'den fazla olan yüzde farkları perfüzyon defekti lehine anlamlı kabul edildi.

Serebral SPECT ile perfüzyon bozukluğu saptanan hastaların sonuçları, hipotiroidi, epilepsi, mental/motor düzey ve KKH varlığı ile karşılaştırıldı.

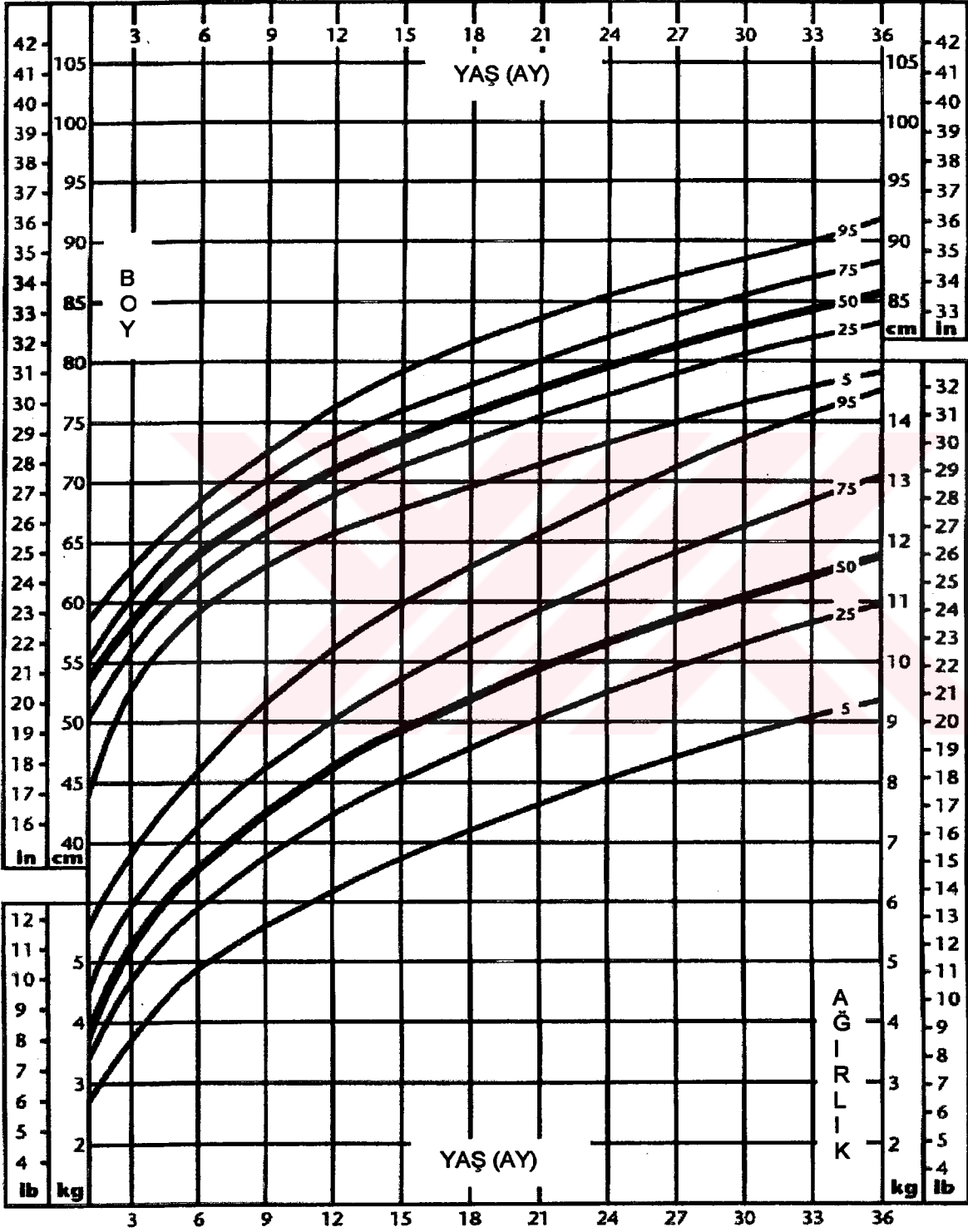
Veriler sayısal ve kategorik olarak ayrıldıktan sonra Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalı olanakları kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Analiz yöntemi olarak student t test ve kıkare kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma [median (minimum-maksimum)] olarak verildi. İstatistiksel değerlendirme sonuçları, "p" değeri 0.05'in altında ($p < 0.05$) olması halinde anlamlı kabul edildi.



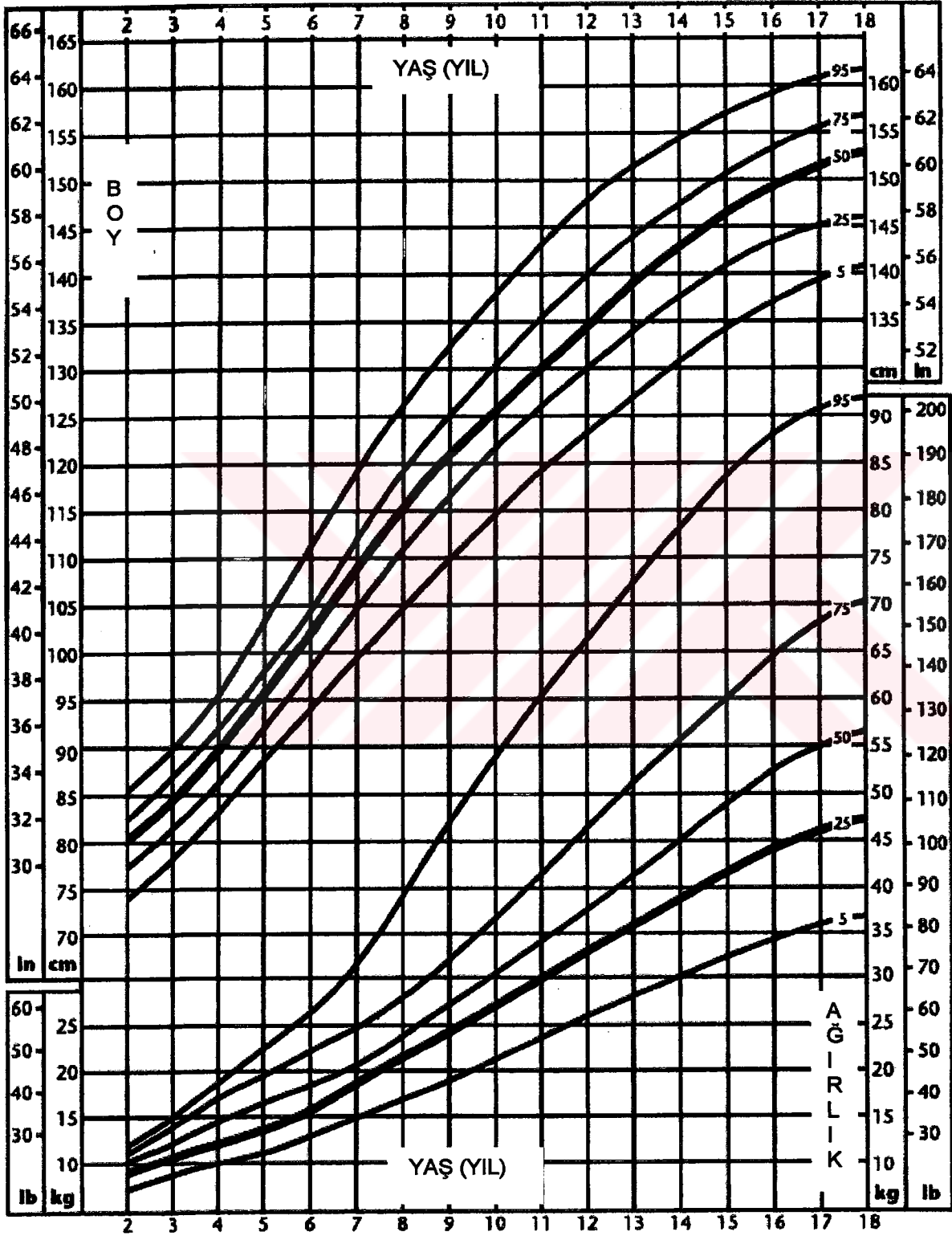
Şekil 3- 1-36 aylık DS'li kız çocukların ağırlık ve boy persentil eğrileri (32)



Şekil 4- 2-18 yaş DS'li kız çocukların ağırlık ve boy persentil eğrileri (32)

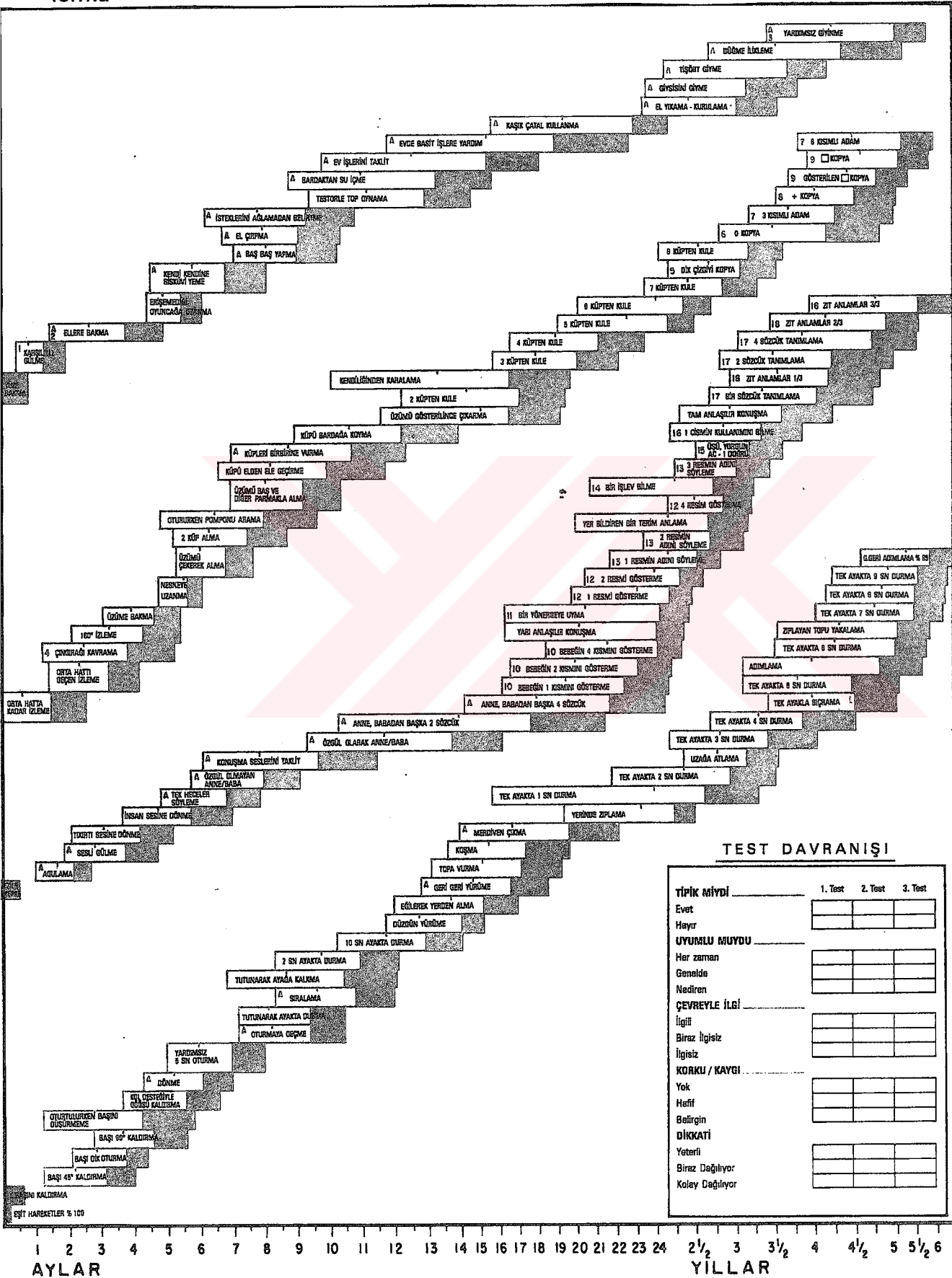


Şekil 5- 1-36 aylık DS'li erkek çocukların ağırlık ve boy persentil eğrileri (32)



Şekil 6- 2-18 yaş DS'li erkek çocukların ağırlık ve boy persentil eğrileri (32)

Tablo VII- Türk çocuklarına göre standardize edilmiş olan Denver II testi uygulama formu



TEST DAVRANIŞI

	1. Test	2. Test	3. Test
TİPİK MİYDİ _____			
Evet			
Hayır			
UYUNLU MUYDU _____			
Her zaman			
Genelde			
Nadiren			
ÇEVREYLE İLGİ _____			
İlgili			
Biraz İlgisiz			
İlgisiz			
KORKU / KAYGI _____			
Yok			
Hafif			
Belirgin			
DİKKATI _____			
Yeterli			
Biraz Dağılıyor			
Kolay Dağılıyor			

çizen : A. AYAZOĞLU

BULGULAR

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinden Down sendromu tanısı ile izlenen ve Trakya Üniversitesi Zihin ve Hareket Özürlü Çocuklar Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezinde özel eğitim alan 30 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Serebral SPECT çekilen 30 olgu cinsiyet, yaş, ağırlık ve persentili (p), boy ve persentili, baş çevresi ve persentili açısından değerlendirildi.

Olguların 12'si (%40) kız, 18'i (%60) erkek idi. Ortalama yaş 6.5 ± 3.6 [5.5 (1.0-15.0)] yıl olarak saptandı.

Olguların ortalama vücut ağırlığı 18.5 ± 9.4 [15.0 (7.0-46.0)] kg bulundu. DS'li çocuklar için hazırlanan özel büyüme eğrilerine göre; 4 (%13.3) olgu 5.p altında, 9 (%30.0) olgu 5-25 p, 5 (%16.7) olgu 25.p, 5 (%16.7) olgu 25-50 p, 1 (%3.3) olgu 50.p, 4 (%13.3) olgu 50-75 p, 1 (%3.3) olgu 75.p, 1 (%3.3) olgu 75-95 p'de idi.

Boy ortalamaları 103.6 ± 20.7 [95.5 (63.0-154.0)] cm bulundu. DS'li çocuklar için hazırlanan özel büyüme eğrilerine göre; 5 (%16.7) olgu 5. p altında, 5 (%16.7) olgu 5-25 p, 1 (%3.3) olgu 25. p, 1 (%3.3) olgu 25-50 p, 4 (%13.3) olgu 50. p, 4 (%13.3) olgu 50-75 p, 2 (%6.7) olgu 75. p, 6 (%20.0) olgu 75-95 p, 2 (%6.7) olgu 95. p üzerindeydi.

Baş çevresi ortalamaları 47.0 ± 2.4 [47.5 (40.2-52.0)] cm idi. Baş çevresinin Türk çocuklarına göre düzenlenmiş persentil eğrilerine göre dağılımı; 23 (%76.7) olgu 3. p altında, 4 (%13.3) olgu 3-10 p, 3 (%10.0) olgu 10-25 p'de idi.

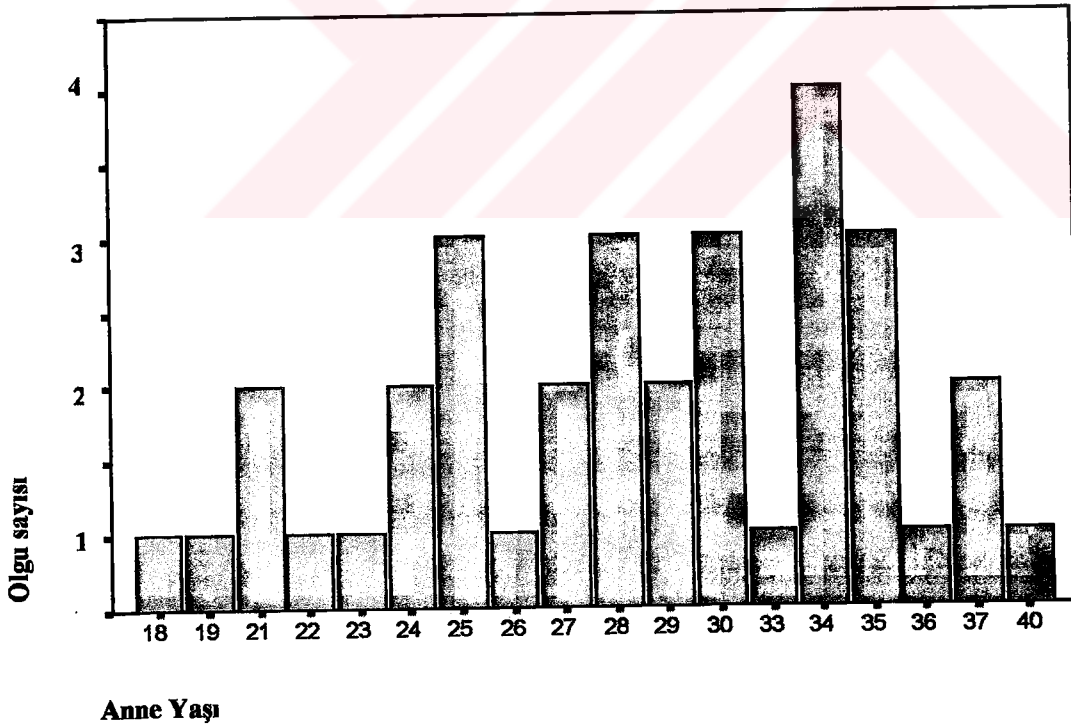
Vücut ağırlığı ve boy persentil dağılımları Tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII- DS'li olguların vücut ağırlığı ve boy persentil dağılımları

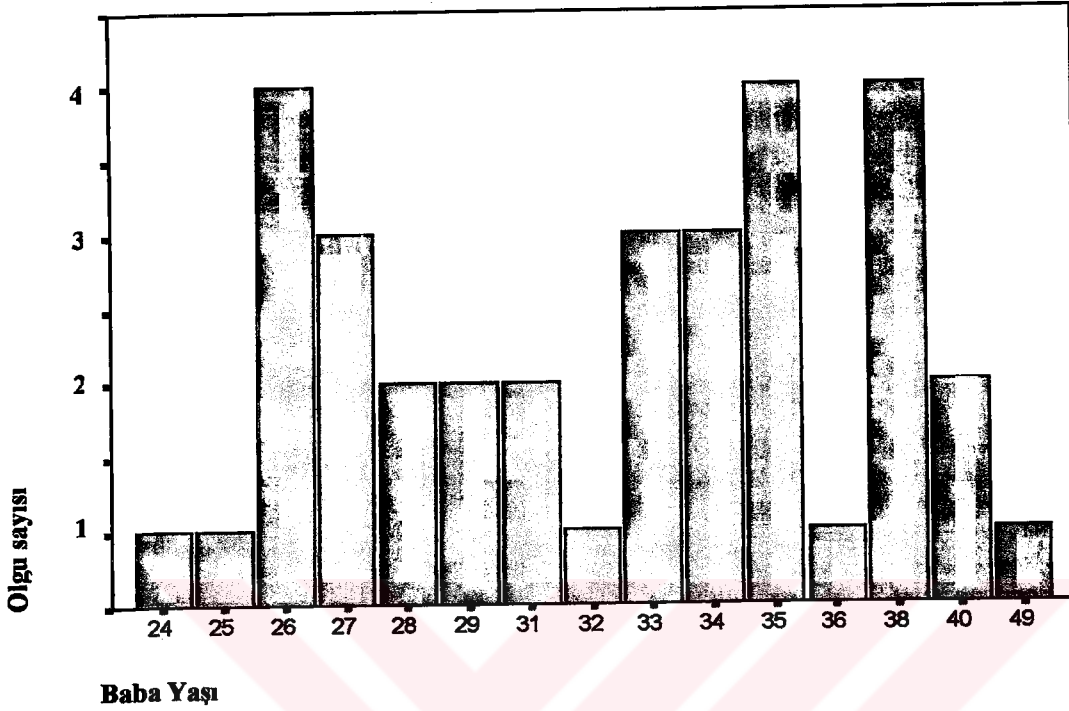
Persentil	V.ağırlığı n (%)	Boy n (%)
5p altı	4(%13.3)	5(%16.7)
5-25p	9(%30.0)	5(%16.7)
25p	5(%16.7)	1(%3.3)
25-50p	5(%16.7)	1(%3.3)
50p	1(%3.3)	4(%13.3)
50-75p	4(%13.3)	4(%13.3)
75p	1(%3.3)	2(%6.7)
75-95p	1(%3.3)	6(%20.0)
95p üzeri	0(%)	2(%6.7)

Sitogenetik inceleme sonuçlarına göre; olguların 29'unda (%96.6) regüler trisomi, 1 (%3.4) olguda ise translokasyon tipi karyotip saptanmıştı.

Tüm olgular anne yaşı ve baba yaşı açısından değerlendirildi. Olguların anne yaşı ortalaması 28.7 ± 5.6 [28.5 (18.0-40.0)] yıl , baba yaşı ortalaması 32.2 ± 5.6 [32.5 (24.0-49.0)] yıl olarak bulundu. Anne yaş dağılımı Şekil 7'de, baba yaş dağılımı Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 7- Olguların anne yaşı dağılımları



Şekil 8- Olguların baba yaşı dağılımları

Fizik muayene bulguları incelendiğinde, baş ve boyun muayenesinde; mikrosefali 23 (%76.7) olguda, düz oksiput 23 (%76.7) olguda, oksipital saç kıvrımı 9 (%30) olguda, ensede fazla deri kıvrımı 7 (%23.3) olguda, kısa sert damak 17 (%56.7) olguda, epikantus 27 (%90) olguda, çekik göz 28 (%93.3) olguda, düz burun köprüsü 28 (%93.3) olguda, dilin dışarıda durması 11 (%36.7) olguda, diş hipoplazisi 10 (%35.7) olguda, küçük kulak 27 (%90) olguda, kısa boyun 20 (%66.7) olguda ve skrotal dil 18 (%60) olguda saptandı. Ekstremiteler bulgularından kısa metakarp 25 (%83.3) olguda, klinodaktili 15 (%50) olguda, ayak çizgilerinde artış 15 (%50) olguda, ayak 1. ve 2. parmaklar arası açıklık 15 (%50) olguda, simian çizgisi tek taraflı 16 (%53.3), çift taraflı 9 (%30) olmak üzere toplam 25 (%83.3) olguda saptandı. Diğer bulguların saptanma oranları ise şöyle idi: Cutis marmoratus 18 (%60) olgu, kuru cilt 15 (%50) olgu, diastazis recti 5 (%16.7) olgu, hipotoni 16 (%53.3) olgu, umbilikal herni 5 (%16.7) ve kriptorşidi 7 (%38.8) olgu. Tablo IX'da olguların fizik muayene bulguları ve oranları gösterilmektedir.

Tablo IX- DS'li olguların fizik muayene özellikleri

	n (%)
Mikrosefali	23 (%76.7)
Düz oksiput	23 (%76.7)
Oksipital saç kıvrımı	9 (%30.0)
Ensede fazla deri kıvrımı	7 (%23.3)
Kısa sert damak	17 (%56.7)
Epikantus	27 (%90.0)
Çekik göz	28 (%93.3)
Düz burun köprüsü	28 (%93.3)
Dilin dışarıda olması	11 (%36.7)
Diş hipoplazisi	10 (%35.7)
Küçük kulak	27 (%90.0)
Kısa boyun	20 (%66.7)
Skrotal dil	18 (%60.0)
Kısa metakarp	25 (%83.3)
Klinodaktili	15 (%50.0)
Ayak çizgilerinde artış	15 (%50.0)
1. ve 2. ayak parmağı arası açıklık	15 (%50.0)
Simian çizgisi	25 (%83.3)
Cutis marmoratus	18 (%60.0)
Kuru cilt	15 (%50.0)
Diastasis recti	5 (%16.7)
Hipotoni	16 (%53.3)
Umbilikal herni	5 (%16.7)
Kriptoorşidi	7 (%38.8)*

*erkek olgular arasındaki sayı ve yüzdesi

DS'li olgular konjenital anomali açısından değerlendirildiğinde, 11 (%36.7) olguda KKH, 1 (%3.3) olguda KKH+özofagus atrezisi, 1 (%3.3) olguda anal atrezi saptandı. 17 (%56.7) olgunun konjenital anomalisi yoktu.

Anamnez ve takip çizelgelerine göre 5 (%16.7) olguda epilepsi öyküsü mevcuttu. 3 (%10.0) olgu jeneralize tonik-klonik konvülsiyon, 2(%6.7) olgu ise fokal konvülsiyon tanısı almıştı.

Tiroid hormonu değerleri; s-T₃: 3.60 ± 0.53 [3.60 (2.46-4.51)] pg/ml, s-T₄: 1.32 ± 0.27 [1.33 (0.40-1.75)] ng/dl, TSH: 4.88 ± 11.00 [3.24 (0.14-62.60)] IU/ml idi.

Tiroid otoantikor düzeyleri; ATPA: 13.42 ± 10.14 [10.00 (10.00-55.30)] IU/ml ve ATGA: 20.37 ± 2.06 [20.00 (20.00-31.30)] IU/ml olarak saptandı. Tablo X'da olguların Tiroid hormonu ve otoantikor düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo X- Olguların tiroid hormonu ve otoantikor düzeyleri

	DS'li olgular (n=30)
s-T ₃ (pg/ml)	3.60 ± 0.53 [3.60 (2.46-4.51)]*
s-T ₄ (ng/dl)	1.32 ± 0.26 [1.33 (0.40-1.75)]*
TSH (IU/ml)	4.88 ± 11.02 [3.24 (0.14-62.60)]*
ATPA (IU/ml)	13.42 ± 10.14 [10.00 (10.00-55.30)]*
ATGA (IU/ml)	20.37 ± 2.06 [20.00 (20.00-31.30)]*

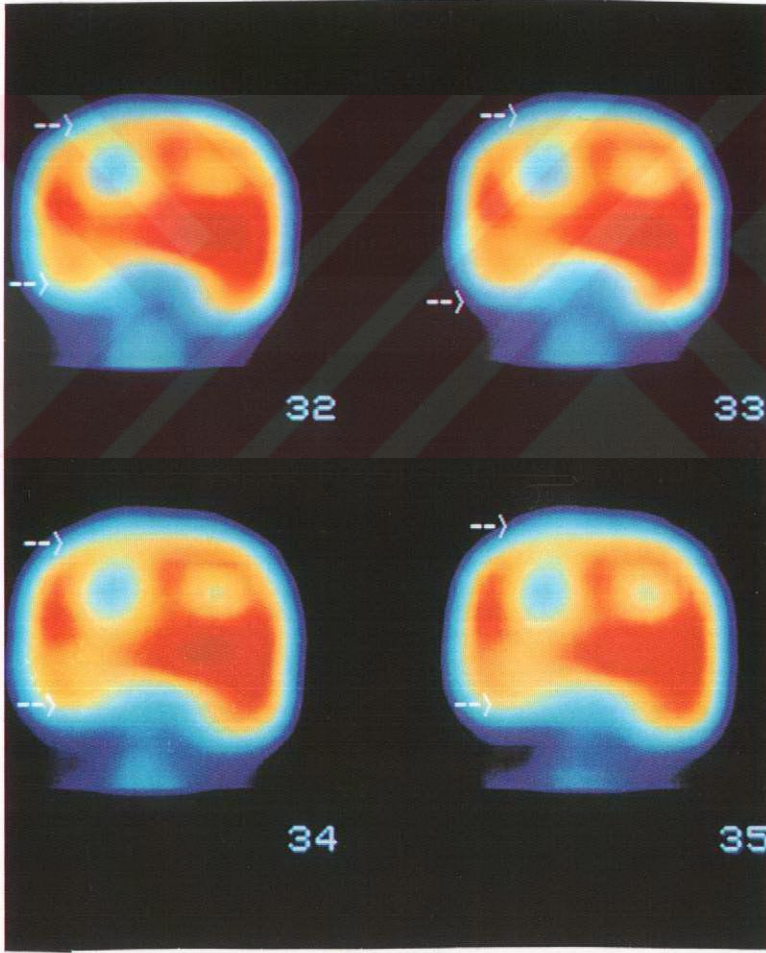
*ortalama± standart sapma[ortanca(minimum-maksimum)]

Olgulardan 4'ü (%13.3) hipotiroidi tanısı ile tedavi almaktaydı (2 olgu konjenital, 2 olgu ise edinsel hipotiroidi). Konjenital hipotiroidili olgularda tiroid agenezisi mevcut idi. Yapılan tetkikler sonucunda 1 (%3.3) olguya otoimmün tiroidit, 2 (%6.6) olguya izole TSH yüksekliği tanıları konuldu ve tedavileri başlandı. Tablo XI'de olguların tiroid hastalığı dağılımları verilmiştir.

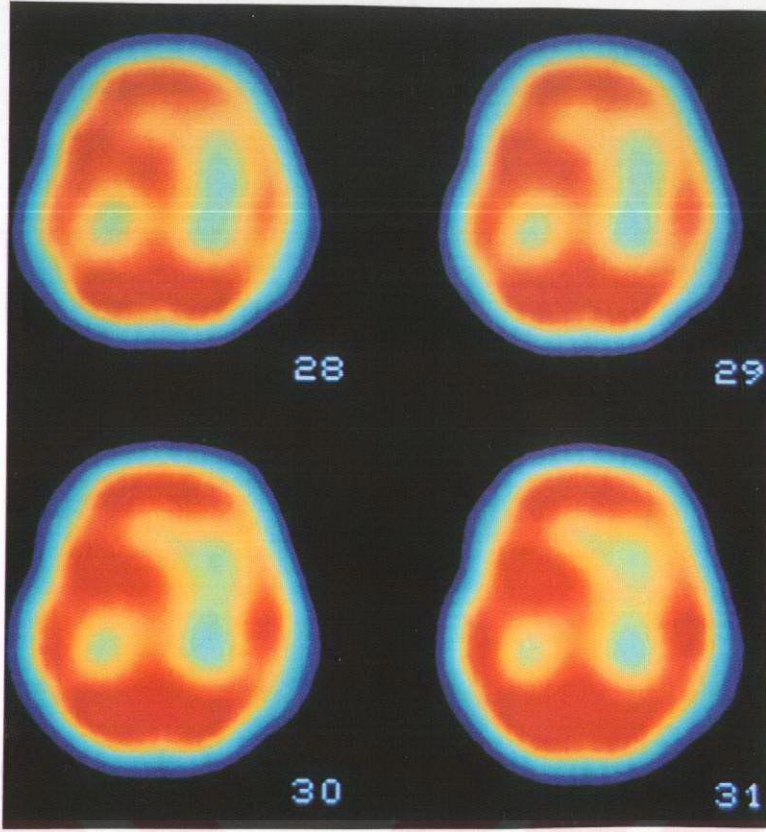
Tablo XI- DS'li olguların tiroid hastalığı dağılımları

	DS'li olgular (n=30)
Konjenital hipotiroidi	2 (%6.6)
Edinsel hipotiroidi	2 (%6.6)
Otoimmün tiroidit	1 (%3.3)
İzole TSH yüksekliği	2 (%6.6)

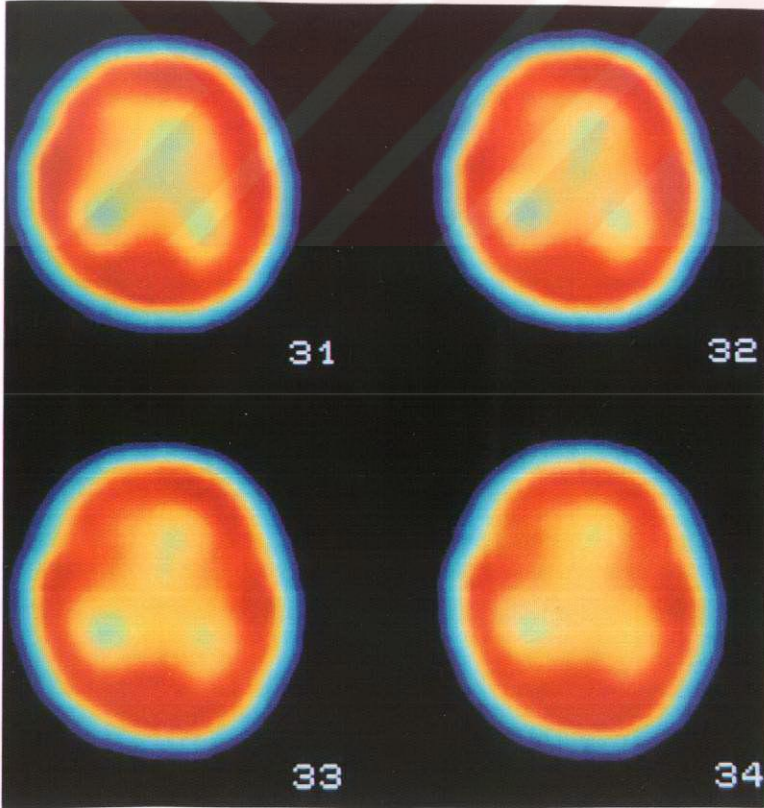
Serebral SPECT çekilen 30 olgudan 11'inde (%36.7) perfüzyon defekti belirlendi. Perfüzyon bozukluğu 5 (%45.4) olguda sol hemisferde, 4 (%36.4) olguda sağ hemisferde olmak üzere toplam 9 (%81.8) olguda tek hemisferde idi. 2 (%18.2) olguda ise perfüzyon bozukluğu heriki hemisferde görüldü. 3 (%27.3) olguda tek taraflı bazal ganglionlarda hipoperfüzyon saptandı. Resim 2'de koronal kesitte frontoparietal ve temporal hipoperfüzyonu gösteren SPECT görüntüsü, Resim 3'te sol bazal ganglion hipoperfüzyonu, Resim 4'da ise transvers kesitte normal SPECT kesitleri görülmektedir.



Resim 2- Koronal kesitte frontoparietal ve temporal serebral hipoperfüzyon izlenmektedir.



Resim 3- Sol bazal ganglion hipoperfüzyonu izlenmektedir



Resim 4- Transvers kesitte normal serebral perfüzyonu gösteren SPECT kesitleri izlenmektedir.

Serebral hipoperfüzyonu olan 4 (%36.4) olgu kız, 7 (%63.6) olgu erkekti. Yaş ortalamaları 7.5 ± 3.9 [7.5(2.0-15.0)] yıl olarak belirlendi. 5 (%45.5) olgu epilepsi tanısı almıştı. Epilepsi öyküsü bulunan olguların tümünde serebral hipoperfüzyon bulundu. Epilepsili 2 olguda bazal ganglion, 2 olguda kortikal, 1 olguda ise yaygın çift taraflı hipoperfüzyon saptandı.. Serebral hipoperfüzyonu olan 4 (%36.4) olguda KKH mevcut idi.

Hipoperfüzyonu olan olguların tiroid hormon düzeyleri incelendiğinde; T_3 : 3.36 ± 0.64 [3.32(2.46-4.30)] pg/ml, T_4 : 1.23 ± 0.36 [1.32(0.40-1.59)] ng/dl, TSH: 8.26 ± 18.07 [3.41(0.50-2.60)] IU/ml saptandı. Tiroid otoantikor düzeyleri; ATPA: 16.77 ± 15.49 [10.0(10.0-55.30)] IU/ml, ATGA: 20.0 ± 0.0 [20.0(20.0-20.0)] IU/ml idi. Tiroid hastalığı açısından değerlendirildiğinde sadece 1 (%9.1) olguda otoimmün tiroidit saptandı.

6 yaşından büyük olguların IQ değerleri 57.2 ± 8.9 [59.0(45.0-66.0)] puan idi. 6 yaşından küçük olguların gelişimlerini değerlendirmek üzere yapılan DGTT sonuçları; KS alanda $\%51.80 \pm 22.77$ [50.0(29.0-75.0)], İM beceride $\%48.40 \pm 30.80$ [28.0(22.0-84.0)], DİL alanında $\%47.40 \pm 28.34$ [50.0(17.0-77.0)], KM beceride $\%43.20 \pm 25.54$ [42.0(16.0-69.0)] başarısızlık şeklindeydi Serebral perfüzyon defekti bulunan olguların dökümü Tablo XII'de verilmiştir.

Tablo XII- Serebral perfüzyon defekti bulunan olguların dökümü

İsim	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Epilepsi	Kalphas	T3 (pg/ml)	T4 (ng/dl)	TSH (IU/ml)	ATPA (IU/ml)	ATGA (IU/ml)	Tiroid h	IQ (puan)	DGTT*				SPECT sonucu
												KS	İM	DİL	KM	
S.Ç.	E	15	-	+	4.00	0.40	62.6	55.30	20.00	+	45					R frontopariyotemporal
F.İ.	E	8	+	-	2.64	1.52	0.50	10.00	20.00	-	55					R bazal gangl
S.Ç.	K	7.5	-	-	4.29	1.36	4.84	10.00	20.00	-	66					L bazal gangl
B.Y.	E	10	+	-	3.19	1.16	4.07	10.00	20.00	-	63					L pariyetal+ bazal gl
F.A.	E	2	+	+	3.60	1.35	3.41	10.00	20.00	-		6 (50)	5 (28)	5 (50)	8 (42)	R pariyetotemporooc.
H.E.	K	12	-	-	2.46	1.26	0.76	10.00	20.00	-	65					R pariyetotemporal
B.B.	E	5	+	+	3.50	0.76	3.07	10.00	20.00	-		12 (75)	20 (80)	22 (73)	18 (69)	R fro hariç tüm beyin
O.A.	E	9.5	-	-	2.80	1.59	3.87	10.00	20.00	-	49					L pariyetal+R frontal
G.K.	K	5	+	+	3.32	1.23	1.39	39.20	20.00	-		12 (75)	21 (84)	23 (77)	18 (69)	L frontopariyotemp
B.E.	E	5.5	-	-	2.92	1.32	2.45	10.00	20.00	-		5 (29)	6 (22)	6 (20)	5 (16)	L frontopariyetal
İ.K.	K	3.5	-	-	5.53	1.59	3.94	10.00	20.00	-		4 (30)	6 (28)	4 (17)	4 (20)	L frontotemporal

*DGTT sonuçları başarısız olunan parametre sayısı ve %'si şeklinde verilmiştir

Serebral perfüzyon patolojisi saptanan (Grup I) 11 (%36.7) olgu ile, perfüzyonu normal saptanan (Grup II) 19 (%63.3) olgu cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, epilepsi varlığı, KKH, T₃, T₄, TSH, ATPA ve ATGA düzeyleri, Tiroid hastalığı varlığı, IQ düzeyleri ve DGTT sonuçları açısından karşılaştırıldı.

Grup I'de olguların 4 (%36.4)'ü kız, 7 (%63.6)'si erkek iken Grup II'de 8 (%42.1)'i kız, 11 (%57.9)'i erkek idi.

Yaş; Grup I'de 7.5 ± 3.9 [7.5 (2.0-15.0)] yıl, Grup II'de 5.9 ± 3.3 [5.0 (1.0-12.0)] yıl idi. **Vücut ağırlığı;** Grup I'de 22.1 ± 11.8 [19.0 (7.8-46.0)] kg, Grup II'de 16.3 ± 7.2 [15.0 (7.0-35.0)] kg olarak saptandı. **Boy;** Grup I'de 112.4 ± 22.8 [113.0 (83.0-154.0)] cm iken Grup II'de 98.5 ± 18.1 [94.0 (63.0-132.0)] cm bulundu. **Baş çevresi;** Grup I'de 47.2 ± 2.9 [48.0 (40.2-51.0)] cm iken, Grup II'de 46.9 ± 2.2 [47.0 (42.5-52.0)] cm idi.

Grup I ile Grup II arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05).

Epilepsi; Grup I'de 5 (%45.5) olguda görülürken, Grup II'de epilepsi öyküsü yoktu. Gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0.001).

KKH; Grup I'de 4 (%36.4) olguda, Grup II'de 8 (%42.1) olguda mevcut idi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Tablo XIII'te perfüzyon patolojisi olan ve olmayan olguların demografik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo XIII- Serebral perfüzyon patolojisi olan ve olmayan olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	SPECT patolojik(Grup I) (n=11)	SPECT normal(Grup II) (n=19)	P değeri
Cinsiyet(K/E) E(%)	4/7 (%63.6)	8/11 (%57.9)	>0.05
Yaş(yıl)	7.5 ± 3.9 [7.5 (2.0-15.0)]*	5.9 ± 3.3 [5.0 (1.0-12.0)]*	>0.05
Ağırlık(kg)	22.1 ± 11.8 [19.0 (7.8-46.0)]	16.3 ± 7.2 [15.0 (7.0-35.0)]*	>0.05
Boy(cm)	112.4±22.8[113.0(83.0-154.0)]*	98.5±18.1[94.0(63.0-132.0)]*	>0.05
Baş çev.(cm)	47.2±2.9 [48.0 (40.2-51.0)]*	46.9±2.2 [47.0 (42.5-52.0)]*	>0.05
Epilepsi	5 (%45.5)	0 (%0)	<0.001
KKH	4 (%36.4)	8 (%42.1)	>0.05

*ortalama± standart sapma[ortanca(minimum-maksimum)]

Gruplar tiroid hormon düzeyleri açısından incelendiğinde; **s-T₃** Grup I'de 3.36 ± 0.64 [3.32(2.46-4.30) pg/ml iken Grup II'de 3.75 ± 0.42 [3.77(3.10-4.51)] pg/ml, **s-T₄** Grup I'de 1.23 ± 0.36 [1.32(0.40-1.59)] ng/dl iken Grup II'de 1.38 ± 0.18 [1.37(1.13-1.75)] ng/dl, **TSH** Grup I'de 8.26 ± 18.07 [3.41(0.50-62.60)] IU/ml iken Grup II'de 2.93 ± 1.76 [3.1(0.14-7.02)] IU/ml idi.

Tiroid otoantikörlerinden **ATPA** Grup I'de 16.77 ± 15.49 [10.0(10.0-55.30)] IU/ml iken Grup II'de 11.48 ± 4.65 [10.0(10.0-28.20)] IU/ml, **ATGA** Grup I'de 20.0 ± 0.0 [20.0(20.0-20.0)] IU/ml iken Grup II'de 20.59 ± 2.59 [20.0(20.0-31.30)] IU/ml bulundu.

Tiroid hastalığı .Grup I'de 1 (%9.1) olguda, Grup II'de 6(%31.6) olguda saptandı.

Grup I. ve Grup II; s-T₃, s-T₄, TSH, ATPA, ATGA ve tiroid hastalığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Tablo XIV'te grupların tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri ile tiroid hastalığı sıklığı görülmektedir.

Tablo XIV- Serebral perfüzyon patolojisi olan ve olmayan olguların tiroid hormonları ve otoantikör düzeyleri ile tiroid hastalığı sıklığı

	SPECT patolojik (Grup I) (n=11)	SPECT normal (GrupII) (n=19)	P
T₃ (pg/ml)	3.36 ± 0.64 [3.32(2.46-4.30)]*	3.75 ± 0.42 [3.77(3.10-4.51)]*	>0.05
T₄ (ng/dl)	1.23 ± 0.36 [1.32(0.40-1.59)]*	1.38 ± 0.18 [1.37(1.13-1.75)]*	>0.05
TSH (IU/ml)	8.26 ± 18.07 [3.41(0.50-2.60)]*	2.93 ± 1.76 [3.1(0.14-7.02)]*	>0.05
ATPA(IU/ml)	16.77 ± 15.49 [10.0(10.0-55.30)]*	11.48 ± 4.65 [10.0(10.0-28.20)]*	>0.05
ATGA(IU/ml)	20.0 ± 0.0 [20.0(20.0-20.0)]*	20.59 ± 2.59 [20.0(20.0-31.30)]*	>0.05
Tiroid hast.	1 (%9.1)	6 (%31.6)	>0.05

*ortalama± standart sapma[ortanca(minimum-maksimum)]

6 yaş üzeri olguların **Zeka düzeyi (IQ)**; Grup I'de 57.2 ± 8.9 [59.0(45.0-66.0)] puan, Grup II'de 52.66 ± 7.9 [55.0(38.0-60.0)] puan olarak bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

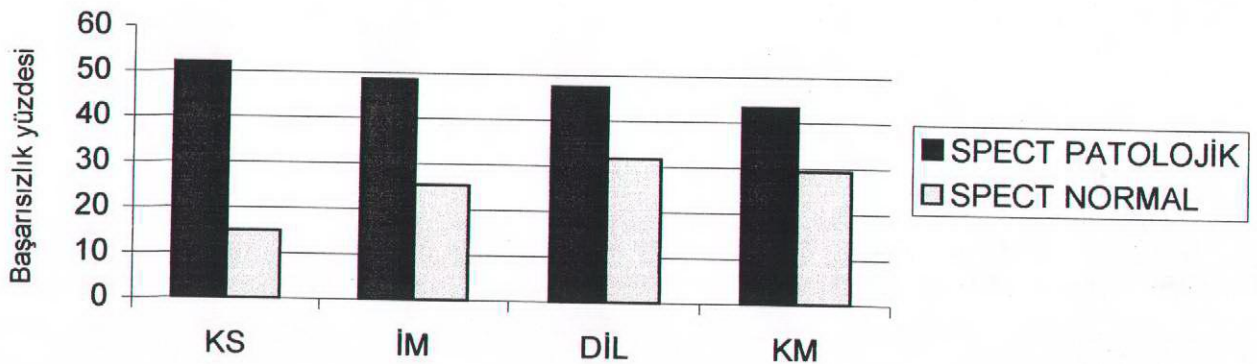
6 yaşından küçük olguların **Denver Gelişim Tarama Testi** sonuçlarına göre başarısızlıkları (yaş grubuna göre yapması beklenen parametreler içerisinde yapamadıkları % olarak ifade edildi) **Kişisel sosyal alanda**; Grup I'de

%51.80±22.77[50.0(29.0-75.0)] iken Grup II'de %14.84±14.86[13.0(0.0-59.0)], **İnce motor beceride**; Grup I'de %48.40±30.80[28.0(22.0-84.0)] iken Grup II'de %25.30±21.42[17.0(0.0-78.0)], **Dil alanında**; Grup I'de %47.40±28.34[50.0(17.0-77.0)] iken Grup II'de %31.69± 18.68[27.0(6.0-83.0)], **Kaba motor beceride**; Grup I'de %43.20±25.54[42.0(16.0-69.0)] iken Grup II'de %29.30±17.90[26.0(5.0-65.0)] olarak saptandı. DGTT sonuçları karşılaştırıldığında kişisel sosyal alanda ve ince motor beceride iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$), diğer alanlarda gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tablo XV'te grupların zeka ve gelişim testi sonuçları verilmiştir. Şekil 9'da ise grupların DGTT sonuçları karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo XV- Serebral perfüzyon patolojisi olan ve olmayan olguların zeka ve gelişim düzeylerinin karşılaştırılması

	SPECT patolojik(Grup I) (n=11)	SPECT normal(Grup II) (n=19)	P değeri
IQ(puan)	57.2 ± 8.9[59.0(45.0-66.0)]*	52.7 ± 7.9[55.0(38.0-60.0)]*	>0.05
KS(%)	51.80±22.77[50.0(29.0-75.0)]*	14.84±14.86[13.0(0.0-59.0)]*	<0.05
İM(%)	48.40±30.80[28.0(22.0-84.0)]*	25.30± 21.42[17.0(0.0-78.0)]*	<0.05
DİL(%)	47.40±28.34[50.0(17.0-77.0)]*	31.69± 18.69[27.0(6.0-83.0)]*	>0.05
KM(%)	43.20±25.54[42.0(16.0-69.0)]*	29.30± 17.90[26.0(5.0-65.0)]*	>0.05

*ortalama± standart sapma[ortanca(minimum-maksimum)]



Şekil 9- Grupların DGTT sonuçlarının karşılaştırılması

Çalışma grubunun demografik ve laboratuvar verilerinin dökümü Tablo XVI'da verilmiştir.

Tablo XVI- Çalışma grubunun demografik ve laboratuvar özelliklerinin dökümü

Olgu NO.	Protokol	İsim	Cinsiyet	Yaş(Yıl)	Anne y.	Baba y.	Epilepsi	Konf.anom.	Karyotip	T3 (pg/ml)	T4 (ng/dl)	TSH (IU/ml)	ATPA (IU/ml)	ATGA (IU/ml)	Tiroid hastalığı	SPECT sonucu	IQ (puan)	DGTT			
																		KS K(%)	İM K(%)	DİL K(%)	KM K(%)
1	N-52	M.N.	E	12	28	33	Yok	Kalp+özo.atr.	Regüler	4,51	1,37	4,20	10,00	20,00	Yok	normal	50				
2	Ç-683	S.Ç.	E	15	30	49	Yok	Kalp	Regüler	4,00	,40	62,80	55,30	20,00	O.lir.	Rfrontalveparietal	45				
3	D-1632	G.D.	K	2,5	25	24	Yok	Kalp	Transloka	4,40	1,40	3,10	10,00	20,00	Yok	normal		0(0)	4(22)	1(6)	1(5)
4	K-2826	O.K.	E	5,5	40	40	Yok	Yok	Regüler	4,19	1,18	1,24	10,00	20,00	Yok	normal		10(59)	21(78)	25(83)	20(65)
5	İ-326	F.İ.	E	8	34	35	Var	Yok	Regüler	2,64	1,52	,50	10,00	20,00	Yok	Rbazaiganglion	55				
6	Ç-1698	S.Ç.	K	7,5	24	26	Yok	Yok	Regüler	4,29	1,36	4,84	10,00	20,00	Yok	Lbazaiganglion	66				
7	Y-322	B.Y.	E	10	25	27	Var	Yok	Regüler	3,19	1,16	4,07	10,00	20,00	Yok	Lbazaiganglionveparietal	63				
8	A-1446	M.A.	K	6,5	21	26	Yok	Yok	Regüler	4,10	1,26	6,83	10,00	20,00	Yok	normal		2(11)	0(0)	9(27)	14(37)
9	A-2643	F.A.	E	2	35	40	Var	Kalp	Regüler	3,60	1,35	3,41	10,00	20,00	Yok	Rparietotemporooccip		6(50)	5(28)	5(50)	8(42)
10	A-3194	M.A.	E	1	25	27	Yok	Yok	Regüler	3,33	1,58	1,14	10,00	20,00	Yok	normal		1(8)	3(17)	2(20)	2(10)
11	E-1488	H.E.	K	12	18	26	Yok	Yok	Regüler	2,46	1,26	,76	10,00	20,00	Yok	Rparietotemporal	65				
12	E-1462	B.E.	K	1	37	38	Yok	Kalp	Regüler	3,40	1,27	3,50	20,00	31,30	Yok	normal		2(25)	4(36)	3(38)	5(45)
13	M-3669	M.K.	E	3,5	30	32	Yok	Yok	Regüler	3,20	1,56	2,91	10,00	20,00	E.Hipotr	normal		2(15)	3(14)	8(35)	4(20)
14	B-1901	B.B.	E	4	29	34	Yok	Kalp	Regüler	4,04	1,18	2,03	10,00	20,00	Yok	normal		2(13)	5(22)	7(27)	6(26)
15	A-1891	C.A.	K	4	34	36	Yok	Kalp	Regüler	3,50	1,40	3,70	10,00	20,00	E.Hipotr	Normal		2(13)	4(17)	6(23)	6(26)
16	B-1643	B.B.	E	5	26	31	Var	Kalp	Regüler	3,50	,76	3,07	10,00	20,00	Yok	Tumbeyin(Rfrontharç		12(75)	20(80)	22(73)	18(69)
17	A-5301	O.A.	E	9,5	23	27	Yok	Yok	Regüler	2,80	1,59	3,87	10,00	20,00	Yok	LparietalRfrontal	49				
18	G-1679	N.G.	K	3	29	34	Yok	Yok	Regüler	3,94	1,13	7,02	10,00	20,00	İ.TSHİ	normal		0(0)	3(15)	7(37)	7(35)
19	K-4145	F.K.	E	9,5	35	35	Yok	Kalp	Regüler	4,02	1,13	1,86	10,00	20,00	Yok	normal	55				
20	H-253	H.H.	K	4,5	35	35	Yok	Yok	Regüler	3,87	1,30	3,40	10,00	20,00	Yok	normal		2(13)	3(13)	9(33)	6(26)
21	K-2354	G.K.	K	5	19	31	Var	Kalp	Regüler	3,32	1,23	1,39	39,20	20,00	Yok	Lfrontoparietotemporal		12(75)	21(84)	23(77)	18(69)
22	B-2408	G.B.	K	11	27	28	Yok	Yok	Regüler	3,77	1,56	,14	28,20	20,00	Yok	normal	58				
23	E-443	S.E.	E	9	33	34	Yok	Kalp+anal tr.	Regüler	3,65	1,62	3,49	10,00	20,00	Yok	normal	60				
24	E-249	Ü.E.	E	9	34	33	Yok	Kalp	Regüler	3,10	1,54	1,33	10,00	20,00	Yok	normal	38				
25	S-1905	U.S.	E	5	22	28	Yok	Yok	Regüler	3,21	1,47	2,61	10,00	20,00	Yok	normal		2(13)	5(20)	8(27)	6(23)
26	A-2643	S.E.	E	7	28	29	Yok	Yok	Regüler	3,60	1,23	3,80	10,00	20,00	K.Hipotr	normal		1(6)	4(14)	4(12)	3(8)
27	Y-1801	Ö.Y.	E	10	28	38	Yok	Yok	Regüler	3,33	1,31	3,38	10,00	20,00	Yok	normal	55				
28	47785	S.Ç.	K	2,5	34	35	Yok	Kalp	Regüler	4,10	1,75	,58	10,00	20,00	K.Hipotr	normal		3(17)	11(61)	7(44)	11(55)
29	E-482	B.E.	E	5,5	24	25	Yok	Yok	Regüler	2,92	1,32	2,45	10,00	20,00	Yok	Lfrontoparietal		5(29)	6(22)	6(20)	5(16)
30	K-3134	İ.K.	K	3,5	30	29	Yok	yok	Regüler	5,53	1,59	3,94	10,00	20,00	Yok	Lfrontotemporal		4(30)	6(28)	4(17)	4(20)

TARTIŞMA

DS kromozom anomalileri içerisinde en sık görülen hastalık olup, 21 numaralı kromozomun trizomisine bağılı olarak gelişir. Mental retardasyon etyolojisinde önemli yere sahiptir ve mental retarde olan çocukların %10'unu oluşturur (2,5,29).

Hastaların tanı koydurucu tipik yüz görünüşleri dışında yapısal anomaliler ve bazı hastalıklar için artmış riskleri söz konusudur. Son yıllarda ileri tedavi yöntemleri ve sosyal destek ile DS'li olguların daha uzun süre hayatta kalmaları mümkün olmaktadır (29). Bu durum DS'li olguların; hipotiroidi, epilepsi, otoimmün hastalıklar, lösemi ve Alzheimer tipi demans ile daha sık karşımıza çıkmalarına neden olmaktadır (1,2,4,5).

DS'li olgularda tiroid disfonksiyonları normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Sıklıkla ortaya çıkan tablo konjenital ve edinsel hipotiroidi olmakla birlikte nadiren hipertiroidide gelişebilmektedir. İlerleyen yaşla birlikte otoimmün tiroidit görülme olasılığı artmaktadır. Yine olgularda sık rastlanılan bir durum TSH yüksekliğinin bazı hastalarda normal T_4 değerleri ile seyretmesidir. Bu durum izole TSH yüksekliği olarak adlandırılır (6-8,71,72,75-78). DS'nin kendine ait mental sorunları nedeniyle hipotiroidinin semptom ve bulgularını ayırmak zor olabilmektedir. Gelişebilecek tiroid disfonksiyonlarını erken tanıyabilmek için her olguya yıllık rutin tiroid tarama testlerinin yapılması önerilmektedir (30,31).

Pueschel ve Pezzullo'nun (72) 151 DS'li çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada 10 (%6.6) olguda T_4 düşüklüğü ile birlikte TSH yüksekliği, 21 (%13.9) olguda sadece TSH yüksekliği bildirilmiştir. Karlsson ve arkadaşlarının (6) çalışmasında ise 85 çocuktan 25 (%32.9)'inde hipotiroidi, 2 (%2.3) olguda hipertiroidi saptanmıştır.

Sadece bir olguda otoimmün tiroid hastalığı belirlenmiş olup bu olgununda 8 yaşından büyük olduğu vurgulanmıştır. Sare ve arkadaşları (7) orta yaş grubundaki 121 olguda %17 hipotiroidi, %2.5 hipertiroidi, %33 oranında tiroid otoantikoru saptamışlardır. Ivarsson ve arkadaşları (78) 1997 yılında yayınlanan, 70 DS'li çocukta yaptıkları çalışmalarında %39 tiroid otoantikor pozitifliği saptamışlardır. Ayrıca yaş ile birlikte antitiroid antikor pozitifliği olasılığının arttığını bildirmişlerdir. Noble ve arkadaşları (71) 214 DS'li okul çocuğunda yaptıkları TSH taramasında tiroid hastalığı prevalansını %8.9 olarak bulmuşlardır. Sharav ve arkadaşlarının (8) çalışmasında normal veya düşük T₄ düzeyi ile seyreden TSH yüksekliği %60 gibi yüksek bir oranda verilmiştir. Çalışmamızda hipotiroidi %16.6 (%6.6 konjenital hipotiroidi, %6.6 edinsel hipotiroidi, %3.3 otoimmün hipotiroidi), izole TSH yüksekliği %7 oranında saptanmıştır. Hiçbir olguda hipertiroidiye rastlanmamıştır. 14 yaşındaki bir erkek olguda otoimmün tiroidit belirlenmiş olup hastanın yaşının büyük olması literatür ile uyumludur. Karlsson ve arkadaşları (6) gibi çalışmamızda da otoimmün tiroidite sadece bir olguda rastlanmış olması çalışma grubunun yaş ortalamasının küçük olması ile açıklanabilir. Ivarsson ve arkadaşlarının (78) çocuklarda antitiroid antikorları %39'a varan oranlarda saptamış olmaları çalışma grubu yaş ortalamasının büyük (ortalama 10.5 yaş) olmasına bağlanabilir. Çalışmalar arasında hipotiroidi prevalansındaki bu farklılık çalışma grubunun yaş ortalamalarının değişik olması ve/veya tanı kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Ayrıca bölgesel faktörler de burada rol oynayabilir.

Konjenital hipotiroidi insidansı DS'li olgularda normal popülasyona göre yaklaşık 30 kat fazla bulunmuştur. Fort ve arkadaşları (77) tarafından 1130 DS'li yenidoğanın taranması ile 8 hasta (1:141) konjenital primer hipotiroidi tanısı almıştır (%0.7). Daha sonra Cutler ve arkadaşları (75) tarafından 49 DS'li çocuğun retrospektif incelenmesi ile konjenital hipotiroidi sıklığı %6.1 olarak bulunmuştur. Olgularımızda konjenital hipotiroidi oranı %6.6 olup Cutler ve arkadaşlarının (75) sonuçları ile benzerdir.

Tiroid hormonlarının beyin gelişiminde önemli rolü vardır. Bu konu ile ilgili bilgiler büyük ölçüde hayvan deneylerine ve özellikle yenidoğan sıçanlarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Yapılan ilk çalışmalar tiroid hormonlarının plasentadan geçmediğini göstermişse de, yeni ölçüm teknikleri sayesinde Vulsma ve arkadaşları (81) konjenital hipotiroidili insan fetusunda maternal-fetal T₄ geçişine bağlı olarak, T₄ düzeylerinin normalin %25-50'si düzeyine ulaşabildiğini göstermişlerdir.

Hipotiroidili sıçanlarda dendrit ve akson oluşumu, uzaması ve dallanmasındaki azalmaya bağlı olarak nöronlar arası alanda küçülme gözlenmektedir. Tiroid hormonlarının programlanmış hücre ölümünü azalttığı düşünülmektedir. Hipotiroidi durumunda ayrıca beyin biyokimyasal matürasyonu gecikir, sinir uçlarının oluşumunu yansıtan süksinik dehidrogenaz ve glutamik dehidrogenaz enzim aktiviteleri azalır (66). Hipotiroidide azalmış ve anormal miyelin yapımı ve birçok enzimin sentezlenmesinde gecikme sözkonusudur (67). Bu patolojik değişimler beyin tüm bölgelerinde oluşmakla beraber gelişimini en son tamamlayan serebellum en çok etkilenmektedir. Ortaya çıkabilecek nörolojik bozukluklar kritik dönem olarak kabul edilen yaşamın ilk üç ayında tiroid hormon tedavisi başlandığı takdirde büyük ölçüde önlenabilir (64,70).

Hipotiroidiye bağlı çeşitli sistemik bulguların gelişmesi dışında serebral kan akımının geri dönüşümlü olarak azaldığı, gelişim paterni tam olarak anlaşılammışsada görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanmıştır. Kinuya ve arkadaşları (80) 1999 yılında 69 yaşındaki DS'li erkek olguda hipotiroidiye bağlı olarak ortaya çıkan demansta SPECT ile diffüz serebral hipoperfüzyon rapor etmişlerdir. Hipotiroidinin düzeltilmesi ile perfüzyon normale dönmüştür. Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan 5 olgumuzdan 4'ü tiroksin tedavisi almaktaydı ve dolayısıyla ötiroid durumda idi. Bu ötiroid olguların serebral perfüzyonları normal olarak bulundu. Klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidisi olan, otoimmün tiroidit tanısı alan 14 yaşındaki erkek olgumuzda serebral perfüzyon defekti saptadık. Perfüzyon bozukluğu sağ frontoparietotemporal bölgede idi. Forchetti ve arkadaşları (82) Hashimoto tiroiditi nedeniyle subklinik hipotiroidi gözlenen bir olguda frontal, temporal ve parietal bilateral geri dönüşümlü hipoperfüzyon rapor etmişlerdir. İlk kez tiroiditle bağlantılı ensefalopati vakaları 1966 yılında Brain ve arkadaşları (83) tarafından tanımlanmıştır. Hashimoto ensefalopatisi için birçok teori vardır. Shaw ve arkadaşlarının (84) hipotezi steroide cevap veren otoimmün serebral vaskülit olduğu yönündedir. Shaw'ın derlemesine göre birçok hastanın artmış likör protein değerleri ve normal serebral anjiyografileri vardır. Bu bulgular serebral anjiyografide görülmeyen, küçük kapiller vaskülitisin patogeneizde rol oynadığını düşündürmüştür.

Tiroid hormon anormallikleri, özellikle TSH düzeylerindeki yükseklik ve DS arasında güçlü birliktelik birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (6-8,71,72,75-78). Tiroid hormonlarının normal beyin gelişimi ve fonksiyonu için önemli olduğu bilinmesine rağmen bu durumun DS'li olgular için neyi ifade ettiği tam olarak bilinmemektedir.

Labudova ve arkadaşları (85) 1999 yılında yayınlanan bir çalışmalarında DS'li olgularda beyinde frontotemporal bölgelerde artmış TSH reseptör (TSH-R) proteinin varlığını tespit etmişler ve AD'li olgularda da aynı bölgelerde TSH-R proteinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu durum nörodejenerasyonda TSH-R etkisini akla getirmiştir. Bu spekülasyonlarını, tiroid hormonlarının programlı hücre ölümü üzerindeki kontrolü ile desteklemişlerdir.

Çalışmamızda serebral SPECT çekilen 30 olgudan 11'inde (%36) hipoperfüzyon saptandı. Perfüzyon defekti 9 (%81.8) olguda tek hemisferde, 2 (%18.8) olguda heriki hemisferde idi. Tek hemisfer tutulumu olan olgulardan 3'ünde bazal ganglionlarda hipoperfüzyon görüldü. Hemisferlerdeki tutulum frontoparietal, parietotemporal ve bir olguda oksipital bölgeyi de içine alan hipoperfüzyon şeklindeydi. Sağ ve sol hemisfer tutulumu açısından bir üstünlük belirlenmedi (5 olguda sol hemisfer, 4 olguda sağ hemisfer hipoperfüzyonu). Gökçora ve arkadaşlarının (12) 3-24 yaş (ort 10.9 ± 5.9 yıl) grubu 17 DS'li çocukta yaptıkları serebral SPECT incelemesinde 8 (%47) olguda hipoperfüzyon rapor edilmiştir. Perfüzyon defektleri çoğunlukla tek taraflı ve frontal, parietotemporal ve parietooccipital bölgelere lokalize bulunmuş, hastaların hiçbirinde demans semptomu bildirilmemiştir. Serebral perfüzyonu normal bulunan 9 hastadan 6'sının 10 yaşın altında olduğu, yaşın ilerlemesi ile perfüzyon bozukluğu olasılığının arttığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda da serebral perfüzyonu normal bulunan olguların yaş ortalamaları (5.9 ± 3.3 yıl), serebral hipoperfüzyon saptanan olguların yaş ortalamalarından (7.5 ± 3.9 yıl) küçük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kao ve arkadaşları (11) 8-30 yaş arasındaki 14 DS'li olgunun tamamında serebral hipoperfüzyon saptamışlardır. Bu olgularda da temporal, parietal ve occipital bölgelerde genellikle tek taraflı perfüzyon defektleri bildirilmiştir. Kao ve arkadaşlarının (11) çalışmasında perfüzyon defekti bulunan olgu yüzdesinin, Gökçora (12) ve bizim çalışma gruplarımıza göre yüksek olması olguların yaş ortalamalarının büyük olmasından kaynaklanabilir.

Kao ve arkadaşları (11) DS'li olgularının tamamında serebral perfüzyon defekti bulunmasını, AD ve DS arasındaki kromozom 21'den kaynaklanan ilişkiye bağlamışlardır. Gökçora ve arkadaşları da (12) yine çocukluk yaş grubunda olgularının yaklaşık yarısında tek taraflı serebral hipoperfüzyon saptamışlardır. Ancak

tutulunun tek taraflı olması nedeniyle bu bulgunun Alzheimer hastalığı ile ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir.

AD'nin kalıtsal yönünün olduğu ve defektif gen lokusunun 21. kromozomda lokalize olduğu artık bilinmektedir. DS'li olgularda diğer bireylere göre demans 10-15 yıl önce başlar ve daha hızlı seyredir. Ayrıca AD'de gözlenen amiloid birikimi, senil plaklar ve nörofibril gibi serebral değişikliklerin DS'li bireylerde 20 yaşından sonra oluşmaya başladığı gösterilmiştir (19). Evenhuis (53) demansı olan ve olmayan DS'li 10 olguya yaptığı otopside demansı olmayan vakaların beyinlerinde de AD için tipik olan nöronal kayıp, senil plaklar ve nörofibriller yumaklara rastlamıştır. Demans gelişmeden de beyinde bir takım değişikliklerin olması patolojinin daha çocukluk yaşlarında başladığını göstermektedir. Ancak tüm bunların fizyopatolojisi henüz aydınlatılamamıştır.

AD gelişen bireylerdeki serebral bilateral temporoparietal perfüzyon defektleri birçok çalışmada gösterilmiştir (9,10). Puri ve arkadaşları (86) erken demans gelişen DS'li hastada bilgisayarlı tomografi ile hiçbir serebral bulgu saptanmazken SPECT ile bilateral frontotemporal bölgelerde perfüzyon defekti saptamışlardır. Bu durum AD tanısında serebral SPECT'in diğer görüntüleme tekniklerine göre üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Miller ve arkadaşları (87) serebral anormal perfüzyonu olan bireylerde Alzheimer hastalığı ihtimalini; bilateral temporoparietal defektlerde %82, bilateral temporoparietal defekte ilave defekti olanlarda %77, unilateral temporoparietal defektlerde %57 ve frontal defektlerde %43 olarak göstermişlerdir. AD için asıl beklenen tutulum bölgeleri bilateral frontoparietotemporal bölgeler olsa da, daha düşük oranlarda unilateral veya farklı bölge tutulumlarının mümkün olabileceği görülmektedir.

Serebral hipoperfüzyon saptadığımız olgularımızda perfüzyon bozukluğu yaratabilecek etkenleri incelediğimizde; 5 (%45.5) olguda epilepsi varlığı, 1 (%9.1) olguda otoimmün tiroidit saptadık. Epilepsili hastalarda, serebral SPECT ile gösterilebilen perfüzyon bozuklukları olabileceği bilinmektedir (13). Sarıkaya ve arkadaşları (88) 1999 yılında fokal epilepsili çocuklarda yaptıkları çalışmada serebral SPECT ile %76 ipsilateral hipoperfüzyon, %24 unilateral fokus ile birlikte kontralateral hipoperfüzyon saptamışlardır. Otoimmün tiroiditli olgularda da serebral hipoperfüzyon birçok çalışmada bildirilmiştir (82,83,84). Serebral hipoperfüzyon saptadığımız 11 olgumuzun 6'sında (%54.6) altta yatan bu hastalıkların etkili olduğu düşünülse de diğer 5 olguda hipoperfüzyona sebep olabilecek etken gösterilememiştir.

Çalışmamızda serebral hipoperfüzyonu olan ve olmayan olgular arasında IQ düzeyleri açısından farklılık bulunmadı. Grupların motor gelişim düzeyleri karşılaştırıldığında; serebral hipoperfüzyonu olan olguların kişisel sosyal alanda ve ince motor beceride anlamlı olarak geri oldukları bulundu. Kişisel sosyal alandaki bu başarısızlık kişilik gelişimi ile ilgili bölge olan frontal bölgenin hipoperfüzyonuna bağlanabilse de olgu sayısının az olması ve literatürde benzer çalışmaya rastlanmaması nedeniyle spekülatiftir.

AD'ın DS'li bireylerde erken yaşlarda ve progresif seyrettiği, hastaların kötü olan yaşam kalitesini daha da bozduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, DS'li, klinik olarak demansı olmayan, küçük yaş gruplarının serebral görüntülemeleri henüz yeterince incelenmemiştir. Mevcut çalışmalar az sayıda olgu ile yapılmış bireysel çalışmalardır. Çocukluk yaş grubunda yapılan sınırlı sayıda bu çalışmalara göre; küçük yaşlardaki DS'li olgularda da serebral hipoperfüzyon mevcuttur ve sebebi henüz bilinmemektedir. Bu konuda ileri çalışmaların desteği ile birlikte hipoperfüzyon saptanan olguların AD gelişimi açısından daha yakın takibinin uygun olacağı kanısındayız.

SONUÇLAR

DS'li çocuklarda serebral perfüzyonun SPECT ile değerlendirilmesi, perfüzyon bozukluğunun tiroid hastalıkları, KKH, mental/motor durum ve epilepsi ile ilişkisinin araştırılması konusunda şu sonuçlara varılmıştır:

1. Çalışmaya alınan 30 DS'li olgunun 12'si (%40) kız, 18'i (%60) erkek, ortalama yaş 6.5 ± 3.6 [$5.5(1.0-15.0)$] yıl idi.

2. DS'li olguların anne yaşı ortalaması 28.7 ± 5.6 [$28.5 (18.0-40.0)$] yıl , baba yaşı ortalaması 32.2 ± 5.6 [$32.5 (24.0-49.0)$] yıl olarak bulundu.

3. DS'li olgular konjenital hastalık açısından değerlendirildiğinde; 12 (%40) olguda KKH, 1 (%3.3) olguda esofagus atrezisi, 1 (%3.3) olguda ise anal atrezi mevcut idi.

4. Olguların tiroid hastalığı dağılımları; 2 (%6.6) olgu konjenital hipotiroidi, 2 (%6.6) olgu edinsel hipotiroidi, 1 (%3.3) olgu otoimmün tiroidit ve 2 (%6.6) olgu izole TSH yüksekliği şeklindeydi.

5. Olgulardan 5'inde (%16.7) epilepsi öyküsü mevcuttu.

6. Serebral SPECT çekilen 30 olgudan 11'inde (%36.7) perfüzyon defekti belirlendi. Perfüzyon defekti 9 (%81.8) olguda tek taraflı idi.

7. Serebral hipoperfüzyonu olan (Grup I) ve perfüzyon bozukluğu olmayan (Grup II) olgular, cinsiyet dağılımı açısından benzerdi. Grup I'in yaş ortalaması Grup II'ye göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak fark bulunamadı.

8. Serebral hipoperfüzyonu olan (Grup I) ve perfüzyon bozukluğu olmayan (Grup II) olguların ağırlık, boy ve baş çevreleri benzer bulundu.

9. Grup I ve grup II arasında konjenital kalp hastalığı açısından fark saptanmadı.

10. Serebral hipoperfüzyonu olan Grup I'de, serebral perfüzyonu normal saptanan Grup II'ye göre epilepsi öyküsü belirgin olarak fazlaydı ($p<0.001$).

11. Grup I ve Grup II'nin tiroid hormonları (T_3 , T_4 , TSH) ve tiroid otoantikor (ATPA, ATGA) düzeyleri benzer bulundu.

12. Grup I ve Grup II, IQ puanları açısından benzerdi.

13. DGTT'nin Kaba Motor (KM) ve DİL alanlarında serebral hipoperfüzyonu olan Grup I olgular, perfüzyonu normal saptanan Grup II olgulara göre daha başarısızdı ancak istatistiksel olarak fark bulunamadı. İnce Motor (İM) ve Kişisel Sosyal (KS) alanlarda ise hipoperfüzyonu olan Grup I, perfüzyonu normal olan Grup II'ye göre belirgin olarak başarısız bulundu ($p<0.05$).



ÖZET

DS kromozom hastalıkları içerisinde en sık görülen sendromdur. Son yıllarda ileri medikal tedaviler ve sosyal destek ile DS'li hastaların daha uzun süre yaşamaları mümkün olabilmektedir. Buna bağlı olarak DS'li olgular sık enfeksiyon, tiroid hastalığı, lösemi ve Alzheimer tipi demans ile daha sık olarak karşımıza gelmektedirler. Amacımız, DS'li çocuklarda SPECT ile serebral perfüzyonu incelemek, ayrıca perfüzyon bozukluğunun hipotiroidi, KKH, epilepsi ve mental/motor gelişim düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışma bir yaşından büyük 30 DS'li olgu üzerinde gerçekleştirildi. Tüm olguların yaş, cinsiyet, anne yaşı, baba yaşı, epilepsi ve konjenital anomali varlığı, tartı, boy, baş çevresi ölçümleri ve persentilleri, mental ve motor gelişim durumları kaydedildi. Tüm olgulardan s-T₃, s-T₄, TSH, ATPA ve ATGA düzeylerini belirlemek üzere serum örnekleri alındı. Olguların serebral perfüzyonlarını değerlendirebilmek için serebral SPECT çekildi.

Serebral SPECT sonuçlarına göre 11 (%36.7) olguda hipoperfüzyon saptandı. Perfüzyon defekti 9 (%81.8) olguda tek taraflı idi. Serebral hipoperfüzyonu olan (Grup I) ve perfüzyonu normal bulunan (Grup II) olgular karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, konjenital anomali, IQ düzeyi, s-T₃, s-T₄, TSH ve tiroid otoantikörleri açısından farklılık bulunmazken, epilepsi Grup I'de belirgin olarak fazlaydı. Olguların gelişim düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup I Kişisel sosyal uyum ve İnce motor beceri alanlarında Grup II'ye göre belirgin olarak geri bulundu. Serebral hipoperfüzyonu olan olgulardan 5'inde (%45.5) epilepsi, 1'inde (%9.1) otoimmün

tiroidit saptandı. Perfüzyonu bozuk olan diğer 5 (%45.5) olgunun hipoperfüzyonunu açıklayabilecek patolojileri yoktu.

Sonuç olarak; DS'li bazı çocuklarda serebral SPECT ile hipoperfüzyon görülmektedir. Perfüzyon defekti çocukların %45.5'inde epilepsi ile ilişkili görülmekte olup, diğer olgulardaki hipoperfüzyonun nedeni ve sonuçlarına ilişkin daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



SUMMARY

EVALUATION OF THE CEREBRAL PERFUSION OF CHILDREN WITH DOWN SYNDROME WITH SPECT AND THE RELATION BETWEEN PERFUSION DEFECTS AND ASSOCIATED FACTORS

Down Syndrome (DS) is the most commonly encountered chromosomal disease. In recent years, it has been possible for patients with DS live longer with advanced medical treatment and social support. Therefore, it has been more likely to come across with such patients who experience problems like infections, thyroid diseases, leuchemia and Alzheimer disease. In this study, we aimed to investigate brain perfusion with SPECT and the relation between perfusion deficit hypothyroidism, congenital heart disease, epilepsy and level of mental/motor development.

This study was performed with 30 patients with DS older than one year. For all cases, data relating to age, sex, the age of mother, the age of father, the existance of epilepsy or congenital anomalies, weight, height, head circumference, percentiles and levels of mental/motor development were recorded. Serum samples of all patients were taken in order to determine the levels of free-T₃ (f-T₃), free-T₄ (f-T₄), Thyroid Stimulating Hormone (TSH), Antithyroid Peroxidase Antibody (ATPA) and Antithyroglobulin Antibody (ATGA). Cerebral SPECT was performed for all cases to evaluate patients brain perfusions.

Hypoperfusion was detected in 11 cases (36.7%) by evaluating cerebral SPECT results. Perfusion defect was unilateral in 9 cases (81.8%). The cases with cerebral hypoperfusion (Group I) and the ones with normal cerebral perfusion (Group II) were compared. There was no difference in terms of age, sex, weight, height,

head circumference, congenital anomaly incidence, IQ levels, f-T₃, f-T₄, TSH and thyroid otoantibody levels, while the epilepsy incidence was significantly higher in Group I. We compared the development levels and found that Group I was significantly retarded in personal social and fine motor skills. 5 of the cases with cerebral hypoperfusion (45.5%) had epilepsy and one of them (9.1%) had otoimmune thyroiditis. The remaining 5 cases had no pathology which would allow us to explain the perfusion defect.

In conclusion, hypoperfusion is detected with cerebral SPECT in some cases of DS. Perfusion defect seems to be related to epilepsy in 45.5% of these children. Further research is needed to find out the causes and results of hypoperfusion in the other cases.



KAYNAKLAR

- 1- Hayes A, Batshaw ML: Down syndrome. *Pediatric Clinics of North America* 1993;40 (3): 523-534
- 2- Yüksel Apak M: Genetik bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric 1'de*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1993: 133-174
- 3- Abramowicz MJ, Reynolds T, Zimmerman V, Zimmerman R: Screening for chromosome and genetic abnormalities. In: Kurjak CA (Ed.). *Textbook of Perinatal Medicine*. Newyork: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1998: 610-637
- 4- Balcı S: Otozomal kromozom hastalıkları. *Katkı Pediatric Dergisi* 1997;18 (5): 581-603
- 5- Hall JG: Chromosomal clinical abnormalities. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jonson (Eds.). *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 16 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.,2000: 325-333
- 6- Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G: Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79: 242-245
- 7- Sare Z, Ruvalcaba RHA, Kelley V: Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clinical Genetics* 1978;14: 154-158
- 8- Sharav T, Collins RM, Baab PJ: Growth studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin. *AJDC* 1988;142: 1302-1306
- 9- Perani D, Di Piero V, Vallar G, Cappa S, Messa C, Bottini G, et al: Technetium-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral perfusion in early Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1988; 29(9): 1507-1514

- 10-Johnson KA, Holman BL, Mueller SP, Rozen TJ, English R, Nagel JS, et al: Single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease. Arch Neurol 1988;45(4): 392-396
- 11-Kao CH, Wang PY, Wang SJ, Chou KT, Hsu Cy, Lin WY et al: Regional cerebral blood flow of Alzheimer's disease-like pattern in young patients with Down's syndrome detected by ⁹⁹Tc^m-HMPAO brain SPECT. Nuclear Medicine Communications 1993;14: 47-51
- 12-Gökçora N, Atasever T, Karabacak Nİ, Vural G, Gücüyener K: Tc-99m HMPAO brain perfusion imaging in young Down's syndrome patients. Brain&Development 1999;21: 107-112
- 13-Görpe A, Ünal S: Santral sinir sistemi. Görpe A, Cantez S (Editörler). Pratik Nükleer Tıp'ta. İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, 1992: 173-194
- 14-Başaran N: Tıbbi Genetik Ders Kitabı. 7. Baskı. Bursa: Güneş& Nobel Tıp Kitapevi, 1999: 250-256
- 15-Garver KL, Marchese SG, Steele MW, Ketterer DM: Recurrence risk in 21q/21q translocation Down syndrome. J Pediatr 1982; 100: 243-245
- 16-Thompson MW, Mcinnes RR, Willard HF: Clinical Cytogenetics: General Principles and autosomal Abnormalities. In: Thompson MW, Mcinnes RR, Willard HF (Eds.). Genetics in Medicine. 5 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1991: 201-230
- 17-Yamakawa K, Huot YK, Haendelt MA, Hubert R, Chen XN, Lyons GE, et al: DSCAM: a novel member of the immunoglobulin superfamily maps in a Down syndrome region and is involved in the development of the nervous system. Hum Mol Genet 1998; 7(2): 227-237
- 18-Sustrova M, Sarikova V: Down's syndrome effect of increased gene expression in chromosome 21 on the function of the immune and nervous system. Bratisl Lek Listy 1997; 98 (4): 221-228
- 19-Adams RD, Victor M: Degenerative diseases of the nervous system. In: Adams RD, Victor M (Eds.). Principles of Neurology. 5 th ed. New York: Mc Grav Hill Co., 1993: 957-1009
- 20-Benaccerraf BR, Barss VA, Laboda LA: A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. Am Obstet Gynecol 1985;151: 1078-1079

- 21-Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH: Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5: 15-19
- 22-Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE: An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148: 886-894
- 23-Bogart NH, Pandian MR, Jones OW: Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7: 623-630
- 24-Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ: Low serum trimeric maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95: 330-333
- 25-Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW: Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988;297: 883-887
- 26-Wenstrom KD, Owen J, Chu DC, Boots L: Elevated second-trimester dimeric inhibin A levels identify Down syndrome pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5): 992-996
- 27-Chu DC, Hsu C, Wenstrom KD, Boots LR: Insulin-like growth factor binding protein-3 in the detection of fetal Down syndrome pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998; 91(2): 192-195
- 28-Lambert –Messerlian GM, Canick JA, Melegos DN, Diamondis EP: Increased concentrations of prostate specific antigen in maternal serum from pregnancies affected by fetal Down syndrome. *Clin Chem* 1998; 44(2): 205-208
- 29-Cenani A: Genetik Hastalıklar. Onat T (Editör). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 1'de. İstanbul: Eksen yayınları, 1996:196-225
- 30-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: 102-110
- 31-Palmer CGS, Cronk C, Pueschel SM, Wisniewski KE, Laxova R, Crocker AC, et al: Head circumference of children with Down syndrome (0-36 months). *Am J Med Genet* 1992; 42: 61-67
- 32-Down Syndrome Health Care Guidelines (1999 Revision) Record Sheet. *Down Syndrome Quarterly* 1999;4(3), [http:// www.ds. health.com/recordsheet 1 and 2.](http://www.ds.health.com/recordsheet1and2)

- 33-Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001;107 (2): 442-449
- 34-Türkyılmaz C, Koç E, Atalay Y: Down sendromlu yirmiüç olgunun değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 1997; 6: 93-97
- 35-Sarioğlu A, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A: Hirschprung hastalığı ve Down sendromu birlikteliği mortalite riskini arttırmaktadır. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 487-491
- 36-Suyugül Z, Cenani A, Suyugül N: Down sendromunda göz bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1992;35: 101-108
- 37-Dahle AJ, McCollister FP: Hearing and otologic disorders in children with Down syndrome. *Am J Ment Deficiency* 1986; 90: 636-642
- 38-Roizen NJ, Wolters C, Nicol T, Blondis TA: Hearing loss in children with Down syndrome. *J Pediatr* 1993; 123(1): 9-12
- 39-Roy M, Baxter M, Roy A: Atlantoaxial instability in Down syndrome- guidelines for screening and detection. *J R Soc Med* 1990; 83: 433-436
- 40-Pueschel SM: Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability? *Arch. Pediatr. Adolesc Med.*1998; 152:123-125
- 41-Robinson LL, Nesbit ME, Sather HN, Level C, Shahidi N, Kennedy A, et al: Down syndrome and acute leukemia in children. *J Pediatr* 1984;105: 235-241
- 42-Fong CT, Brodeur GM: Down's Syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1987; 28: 55-76
- 43-Özkınay F: Down sendromlu çocuğun izlemi ve Down sendromunda yenilikler. IV. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi; 3-6 Mayıs 2000; İzmir
- 44-Towbin JA, Greenberg F: Genetic syndromes and clinical molecular genetics.In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (Eds.). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2 nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins , 1998: 2627-2699
- 45-Ünal N, Erçal DM, Meşe T, Hüdaoğlu S, Yunus Ş, Aydın A, ve ark: Doksaniki Down sendromlu olgunun doğumsal kalp hastalığı yönünden değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1998;12 (1-2): 31-36
- 46-Aynacı FM, Orhan F, Celep F, Karagüzel A: Frequency of cardiovascular and gastrointestinal malformations, leukemia and hypothyroidism in children with Down syndrome in Trabzon, Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1998;40: 103-109

- 47-Lott IT. The Neurology of Down Syndrome. In: Epstein CJ (Ed.). Neurobiology of Down Syndrome. New York: Raven Press, 1986:54-69
- 48-Melyn MA, White DT: Mental and developmental milestones of noninstitutionalized Down's syndrome children. Pediatrics 1973;52(4): 542-545
- 49-Hartley XY: A summary of recent research into the development of children with Down's syndrome. J Ment Defic Res 1986;30: 1-14
- 50-Myers BA, Pueshel SM: Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. J Nerv Ment Dis 1991; 179: 609-613
- 51-Lund J. Munk-Jorgensen P: Psychiatric aspects of Down syndrome. Acta Psychiatr Scand 1988;78: 369-374
- 52-Wisniewski KE: Down Syndrome children often have brain with maturation delay retardation of growth and cortical dysgenesis. Am J Med Genet (supp)1990;7: 274-281
- 53-Evenhuis HM: The natural history of dementia in Down syndrome. Arch Neurol 1990;47: 263-267
- 54-Casanova MF, Walker LC, Whitehouse PJ, Price DL: Abnormalities of the nucleus basalis in Down's syndrome. Ann Neurol 1985;18:310-313
- 55-Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore HE, Wisniewski KE: Seizures in children Down syndrome: etiology, characteristics and outcome. Dev Med Child Neurol 1991;33: 191-200
- 56-Pearson E, Lenn NH, Cail WS: Moyamoya and other causes of stroke in patients with Down Syndrome. Pediatr Neurol 1985;1:174-179
- 57-Ferrante A, Beard LJ, Thong YH, Vuddhakul V, Kelly B, Goh D et al: Immunodeficiency in Down's syndrome. Immunotherapy with intravenous immunoglobulins 1991; 401-423
- 58-Tüysüz B, Söylemez Y, Erginel A, Akçakaya N, Cenani A: Down sendromlu Türk çocuklarında IgG alt grup düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1994; 37: 411-418
- 59-Guyton AC, Hall JE. The thyroid metabolic hormones. In: Guyton AC, Hall JE (Eds). Textbook of Medical Physiology. 9 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996:945-956
- 60-Delange F, Fisher DA: The thyroid gland. In: Brook CGD (Ed.). Clinical Pediatric Endocrinology. 3 th ed. London: Blackwell Science Ltd., 1995: 397-433

- 61-Fisher DA: The thyroid. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (Eds.). Rudolph's Pediatrics. 20 th ed. London: Prentice Hall International Ltd., 1996: 1750-1761
- 62-Berne RM, Levy MN: The thyroid gland. In: Berne RM, Levy MN (Eds.). Principles of Physiology. London: Wolfe Publishing Ltd., 1990: 546-557
- 63-West JB: The thyroid gland. In: West JB (Ed.). Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice. 12 th ed. Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1990: 811-824
- 64-Neyzi O, Günöz H: Tiroid. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri 2'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1990: 1277-1288
- 65-Foley TP, Morishima A: Thyroid Disorders. In: Fanaroff AA, Martin RJ (Eds.). Neonatal- Perinatal Medicine. 6 th ed. St Louis: Mosby Year Book Inc, 1997: 1476-1500
- 66-Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. New Engl J Med 1994; 331: 1072-1078
- 67-Oppenheimer JH, Schwartz HL: Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. Endocrine Rev 1997; 18: 462-475
- 68-Farsetti A, Mitsuhashi T, Desvergne B, Robbins J, Nikodem VM: Molecular basis of thyroid hormone regulation of myelin basic protein gene expression in rodent brain. J Biol Chem 1991; 266: 23226-23232
- 69-Hehrmann R (Çeviri: İ. Keskinaslan): Tiroid Bezi Hastalıkları Nedenleri, Tanı, Korunma ve Tedavi. 3. Baskı. İstanbul: Yüce yayım/dağıtım AŞ, 1999: 22-27
- 70-Di George A, Parks JS: The Endocrine System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 15 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:1587-1605
- 71-Noble SE, Leyland K, Findlay CA, Clark CE, Redfern J, Mackenzie JM et al: School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. Arch Dis Child 2000; 82:27-31
- 72-Pueschel SM, Pezzullo JC: Thyroid dysfunction in Down syndrome. AJDC 1985; 139: 636-638
- 73-Pala Ö, Çoban N, Ünal B, Öztürk H, Gülten L, Aydın N: Klinik olarak Down sendromu düşünülen olgularda ötiroid hasta sendromu. Haseki Tıp Bülteni 1992; 30(2): 143-147

- 74-Hatemi S, Ercan O: Endokrin Sistem ve Hastalıkları. Onat T (Ed.). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 1'de. İstanbul: Eksen yayınları, 1996: 798-859
- 75-Cutler AT, Obeiter RB, Brink SJ: Thyroid function in young children with Down syndrome. AJDC 1986;140: 479-483
- 76-Kennedy RL, Jones TH, Cuckle HS: Down's syndrome and the thyroid. Clinical Endocrinology 1992;37:471-476
- 77-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: 545-549
- 78-Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors, Annerén G: The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. Acta Paediatr 1997; 86:1065-1067
- 79-Moore KL: The Brain. Moore KL (Ed.). Anatomy. 3 th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1992: 692-702
- 80-Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Aburano T, Tsuji S, Hashimoto T: Reversible cerebral hypoperfusion observed with Tc-99m HMPAO SPECT in reversible dementia caused by hypothyroidism. Clin Nucl Med 1999; 24(9):666-668
- 81-Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. New Engl J Med 1989;321;13-16
- 82-Forchetti CM, Katsamakakis G, Garron DC: Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: Global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. Neurology 1997; 49:623-626
- 83-Brain L, Jellinek EH, Ball K: Hashimoto's disease and encephalopathy. Lancet 1966;3(2):512-514
- 84-Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartledge NEF: Hashimoto's encephalopathy: A steroid responsive disorder associated with high antithyroid antibody titers-report of 5 cases. Neurology 1991; 41(2):228-233
- 85-Labudova O, Cairns N, Koeck T, Kitzmueller E, Rink H, et al:Thyroid Stimulating Hormone-receptor overexpression in brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease. Life Sciences 1999; 64(12):1037-1044
- 86-Puri BK, Zhang Z: SPECT in Adult mosaic Down's syndrome with earl dementia. Clinical Nuclear Medicine 1994;19 (11): 989-991

- 87-Miller BL, Mena I, Daly J: Temporal-parietal perfusion with single-photon emission computerized tomography in conditions other than Alzheimer's disease. *Dementia* 1990;1: 41-45
- 88-Sarıkaya A, Kaya M, Karasalihoğlu S, Alemdar A, Altun G, Berkarda Ş: Comparison between semiquantitative interictal Tc-99m HMPAO SPECT and clinical parameters in children with partial seizures. *Brain&Development* 1999;21: 179-183

