

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DOWN SENDROM'LU 220 OLGUNUN KLİNİK VE
SİTOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. LEVENTAKKUŞ

SAMSUN-2011

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DOWN SENDROM'LU 220 OLGUNUN KLİNİK VE
SİTOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. LEVENT AKKUŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR.GÖNÜL OĞUR

SAMSUN-2011

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana katkıda bulunan değerli hocalarıma, tezimin planlanma ve yazım aőamalarında bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Gönül OğUR' a, tez çalıőmam boyunca bana destek olan Pediatri Genetik Bilim Dalı ve Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalında görev yapan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalıőmam boyunca yanımda olan eőime, desteklerini sürekli yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeőlerime teşekkür ederim.

ÖZET

DOWN SENDROM'LU 220 OLGUNUN KLİNİK VE SİTOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Levent AKKUŞ, Tıpta Uzmanlık Tezi

Pediyatrik Genetik Bilim Dalınca izlenen Down Sendrom'lu olgularımızın klinik ve sitogenetik özelliklerinin değerlendirilmesi ve elde edilecek veriler temelinde bu hasta grubunun tanı, tedavi ve takibinin optimize edilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2005-Nisan 2011 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Bilim Dalı polikliniğinde Down Sendromu tanısıyla takip edilen 220 olgunun hastane kayıtları ve dosya verileri, retrospektif olarak incelendi. Sendrom ile ilişkili dismorfik özellikler ve sistem anomalileri [konjenital kalp anomalileri (KKA), gastrointestinal sistem hastalıkları, tiroid fonksiyonları, renal anomaliler, ekstremitte anomalileri, merkezi sinir sistemi anomalileri] değerlendirildi.

Olguların 98'i kız (%45,5), 122'si erkek (%55,5), yaş ortalamaları 1,18 ay (1 gün-16,8 yıl) idi. Olgulardan %69,5'inin anne gebelik yaşı 35'ten küçük, %30,5'inin anne gebelik yaşı 35 yıl ve üzerinde idi. Ortalama anne gebelik yaşının $30,54 \pm 0,5$ yıl olduğu, akraba evliliği oranının %11,8 olduğu, annelerin %31,8'inin 4 ve daha fazla gebeliği olduğu tespit edildi.

Olguların %47,3'ünün ilk yaşamın ilk bir ayı içerisinde kliniğimize başvurduğu ve sitogenetik analizi yapıldığı, hastaların %93,6'sında regüler tip DS, %4,1'inde translokasyon tipi DS, %2,3'ünde mozaizm saptandığı, translokasyon tipi DS'ü vakaların %25'inin ailesel orjini olduğu belirlendi.

KKA'si sıklığının %69,1 olduğu, en sık ASD görüldüğü, en sık birlikteliğin ASD+VSD olduğu, kardiyak patoloji saptanan hastaların %17,7'sine kardiyak cerrahi işlem uygulandığı, anne yaşı ile kardiyak patoloji arasında ilişki olmadığı, kardiyak patoloji ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğu, riski yaklaşık 4,2 kat artırdığı belirlendi.

Hastaların %13,1'inde hipotiroidi saptandığı belirlendi.

Gastrointestinal sistem anomali sıklığı %18 olarak saptandı ve en sık görülen anomali olarak gastrointestinal sistem boyunca obstrüksiyona neden olan atrezi/web/darlık'ların görüldüğü belirlendi.

Hastaların %41,7'sinde işitme tarama testlerinde, %21,7'sinin göz muayenelerinde patoloji tespit edildiği belirlendi.

Hastaların geçirdikleri cerrahi işlemlerde ilk sırayı kardiyak cerrahi işlemlerin aldığı ikinci sıklıkta ise gastrointestinal sistem ilişkili cerrahi işlemlerin olduğu belirlendi.

Hastaların dismorfik özellikleri değerlendirildiğinde epikantal kıvrım, çekik göz, "upslanting" palpebral fissür, burun kökü basıklığı, antevert burun, düz oksiput, brakisefali, açık ağız, dilde protrüzyon, simian çizgisi ve sandal gap bulgularının hastaların çoğunda bulunduğu belirlendi.

Down Sendrom'lu olguların yenidoğan döneminden itibaren sistemik anomaliler açısından multidisipliner olarak takip edilmesi gereği ve destek tedavileri ile mortalite ve morbiditenin olumlu yönde etkileneceği vurgulandı.

Anahtar kelimeler: Down Sendromu, Sistem Anomalileri, Sitogenetik.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL AND CYTOGENETIC CHARACTERISTICS OF 220 DOWN SYNDROME CASES

Dr. Levent AKKUŞ, Thesis

This study aimed to evaluate of clinical and cytogenetic charecteristics of Down Syndrome (DS) patients followed in the Department of Pediatric Genetics of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty and on the basis of this data aimed to set up the criteria for the diagnosis, treatment and follow up of this patient group.

Clinical and hospital records of 220 Down Syndrome patients were reviewed retrospectively; they were patients diagnosed and followed between January 2005 and April 2011.

Dysmorphic features associated with syndrome and anomalies of systems [Congenital heart abnormalities, gastrointestinal diseases, thyroid functions, renal anomalies, limb abnormalities, central nervous abnormalities] evaluated.

Ninety-nine (45,5%) of the patients were female, 122 (5,5%) patients were male, mean age of cases 1,18 months (1 day-16,8 year). Maternal age was under 35 years in 69,5% of cases and over 35 years in 30,5% of cases. We found the average maternal age of pregnancy was 30.54 ± 0.5 years, the rate of consanguineous marriages was 11.8%, 31,8% of mothers had 4 or more pregnancies.

One hundred-four (47,3%) cases referred to our clinic within first month of the life and cytogenetic analysis was performed. 93,6% regular type DS, 4,1% translocation type DS, 2,3% mosaic type DS were detected in cytogenetic analysis and familial origin determined in 25% of translocation type DS patients.

Congenital heart abnormality frequency was 69,1%, most commonly abnormality was atrial septal defect (ASD) .Cardiac surgical procedures applied 17,7% of patients with cardiac pathology. A signficiant association between cardiac pathology and mortality was detected, the identified risk increase approximately 4,2 fold in this patients.

Hypothroidism was detected in 13,1% of cases.

The frequency of gastrointestinal tract abnormalities was 18% and the most common abnormality was gastrointestinal tract obstructions caused by atresia / web / stenosis.

Pathological result detected 41,7% in hearing screening tests and 21,7% in eye examinations

Cardiac surgical procedures were most common, gastrointestinal tract surgical procedures were the second common procedure detected in patients.

Epikantal fold, slant eye, upslanting palpebral fissures, flattened nasal bridge, antevert nose, flat occiput, brachycephaly, open mouth, tongue protrusion, the findings of simian line and sandal gap were the most common dysmorphic features detected in the patients.

In this study we underlined that multidisciplinary approach in follow up for systemic anomalies and administrating supportive threapies from newborn period have a positive effect on morbidity and mortality in children with DS.

Key Words: Down Syndrome, System Abnormalities, Cytogenetics

KISALTMALAR

AAİ	:Atlanto-aksiyel instabilite
AFP	:Alfa-feto protein
ALL	:Akut lenfositik lösemi
AML	:Akut myelositik lösemi
ARSA	:Aberan sağ subklavyen arter
ASD	:Atriyal septal defekt
AVSD	:Atriyovenriküler septal defekt
CVS	:Koryon villus örneklemesi
DS	:Down Sendromu
E3	:Östriol
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
EMA	:Endomisiyal antikor
FSH	:Folikül stimülan hormon
GHRH	:Growth hormon releasin hormon
HLA	:İnsan lökosit antijen
KKA	:Konjenital kalp anomalisi
LH	:Luteinizan hormon
NT	:Nuchal translucency
PAP-A	:Pregnancy associated plasma protein A
PDA	:Patent duktus arteriyozus
RSV	:Respiratur sinsityal virüs
ST4	:Serbest tiroksin
TMD	:Transient myeloproliferatif hastalık
TSH	:Tiroid stimülan hormon
VSD	:Ventriküler septal defekt
B-HCG	:İnsan koryonik gonadotropin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	VI
İÇİNDEKİLER	VII
ŞEKİLLER	VIII
TABLolar	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	5
TARİHÇE	5
PREVALANS VE RİSK FAKTÖRLERİ	5
GENETİK	8
PRENATAL TANI	12
TEKRARLAMA RİSKİ	19
KLİNİK ÖZELLİKLER	19
Fenotip	19
Konjenital kalp anomalileri	21
Pulmoner problemler	26
Gastrointestinal anomaliler	27
Endokrinolojik problemler	29
Göz bulguları	31
İşitme problemleri	32
İskelet sistemi bulguları	33
İmmünolojik problemler	35
Hematolojik problemler	35
Büyüme gelişme	37
Nörolojik ve mental durum	37
Cinsel gelişme	39
Sık görülen ve önlenebilir hastalıklar	40

PROGNOZ ve ÖLÜM SEBEBİ	41
TAKİP ve TARAMA	41
GEREÇ VE YÖNTEM	45
BULGULAR	47
Yaş, cinsiyet, anne yaşı, doğum bilgileri	47
Kardiyak bulgular	51
Endokrinolojik bulgular	58
Göz ve işitme bulguları	60
Beyin MR görüntüleme bulguları	61
Batın USG görüntüleme bulguları	61
Gastrointestinal bulgular	62
Kardiyak sistem dışı cerrahi işlemler	62
Dismorfik bulgular	63
TARTIŞMA	65
SONUÇLAR	80
KAYNAKLAR	82

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa No.
Şekil 1	Regüler trizomi 21'de kromozomların görünümü	9
Şekil 2	Duodenal atrezide "double-bubble" görünümü	27

TABLO LİSTESİ

		Sayfa No.
Tablo 1	Fetüs ve canlı doğumlarda trizomi 21 görülme sıklığı ile anne yaşı arasındaki ilişki	6
Tablo 2	Kromozom hatasının orjini	7
Tablo 3	Hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken noktalar	42
Tablo 4	Down sendromun'lu çocuklarda tıbbi değerlendirme parametreleri ve zaman çizelgesi	44
Tablo 5	Başvuru yaşlarına göre hastaların dağılımı	47
Tablo 6	Sitogenetik analiz sonuçlarına göre hastaların dağılımı	47
Tablo 7	Tranlokasyon tipi vakaların sitogenetik analiz sonuçları ve ailesel orjini	48
Tablo 8	Olguların anne gebelik yaşları dağılımı	48
Tablo 9	Karyotip analizi sonuçlarına göre ebeveynlerin yaş ortalamaları	49
Tablo 10	Tranlokasyon tipi trizomi 21 anne yaş gruplarına göre dağılımı	49
Tablo 11	Akrabalık durumuna göre hastaların dağılımı	49
Tablo 12	Annelerin gebelik sayısına göre dağılım	50
Tablo 13	Gebelik sırasına göre dağılım	50
Tablo 14	Hastaların doğum zamanlarına göre dağılımı	50
Tablo 15	Doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi dağılımları	51
Tablo 16	EKO incelemesi yapılan olgularda KKA'si görülme oranı	51
Tablo 17	Olguların ilk ekokardiyografi değerlendirme yaş dağılımı	52
Tablo 18	Cinsiyete göre KKA'si dağılımı	52
Tablo 19	Anne yaşı ile konjenital kalp hastalığı arasındaki ilişki	52
Tablo 20	Olguların ekokardiyografi bulguları	53
Tablo 21	Tespit edilen KKA'lerinin birlikteliği	54
Tablo 22	Kardiyak kateterizasyon yapılan hastaların yaş dağılımı	54
Tablo 23	Kardiyak kateterizasyon bulguları	55
Tablo 24	Kardiyak patolojisi olan hastaların medikal tedavi durumları	55
Tablo 25	Hastalara yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı	56
Tablo 26	Kardiyak patoloji tespit edilen hastaların yaşam durumu	56
Tablo 27	Kaybedilen olgularda tespit edilen KKA'si tipleri ve birliktelikleri	57
Tablo 28	Tiroid fonksiyonlarının ilk değerlendirme yaşı dağılımı	58

Tablo 29	Tiroid disfonksiyonu saptanan olguların cinsiyete göre dağılımı	58
Tablo 30	Anne yaşı ile tiroid disfonksiyonu sıklığı arasındaki ilişki	59
Tablo 31	TSH düzeylerinin yaş gruplarına dağılımı	59
Tablo 32	Hastaların BMI dağılımları	60
Tablo 33	Hastaların işitme tarama testi sonuçları	60
Tablo 34	Beyin MR incelemesindeki patolojik bulgular	61
Tablo 35	Batın USG incelemesinde tespit edilen patolojilerin dağılımı	61
Tablo 36	Gastrointestinal sistem anomalileri ve patolojileri	62
Tablo 37	Kardiyak dışı cerrahi işlemler	63
Tablo 38	Dismorfik bulgular	64
Tablo 39	Ülkemizde yapılan çalışmalarda ve dış kaynaklı çalışmalarda sitogenetik analiz sonuçları	66
Tablo 40	Gebelik sırasında göre dağılım	69
Tablo 41	Tespit edilen KKA'lerinin birlikteliği	72
Tablo 43	Dismorfik bulguların görülme sıklığının karşılaştırılması	79

GİRİŞ VE AMAÇ

Down sendromu bir kromozom anomalisidir ve orta derecede mental retardasyonun en sık genetik sebebidir. İnsidansı yaklaşık olarak 1:750 dir (10). Hastalarda 21. kromozomda fazlalık görülmektedir (47,XX,+21; 47,XY,+21). Down Sendrom'unun sıklığı, nedeni ve klinik farklılıklarını saptamak için yapılan geleneksel epidemiyolojik çalışmalar son yüzyılın ötesine uzanmaktadır. Çalışmalar sonunda DS'una sebep olan spesifik tipte kromozom hataları saptanmış; ileri anne yaşı ve rekombinasyon gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

1800'lü yılların ortalarında mental retardasyon, kısa boy, oblik göz çizgisi ve epikantal kıvrım gibi birtakım özellikler ile dikkati çeken bir hasta grubu üzerinde durulmuştur. Hastalık sendroma adını veren J. Langdon Down tarafından ilk kez Down Sendromu olarak tanımlanmıştır. Karyotip analizinin ilerlemesi ile 1959 yılında Down sendromuna kromozom 21'in fazladan bir kopyasının bulunmasının sebep olduğu anlaşılmıştır. Etkilenen bireylerin ~%95 inin kromozomların anormal ayrışması sonucu gelen fazladan bir kromozom 21 (Trizomi 21) taşıdıkları belirlenmiştir. Yaklaşık %5 hastada ise translokasyon tipi DS ve trizomi 21 için somatik mozaisizm görülmektedir.

Trizomi 21 riski diğer trizomilerde olduğu gibi anne yaşı ile artış göstermektedir (≥ 35 yaş).

Down Sendromunun prenatal tanısı mümkündür. Prenatal tanıda birinci aşamada tarama testleri kullanılmaktadır. Tarama testleri özgün bir hastalık açısından yüksek riski taşıyabilecek ve ileri tetkiklere yönlendirilecek kişileri, sağlıklı kişilerden ayırt etmeye yöneliktir ve tarama testlerinden elde edilen verilere göre risk değerlendirmesi yapılmaktadır. Tarama 1. ve 2. trimesterde yapılabilmektedir ve genellikle ultrason ve serum analizleri ile yapılmaktadır. Üçlü test maternal alfa-fetoprotein, serbest östriol ve insan koryonik gonadotropin düzeyleri ölçülerek yapılır. 4'lü testte bunlara İnhibin-A hormon düzeyi eklenmektedir. Ultrason incelemesinde ense kalınlığı, femur kemik boyu kalp anomalisi ve nazal kemik boyu değerlendirilmektedir. Spesifik tanı amniyosentez veya koryon villus örnekleme ile elde edilen dokudan yapılan fetal karyotip analizi ile

konulmaktadır. Bu yöntem invazif bir yöntemdir ve fetal kayıp riski taşımaktadır. Amerikan Obstetrik ve jinekoloji derneğinin rehberine göre 20. gebelik haftasından önce bütün kadınların anöploidi açısından taranması önerilmektedir. Anne yaşı ne olursa olsun invazif testlerin bir seçenek olarak düşünülmesini önermektedir (39).

DS'u birçok dismorfik bulgu ve psikomotor gelişim geriliği ile karakterizedir. DS'lu çocuklarda konjenital kalp hastalığı, böbrek anomalileri, gastrointestinal defektler, çölyak hastalığı ve hipotiroidizm görülme riski artmıştır.

DS'unun fenotipik özellikleri, eşlik eden organ ve sistem patolojileri, nöromotor ve psikososyal gelişimlerinin anlaşılması hastaların teşhisi, takibi ve eğitimlerinde önemli bir noktadır.

Fetal ve infant cerrahisindeki gelişmeler ve erken gelişim programları ile DS'lu çocuklar fiziksel ve zihinsel kapasitelerinin hepsini kullanabilecek düzeye gelebilmektedirler. Bu nedenle temel bakım hizmetlerini sağlayanların yan dal uzmanlıkları alanlarında da bilgili olmaları gerekmektedir. Temel bakım verenler normal çocuklara verilen bakımdan daha geniş bir rol üstlenmektedirler. DS'lu çocuklarda da diğer çocuklar gibi büyüme takibi yapılmalı, gelişimsel basamaklar izlenmeli, bağışıklama sağlanmalı ve akut hastalıklar açısından taramalar yapılmalıdır.

DS'lu hastalarda diğer hastalardan farklı olarak bakım veren kişiler hastanın savunucusu rolünü üstlenmelidir. Klinisyenler, hastalara ve ailelere destek ve yönlendirici olmalı, hastalar ve okul arasında, toplum hizmetlerini sağlayan kuruluşlar ile ve ilgili yandal uzmanları ile irtibatı sağlamalıdır. Mevcut tıbbi ekonomik değişiklikler birçok klinisyeni hastaları daha hızlı görmek zorunda bırakmaktadır, bu nedenle hastaların gelişimsel takipleri tam olarak yapılamamaktadır. Sağlık koruma rehberleri DS'lu bireylerin artan nüfus ile birlikte bakımlarının kalitesini ve etkinliğini artırmaya yardım etmektedir.

DS'lu hastaların fonksiyonel olarak en yüksek kapasiteye ulaşabilmeleri için klinisyenler sorunları önceden tahmin edebilmeli ve taramalarda daha radikal tavır göstermelidirler (9). Hastaların takipleri sırasında daha önceden geliştirilmiş ve

görülebilecek problemlerin sıklığına göre planlama yapılmış takip ve tarama programlarını izlemek, yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır (58, 64, 117).

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda 2005–2011 yılları arasında Down Sendromu tanısı ile takip edilen 220 olgu retrospektif olarak incelenmiş ve

1. Sitogenetik analiz sonuçları, tiplere ve cinsiyete göre dağılımı, anne yaşı ile ilişkisi, anne yaşının dağılımı,
2. İlk başvuru yaşları, doğum ağırlığı ve boyu, baş çevresi ölçümlerinin incelenmesi ve genel populasyon ile karşılaştırılması,
3. Down Sendrom'lu olgularda konjenital kalp anomalisi (KKA) sıklığının ve tiplerinin belirlenmesi. KKA görülme sıklığının anne yaşı ve cinsiyet ile ilişkisinin belirlenmesi. KKA'lerinin yaşam süresi üzerine olan etkisinin incelenmesi,
4. Ekokardiyografik değerlendirmenin yaş dağılımı ve Ekokaryografik incelemede tespit edilen patolojilerin cinsiyete, yaşlara göre dağılımının incelenmesi,
5. Kardiyak problemi olan hastaların aldığı tıbbi ve cerrahi tedavinin incelenmesi, cerrahi tedavi uygulanan hastalarda mevcut olan patolojilerin incelenmesi,
6. Hastaların ilk tiroid fonksiyon test yapılma yaşları ve patolojilerin cinsiyete, yaşa göre dağılımının incelenmesi, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesi,
7. Hastalarda görülen kardiyak sistem dışı anomaliler ve sıklığının incelenmesi, kardiyak sistem dışı cerrahilerin incelenmesi,

8. Takipleri sırasında yapılan işitme taramaları, göz muayene sonuçlarının incelenmesi,
9. Santral sinir sistemi görüntüleme bulgularının incelenmesi ve patoloji görülme oranı, görülen patolojilerin sıklığının incelenmesi,

ve bu temelde revize edilmiş bir hasta takip planının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Down sendrom'u (DS) 21. kromozom trizomisi nedeni ile ortaya çıkan klinik bulguların bütünüdür ve en sık görülen kromozal bozukluktur.

TARİHÇE

1800'lü yılların ortalarında birkaç klinisyen mental retardasyon, kısa boy, oblik göz çizgisi, epikantal kıvrımlar, burun kökünde basıklık gibi benzer yüz yapısı olan hasta grubu tanımlamıştır. 1959 yılında Lejeune, Gautier, ve Turpin 21. kromozomdaki trizomi ile Down sendromu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (1).

DS'na adını veren J. Langdon Down 1866 yılında bu hasta grubunun mental bozuklukları olan heterojen hasta grubundan ayrı olduğu ve bu hasta grubundaki bulguların ayrı bir klinik antite olduğu üzerine odaklanmış, böylece DS'u epidemiyolojisine önemli katkılarda bulunmuştur (1).

1959 yılında karyotip analizi ile fazladan 21. kromozomun varlığı tespit edilmiş ve DS'nun etyolojisi anlaşıldıktan sonra günümüzde DS'nun yaklaşık %95'nin mayotik ayrışmama sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yaklaşık %5 hastada ise translokasyon tipi DS'u ve trizomi 21 için somatik mosaisizm görüldüğü belirlenmiş böylece 1960'ların başında DS'nun karakteristikleri, sitogenetik nedenleri ve risk faktörleri tanımlanmıştır (1,2).

PREVALANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Down Sendromu (DS) yenidoğanda en sık görülen kromozomal bozukluktur. Avrupada kayıt altına alınmış tüm konjenital anomalilerin %8'ini DS oluşturmaktadır (3). Dünya genelinde ise prevalansı 10000 doğumda 10 olsa da bu tablo son yıllarda artış göstermektedir. DS prevalansı büyük ölçüde sosyo-kültürel değişkenlere bağlıdır. Kürtajın yasal olmadığı İrlanda, Birleşik Arap Emirlikleri gibi ülkelerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bunun aksine Fransa'da ve Belçika'da düşüktür bu da

muhtemelen DS'lu gebeliklerin terminasyonuna bağlıdır (4,5). İngilterede gebelikte tespit edilen DS prevalansında belirgin derecede artış görülmesine rağmen doğumda görülen DS prevalansında belirgin bir değişiklik görülmemektedir. Toplumda görülme sıklığı maternal yaş artışı ve DS de yaşam süresinin uzaması ile artmış olsa da prenatal tanı sonrası gebelik terminasyonu ve genel olarak azalan doğum hızı nedeni ile dengelenmiştir (5-8).

DS'unda risk faktörleri, ileri anne yaşı (35 yaş üzeri), daha önce DS'lu çocuk veya diğer kromozomal anomalisi olan çocuk sahibi olma, ebeveynlerdeki dengeli translokasyon ve ailede kromozomal hastalık bulunması olarak sıralanabilir. DS'u ile hormonlar, toksinler, ilaçlar, vitamin eksikleri veya virüsler arasında nedensel bir bağlantı olduğunu ileri süren hipotezler olsa da bunu gösteren bir kanıt yoktur (9).

Yaklaşık olarak 750 canlı doğumda bir (1/750) olarak görülen DS'nin doğumda ve erken gebelik dönemlerinde görülme sıklığı Tablo 1 de verilmiştir

Tablo 1: Fetüs ve canlı doğumlarda, Trizomi 21 görülme sıklığı ile anne yaşı arasındaki ilişki (10)

Anne Yaşı	Canlı doğumda sıklık	Fetüste Sıklık	
		16-18.Haftalar	9-11.Haftalar
15-19	1:1250		
20-24	1:1400		
25-29	1:1100		
30-34	1:900-1:500	1:400	
35	1:350	1:250	1:175
37	1:225	1:150	1:130
39	1:140	1:140	1:75
40	1:100	1:75	1:75
45>	1:25	1:20	1:10

Canfield ve ark. [2006] Amerika Birleşik Devletlerin (A.B.D) de geniş tabanlı DS'u prevalans çalışması yapmışlardır (...). Bu çalışmaya tüm canlı doğumlar, fetal ölümler, spontan ve indüklenmiş abortuslar da dâhil edilmiştir. Buna göre A.B.D.de anne yaşına göre düzeltilmiş DS'u görülme sıklığı her 10.000 canlı doğumda 13,65 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada anne yaşı ile birlikte ırklar arasında da farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Beyazlar, Latin Amerikalılar ve Afro-Amerikalılar karşılaştırıldığında beyazlara oranla prevalans oranı Afro-Amerikalılar da 0.77 (%95

CI:0.69 - 0.87) ve Latin-Amerikalılarda 1.12 (%95 CI:1.03 - 1.21) olarak tespit edilmiştir (11).

DS'lu bireylerin yaklaşık %95'nin mayotik ayrışmama sonucunda ortaya çıkan kromozomal patolojiye sahiptir. Tablo 2' de özetlenen çalışmada kromozomal ayrışmamamanın %90 oranında oosit kökenli olduğu görülmektedir (12,13).

Tablo 2: Kromozom hatasının orjini (13)

Orjin		ADSP**			NDSP***			ADSP+NDSP		
		N	%	Anne Yaşı	N	%	Anne Yaşı	N	%	Maternal age
Maternal	Toplam	255	88,5	30,5±7,0	729	93,2	33,6±6,8	984	92,0	32,8±7,0
	MI	201	79,8	30,6±6,8	529	74,7	33,4±6,6	730	76,0	32,6±6,8
	MII	51	20,2	30,3±7,8	179	25,3	34,2±7,3	230	24,0	33,3±7,6
Paternal	Toplam*	20	6,9	25,8±5,2	32	4,1	30,3±7,0	52	4,9	28,2±6,3
	MI	9	45,0	25,6±5,6	13	41,9	28,9±6,3	22	42,3	28,4±6,7
	MII	11	55,0	25,9±5,1	18	58,1	26,9±6,0	29	55,8	27,8±6,0
Mitotik		13	4,6	30,0±5,6	21	2,7	26,9±6,0	34	3,1	28,1±5,9
Toplam*		288		30,1±6,9	782		33,3±6,9	1070		32,4±7,0

* Toplam hasta sayılarındaki farklılık bazı vakalarda mayoz evresinin tanımlanmadığından kaynaklanmaktadır

** ADSP; Atlanta Down Syndrome Project

*** NDSP; National Down Syndrome Project

Konsepsiyon sırasında 21. kromozom ayrışmamasında en belirgin risk faktörü annenin yaşıdır ve yaşla birlikte konsepsiyon sırasında Trizomi 21 riski artış gösterir. İleri anne yaşı ilişkisi, spermatogenez sırasında oluşan "non-disjunction" hataları, postzigotik mitoz patolojiler ve translokasyon (kalıtsal veya de novo) sonucu oluşan DS'u vakalarında gözlenmemektedir.

Büyük olasılıkla ileri anne yaşından etkilenen çeşitli süreçler vardır. Yapılan çalışmalar sonucunda oogenez üzerine direkt etki eden faktörler ve yaşlanan bir kadında oositin bulunduğu çevrenin birlikte değerlendirmesi gerektiğini düşündürmektedir (2,14).

Yaş ile ilişkili risk faktörlerini incelemenin bir yolu da maternal "non-disjunction" patolojisi olan vakalarda anne sağlığını etkileyen faktörler ve çevresel etkenleri değerlendirmektir. Bir faktörün kromozomal ayrışmama riskini artırdığını

belirlenmesi halinde yaşlanma sürecinde bu riskin karakterize edilmesi mümkün olabilir (2).

Sitogenetik ve epidemiyolojik çalışmalar çevresel risk faktörleri için birçok aday belirlemişlerdir. Gebelik sırasında sigara içimi bu çalışmalarının zorlukları ve kısıtlamalarını göstermede en iyi örneklerden biridir. Daha önce yapılan bir dizi çalışmada gebelik sırasında ve konsepsiyon sırasında sigara içimi ile DS'u arasında anlamlı olmayan negatif bir ilişki tespit edilmiştir (15).

Diğer risk faktörleri olarak alkol, maternal radyasyon maruziyeti, doğurganlık ilaçları, oral kontraseptifler, spermidler, parite ve düşük sosyoekonomik düzey sorumlu tutulmuştur fakat doğrulanamamıştır. Organizma modellerinde yapılan çalışmalarda da çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin anöploidi seviyesini etkilediği açık şekilde görülmektedir (16-21).

Genetik risk faktörleri üzerinde yapılan çalışmalarda Metil Tetrahidrofolat-redüktaz (MTHFR) geninde 677 C→T mutasyonunun DS'lu çocuk sahibi olma riskini artırdığı raporlanmıştır (OR=2,6). Bu polimorfizm plazma homosistein düzeylerinde artışa veya düşük folat düzeyine neden olur. Buradan yola çıkarak genetik faktörler ve beslenme nedeni ile ortaya çıkan düşük folat düzeyinin sentromerik DNA hipometilasyonunu indükleyerek ve kromatin yapısında değişikliklere neden olarak kromozomal ayrışmamaya etki ettiği hipotezi ortaya atılmıştır. (22).

GENETİK

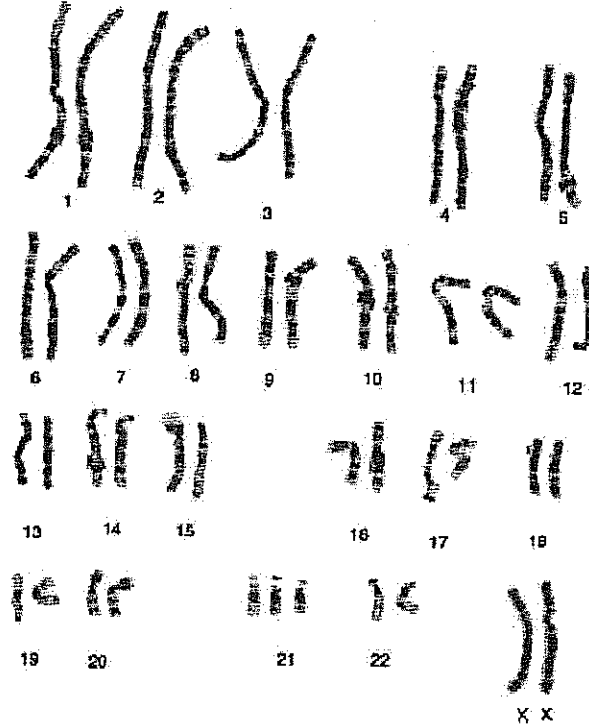
1959 da DS'nun kromozomal temelleri bilinmeye başlandıktan sonra sitogenetik teknikler kromozom hatalarının tiplerini ayırmaya olanak vermiştir; 1- Regüler trizomi 21 2- translokasyonlar 3- mozaizm (normal ve trizomik hücrelerin birlikteliği) ve nadir görülen kısmi trizomi. Belirli bir karyotipin hastanın fenotipi üzerine etkisi az olsa da tekrarlama riskinin belirlenmesi açısından önemlidir (23).

Regüler trizomi 21 (serbest trizomi 21) :

En sık görülen Down Sendromu tipi olup, %90–95 oranında görülmekte, mayoz bölünme sırasında 21. kromozomdaki ayrışmama kusuru sonucu ortaya çıkmaktadır. Toplam kromozom sayısı 47'dir ve üç tane 21. kromozom vardır. Anne ve babanın somatik hücreleri normaldir. Vakaların yaklaşık %90 nında ayrılmama maternal kaynaklıdır ve genellikle mayoz I evresinde oluşur. Paternal kaynaklı olanlar yaklaşık

%10'luk kesimini oluşturur ve patoloji genellikle mayoz II evresinde ortaya çıkar. Regüler trizomide kromozomların mikroskop görüntüsü şekil 1'de verilmiştir (10,24,25).

Şekil 1. Regüler trizomi 21'de kromozomların görünümü



Translokasyon tipi Down Sendromu :

Translokasyon, bir kromozomun kaybolan parçasının ya da kopan bir parçasının başka bir kromozoma yapışması şeklinde görülen kromozom anomalisidir. Gen sayısının ve niteliğinin aynı kaldığı translokasyonlar dengeli translokasyon, gen sayısının ve niteliğinin değiştiği, çoğunlukla anomalilere neden olan translokasyonlar dengesiz translokasyonlar olarak tanımlanmaktadır.

Translokasyon tipi, Down Sendrom'lu olguların %4-6 sını oluşturmaktadır. Translokasyon tipinde total kromozom sayısı 46 olup, iki serbest 21. kromozoma ek olarak genelde 14, 21 veya 22. kromozomlardan birine üçüncü bir 21. kromozom transloke olur. Bu hastalarda kromozom 21q ile akrosentrik kromozomlardan birinin (genellikle 14 ve 22) uzun kolu arasında Robertsonian tipte translokasyon vardır. Translokasyon olan kromozom normal akrosentrik kromozomlardan birinin yerini alır ve böylece Robertsonian translokasyon varlığında hastanın karyotipi 46 XX veya 46

XY, rob(14;21),+21 olarak belirtilir. Bu tanımlama yeni terminolojide, klasik ifade olan t(14;21) olarak değil de rob (14;21) şeklinde yazılır.

Translokasyon tipi DS'u kalıtsal veya sporadik oluşabilmekte, translokasyon tipi DS'unun kalıtsal olanı taşıyıcı olan anne veya babadan geçmektedir. Anne yaşı translokasyon tipinde etkili değildir (26). Ebeveynlerden birinin özellikle annenin, translokasyon taşıyıcısı olduğu ailelerde göreceli olarak artmış tekrarlama riski söz konusudur. Bu nedenle genetik danışma verilmeden önce ebeveynlerin ve gerektiğinde diğer yakınların karyotip analizlerinin yapılması gereklidir. (10)

21q21q translokasyonu iki 21. kromozomun uzun kollarından oluşmuştur ve DS'lu hastaların çok az bir kısmında görülür. Bunun, Robertsonian translokasyonu nedeni ile olmaktan çok, izokromozom nedeni ile meydana geldiği düşünülmektedir. Nadir görülen bir anomali olmasına rağmen, translokasyon için taşıyıcı olan kişinin tüm gametlerinin ya 21. kromozom materyalini 2 doz olarak bulunduran 21q21q kromozomu içermesi ya da hiç 21. kromozom materyali içermemesi nedeni ile özel önem taşımaktadır. Oluşacak gebelik kaçınılmaz olarak ya DS'lu veya nadiren yaşama şansı olan 21. monozomili olacaktır. Bu kişinin normal çocuk sahibi olma şansı olmayacak ve sadece DS'lu çocukları olabilecektir (10,24,25).

Mozaik tip Down Sendromu :

DS'lu hastaların küçük bir yüzdesi mozaiktir. Mozaik tip Down Sendromu'lu olguların hücrelerinin bir kısmı normal, bir kısmı 21. kromozom için trizomiktir.

Mozaik kişiler arasında, muhtemelen erken gelişim safhasında embriyodaki trizomi 21'li hücrelerin oranına bağlı olarak, geniş fenotipik değişkenlik vardır. Fenotip regüler trizomi 21'dekine göre daha hafif olabilir. Clark ve arkadaşları tarafından tanımlanan Mozaik tip, Down Sendrom'lu olguların %2-4'ünü oluşturmakta, "mitotik nondisjunction" veya anafaz gecikmesi sonucu meydana gelmektedir (10,24,25).

Kısmi Trizomi 21:

Çok nadir olarak 21. kromozomun uzun kolunun sadece bir kısmının üç kopya bulunduğu DS'lu hastalar tanımlanır. Bu hastalar, 21. kromozomun hangi bölgelerinin DS'u fenotipinin hangi komponentlerinden sorumlu olabileceği ve hangi bölgelerin üç kopya olmasının bu fenotipik özelliğe etkisi olmayacağını belirlenmesi açısından özel önem taşırlar (10).

21q'nun uzunluğu 33.5 Mb'dır ve bu dizinin yaklaşık olarak %3'ü proteinleri kodlamaktadır. 21. kromozomdan transkripsiyon faktörleri, regülatör ve modülatörler,

proteaz ve proteaz inhibitörleri, ubiquitin yolağı, interferon ve immün yanıt, kinazlar, RNA “processing”, adezyon molekülleri, iyon kanalları, reseptörler ve enerji metabolizması ile ilgili proteinler kodlanır. Kromozom 21 üzerinde 400 den fazla gen tanımlanmıştır ve muhtemelen tanımlanmaya devam etmektedir (27). 21. kromozomun genlerinin tanımlanması ve karakteristiklerinin anlaşılması hastalığın moleküler temelini anlaşılmasını sağlayacaktır. 21q'nun dizilenmesinden önce 21.kromozomun genlerinin tanımlanması için yoğun bir çalışma yapılmıştır. 21. kromozom üzerinde DS'unun kliniğinden sorumlu genleri içerdiği düşünülen “Down Syndrome critical region” (DSCR) 3 dekat boyunca araştırmaların yoğunlaştığı bir bölge olmuştur. Buna göre 5.4 Mb'lık alan üzerinde yoğun şekilde çalışılmıştır. Bu genlerden iki DSCR1 ve DSCR2 dir (27).

21. kromozom üzerinde transkripsiyon faktörleri ve transkripsiyon co-regülatör/modülatörleri ile ilgili genler mevcuttur. Bu proteinler direkt veya indirekt olarak transkripsiyonu düzenlerler ve ekspresyonlarındaki değişiklikler bu süreçte olumsuz etkiler ortaya çıkarabilir. Bu regülatörlerin tanımlanması da DS'u patogenezini açıklamada primer önem arz etmektedir.

Kritik bölge üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilen büyük çabalara rağmen DS'u fenotipini tek başına oluşturan bir lokusun varlığı kanıtlanamamıştır (28). Olson ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada DSCR trizomisinin farelerde beyin anomalileri fenotipi için gerekli olduğu fakat yeterli olmadığını belirtmişlerdir (29). Kliniğin oluşmasında 21. kromozomdaki genlerin katkıda bulunduğu, anomalilerinin oluşumunda multifaktöryel koşullar ile birlikte genetik, çevresel ve rastlantısal etkiler olduğu düşünülmüştür (28). 21.kromozomdaki genlerin tanımlanmasının yanında trizomi 21'deki transkripsiyon faktörlerinin de anlaşılmasının önemi artmaktadır.

Trizomi 21'de Transkripsiyonel Sorunlar

2005 yılında Trizomilerde transkripsiyonun sonuçları için bir model önerilmiştir (29) . Buna göre 21. kromozomun 3 tane olması genlerin birçoğunda ekspresyonu 1,5 kat artırmaktadır ve bunların bazıları fenotip üzerine direkt olarak etkili olan genlerdir. İlginç olarak 21.kromozom genlerinin aşırı ekspresyonu ile ilgili çalışmalarda trizomik dokular euploid dokular ile karşılaştırıldıklarında bazı genlerin ekspresyonunda artış olduğu ve bunun da beklenen 1,5 katlık artıştan farklı olduğu tespit edilmiştir (30-32).

Ayrıca aşırı ekspresyon görülen 21.kromozom genlerinin trizomik hücre tiplerinde farklılık gösterdikleri belirlenmiştir (33). Bu bulgular genlerde üç kopya bulunmasının mutlaka aşırı ekspresyon ile sonuçlanmayacağını ve başka faktörlerinde gen ekspresyonunu etkileyebileceğini işaret etmektedir. Genleri aşırı ekspresyonundaki bu değişkenlik hastalarda görülen fenotipik farklılıkların temelini oluşturabilir (34). Hangi genlerin overekspresyona uğrayacağı büyük ölçüde bu genlerin ekspresyon değişkenliğine bağlıdır. Bazı genlerin ekspresyon değerlerinin dağılımı kontroller ile karşılaştırıldığında birebir örtüşürken veya çok az değişiklik gösterirken, bazı genlerde bu dağılım kontrol değerlere göre oldukça farklı bir dağılım gösterebilmektedir (35). Ayrıca 2007 yılında yayınlanan bir raporda 21. kromozomdaki birçok genin DS'da kompanse edildiği ve bazılarının bireyler arasında yüksek oranda değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (36).

PRENATAL TANI

1980'lerin başına dek fetal kromozom anomalilerinin tanısına yönelik uygulanan invaziv tanı yöntemi endikasyonları, anne yaşı ve ailede kromozom anomalisi öyküsü olmasıydı. Kromozom anomalileri içinde en sık görülen Down Sendromunun (DS) anne yaşı ile ilişkisi olmasına karşın, DS'li gebeliklerin yaklaşık % 75'inin 35 yaşın altındaki kadınlarda görülüyor olması kromozom anomalilerine yönelik tarama testlerinin gelişimini hızlandırdı. Anne serumunda düşük alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinin DS ile ilişkilendirildikten sonra sırasıyla insan koryonik gonadotropin (β -hCG) ve konjuge olmayan östriol (E3) ve inhibin-A ölçümlerinin izlediği biyokimyasal belirteçlere dayalı ikinci trimester üçlü tarama testi geliştirildi. DS yakalama oranı yaklaşık % 81 ve yanlış pozitifliği % 5 olan bu test, uygulanan gebelik yaşı itibariyle koryon villüs biyopsisine (CVS) olanak vermediğinden 1990'larda ilk trimester tarama testi geliştirildi. İki ayrı belirteç kullanıldı; sonografik, biyokimyasal. Ense kalınlığı (nuchal translucency = NT) ve anne serumunda "pregnancy associated protein" (PAPP-A) ve β hCG ölçümlerinin birleşimiyle testin DS yakalama oranı % 87'lere ulaştı. Sonraki yıllarda ilk ve ikinci trimester tarama testlerinin birleştirildiği entegre ve ardışık testler geliştirildi

Tarama ve Tanı Testleri

Her ne kadar her ikisinin sonuçları için “pozitif” veya “negatif” tanımları kullanılmakta ise de tarama ve tanı testlerinin arasında temel bir fark bulunmaktadır. Tarama testleri özgün bir hastalık açısından yüksek riski taşıyabilecek ve ileri tetkiklere yönlendirilecek kişileri, sağlıklı kişilerden ayırt etmeye yöneliktir. Bu nedenle tarama testleri tanıyı amaçlamaz, buna karşın maliyeti yüksek, riskli tanı işlemlerini uygulamayı ve tedavi maliyetlerini kısıtlamayı amaçlar. Tanı testleri ise kişide araştırılan hastalığın varlığı ya da yokluğunu belirler (37).

Fetal kromozom anomalileri içinde en sık gördüğümüz DS, mental retardasyon ve organ anomalileriyle seyreden ve yaşam boyu bakıma ihtiyaç gerektiren bir hastalıktır. DS gibi diğer kromozom anomalileri için de tablo benzer, hatta daha ağırdır. Fetal kromozom anomalilerinin prenatal tanı yaklaşımı invaziv girişim gerektiren koryon villüs biyopsisi, amniyosentez ve kordosentez gibi yaklaşımlardır. Bu invaziv girişimlerin hem maliyeti yüksek hem de kendilerine ait gebelik kaybı riskleri vardır. 35 yaş üstü hamileliklerin hepsine amniyosentez yapılabilseydi DS’lu gebeliklerin yaklaşık %30’u tespit edilmiş olurdu. Bunun yanında DS’lu bebeklerin yaklaşık %70 ise 35 yaş altı gebeliklerden doğmaktadır. Bu yaş grubunda maternal serum taramaları ile DS’u açısından yüksek riskli gebeliklerin tespiti mümkün olabilmektedir (38). Bu nedenle prenatal tanı öncesi bir tarama testi uygulanması yararlıdır.

İleri anne yaşı ile arasındaki bağlantı bilindiği için 1980’lerin ortalarına kadar 35 yaş ve üzerindeki gebelikler ile önceki gebeliklerinde kromozom anomalisi öyküsü olması prenatal tanı için tek başına yeterli endikasyon sayılmaktaydı. Ancak, fetal anöploilerin yaklaşık % 70’inin 35 yaşın altındaki gebeliklerde görülmesi ve ileri anne yaşının tek başına prenatal tanı açısından giderek zayıf bir belirteç olarak düşünülmesi nedeniyle her iki grup için de fetal kromozom anomalisi taramasına yönelik anne serumundaki belirteçlerin ölçümüne dayalı tarama testleri halen hemen hemen tüm gebelere sunulmaktadır. Bu temel belirteçler etkilenmiş gebeliklerde dağılımları sınırın üstü ya da altında bir değer olabilen değişkenlerdir. Büyük çoğunluğu anne serumunda ölçülen belirteçlerdir. Bunlara ek olarak ultrasonografik ölçümler de tarama testlerinde giderek yaygın bir şekilde yerini almaktadır.

DS’u riskinin değerlendirilmesi ilk prenatal ziyaret ile başlar. DS’u için prenatal testlerin tüm formlarında aile gönüllülüğü olmalıdır. Prenatal tarama ve tanısallık testler

aile ile görüşülürken direktif verici olunmamalı ve aileden aydınlatılmış onam formu alınmalıdır (9).

Maternal kanda tarama testleri 1. ve 2. trimesterde yapılabilmektedir. Üçlü test maternal AFP, E3, β -hCG düzeyleri ölçülerek yapılır. 4'lü testte bunlara İnhibin-A eklenmektedir. İkili test ise pregnancy associated protein A (PAPP-A) ve β hCG ölçümüne dayanır.

Ultrasonografik inceleme diğer bir tarama testidir; ense kalınlığı ve uzun kemik boyları ölçülerek uygulanmaktadır. Spesifik tanı amniyosentez veya koryon villus örnekleme ile elde edilen dokudan yapılan karyotip analizi ile konulmaktadır. Bu yöntem invazif bir yöntemdir ve fetal kayıp riski taşımaktadır. Amerikan Obstetrik ve jinekoloji derneğinin rehberine göre 20. gebelik haftasından önce bütün kadınların anöploidü açısından taranması önerilir ve anne yaşı ne olursa olsun invazif testler bir seçenek olarak düşünülmelidir (39). Ultrasonografik incelemeler, maternal serum tarama testleri, koryonik villus örnekleme ve amniyosentez ile değerlendirme gebenin yaşına ve öyküsüne göre karar verilir. Genetik açıdan kromozom anomalisi olan gebelik öyküsü mevcut ise ebeveynler dengeli translokasyon açısından değerlendirilmelidir.

İkinci Trimester Tarama Testleri

On beşinci ile 20. gebelik haftasında 3 ya da 4 farklı biyokimyasal belirtecin kullanıldığı tarama testidir. Bu tarama testinde DS ve Trizomi18 gibi kromozom anomalilerinin yanı sıra Nöral Tüp Defekti (NTD) açısından da risk belirlenebilmektedir (40).

İlk kez 1984'te Merkatz ve ark. anne serumunda düşük alfa fetoprotein (AFP) değerlerini Down Sendromu ile ilişkilendirmiş ve bunun 35 yaş altı gebelerde Down Sendromu tarama testinde kullanılacak bir biyokimyasal belirteç olduğu bildirmiştir (13,40). Serum AFP'sinin kromozom anomalilerinin genelinde ve özellikle DS'li gebeliklerde eşğin altında bir değerde olduğu bilinmektedir. Düşük AFP değerinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte fetal hepatik gelişimin tamamlanamamasını yansıttığı düşünülmektedir. Anne yaşı ile serum AFP değeri kombine edilerek değerlendirme yapıldığında, 35 yaşın altındaki kadınlarda Down sendromunu saptama oranı % 25-33 olurken, yalancı pozitiflik oranı % 5 civarında bulunmaktadır (41).

1987'de Bogard ve ark. DS'li gebelerde insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyinin normal gebelere oranla 2-2,5 kat artmış olduğunu bildirmiştir. Bu artışın nedeni tam olarak belirlenemese de DS'li gebeliklerde plasental gelişim yetersizliğine

bağlanmıştır. Yine aynı yıl Wald ve ark., 77 DS'li fetus taşıyan gebenin ikinci trimester hCG değerini retrospektif olarak değerlendirmiş ve anne yaşı ile hCG değerlerinin kombine edilmesi halinde Down sendromlu bebeklerin % 60'ının saptanabileceğini ve yalancı pozitiflik oranının % 6.7 olduğunu bildirmiştir (13,41)

1988'de Canick ve ark., DS'li gebeliklerde anne serumunda konjuge olmayan östriol (E3) düzeyinin de AFP gibi normal gebeliklere göre düşük olduğunu göstermiştir (41).

1990'ların başında anne serumunda AFP, hCG ve E3 kullanılarak bir tarama testi oluşturulmuştur. Bu biyokimyasal belirteçlerin değerleri, aynı gebelik haftasındaki anne serumunda ölçülen değerlerin ortalamasıyla hesaplanan çoklu ortalama ("Multiple of median", MOM) olarak belirtilir (42). DS'li gebeliklerde anne serumunda AFP değeri, ortalama 0,74 MOM'a düşer. hCG ortalama 2,06 MOM'un üzerine çıkarken, E3 de AFP gibi düşüktür ve ortalama 0,75 MOM veya altındadır. Tüm bu belirteçler, anne yaşına bağlı riskle kombine edildiğinde DS yakalama oranı yaklaşık % 65 ve yanlış pozitiflik oranının % 5 olduğu belirtilmektedir. Trizomi 18 tanılı gebeliklerde her 3 belirteç de düşük değerdedir ve yakalama oranı yaklaşık % 70'tir. Düşük risk trizomi 21 olasılığını azaltır fakat dışlamaz. Testin performansı anne ağırlığı, etnik kökeni, insulin bağımlı diabet gibi durumlara göre küçük ayarlamalar ile artırılabilir (38).

Son yıllarda inhibin A'yı da ekleyerek oluşturulan 4'lü testle DS yakalama oranı % 80'e çıkmıştır. DS'li gebeliklerde inhibin A'nın da yükseldiği, ortalama 1,77 MOM ve üzerinde olduğu, ancak Trizomi 18 riskinin hesaplanmasında kullanılmadığı da bildirilmiştir.

Çoğul gebeliklerde ikinci trimester tarama testlerinin etkinliği düşük olup, Down Sendromu yakalama oranları yaklaşık % 47'lere düşmektedir (43). Bunun nedeni de özellikle bir fetüste olan anomali durumunda bu fetüse ait belirteçlerin normal olan fetus tarafından gölgelenmesi olarak belirtilmektedir. Çoğul gebeliklerde yapılmış olan tarama deneyimleri sınırlı olup pek çok merkez çoğul gebeliği olan kadınlara bu tarama testini önermemektedir.

İlk Trimester Tarama Testleri

Erken prenatal tanı uygulamasına olanak veren ilk trimester tarama testleri 1995'ten itibaren uygulamaya geçmiş ve giderek yaygınlaşmaya başlamıştır. Biyokimyasal ve sonografik belirteçlerin bir arada kullanılmasından dolayı bu test, ikili tarama testi olarak da tanımlanmaktadır.

Gebeliğin 10 ila 13. haftalarında anne serumunda pregnancy associated protein A (PAPP-A) ve serbest insan koryonik gonadotropini (free β hCG) ölçülür. Bu ölçümler yine çoklu ortalama (MOM) ile belirtilir. DS gebeliklerde anne serumunda PAPP-A değerinde düşüş gözlenir. Özellikle 10. haftada daha duyarlı olup, gebelik haftası ilerledikçe duyarlılığını yitirir. β hCG de ikinci trimestredeki gibi yüksektir (196). DS'li gebeliklerde bu belirteçlerin MOM değerleri gebelik haftasına göre farklılık gösterse de yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre PAPP-A yaklaşık 0,45 MOM, β hCG yaklaşık 2,0 MOM olarak bildirilmiştir (42,44).

Ense kalınlığının ultrason ölçümleri tek olarak veya biyokimyasal markerları ile birlikte birinci trimesterde trizomi 21 için potansiyel olarak faydalı bir tarama testidir. Bu ölçüm, ciltaltı ödeminin fetüs ensesinde ölçülebilecek durumda olduğu dönem olan 11 ila 13. haftalar arasında yapılır. Bu alan tüm fetüslerde bulunur. NT'de artışın kromozom anomalileri ile birliktelik gösterdiği belirlenmiştir. NT'de artış, yaklaşık 3 mm'nin üzerindeki ölçümleri tanımlar. DS'li gebeliklerin % 50'sinde NT, 3-4,5 mm arasındadır. Trizomi 13'lü fetüslerin yaklaşık % 60'ı, Trizomi 18'li fetüslerin yaklaşık % 75'i ve Turner Sendromlu fetüslerin % 90'ında NT 4,5 mm üzerindedir (45). DS'de artışın nedeni bilinmemekle birlikte, hücrel matris bileşimi, anormal veya gecikmiş lenfatik sistem gelişimi ya da kardiyak yetersizliğin olası nedenler olabileceği düşünülmektedir. Genelde tek başına kullanılmamakla birlikte, ölçümün 4 mm üzerinde ya da kistik higroma görülmesi gibi, bazı durumlarda biyokimyasal belirteçlere bakılmadan da prenatal tanı önerilebilir (40). Maternal yaş ve ense kalınlığı ölçümü trizomi 21 tahmin oranı %63, yanlış pozitiflik oranı ise %5'dür. Bu beta-hCG subuniti ve pregnancy associated protein A(PAPP-A) ile tahmin oranı %80'e yükselir ve yanlış pozitiflik oranı aynı kalır (38,46).

Wapner ve arkadaşları anne yaşı, β -hCG ve PAPP-A serum düzeyleri, ense kalınlığının ultrasonografik ölçümlerini kullanarak 8514 tekiz gebeliği 74-97. günler arasında incelemişlerdir (37). 61 DS'u vakasını %85,2 oranında ve %9,4 yanlış pozitiflik oranı ile tanımlamışlardır. 35 yaş üstü kadınların incelenmesinde ise bu oranı %89,8 olarak bulmuşlardır.

İlk trimester tarama testinin DS yakalama oranının ikinci trimester tarama testine oranla daha yüksek olması ve erken dönemde belirlenebilen riske yönelik erken gebelik haftalarında uygulanan invaziv prenatal tanı yöntemi olan koryon villüs biyopsisine olanak sağlayabilmesi en önemli avantajlarıdır. Ancak, sonografik ölçümlerin deneyimli

uzmanlar ve belli standartlara sahip teknik ekipman gerektirmesi, buna bağlı olarak maliyeti yüksek olan bir tarama olması yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

Çoğul gebeliklerde de fetal kromozom anomalisi taraması için ilk trimester tarama testinin NT ve biyokimyasal belirteç ölçümlerinin birlikte yapılması önerilmektedir. Kombine taramanın DS yakalama oranı yaklaşık % 85 yanlış pozitifliği yine % 5'tir (43,47)

Diğer Tarama Testleri

ADAM12s (a disintegrin and Metalloprotease 12s) doku büyümesi ve diferansiasyonunda rol alan plasenta kaynaklı bir glikoproteindir. DS'ü için gebeliğin 10. haftasından önce ve potansiyel olarak 2. trimester de erken tarama belirteci olarak gösterilmektedir. Whittington ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DS'lu vakalarda ADAM12s konsantrasyonunun 10. gebelik haftasından önce rölatif olarak düşük olduğu ve 2. trimesterde belirgin artış gösterdiğini tespit etmişlerdir (48). Bu modelin DS'unda A(PAPA) ile benzerlik göstermekte olduğunu ve prenatal tanıda ADAM12s in kullanımına temel teşkil edebileceğini belirtmişlerdir.

Chiu ve arkadaşları DS'nun prenatal tanısında yeni bir yöntem üzerinde çalışmışlardır. Trizomi 21 riski yüksek olan ve karyotipleme sonucunda Trizomi 21 tespit edilen 753 gebe ile yaptıkları çalışmada anne plazmasındaki DNA molekülleri "multiplexed massively parallel sequencing" yöntemi ile çalışılmıştır. Bu çalışmada 2 değişik düzeyde protokol uygulanmıştır. 753 gebeye "8-plex" sekanslama, 314 gebeye "2-plex" sekanslama uygulanmışlardır. "2-plex" sekanslamanın "8-plex" sekanslamaya göre performansının daha yüksek olduğu görülmüştür. "2-plex" sekanslamada ile Trizomi 21 tespitinde %100 sensitivite, %97,9 spesifite, %96,6 pozitif prediktif değer ve %100 negatif prediktif değer saptanmıştır. "8-plex" sekanslama protokolünde ise Trizomi 21 vakalarının %79,1 ini tespit edilmiş ve %98,9 spesifite, %91,9 pozitif prediktif değer, %96,9 negatif prediktif değer saptanmıştır. Trizomi 21 riski yüksek gebeliklerde amniyosentez ve koryonik villus biyopsisi "multiplexed maternal plasma DNA" sekanslama sonuçlarına göre planlanırsa invazif işlemlerde %98 i önlenebileceğini bildirmişlerdir (49).

Tarama Testlerini Kimlere Önerilir ve Hangisi Yeğlenir?

Her ne kadar tarama testleri başlangıçta 35 yaş altındaki gebelerin taramasına yönelik geliştirilmişse de amaç, invaziv prenatal tanı testlerinin daha etkin uygulanması olduğu için son yıllardaki uygulamalar yaşa bakılmaksızın her gebeye tarama testi

önerilmesine yöneliktir (50). Seçilecek tarama testinin belirlenmesinde çeşitli faktörler rol oynar; bunlar gebenin yaşı gebelik haftası, aile öyküsü, prenatal tanı riskleri ve erken tıbbi tahliye isteği gibi gebeye bağlı faktörlerin yanı sıra tarama testlerinin avantaj ve dezavantajları ama belki de en önemlisi eldeki olanaklardır (51-53).

İkinci hedef olabildiğince erken gebelik haftasında uygulanacak bir taramayı seçmektir. Riskin daha erken belirlenebilmesi, daha erken prenatal tanı olanağını sunar. Anöploidi belirlendiği takdirde gebelik sonlandırılması da daha erken ve daha güvenli olur. Ancak, pratikte uygulanacak tarama testlerinin belirlenmesinde en önemli nokta hangi olanaklara sahip olduğunuzdur. Erken ve yakalama oranı yüksek tarama testi olan ilk trimester tarama testi için sonografik belirteç içermesine bağlı olarak, ölçümleri yapacak eğitim ve deneyimli bir uzmana, aynı zamanda yeterli teknik özelliklere sahip cihaza da gereksinim vardır. Bunun dışında koryon villüs biyopsisi açısından da deneyimli ekibin olması gerekir, aksi takdirde erken tarama testinin bir anlamı olmaz. İkinci trimester tarama testleri, yaklaşık 14 yıldır uygulama kolaylığı ve maliyet etkinliği açısından daha yaygın kullanılmaktadır.

Tarama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Genetik Danışma

Tarama testlerinin matematiksel sonuçları, her gebelik haftası için ölçülen biyokimyasal ve sonografik belirteçlerin MOM değerlerinin gebelik haftası, gebenin yaşı, ağırlığı, diyabet öyküsünün olup olmadığı, sigara içimi gibi değişkenlerle yapılan istatistiksel hesaplama sonucunda ulaşılan bir orandır. Bu oran, risk olarak tanımlanır. Bir de her tarama testinin belirli bir eşik değeri (cutoff) vardır. Bu değer, her tarama testi için ayrı olup, laboratuvara göre değişmekle birlikte esas olarak uygulanacak olan prenatal tanı yönteminin riskine dayalı olarak belirlenir. İlktrimester tarama testinde yaklaşık 1/150, ikinci trimester tarama testinde 1/250'dir (42). Belirlenen riskin, DS ve Trizomi 18 için belirlenmiş eşik değerlerinin üzerinde olması durumunda test pozitif olarak raporlanır. Bu oranın altında gelen risklerse negatif olarak bildirilir.

Her iki durumda da ailenin bilgilendirilmesinde dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Öncelikle tarama testlerinin tanı testi olmadığı ve testin pozitif olmasının fetüste bir anomaliyi belirtmediğini, ancak potansiyel anomali riskinin beklenen orana göre yükseldiğinin çok net bir şekilde ifade edilmesi gereklidir. Bunu yanı sıra tarama testi negatif gelen çiftlere de fetüste kromozom anomalisi görülme olasılığının az da olsa olabileceğinin ve hiçbir zaman sıfır olmadığı belirtilmesi de son derece önem taşımaktadır.

Otuz beş yaşın üzerinde ancak tarama testi negatif gelen gebelere genetik danışma verilirken ileri yaş riskinin de belirtilmesi gerekir.

Her durumda ailelere prenatal tanı olanakları anlatılmalı, bu anlatımda kişisel yorumlardan ve de yönlendiricilikten kaçınılmalıdır. Sonuçta prenatal tanı kararının test sonucu ne olursa olsun aileye ait olduğu unutulmamalıdır.

TEKRARLAMA RİSKİ

Sitogenetik olarak regüler tip, translokasyon tipi ve mozaik tipi olmak üzere üç ana grupta değerlendirilen bu DS'unda, sitogenetik sonuçlar, özellikle tekrarlama riskleri açısından önemli farklar oluşturduğundan genetik danışmada yönlendirici olmaktadır. Regüler tip DS'nun tekrarlama riski, aile böyle bir çocuğa sahip olduktan sonra, genel olarak %1'dir. Otuz yaşından genç anneler için tekrarlama riski % 1.4, daha yaşlı anneler için risk yaşa bağımlı risk ile aynıdır (54). Anne ve baba normal, çocuk mozaik ise ailenin diğer çocuklarındaki tekrarlama riski %1 kadardır (1). Eğer bir ebeveyn dengeli translokasyon taşıyorsa rekürrens riski taşıyıcı ebeveynin cinsiyetine ve füzyonun olduğu kromozoma bağlıdır (38). 21.kromozom ilişkili Robertson tipi translokasyon taşıyıcısı olan annelerin dengesiz translokasyonlu çocuk doğurma riski çok yüksektir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

DS'u birçok dismorfik bulgu ve psikomotor gelişim geriliği ile karakterizedir. DS'lu çocuklarda konjenital kalp hastalığı, gastrointestinal defektler, renal anomaliler, ekstremite anomalileri, beyin anomalileri gibi konjenital defektler, çölyak hastalığı, görme ve işitme bozuklukları riski artmıştır. DS'una eşlik eden organ ve sistem patolojilerinin anlaşılması hastaların teşhisi, takibi ve eğitimlerinde önemli noktalardır.

FENOTİP

Doğumda DS'da en dikkat çeken fenotipik bulgular hipotoni, çekik gözler, ufak kalkık burun, lenfödem, nukal korda kalınlaşma, mikrosefali, epikantal fold, ve simian çizgisidir. Diğer fenotipik özellikler ise yüz orta hat hipoplazisi, klinodaktili ve

brakidaktilidir. Mental retardasyon değişik derecelerde mevcuttur ve ilerleyen yaşla birlikte kendini daha çok belli eder (53,56). Fenotipik özelliklerin hastaların hepsinde olmayabileceği unutulmamalıdır. Hastanın değerlendirilmesinde klinisyen DS tanısını desteklemek için fenotipik özellikleri belirlemeye çalışırken aile fenotipik özellikleri daha çok aile bireylerine benzetme çabası içerisinde. Bu nedenle klinik tanı en kısa zamanda kromozomal analiz ile desteklenmeli ve uygun genetik danışma verilmelidir.

Zamanla fenotipik özelliklerde belirginleşme görülür bu da trizomi-21 ile ilişkili olan prematür yaşlanma ile ilişkilidir. Boy kısalığı DS için karakteristik bir bulgudur ve eşlik eden hipotiroidizm ve kardiyak problemler ile birlikte çok daha belirgin olabilir. DS da IQ değerleri 35-70 arasında değişmektedir. Birçok DS'lu hastada orta ve hafif mental retardasyon vardır ve bağımsız olarak çalışabilecek kapasitededirler. Dismorfik bulguların az olduğu hastalarda kliniğin daha hafif olduğu düşüncesi de doğru değildir ve özellikle mental bozukluk fiziksel özellikler ile ilişkili değildir (9).

Hastaların Klinik ve Fenotipik özelliklerini başlıklar halinde özetlemek gerekirse:

Genel: Dilde protrüzyon ve ağızda açıklık eğilimi ile giden hipotoni, eklemlerde hiperfleksibilite, kısa boy, mental retardasyon, konuşma bozukluğu ve erişkinlerde kilo fazlalığı

Santral Sinir Sistemi: Mental retardasyon, koroid pleksus kisti, ventrikulomegali.

Kraniyofasyal: Düz oksiput ve brakisefali, paryetal bölgede saçlarda beyazlaşma, hafif mikrosefali, fontanellede geç kapanma, ince kranium yapısı, frontal sinüslerin aplazi ve hipoplazisi, kısa sert damak, küçük, kalkık burun, burun kökünde basıklık.

Gözler: Çekik gözler, epikantal kıvrımlar, Brushfield lekeleri, iris periferinde hipoplazi, lens opasitesi, kırma kusurları (%70 miyop), nistagmus (%35), strabismus (%45), göz yaşı kanallarında tıkanıklık (%20), erişkinlerde edinilmiş katarakt (%30-60).

Kulaklar: Küçük kulaklar, kulak memesinde küçüklük veya kulak memesinin olmaması, iletim tipi, mikst tip veya sensörünöral tip işitme kaybı, orta kulakta effüzyon.

Dişler: Hipoplazi, düzensiz yerleşim, periodontal hastalık.

Kardiyak: Kardiyak anomali yaklaşık %40 oranında görülür; endokardiyal yastık defektleri, ventriküler ve atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus, aberan

subklaviyen arter, mitral kapak prolapsusu, triküspit kapak prolapsusu ve 20'li yaşlarda **ortaya çıkan aort yetmezliği.**

Eller: Rölatif olarak kısa metakarplar ve falanksalar, 5. parmak orta falanksta hipoplazi (%60) ile birlikte klinodaktili (%50), simian çizgisi (%45)

Ayaklar: Birinci ve ikinci parmaklar arasında açıklığın artmış olması, birinci ve ikinci parmaklar arasında plantar çizgi

Pelvis: İliak kanatların hipoplazisi, sığ asetabular açısı.

Cilt: İnfancy döneminde ense kıvrımlarının kaybı, kutis marmoratus, kuru ve hiperkeratotik cilt.

Saç: İnce, yumuşak ve sıklıkla seyrek saçlar.

Genital: Relatif olarak küçük penis ve azalmış testiküler hacim, erkeklerde primer gonadal yetmezlik.

Nadir görülenler: Nöbet (%9'dan az), keratokonus (%6), konjenital katarakt (%3), düşük kulaklar, yeşil boyun, manubrium sternide iki ossifikasyon odağı, gastrointestinal anomaliler (diyafragma hernisi, trakeoöafajial fistül, omfalosel, pylor stenozu, duodenal atrezi/web, anüler pankreas, yarı damak, hirshprung hastalığı ve imperfore anüs). Alt vertabral arklarda inkomplet füzyon (%37), atlantoaksiyel instabilite (%12), posterior atlantookspital hiper mobilite (%8,5), anormal odontoid çıkıntı (%6), hipoplastik posterior C1 arki (%26). Kalçada displazi, dislokasyon, avasküler nekroz, femur başı epifizinde kayma, sindaktili (ayak 2-3. parmaklar). Lösemi (%1), Alzheimer hastalığı ve tiroid bozuklukları (atrezi, basit guatr ve hipertiroidizm) topluma göre daha sık görülür (10)

KONJENİTAL KALP ANOMALİLERİ

DS'lu olgularda en sık görülen major malformasyon konjenital kalp anomalisidir (KKA).

Down's Sendrom'lu çocukların %40-60 kadarında konjenital kalp hastalığı tespit edilmektedir. Hastaların yaklaşık %40'ını Komplet Atriyoventriküler (cAVSD) defekt oluşturmaktadır. Diğerleri arasında Fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt (VSD) ve atrial septal defekt (ASD) sıklıdır ve kombinasyon olarak da görülebilir (2,57). Prenatal ultrasonografik incelemede de bu lezyonlar tespit edilebilir; prenatal USG taramasında KKA varlığı, önemli bir fetal kromozom analiz endikasyonu yaratmakta ve

bu gebeliklerde fetal sitogenetik analiz yapılması zorunluluğunu getirmektedir. İzole atrial sekundum defektler, izole patent duktus arteriyozus, izole fallot tetralojisi DS da sık görülen diğer lezyonlardır.

DS tanısı konulan bir çocukta pediatrik kardiyoloji konsültasyonu ve ekokardiografik tetkik mutlak yapılmalıdır (59-61). KKA olgularının %4-6 sını Down Sendromlu olguların oluşturduğu ve KKA olan Down Sendrom'lu olguların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu bilinmektedir (57,66,67). Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi, Down Sendrom'lu yeni doğanlara rutin kardiyak muayene önermektedir (58).

Kardiyak değerlendirme kalpte üfürüm duyulmasa bile yapılmalıdır; ciddi kalp hastalıklarında bulgular, artmış pulmoner direnç nedeni ile maskelenmiş olabileceği için bu yaklaşım önemlidir (59-61). Konjenital kalp hastalıklarının erken tanımlanması, tedavi prosedürlerine erken başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemlidir. Cerrahi düzeltme ciddi defektlerde genellikle 2-4 aylar arasında veya fallot tetralojisi gibi durumlarda bazen daha da erken uygulanır. DS'lu hastalarda doğumda persistan pulmoner hipertansiyon insidansı artmıştır (%5,2-13,7) ve doğumdan sonra üzerinde durulması gereken önemli bir durumdur (63). Siyanotik kalp hastalığı tespit edilmesi halinde onarımı tıbbi açıdan uygun olan en kısa sürede yapılmalıdır.

Dennis ve arkadaşları Down Sendrom'lu hastaların kardiyak açıdan takibinin önemi üzerinde durmuşlardır ve bir plan dâhilinde yapılmasını önermişlerdir. DS'lu her bebeğin kardiyak durumu tespit edilmeli ve 6 hafta içinde bir plan çizilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (64). Yenidoğan döneminde ve erken bebeklik döneminde klinik muayenenin tek başına ciddi kalp defektlerini tespit etmekte yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Neonatal dönemde EKG de süperior QRS aksın cAVSD için bir işaret olduğunu ve telekardiyogramın ise bu dönemde yetersiz bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Ekokardiografi en etkili tanı yöntemi olmakla birlikte uygun koşullarda ve iyi eğitilmiş kişiler tarafından yapılmadığında özellikle de neonatal dönemde, lezyonları tanımlamakta yetersiz kalabilmektedir. Bu tespitler doğrultusunda Dennis ve arkadaşları (64) tarafından şu öneriler sunulmuştur :

Down Sendromlu tüm yenidoğanlar dikkatli bir fizik muayene, EKG ve ekokardiografi ile değerlendirilmeli.

Ekokardiyografide anormal bulguları olanlar veya ekokardiyografisi normal olan ancak EKG veya klinik bulgularda patolojik bulguları olanlar, 2 hafta içerisinde yeniden değerlendirilmeli ve 6 hafta içerisinde bir hareket planı belirlenmelidir.

Fizik muayenede ve ekokardiyografide patoloji tespit edilmeyen hastalar 6 hafta içerisinde tekrar değerlendirilmelidir.

DS'lu hastalarda takip süresince saptanan mitral kapak prolapsusunun yaklaşık %50 oranında ve aort yetmezliğinin ise %15 den fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle konjenital kalp defekti olmayan DS hastalarının da kalp hastalığı gelişimi açısından takip edilmesi ve yıllık olarak hastaların kardiyak muayenesinin yapılması önerilmektedir (63,65). Herhangi bir semptom veya muayene bulgusu tespit edilmesi halinde ekokardiyografi ve kardiyoloji muayenesinin tekrar edilmesi gerekmektedir (9).

Freeman ve arkadaşları ekokardiyografik inceleme ile 227 Down Sendrom'lu olgunun %44'üne; Abbag ekokardiyografi, kardiyak kateterizasyon ve otopsi ile 95 olgunun %61,3'üne; Kalen ve arkadaşları ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon ile 5581 Down Sendrom'lu olgunun %26'sına; Figuera ve arkadaşları ekokardiyografi ile 275 olgunun %58'ine KKA hastalığı tanısı koymuşlardır (57,66-68). Kılıç ve arkadaşları ekokardiyografik inceleme ile 51 olguda %58,8 oranında KKA tespit etmişlerdir (69).

Figueroa ve arkadaşları KKA saptanan olguların %24'ünde ASD, %22'sinde VSD, %21'inde PDA, %8,7'sinde AVSD saptamış, en sık görülen klinik bulgunun kalp yetmezliği olduğunu rapor etmişlerdir. Vakaların %50'sinde pulmoner hipertansiyon tespit etmişlerdir ve AVSD'li hastaların %89'unda pulmoner hipertansiyon geliştiğini bildirmişlerdir. Kılıç ve arkadaşları KKH tanısı alanların %63,3'ünde ASD, %10'nunda VSD, %10'nunda Fallot Tetralojisi, %5'inde AVSD tespit etmişlerdir (68,69). Nisli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Down Sendrom'lu hastalarda konjenital kalp hastalığı görülme oranı %39,5'dir. Hastaların %77,6'sında izole, %22,4'ünde ise multiple kardiyak lezyon tespit edilmiştir. İzole olmayan kardiyak defektlerde ise en sık görülen kombinasyon ASD + AVSD'dir ve %31,5 oranında görülmüştür (70).

Down Sendrom'lu olgularda ekokardiyografik değerlendirme ile tespit edilen perikardiyal efüzyon, genellikle viral enfeksiyonlar ve hipotiroidi ile bildirilmiş olup, geçici myeloproliferatif sendrom, çölyak hastalığı ile birlikteliği de gösterilmiştir (71-73). Fetal ultrasonografi ile trizomi 21'li fetüslerde perikardiyal efüzyon saptandığı da

bildirilmiş, perikardiyal efüzyon gösterilen fetüslere kromozom tayini yapılması önerilmiştir (74,75).

Konjenital kalp hastalığı Down Sendrom'lu kız olgularda daha yüksek oranlarda bulunmuş, Pinto ve arkadaşları cinsiyet ile KKA sıklığını araştırdıkları çalışmalarında KKA tanısı almış Down Sendrom'lu 210 olgudan %40,4'ünün erkek, %59,3'ünün kız olduğunu ve bu oranın normal populasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir (76). Bir başka çalışmada anne yaşı ile konjenital kalp hastalığı sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (57).

Down sendromun'da görülen konjenital kalp hastalıklarının belli bir kalıba uyması 21. kromozom üzerindeki bir bölgenin kalp defektinde rol oynadığını düşündürmektedir ve KKH gelişiminden 21. kromozomun uzun kolu üzerindeki q22.2–2q22.3 bantları arasındaki bir bölge sorumlu tutulmaktadır (77). 21. kromozom üzerinde matriks ilişkili protein genleri de bulunmaktadır bunlar Alfa-1 ve Alfa-2 tip VI kollagen, Down Sendromu hücre adezyon molekülü, integrin beta-2 ve alfa-1 rip VIII kollagen olarak sıralanabilir. Tip VI kollagenin aşırı ekspresyonun DS'da atriyoventriküler septal defekt patogenezinde etkili olabileceği düşünülmüştür (78). CRELD1, CRELD2, GATA4, BMP4 gibi bazı genlerin AVSD oluşma riskini artırdığı gösterilmiştir (176) . Jeroen ve arkadaşları ortalama yaşı $44,4 \pm 10,9$ yıl olan Down Sendrom'lu 138 hastanın ekokardiyografik incelmesinde %77 oranında bir veya birden fazla kalp kapağında yetmezlik tespit etmişlerdir (79). Bu kapak yetmezliği yaş ve cinsiyet ile ilişkili olmadığını belirlemişlerdir. Bu durumun ise Down Sendromunda anormal kollagen ekspresyonu ile açıklanabileceğini üzerinde durmuşlardır.

Genel olarak zihinsel engellilerde kardiyovasküler risklerde artış görülmektedir ve edinilmiş kardiyak hastalık prevalansı yüksektir. Sedanter yaşam ve sağlıksız diyet toplumsal ortamlarda yaşayan Down Sendrom'lularda sık görülmektedir. Bu hastalarda aşırı kilo ve obezite diğer zihinsel engelli bireyler ve genel populasyon ile kıyaslandığında belirgin derecede yüksektir (58). Erişkin Down Sendrom'lu bireyler arasında yapılan çalışmalarda obezite oranı %31-%47 arasında değişmektedir (80,81). Genel populasyonda prematür ateroskleroz riskini artıran lipit metabolizma bozuklukları Down Sendromunda sık görülmesine rağmen, koroner arter hastalığı ilişkili mortalite şaşırtıcı derecede düşüktür (82,83). Tütün kullanımı ve hipertansiyon prevalansının Down Sendrom'lularda düşük olması ve aterosklerotik koruyucu faktörlerin overekspresyonu gibi modeller üzerinde durulmuştur (84). Sistayon- β -sentaz

geni 21. kromozom üzerinde yerleşiktir ve üçüncü 21. kromozom nedeni ile Down Sendrom'lu hastalarda aşırı ekspresyon söz konusudur (36). Sistayon-beta-sentaz, homosisteinin sisteine dönüşümünü katalize etmektedir ve azalmış homosistein düzeyleri de azalmış koroner arter hastalığı ile ilişkilidir (85).

Kalp hastalıklarında takip ve tedavi

AVSD'de semptomlar sıklıkla erken bebeklikde, sol-sağ şant nedeni ile artan pulmoner akım sonucu ortaya çıkar. Artmış pulmoner akım pulmoner hipertansiyon riskini arttırmaktadır. Artmış pulmoner direnç zamanla sol-sağ şantı tersine çevirir ve siyanoz ortaya çıkar; bu durum iyi tedavi edilmediğinde konjestif kalp yetmezliği ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle ölümlerle sonuçlanmaktadır (86). Takipte ortaya çıkan irreversibl pulmoner hipertansiyon (Eisenmenger Sendromu) kötü prognoz göstergesidir (87,88). DS'lu hastalar diğer hastalar ile karşılaştırıldığında pulmoner arteriyel hipertansiyon açısından daha fazla riske sahiptirler (89). Bunun nedeni azalmış alveol sayısı ve pulmoner arteriyollerin media tabakasının daha ince olması ve endotelial fonksiyonda bozukluktur (90,91). Tedavide kardiyak glikozid, diüretik ve vazodilatatörler, 3-6 ay arasında cerrahi ile düzeltme operasyonu önerilmektedir (87,92). Erken kardiyak cerrahi düzeltme irreversibl akciğer damar hasarını önlemektedir. Cerrahi girişim uygulamanın yüksek riskli olacağı düşünülen infantlarda pulmoner artere "banding" yapılarak, pulmoner kan akımının ve pulmoner arter basıncının azaltılması, konjestif kalp yetmezliğinin ve pulmoner vasküler hastalık gelişiminin önlenmesi amaçlanmaktadır. Ciddi atrioventriküler kapak yetmezliği olanlarda bu operasyon uygulanamamakta, cerrahi onarımda hastanın yaşı, preoperatif ciddi kapak yetmezliği olması ve diğer kardiyak malformasyonların bulunması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (87). Bununla birlikte yeni geliştirilen tedavi seçenekleri (Prostasiklinler, Endotelin reseptör antagonistleri ve Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri) pulmoner arteriyel hipertansiyon kliniğinde düzelmeye sağlamaktadır ve bu hastalarda yaşam beklentisini artırmaktadır (93,94). Yapılan yeni bir çalışmada bu tedavilerin Down Sendromun'da Eisenmenger sendromu üzerine olan etkinliğinin Down Sendrom'lu olmayanlarla benzer olduğu gösterilmiştir ve bu hastalarda egzersiz kapasitesinde düzelmeye sonrasında da mevcut durumun stabilize olduğu belirtilmiştir (95).

Down Sendrom'lu hastaların kardiyak durumlarının ilk 6 haftada değerlendirilmesi, diğer hastalardan daha hızlı şekilde gelişen pulmoner hipertansiyonu

(PHT) önlemek adına önemlidir. Klinik muayene tek başına yeterli olmayabilir. Bazı bebeklerde belirgin defektler olmasına rağmen semptom ve bulgu olmayabilir. Bu nedenle gerektiğinde cerrahi yapmak da dahil olmak üzere bir uzman tarafından değerlendirilip takip ve tedavi planı oluşturulmalıdır. Konjenital kalp defekti olmayan hastalarda ilerleyen yaşlarda kalp hastalığı gelişebileceği için belirli aralıklarla takip edilmelidir (2).

PULMONER PROBLEMLER

DS'da pulmoner problemler, medikal ya da cerrahi tedaviye ihtiyaç gösterebilir. Patolojik çalışmalarda kardiyak defektlerle birlikte veya kardiyak defekt olmaksızın, pulmoner hipoplaziler bildirilmiştir. Araştırmacılar DS'da olveol sayısının ve yüzey alanının azaldığını göstermişlerdir ve bu durum DS da pulmoner hipertansiyona eğilime katkıda bulunabilir (9,96). İmmün yetmezlik de bunlara eşlik ettiğinden, hastalar pulmoner enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirmektedir (9). Respiratuar problemler DS'lu hastalarda hastaneye yatışların ve morbiditenin major sebeplerinden biridir. Respiratuar sinsitiyal virus (RSV) enfeksiyonları oldukça sık görülmektedir ve hastaneye yatış riskinin yüksek olması ile ilişkilidir.

Konjenital kalp hastalıkları hastaneye yatış hızını artırmazlar fakat hastanede kalış süresini uzatırlar (97). Tekrarlayan "wheezing" atakları DS'lu hastalarda sık görülür ve daha önce geçirilmiş RSV enfeksiyonları ile trakeomalazi gibi diğer faktörlerle ilişkilidir. Bu solunum yolu problemleri DS da mevcut olan karakteristik özelliklerden hemodinamik instabiliteye sebep olan konjenital kalp hastalıkları ve hipotoni nedeni ile daha şiddetli şekilde görülebilir. Diğer faktörler arasında trakeo-laringomalazi, pulmoner hipoplazi gibi anatomik değişiklikler ve subplevral kistler sıralanabilir. DS'lu hastalarda sık görülen (%36 ya kadar) ve direkt radyografi ile tespit edilmesi güç olan plevral kistler toraks tomografisi ile tespit edilebilir. Ayrıca DS da anormal pulmoner büyüme ve pulmoner hipoplazi görülmektedir. Bu hastalarda özellikle konjenital kalp hastalığı olanlarda RSV profilaksisi sık uygulanmaktadır, fakat konjenital kalp hastalığı olmayanlarda da RSV ilişkili sık ve ağır pulmoner enfeksiyon geçirdikleri göz önüne alınarak aşılama düşünülmelidir (60). İlerleyen dönemlerde kronik aspirasyonla birlikte interstisyel hastalık ve kistik hastalık görülme sıklığı artış

gösterir. Kontrollü çalışmalar yapılmamış olsa da pulmoner hipoplazinin yüksek irtifa akciğer ödemi ve dikkat eksikliği bozukluğuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

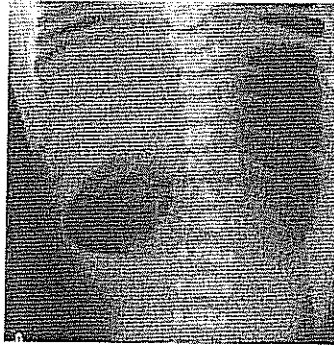
Pulmoner hastalıkların takibinde ve tespitinde iyi bir öykü ve fizik muayene yeterlidir. Aspirasyonu en aza indirmek için davranış değişiklikleri önerilmelidir, küçük lokmalar ve dikkatli çiğneme tavsiye edilir. Enfeksiyonları azaltmak için önleyici yaklaşımlar ve erken tedavisi önemlidir. Ağır hastalıklarda veya entübasyon gerekmesi hallerinde pulmoner hipoplazi ventilasyon ve ekstübasyonu güçleştirmektedir (9).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ANOMALİLERİ

DS'da gastrointestinal sistem anomalisi görülme sıklığı %4–10 civarındadır ve hayatın ilk 1 yılında morbiditenin önemli nedenlerindedir. Bu defektler özafagus atrezisi/trakeo-özafagial fistül (%0,3–0,8), pilor stenozu (%0,3), duodenal atrezi/stenoz (%1–5), Hirschprung hastalığı (%1–4), diyafragma hernisi, ve anal atrezi(%<1–4) olarak sıralanabilir. Bu defektlerin DS' da görülme sıklığı topluma göre daha yüksek olup tüm duodenal atrezili vakaların %25-30'unu DS'lu hastalar oluşturmaktadır (98).

Dikkatli alınan bir öykü ve fizik muayene ile birlikte klinik olarak şüpheli yaklaşım, GİS anomalilerinin taramasında ihtiyaç duyulan bir yaklaşımdır. Görüntüleme ve endoskopik incelemeler klinik tabloyu açıklamada yardımcı olabilir. Direkt radyografide görülen “double-bubble” belirtisi duodenal atrezi için ayırt edici bulgudur.

Şekil 2: Double-bubble görünümü



Hirschprung hastalığı da genel populasyona göre daha sık görülür. Problemler tespit edildiğinde pediatrik cerrahi ile konsulte edilmelidir. Azalmış bağırsak motilitesi ve beslenme alışkanlıkları kronik konstipasyona sebep olabilir. İntestinal masaj, fiziksel aktivitenin artırılması sıvı ve lifli gıdaların alımı gibi beslenme stratejileri yanında

konstipasyon tedavisinde faydalı olabilir. Ayrıca lif takviyesi ve polietilen gibi güvenli laksatiflerde kronik konstipasyonun tedavisinde kullanılabilir. Ağır konstipasyon durumunda hastalarda çölyak hastalığı ve hipotiroidi açısından değerlendirmek gerekmektedir (9).

Gluten enteropatisi veya “nontropical sprue” olarak da bilinen çölyak hastalığı buğday, arpa ve çavdarda bulunan bir protein olan glutene maruziyetde ortaya çıkan otoimmün bir bozukluktur ve değişik GİS semptomlara sebep olmaktadır. DS da genel populasyona göre insidansında artış görülmektedir (%5-%15). Klasik semptomları intestinal malabsorbsiyondur (daire, steatore, nutriyonel ve vitamin eksikliği ve kilo kaybı). Villöz atrofi, düodenal ve jejunal biyopside ayırt edici bulgudur.

Semptomlar ve mukozal değişiklikler glutensiz diyetle düzelmeye gösterir. Çölyak hastalığında semptomlar sıklıkla sessizdir. Kötü lokalize karın ağrısı, hazımsızlık, kabızlık ve şişkinlik gibi semptomlar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Çölyak hastalığı toplumda sıkça atlanılan bir tanıdır fakat DS’lu hastalarda tanı almaları daha uzun sürmektedir. Bunun nedeni de nonspesifik semptomların sıklıkla altta yatan sendrom ile ilişkilendirilmesinden kaynaklanmaktadır.

DS’ da çölyak hastalığının erken teşhisi, tedavi ve büyüme geriliği, anemi, osteoporoz ve malignensi gibi komplikasyonları önlemek açısından gerekli bir yaklaşımdır. Çölyak hastalığında genetik predispozisyon olduğu ve HLA DQ2 ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Antiendomysial Ig A antikorları, tanıda altın standart olarak kabul edilse de doku-transglutaminidazları gerek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. ABD’de Down Sendromu “Medical Interest” Topluluğu, DS’unda 2 yaşında, doku-transglutaminidaz IgA ile tarama yapılmasını önermektedir. Semptomatik olan fakat 2 yaşından küçük çocuklarda antiigliadin Ig A ile birlikte doku-transglutaminidaz Ig A ve total Ig A ile değerlendirme yapılabilir (9). Ayrıca çölyak taraması için yaşamın ilk yılında bukkal sürüntüden HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 bakılabilirse tekrarlayan kan alma işleminden kaçınılmış olur. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif çıkan çocuklar tarama programı dışında tutulabilir. Diğer çocuklar 3 yaşından itibaren çölyak gelişimi açısından antiendomysium IgA (EMA) ve doku-transglutaminidaz IgA (anti-tTGA) ile monitorize edilmelidir (99,100).

Aberan sağ subklavian arter (ARSA, Arteria lusoria) DS’lu hastalarda oldukça sık görülür(%19–36). ARSA özafagusdan katı gıdaların geçişini engelleyerek disfajiye neden olur. Bundan başka bozulmuş oral motor fonksiyonlar, gastro-özafagial reflü ve

diğer konjenital bozukluklar DS'lu hastalarda beslenme problemlerinin nedeni olarak göz önünde bulundurulmalıdır (98,101).

Konstipasyon DS'lu hastalarda görülen ciddi sorunlardandır ve hipotoni sonucunda ortaya çıkmaktadır ancak ağır vakalarda Hirschprung hastalığı ekarte edilmelidir (102).

Emzirme, psiko-emosyonel ve immünite açısından faydalarının yanında DS'lu çocuklarda oral motor sistemin gelişimini sınırlaması nedeni ile de teşvik edilmelidir (5). Ancak oral motor fonksiyon bozukluğu olması nedeni ile DS'lu hastalarda içme, yutma ve çiğneme ile ilgili problemler sık görülmektedir. Aşırı kilo ve aşırı beslenmede bu hastalarda dikkat çekici bir problemdir (4).

ENDOKRİNOLOJİK PROBLEMLER

Tiroid disfonksiyonu sıklıkla hipotiroidizm olarak ortaya çıkar ve her yaşta yaygın olarak görülmektedir. Okul çocuklarının %10 un da hipotiroidi bulunabilir ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Belirti ve bulgular açık olmayabilir ve gözden kaçabilir (2). Hipertiroidinin sıklığı hipotiroididen daha az olmasına rağmen Down sendromun'da görülme sıklığı artmıştır.

Tiroid hastalıkları DS' da değişik şekillerde görülmektedir. Otoimmün hipotiroidizmin sıklığında bir artış olduğu açıktır. Bunun yanında konjenital hipotiroidizm de sık olarak görülmektedir ve sendrom ile ilişkili lenfödem, hipotoni ve büyüme geriliği nedeni ile klinik muayene ile tiroid hastalığının bulgularını görmek mümkün olmayabilir. Yenidoğan tarama testlerinde DS'lu bebekler de hipotiroidizm insidansı yüksek olduğu görülse de bu standardize edilmiş testlerinin bazı tiroid hastalıklarını tespit edemediği düşünülmektedir (103). Bu nedenle tiroid fonksiyonlarının 6. ayda TSH ve ST4 düzeyi ile kontrolü önerilmektedir. Tiroid otoantikörlerinin rolü hakkında ve subklinik ile kompanse hipotiroidinin tedavisi hakkında da bir fikir birliği yoktur. Hipertiroidizm DS'da hipotiroididen daha az sıklıkta görülmektedir fakat topluma kıyasla daha sık görülmektedir. Ayrıca sıklıkla immün sistemle ilişkili bir durumdur. Dikkat çeken diğer bir durum da tiroid hastalığı olan DS'lularda Hepatit B taşıyıcılığında üç kat artış görülmesidir (104). Bunun sellüler immünitede azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve aşılamanın önemini arttırmaktadır.

DS'lu hastalarda sık görülen Tiroid disfonksiyonunun en belirgin risk faktörleri yaş ve dişi cinsiyettir (105). Konjenital veya edinilmiş olabilir. DS'da neonatal dönemde TSH ve tiroksin değerleri, Gaussian dağılımına göre sola kaymıştır ve bu DS'na spesifik bir tiroid disfonksiyonu olabilir.

Newyork yenidoğan tarama programında DS'unda konjenital hipotiroidi insidansı 1:141 olarak bildirilmiştir (1130 canlı doğan bebek'ten 12'sinde) (106), bu oran sağlıklı yenidoğanlar arasında grubunda 1:3000 den 1:4000 arasında değişmektedir (105,107). Yenidoğan döneminde başlanan 24 ay boyunca verilen tiroksin tedavisinin kısa dönem izlemlerinde tiroksin tedavisinin büyüme ve gelişme üzerine olumlu etkileri görülsede uzun dönem ile ilgili veri yoktur (108-110). Bu nedenle bu tedavi kullanımı sık değildir. Tiroid bozuklukları %28-40 oranında görülmektedir (111). Tiroid anormallikleri konjenital hipotiroididen primer hipotiroidiye kadar uzanan bir yelpaze içerisinde çeşitlilik göstermektedir: konjenital hipotiroidi (% 1,8-3,6), otoimmün tiroiditis (Hashimoto) (% 0,3-1,4) ve kompanse hipotiroidizm (% 25,3-32,9) gibi.

Erişkin dönemde ve geç çocukluk öneminde hipotiroidi gelişen DS'lu hastaların %13-34'ünde tiroid otoantikör pozitifliği vardır (37,40,49). 8 yaşından sonra otoantikör konsantrasyonunda kademeli bir artış görülmektedir (112). Tiroid otoantikörlerinin bulunması halinde 2 yıl içinde aşikâr hipotiroidi gelişme oranı %30 olsa da primer olarak tiroid disfonksiyonu ile ilişkili değildir (108,109). Hipotiroidi gelişime ihtimalini en iyi gösteren parametre tiroid sitümülan hormon (TSH) ve tiroid otoantikör yüksekliğinin birlikte olmasıdır ve görülmesi halinde bu çocuklar daha sık kontrol edilmelidir (98). Bu iki değer birinci dekatta normal olarak ölçülürse ikinci dekatta hipotiroidi gelişme olasılığında düşmektedir (108).

DS'lu çocukların yaklaşık yarısında subklinik hipotiroidiyi düşündüren, sT3 ve sT4 normal iken, TSH yüksekliği tespit edilmektedir(113). Bunun nedeni olarak, TSH-releasing hormona TSH yanıtı DS'lu hastalarda kontrol grubuna göre abartılı olarak tespit edilmesinde olduğu gibi, hipotalamo-hipofizer aksda gecikme olduğu düşünülmektedir (114).

DS'lu çocuklarda diyabetes mellitus görülme riski de artmıştır. Tip I diyabet riski otoimmün faktörler nedeni ile ve Tip 2 diyabet ise obezite ve prematür yaşlanma nedeni ile artmaktadır. Tarama klinik şüpheye duyulursa yapılmalıdır ve tedavi diyet, egzersiz, farmakolojik tedaviyi içerebilir (60).

DS da büyüme hormonu salınımında bozukluk olduğu öne sürülmüş olsa da bu konu ile ilgili çalışmaların yetersizliğinden dolayı klinik önemi henüz net değildir. Büyüme hormonunun rutin olarak başlanması da önerilmemektedir(60).

DS'lu çocukların büyüme paterni kendilerine özgüdür ve özel büyüme eğrileri vardır. Boy ve kilolarının takibi aşırı kilo almaya meyilli olmalarından dolayı rutin kontrolleri içerisinde yer almalıdır. Tatmin duygusunun yetersiz olması ve yiyecek tüketiminde sınır olmaması ve orta düzeydeki egzersiz biçimleri bu konuda özel bir yaklaşım gereksinimi doğurmaktadır (63).

GÖZ BULGULARI

Epikantal fold ve brushfield lekeleri DS'lu hastaların muayenesinde sıkça görülen ikilemedir, bunlar görme açısından problem oluşturmazlar ve beninglerdir. Bu bulgular normal popülasyonda da görülsede, DS'da patogonomik olacak kadar yüksek sıklıkta görülmektedir. Brushfield lekeleri iris bağ dokusunda toplanma sonucu ortaya çıkan iris üzerinde sirküler benekli bir desen görünümüdür. Şaşılık, konjenital veya edinilmiş katarakt ve kırma kusurları DS'da prevalansı belirgin şekilde artmış olarak görülür. Yüz orta hat hipoplazisi ve mikrosefali uygun gözlük kullanımını zorlaştırır (9).

İyi görme bir çocuğun gelişimi için çok önemlidir, özellikle gelişimsel problemleri olan DS'lu çocuklarda daha da önemlidir. DS'lu çocukların yarısından fazlasında oküler problemler mevcuttur. Epikantal fold, dar ve eğimli palpebral fissürler, Brushfield lekeleri (%38-85), strabismus (%20-47), nistagmus (%11-29), konjenital katarakt (%4-7), edinilmiş katarakt (%3-15), blefarit (%7-41), refraksiyon kusurları (%43-70) ve glokom (%0,7) sık görülen problemlerdir. Keratokonus çocukluk döneminde nadir görülür fakat ilerleyen yıllarda ortaya çıkar (115,116). Geç çocukluk dönemi ve adölesan dönemde keratokonus gelişir. Keratokonus korneanın non-inflamatuvar incelmesidir, konikleşmeye görmede bozulmaya ve ışık hassasiyetine neden olur. Blefarit ve konjunktivit de sık görülen problemler içerisinde yer almaktadır. Oftalmolojik muayene 1-2 yıl aralıklar ile yapılmalıdır (59,60). Kırma kusurlarından hipermetropi hastaların yaklaşık %70 inde görülmektedir. İnfantlarda spontan düzelen refraksiyon kusurları DS'da devam etmektedir. Özellikle yakın görme her zaman kontrol edilmelidir ve odaklamakta güçlük çekenlerde gözlükle erken düzeltme önerilmektedir.

İŞİTME PROBLEMLERİ

İşitme kaybı ve otolojik problemler DS'lu hastalarda yaygın olarak görülmektedir ve bu problemler gelişimsel problemler ile korreledir. Midfasiyal hipoplazi DS'larda sık görülür ve nazofarenks, anormal östaki tüp yapısı ve dış agenezisi ve anomalilerini oluşturur. Midfasiyal problemler hipotoni ve makroglossi ile kronik orta kulak problemleri ve rinoreye yol açar (117). DS'da kulaklar sıklıkla küçük ve posterior yerleşimlidir, dış kulak yolu dardır ve standart ekipmanlar ile timpanik membranı görmek her zaman mümkün olmayabilir. Kalın salgı birikimi nedeni ile iletim tipi işitme kaybı ve tanı konulmamış kulak enfeksiyonları sıktır. Erken dönemde bir problemden şüpheleniyorsa Kulak-Burun-Boğaz (KBB) uzmanına yönlendirilmelidir.

Down sendrom'luların %50 sinde fazlasında işitme kaybı vardır. Genellikle efüzyonlu otitis media (OME) nedeni ile olurken bir kısmında sinirsel tipte işitme kaybı görülür. Erken yaşlarda görülen OME, DS'unda erişkin yaşlarda da görülmektedir. Sensörinöral işitme kaybı genel topluma göre yüksektir ve yaşla birlikte işitme kaybı riski giderek artar (63). Hafif işitme kayıpları eğitim, dil ve emosyonel gelişimi etkileyerek ve bunun sonucunda da seslendirme becerilerini etkileyebilir. Bu nedenle işitme fonksiyonlarının düzenli olarak değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Doğumdan sonra başlayan aktif bir takip ve kronik problemlerinin tedavisi işitmeyi olumlu yönde etkileyebilir (99,117). Mevcut önerilere göre tarama doğumda yapılmalıdır ve bu genellikle beyin sapı işitsel-uyarılmış potansiyel ile yapılır. Seri taramalarda klinik muayene ve "pure ton odyometri" yeterli olabilir ancak beyin sapı işitsel-uyarılmış potansiyel çalışmasının 2 yılda bir uygulanması optimaldir.

Kronik sinüs ve nazal problemler hava yollarının dar olmasından kaynaklanır. Benzer olarak trakeomalazi ve obstrüktif uyku apnesi de sık görülür ve tedavi edilmez ise pulmoner hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilir (9). Alerjinin DS'lu hastalarda kronik rinit nedenleri arasında önemli bir rolü yoktur. Diğer taraftan çeşitli immün sistem bozuklukları üst solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır (118).

Uyku solunum bozuklukları DS'lu çocukların yarısından fazlasında görülmektedir. Bu durumun sık görülen nedenleri arasında makroglossi, glossopitozis, adenoid tonsil ve lingual tonsillerin rekürren enfeksiyonlar nedeni ile gecikmesi

görülmektedir. Polisomnografi sonuçlarına göre ailede uyku bozukluğu mevcudiyeti ile zayıf korelasyon göstermektedir. DS'lu hastalarda 3-4 yaşlarında bazal polisomnografi yapılmalıdır (102,119).

İSKELET SİSTEMİ BULGULARI

Bir dizi kas-iskelet problemleri DS da sık görülmektedir ve fizik tedavi, uğraşı terapisi ve ortopedik cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulabilir. Konjenital olarak kalça ve asetebular displazi görülebilir. Geç çocukluk veya adölesan dönemde görülen topallama edinilmiş kalça çıkığına işaret edebilir, bu da tipik olarak görülen ligamentöz laksite ile ilişkilidir. Bu laksite nedeni ile patellar dislokasyon, pes planus ve ayak bileğinde pronasyon görülebilir. Obezite, hipotoni ve erken yaşlanma sonucunda dejeneratif eklem hastalığı, skolyoz yüksek oranlarda görülür.

DS'da en tartışmalı taramalardan biri atlantoaksiyel instabilite (AAİ) taramasıdır. DS' ku hastaların yaklaşık %15 de birinci ve ikinci servikal eklemlerde laksite görülmektedir. Bu da fleksiyonda, nötral pozisyonda ve ekstansiyon pozisyonunda çekilen lateral servikal grafilerde 4,5 mm yi aşması olarak tanımlanır. AAİ bulması semptomlar ile korele değildir ve spor sırasında spinal kord hasarına neden olmaz. Teorik olarak boks, dalma, binicilik, jimnastik ve trambolin gibi sporlar boyun bölgesini sıkıştırma açısından riskli sporlardır. Amerikan Pediatri Akademi komitesi 1995 yılında bu konudaki beyanını revize etmiştir lateral servikal grafilerin spor sırasında spinal kord yaralamalarını tespit etme değeri kanıtlanmamış bir yöntem olarak tanımlamıştır (103,119). Dr. Cohen 2006 yılında bu konuyu tekrar ele almıştır; radyografik inceleme bulguları, semptomlar, risk faktörleri ile spinal korda hasarlanması arasında uyumsuzluk olduğu belirlenmiştir (103). Spinal kord yaralanmasının semptom ve bulguları arasında ensede ağrı, azalmış ense eklem hareket açıklığı, yürüme bozukluğu, bağırsak ve mesane disfonksiyonu, hiperrefleksi, parastezidir. Aileler, hastalar ve antrenörler bu semptomlar konusunda eğitilmelidir.

DS'da motor sistem ligamentöz laksite, eklem hipermobilitesi ve hipotoni ile karakterizedir. DS'da kranioservikal instabilite %8-63 oranında rapor edilmiştir, AAİ ise %10-30 unda bulunmaktadır. AAİ olan vakaların çoğu asemptomatiktir ve semptomatik olanların oranı yaklaşık %1-2 ve sıklıkla bir kaza sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda yıllık nörolojik tarama uygun görülmektedir ve entübasyon gibi durumlarda

dikkatli olunmalıdır. Takla atmak dahil olmak üzere spor aktiviteleri bu hastaların aktivitelerinin parçası olmasında sakınca görülmemektedir (63,120,121).

DS'lu hastaların spesifik bir yürüyüşleri vardır ve kalçalarda dış rotasyon, dizde fleksiyon ve valgus pozisyonu ve tibialarda external rotasyon mevcuttur. Çocukluk döneminde pes planovalgus sık görülür ve belirgin pronasyonu olanlarda yürümede sorunlar ortaya çıkmaya başlar, bu nedenle hastalara aktif şekilde destek olmak gerekmektedir (63). Edinilmiş kalça dislokasyonu DS'lu çocuklarda %30 a kadar bulunmaktadır ve özel bakım gerektirmektedir. Patello femoral instabilite yaklaşık %10-20 olarak tahmin edilmektedir, kapital femoral epifizde kayma sık görülür ve prognozu iyi değildir. Bu bozuklukların birçoğu çocuk yürümeye başladığı zaman kendini gösterir. Juvenil romatoid artrit gelişebilir fakat sık görülmez. DS'lu çocukların motor gelişimindeki gecikme mental gelişimindeki gecikmeden daha belirgindir. Motor gelişimdeki gerilik kısmi olarak hipotoninin derecesi ile ilişkilidir. Fonksiyonel aktivitedeki kısıtlamalar 5-7 yaşlarına doğru mental performansdan daha çok motor kapasite ile ilişkili olduğu görülmektedir (122). Motor gelişim için fizyoterapist desteği önerilmektedir; fizyoterapi kaba motor hareket becerilerini destekleyerek, hareket kalıplarını algılayan çocuklar fiziksel yeteneklerine güvenini artırarak, velilerin desteği ile aktif oyunlara başlatarak destekler (117).

Hipotoni, ligamentlerde laksite ve iskelet displazileri diğer ortopedik problemlere; patellar instabilite, skolyoz, kalça subluksasyonu ve dislokasyonu, pes-planus ve metatarsus varus gibi patolojilere sebep olabilir. Ağrı, fonksiyon kısıtlılığı ve yapısal hasar riski olması halinde müdahale gerekebilir. Çocukların birçoğu ayakkabı içi ortozlere ve özel ayakkabılara ihtiyaç duyabilir (2).

Juvenil romatoid artrit benzeri artrit DS'lu adölesan ve çocukların yaklaşık %1-2 sinde görülmektedir (57). DS'lu hastalarda semptomların balangıcı ile tanı arasında geçen süre yaklaşık 3,3 yıl (3 ay 9 yıl) olarak bildirilmiştir ve bu süre diğer çocuklarda bildirilen 0,7 yıla göre uzun bir süredir ve bu nedenle dikkatli olunması gerekmektedir (4).

İMMÜNÖLOJİK PROBLEMLER

İmmün disfonksiyon DS'da artmış enfeksiyonlar, kanserler ve otoimmün hastalıkların nedeni olarak bilinmektedir. Bu disfonksiyonun mekanizması kemotaksis bozuklukları, sellüler immünitede ve Ig G subgruplarında bozulmayı içeren multifaktöryel yapıdan oluşmaktadır. Sellüler immünitedeki bozuluk nedeni ile geç çocukluk ve adölesan dönemde gingivit ve periodontal hastalıklarda artma görülür. Ig G seviyesi normal olabilir fakat subgruplardaki bozukluklar (Ig G2 ve Ig G4) tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlara ve sıklıkla ağır sistemik enfeksiyonlara neden olurlar. Selenyum eksikliğinin immün fonksiyonlarda bozulmaya sebep olabileceği öne sürülsede replasman için açık bir öneri yoktur. Aşılama diğer çocuklarda olduğu gibi DS'lu çocuklarda da önemlidir. Tüberküloz taramasında sadece semptomatik hastalarda değil sosyal ve coğrafik risk faktörleri göz önüne alınarak yapılmalıdır (9).

HEMATOLOJİK PROBLEMLER

DS'lu yenidoğanların %80 ninde yaşamın ilk haftasında nötrofili, %66 sında trombositopeni ve %33 ünde polisitemi görülür (123). Polisitemi yenidoğanların %60-65 inde görüldüğü halde sıklıkla klinik olarak önemli değildir. DS'da kırmızı ve beyaz küre serilerinin her ikisinde etkilendiği görülmektedir. DS'lu yenidoğanlarda trombositopeni (% 66'ya kadar) ve polisitemi (% 33'e kadar) görülebilir. Bu durum öncelikle prelösemiden ayrılmalıdır ve sonrasında hipoglisemi ve respiratuar problemlerle ile semptomatik hale gelebileceği bilinmelidir (124).

DS'lu çocuklarda lösemi riski arttığı 1950 li yıllarda tanımlanmıştır. Böyle olmasına rağmen genel olarak kanser riski solid tümörlerin görülme sıklığı az olması nedeni ile artmamıştır (125,126). Bu artmış risk akut lenfositik lösemi ve myeloid lösemninin her ikisi içinde söz konusudur.

Transient Myeloproliferatif hastalık (TMD) %10-20 ye kadar görülebilir ve bunların %20 sinde, sıklıkla 5 yaşından önce, myeloid lösemi gelişmektedir (124). Hastalar sıklıkla asemptomatiktir, hemoglobin ve nötrofil değerleri normal sınırlardadır. Blast sayısında yükselme ile karakterizedir ve sıklıkla periferik kanda kemik iliği ile orantısız olarak daha yüksek sayıda blast görülür. Blast mevcudiyeti durumunda

vezikülopüstüler rashlar görülebilir. Blastlar tipik olarak yaşamın ilk 3 ayı içerisinde kaybolur (127,128). Blast infiltrasyonu daha ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve antenatal vakalarda hidrops fetalis ve fetal kayıp ile sonuçlanabilir. TMD den geçiren hastaların önemli bir kısmında yaşamın ileriki dönemlerinde Akut Megakaryositik Lösemi (M7) geliştiği görülmektedir. X kromozomu üzerindeki GATA-1 den (Megakaryosit diferansiyasyonundan sorumlu bir faktör) sorumlu bir gende meydana gelen mutasyon ile ilgili olduğu görülmektedir (127,129). Araştırmacılar trizomi 21'in tek başına hematopoezi etkilediğine, fetal karaciğerde progenitör hücrelerde artışa sebep olarak TL artışın neden olarak GATA1 mutasyonuna zemin hazırladığı kanısına varmışlardır (130).

Transient lösemi klinik olarak asemptomatikden ağır komplikasyonların görüldüğü ve fatal olabilen geniş bir yelpazede olabilir (131,132). Transient lösemide blastlar karaciğerden köken alır ve sıklıkla periferal kandaki blast sayısı kemik iliğindeki daha yüksektir. TL tanısı alan çocukların % 20 sinde 5 yaşından önce myeloid lösemi gelişmektedir (133).

DS'lu çocuklarda prelösemik faz ile ilişkili olmayan Akut Lenfositik Lösemi (ALL) gelişiminde de yatkınlıkları vardır. Hem AML hemde ALL DS'lu hastalar, DS'lu olamayanlar ile karşılaştırıldığında farklı klinik özellikler göstermektedirler (134). Lenfomalar topluma göre rölatif olarak yüksek görülmektedir fakat solid tümör görülme oranları daha azdır. Önemli bir istisna olarak testiküler germ hücreli tümör görülme sıklığı topluma oranla 50 kat artmıştır. Seminomlar en sık görülen tipidir ve ortalama tanı yaşı 30 dur. Testis muayenesi erken çocukluk döneminde başlayıp yetişkin dönemde de yıllık olarak devam edilmelidir (135,136).

Hastanede yatan çocuklarda yapılan bir çalışmada TL'nin DS'lu çocuklarda %10 civarında görüldüğü tahmin edilmektedir (137). Birçok araştırmacı bu oranın daha yüksek olduğu kanısında olsada son veriler böyle olmadığını düşündürmektedir. Hollanda da bir çalışmada ülke çapında 2003 yılında doğan DS'lu 322 çocuk izleme alınmış ve takiplerinde bunların 5 inde ML geliştiği bildirilmiştir (138). ML DS'lu hastalarda 5 yaşından önce görülür ve ortalama görülme yaşı yaklaşık 2 yaş civarındadır ve TL den ML ye progresyonun %20 olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler TL nin DS'da gerçek görülme oranının %3 ile %5 arasında olduğunu düşündürmektedir (139).

BÜYÜME VE GELİŞME

Büyüme geriliği ve boy kısalığı DS'unun başlıca bulgularından biridir. Büyüme hızı boy uzamasının hızlı olduğu 6 ay-3 yaş ve adölesan dönemlerinde normalden daha azdır (140). Büyüme geriliği hipotalamik disfonksiyona sekonder ortaya çıkan growth hotmon eksikliğine bağlanabilir.

DS'lu olamayan yenidoğanlar ile kıyaslandığında DS'lu yeni doğanların boylarının daha kısa, kilolarının daha az ve baş çevrelerinin daha küçük olduğu görülmektedir. Bu durum infant ve erken çocukluk döneminde devam eder ve hipotoni ve erken beslenme problemleri bu durumu daha da çarpıcı hale getirmektedir. Anneler laktasyon döneminde iyi bir hemşirelik hizmeti ile desteklenmelidir. DS'u azalmış metabolik hız ve kısa boy ile karakterizedir. Sonuç olarak ağırlıktaki boya göre orantısız artış obeziteye sebep olur ve çoğu 4 yaşında neredeyse obezdirler (142). Erken fizik terapi ve davranışsal terapi sağlıklı beslenme ve mobilizasyon üzerine odaklanmalıdır. Büyümenin izlenmesinde DS'una özel büyüme eğrileri normal büyüme eğrilerinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Büyüme eğrisinde bir plato veya büyümede azalma hipotiroidi gibi sekonder bir durumu işaret edebilir. Obezitenin tedavisi aktivitenin artırılması, kalori alımının azaltılmasıdır ve diğer kişilerden farklı değildir. Çocukların büyümesi sırasında arkadaşlar ve sosyal destek kilo kontrolünde başarılı olmalarında kritik bir rol alırlar. Kalori alımını kısıtlamak beraberinde mikronutrientlerin alımında eksikliğe yol açabilir. Daha büyük çocuklarda günlük multivitamin ve kalsiyum desteği faydalı olabilir (9).

Gelişimsel basamaklar aynı sırayı takip etmektedir fakat mental retardasyon ve komorbit tıbbi durumlara bağlı olarak değişken hızlarda devam eder. Gecikmeler yaşamın ilk yılında her zaman görülmekle birlikte genel olarak ortalama oturma yaşı, emekleme yaşı ve yürüme yaşı neredeyse normal çocuklara göre beklenen yaşın 2 katına kadar uzayabilir (97). Bu ailelerde anksiyeteye sebep olabilir, fakat bu dönüm noktalarını yakalayabilmeleri için uyarıların ve takibin teşvik edilmesi gerekmektedir.

NÖROLOJİK VE MENTAL DURUM

DS'lu çocukların çoğu tipik olarak gelişim geriliği gösterirler ve yaşamın ilk dekadında zekâ katsayısında (İntelligence quotient; IQ) azalama görülür. Adölesan

dönemde kognitif fonksiyonlar bir plato fazına ulaşır ve erişkin dönemde de bu şekilde devam eder. IQ düzeyleri genellikle 35-70 arasındadır ve bu da orta-hafif düzeyde bir geriliğe işaret etmektedir (102). Sosyal IQ'ları sıklıkla genel IQ düzeylerinin üzerindedir ve DS'lu bireyler aynı IQ seviyesine sahip mental retardasyonu olan bireylerden daha iyi bir tablo sergilerler (9). Aksi davranışlar ve kaçınma taktikleri öğrenmeyi engelleyebilir ve dil gelişimi genellikle büyük ölçüde geri kalmaktadır. Gecikmiş sözel kısa süreli hafıza ve anlatım dili bu çocukların konuşma için özel bir eğitime ihtiyaç duyduğunu işaret etmektedir (örneğin öncelikle okumayı öğrenerek konuşmayı öğrenme) (63,99). Ayrıca oral motor bozuklukta artikulasyonda bozulma artışına sebep olabilir.

DS'da nöbetler bimodal dağılım gösterme eğilimindedir, sıklıkla infantil dönemde ve puberteden sonra görülmektedir. Genel olarak %8 oranında görülür ve bunların %40 infantil dönemde sıklıkla infantil spazm olarak karşımıza çıkar (63). Geç dönemde ortaya çıkanlarda ise tonik klonik nöbetler baskın olarak görülür. DS' da nöbetler diğer hastalarda olduğu gibi tedavi edilir.

Alzheimer hastalığı ise yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Demans ve Alzheimer tiplerinin DS ile ilişkileri net bir şekilde bilinmemektedir. Alzheimerın tipik histolojik bulgusu beyin biyopsisinde amiloid plaklarının görülmesidir. 21. Kromozom üzerinde amiloid prekürsor protein geni bulunmaktadır ve trizomi 21 de ekspresyonu artmıştır. Gen sekanslamasındaki gelişmeler mitokondrial enerji üretimi için spesifik olan birçok gen tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Mitokondriyal disfonksiyonun da Alzheimer gelişiminde önemli bir etken olduğuna inanılmaktadır (63).

DS'lu çocuklarda nöro-davranışsal ve psikiyatrik problemler daha belirgindir (%18-38 oranında görülmektedir). DS'lu çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (%6,1), karşıt /davranış bozukluğu (%5,4), agresif davranışlar (%6,5) ve obsesif kompulsif bozukluk gibi yıkıcı davranış bozuklukları sık görülen problemlerdir (49). Adölesanlarda ve genç erişkinlerde kendi kendine konuşma sık görülür ve sıklıkla psikoz tanısı alabilirler (overdiagnosed) (9,63,99).

Erken dönem eğitim çalışmaları, gelişimi sınırlamak için yaşamın ilk ayından itibaren başlanması gereken ve özellikle okul öncesi dönemde uygulanması gereken programlardır. DS'lu hastalar ek destek ile sıklıkla ilkokula başlarlar ve davranışları taklit etmeleri yetenekleri sonucunda sosyal becerilerinde başarılı sonuçlar

elde edebilirler. Erişkin dönemde sosyal bağımsızlık büyük ölçüde başkalarının yardımı olmadan iş yapabilme kabiliyetlerinin gelişimine, duygusal açıdan aileden ayrılma isteklerine ve kişisel eğlence aktivitelerine erişimlerine bağlıdır (63).

CİNSEL GELİŞME

DS'lularda seksüel gelişim anomalileri insidansı yüksek oranda görülmektedir ve gecikmiş puberte her iki cinsiyet içinde rapor edilmiştir (143,144). Kızlarda bildirilen anormallikler hipogonadizm ile adrenarş ve menarşda gecikmedir. Erkeklerde bu ambigus genitale, kriptorşidizm ve mikropenis, küçük testisler ve sperm sayısında azalmadan aksiler kıllanmada ve sakalda azlığa kadar değişen çeşitliliktedir (143). Puberte başlangıcı DS'lu adölesan kızlarda diğer adölesan kızlarda olduğu gibidir. Erkeklerde ise primer seksüel karakterler, sekonder seksüel karakterler, hipofiz hormonları ve testiküler hormon konsantrasyonları tipik bir adölesan ile benzerdir. DS'lu dişiler çocuk sahibi olabilirler, fakat erkeklerde üreme kapasitesi azalmıştır (63). Hsiang ve arkadaşları 53 erkek ve 47 kız ve kadında tiroid disfonksiyonunu dışladıktan sonra over fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Her iki cinsiyette de puberte başlangıcı ve bitişlerinin ortalama yaşı normal olarak bildirmişlerdir. Ortalama Follikül Stimülan Hormon (FSH) ve Lüteinizan Hormon düzeyleri belirgin şekilde artmış olarak bulunduğu fakat testesteron düzeylerinin normal olarak bulunduğunu tespit etmişlerdir (143). Benzer hormon düzeyleri seksüel gelişimini tamamlamış 14 kadında da bulunmuş ayrıca 25 prepubertal (12 erkek, 13 kız) çocukda da tespit edilen artmış FSH ve LH seviyeleri artmış olarak bulunmuş ve erkeklerde bununla birlikte serum testesteron düzeylerinin normal olarak bulunmuş olması bu hastalarda primer gonadal disfonksiyon olduğunu göstermektedir. Erkeklerdeki infertilite defektif spermatogeneze bağlanmıştır. Bu sendrom ile ilişkili gelişimsel gerilik ve sosyal engeller göz önüne alındığında doğurganlık güç olarak görülebilir, ancak bugüne kadar baba olmuş 3 DS'lu erkek bildirilmiştir (145,146). Sonuç olarak DS'lu erkeklerde ve kadınlarda primer gonadal disfonksiyon sık olarak görülmektedir ve fertil erkeklerin de olduğu bildirilmiştir.

DS'lu kızlardan menstürel problemleri olanlar ve seksüel olarak aktif olanlara pelvik muayene önerilmektedir. Menstrüel dönemde hijyen kontrolü önemli bir noktadır ve sağlanması güç olabilir. Aile eğitimi davranış değişiklikleri ve hormon tedavisi etkili

olabilir. Premenstrüel dönemde öfke nöbetleri, otistik davranış epizodları veya nöbet gözlemlenebilir. Bu dönemde piridoksin, düşük dozda doğum kontrol hapları, diüretik veya medroksiprogesteron verilebilir (147).

DS'lu kadınlarda menapoz başlangıcı (47,1 yıl) DS'lu olmayan mental retardasyonlu kadınlara göre (49,3 yıl) veya mental retardasyonu olmayan kadınlara göre (51 yıl) daha erken olmaktadır (148).

Seksüel gelişme aileler için önemli bir endişe kaynağıdır. Ergenlik diğer çocuklarda olduğu gibi DS'lu çocuklarda da şaşkınlığa yol açmaktadır, ancak uygun destekle çoğu adolesan bu dönem ile başa çıkabilmektedir (140). Cinselliği açık yüreklilikle konuşan DS'lu çocuklar gebelikten korunmak için mutlaka eğitilmelidir. Kontrasepsiyon sadece zihinsel gelişimi bu konuyu algılayabilecek düzeyde olanlara verilmelidir. Ayrıca kontrasepsiyon gebeliği önlemede veya menstürel siklus ile ilgili sorunları olduğunda, menstürel kanamanın endişe yarattığı durumlarda ve hijyen nedeni ile kullanılabilir. Ne yazık ki DS'lu kızlarda taciz konusunda temkinli olunmalıdır (117).

SIK GÖRÜLEN VE ÖNLENEBİLİR HASTALIKLAR

Üriner sistem anomalileri DS'lu çocuklarda sık görülen anomalilerdendir ve sıklığı yaklaşık %3,2 dir. İdrar yapma problemleri ve sıklıkla psikomotor gelişim geriliği sonucu ortaya çıkan gecikmiş tuvalet eğitimi nedeni ile semptomlar masklenebilir. DS'lu çocuklar hidronefroz, hidrotüreter, renal agenezi ve hipospadias açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Rutin ultrasonografik tarama standart olmasa da takip eden hekimler tarafından göz ardı edilmemesi gerekir (149). DS'lu çocuklarda gündüz ve gece inkontinans eğitiminde spesifik bir rehber olmasa da standart yöntemler ve görsel eğitimler bu kontrolü nasıl yapmaları gerektiğini anlamada faydalı olmaktadır. Eğitime başlamak için çocuğun oturmaya başladığı, dışkılama, idrar ve tuvalet kavramlarını anlamaya başladığı dönem önerilmektedir (117).

DS'lu çocuk ve adolesanların %87 sinde cilt problemleri gelişmektedir. Hiperkeratoz (%40,8), kserozis (%40,8), seboreik dermatit (%30,9), dilde yarıklanma (%20), harita dil (%11,2) ve kutis marmaratus (%12,6) görülebilmektedir (150). Adolesan dönemde dermatolojik problemler sıklıkla sorun oluşturmaktadır, özellikle follikülit adolesanların %50-60 ında görülmektedir (151). Atopik dermatit, fungal

enfeksiyonlar, kserozis, cilt ve tırnaklarda seboreik dermatit adölesan ve yetişkin DS'lularda sıkıntı oluşturmaktadır.

Otoimmün hastalıklardan vitiligo ve alopesi de topluma göre daha yüksek oranda görülen hastalıklardır (4).

PROGNOZ VE ÖLÜM SEBEBİ

Konjenital kalp hastalıkları ve solunum yolu enfeksiyonları DS'lu bireylerin ölüm raporlarında sık görülen medikal problemlerdir (100). Standardize edilmiş oranlarına bakıldığında malignitelerden lösemi ve testiküler kanserler dışındaki maligniteler daha az sıklıkla görülmektedir (63,124). Son yıllarda DS'lu bireylerin yaşam sürelerinde belirgin uzama olduğu görülmektedir. Yaşam beklentisi 1940 lı yıllarda 12 yıl iken günümüzde 60 yıla kadar artmıştır (58,152). Buna rağmen DS'lu hastaların neonatal dönemde mortalitesi toplumla kıyaslandığında 5-8 kat artmıştır ve sıklıkla konjenital kalp hastalığı nedeni ile artmıştır. Hollanda'da 1992 de %7,07 olan mortalite hızı 2003 yılında %4 e kadar düştüğü görülmüştür. Bu azalma DS'da kardiyak cerrahi girişimlerin daha erken yapılması ve gastrointestinal anomalilerin gelişen tedavisi ile ilişkilidir (138). DS'unda mortalite temel olarak yaşamın ilk yılı içerisindeki mortalite riski ile ilişkilidir. Modern tıbbi bakımlar ile mortalitede azalma görülsede hem mortalite hemde morbidite daha düşük olabilir. Bu bağlamda solunum yolu enfeksiyonlar ve neonatal problemler çözülmesi gereken en önemli noktalardır (117).

DS'lu bireylerin yaşam süresinin artması ile toplumdaki DS'lu birey sayısında önemli bir artış olması beklenmektedir. DS'lular için koruyucu sağlık hizmetleri genel sonuçları ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme sağlayacaktır, dolayısıyla bu kişilerin takibinde kullanılacak tıbbi rehberlerin güncellenmesi çok önemlidir.

TAKİP ve TARAMA

Yenidoğan döneminde DS'lu bebekler spesifik klinik bulgulara sahiptirler ve karyotip testi genellikle tanıyı doğrulamak için kullanılmaktadır (153). Hipotoni en dikkat çekici bulgulardandır, simian çizgisi, beslenme problemleri, konjenital kalp hastalıklarının bulguları, gastrointestinal sistemin konjenital defektleri ve katarakt diğer bulgulardandır. Karyotip analizi ilede klinik şüphe doğrulanmış olur.

Prenatal tanı, fetal ve infant cerrahisindeki gelişmeler ve erken gelişim programları ile DS'lu çocuklar fiziksel ve mental kapasitelerinin hepsini kullanabilecek düzeye gelebilmektedirler. Bu nedenle ilgililerin primer bakım hizmetleri yanında yandal alanlarında da bilgili olmaları gerekmektedir. Primer bakım verenlerin normal çocuklara verilen bakımdan daha geniş bir rol üstlenmektedirler. DS'lu çocuklarda da diğer çocuklar gibi büyüme takibi yapılmalı, gelişimsel basamaklar monitorize edilmeli, immünizasyon sağlanmalı ve akut hastalıklar açısından taramalar yapılmalıdır.

DS'lu hastalarda diğer hastalardan farklı olarak bakım veren kişiler hastanın savunucusu rolünü üstlenmelidir. Klinisyenler hastalara ve ailelere destek ve yönlendirici olmalıdır, hastalar ve okul arasında, toplum hizmetlerini sağlayan kuruluşlar ile ve ilgili yandal uzmanları ile irtibatı sağlanmalıdır. Mevcut tıbbi ekonomik değişiklikler nedeni ile birçok klinisyeni daha hızlı görmek zorunda bırakmaktadır, bu nedenle hastaların gelişimsel takipleri tam olarak yapılamamaktadır. Sağlık koruma rehberleri DS'lu bireylerin artan nüfus ile birlikte bakımlarının kalitesini ve etkinliğini artırmaya yardım etmektedir. DS'lu hastaların fonksiyonel olarak en yüksek kapasiteye ulaşabilmeleri için klinisyenler sorunları önceden tahmin edebilmeli ve taramalarda agresif tavır göstermeleri gerekmektedir (9).

Amerikan pediatri akademisi ve Down Sendromu Medikal İnterest Grubu DS'lu bireyler için takip protokolü geliştirmişlerdir. Değerlendirme, takip, önleme ve dikkat edilmesi gereken noktalara tablo 3'deki gibi sıralanabilir (59,154).

Tablo 3: Hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken noktalar

Değerlendirme	:	Dikkat	:
		Ekokardiyografi	Artrit
		Göz Muayenesi	Diyabet
		İşitme Taramaları	Lösemi
Takip	:		Nöbet
		Çölyak	Obstriktif Uyku Apne
		Tiroid Fonksiyonları	Diğer
Önleme	:		:
		Obezite	Dermatolojik Problemler
		Periodontal Hastalıklar	Cinsel Sağlık
			Davranış Problemler
			Gelişme

Doğumdan sonra tüm DS'lu çocuklar konjenital kalp hastalığı, işitme kaybı ve oftalmolojik problemler açısından değerlendirilmelidir. Hastalarda Obezite gelişimi ve Dental problemler açısından koruyucu stratejiler izlenmelidir. Çölyak hastalığı ve hipotiroidi gelişimi açısından monitorize edilmelidir. Artrit, atlantoaksiyel sublüksasyon, diyabetes mellitus, lösemi, obstrüktif uyku apne sendromu ve nöbet gibi birçok problem DS'lu bireylerde genel topluma göre sık görülen problemler olmasına rağmen rutin tarama programlarında yeterince üzerinde durulmayan problemlerdir.

DS'lu kızlardan menstürasyon döneminde problemleri olanlar ve seksüel olarak aktif olanlara pelvik muayene önerilmektedir. Menstürel dönemde hijyen kontrolü önemli bir noktadır ve sağlanması güç olabilir. Aile eğitimi davranış değişiklikleri ve hormon tedavisi etkili olabilir. Premenstüral dönemde öfke nöbetleri, otistik davranış epizodları veya nöbet gözlenebilir. Bu dönemde piridoksin, düşük dozda doğum kontrol hapları, premenstürel diüretik veya medroksiprogesteron verilebilir (147).

DS'lu hastalarda cilt problemleri oldukça sık görülmekte ve bunların takibi sırasında gerektiği durumlarda medikal tedaviye başvurulmalıdır. Ortopedik problemlerin sık görülesi ve deformite oluşma riski nedeni ile hastaların takip edildiği birimlerin ortopedik sorunların mevcudiyetinde ortopedi kliniği ile işbirliğine gitmesi gerekmektedir.

Yıllardır DS'da beslenme ile ilgili öneriler popüler olara karşımıza çıkmıştır ancak bunlar tartışmalı olarak kalmıştır. Beslenme desteği ile ilgili çalışmalar yapılmış fakat bu çalışmalarda metodolojik problemler mevcuttu ve hiçbir etkinlik gösterilememiştir (155).

DS'da yaşam kalitesindeki pozitif gelişmelerin aile desteği ile ilişkilidir. Tipik olarak DS'u sahibi olan aileler yenidoğan döneminde hayal kırıklığına uğrarlar. Fakat birkaç ay içerisinde bebeklerine bağlanırlar. Aileler sık sık DS'lu çocukların diğer çocuklarda daha mutlu olduklarını ve daha sevimli olduklarını bildirmelerine rağmen araştırmacıların yaptığı gözlemlerde huy-mizaç açısından diğer çocuklardan çok farklı olmadıkları görülmüştür. Birçok DS'lu birey ailelerinin üretken ve tatmin edici bir yaşam sürmelerini neden olurlar ve aileleri için gurur kaynağı olmaktadır (4).

DS'lu çocuklarda çok sayıda DS' na spesifik morbiditeler mevcuttur bu nedenle tarama programları ile aile ve hastalara destek olunmalıdır. DS'na spesifik olan problemler üzerine odaklanılsa da bu hastalarda nadir görülen durumlar ve sağlıklı

bireylerin karşılaşılabileceği sorunların olması nedeni ile ciddi bir dezavantajları vardır. Bugün DS'lu çocukların yaşam beklentisi daha iyidir, bu da DS'lu bireylerin oluşturduğu popülasyonda bir artışı ortaya çıkarmaktadır. Uzun vadede morbiditede ortaya çıkacak olan değişiklikler üzerinde durmak gerekmektedir. Aynı zamanda bu süre bu artan yaşam süresi içinde yaşam kalitesinin artırılması gerekmektedir. Bu nedenle Tablo 4 de belirtilen taramalar şekilde önerilmektedir.

Tablo 4: Down Sendromun'lu Çocuklarda Tıbbi Değerlendirme Parametreleri ve Zaman Çizelgesi

Down Sendromun'lu Çocuklarda Tıbbi Değerlendirme Parametreleri ve Zaman Çizelgesi (117)				
	0-3 ay	4-12 ay	Her yıl	Not
Genetik	+			Doğumdan hemen sonra
Ekokardiyografi	+			Kardiyak duruma göre takiplere devam edilir
Görme	+	+		Her üç yılda bir
İşitme	+	+	+	
OSAS ¹			+	3-4 yaşlarında polisomnografi
Periodontal			+	
Çölyak				Her 3 yılda bir Anti-TGA ³ (HLA-DQ2 ve 8 negatif ise)
Büyüme/Obezite			+	
Hematolojik	+		+	
Tiroid Fonk.	+	+	+	
AAİ ²			+	Nörolojik takip, Entübasyon sırasında dikkat edilmesi gerekir
Fizyoterapi	+	+	+	İlk 4 yılda oldukça etkilidir
Cilt			+	
Logopedi	+	+	+	Konuşma tam gelişene kadar

1-Obstriktif Sleep Apne Sendromu

2-Atlanto aksiyel İnstabilite

3-Anti Doku Transglutaminidaz Antikorları

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ocak 2005- Nisan 2011 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Genetik polikliniğinde Down Sendromu tanısıyla takip ve tedavi edilen olguların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya klinik olarak Down Sendromu tanısı ile izlenen ve sitogenetik analiz ile tanısı doğrulanmış olan 220 olgu alındı.

Olguların;

- 1- Yaşa ve cinsiyete göre dağılımları,
- 2- Sitogenetik çalışma sonuçları,
- 3- Fenotipik özelliklerinden dismorfik bulgular ve fiziksel anomalileri (hipotoni, epikantal katlantı, çekik göz, upslanting palpebral fissür, hipertelerozom, burun kökü basıklığı, düşük kulak, küçük kulak, düz oksiput, brakisefali, yüksek damak, dilde protrüzyon, pektus ekskavatum, pektus karinatus, hiperlaksisite, simian çizgisi, sandal gap, klinodaktili, sindaktili)
- 4- Doğum ve takip sırasında elde edilen boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri,
- 5- Anne yaşına göre dağılımlarının; anne yaşına göre sitogenetik analiz, Anne yaşına göre tiroid disfonksiyonu, Anne yaşına göre KKA olan hastaların dağılımları,
- 6- Ekokardiyografik değerlendirme ile KKA saptanan hastaların İlk değerlendirme yaş dağılımları, KKA varlığının anne yaşı ve cinsiyetle ilişkisi, KKA tipleri (ekokardiyografik inceleme sırasında tespit edilen 'patent foramen ovale' patolojik bulgu olarak değerlendirilmedi), birliktelik gösteren KKA'leri, kardiyak kateterizasyon sonuçları, Cerrahi müdahale gerektiren KKA tipleri,
- 7- Gastrointestinal anomalilerin özellikleri, görülme sıklığı ve dağılımı,
- 8- Göz ve işitme tarama sonuçları ve bu taramalarda tespit edilen bulguların görülme sıklığı,

9- Görüntüleme tetkiklerinde tespit edilen patolojik bulguların dağılımları,

10-Endokrinolojik değerlendirmede: İlk tiroid fonksiyon testleri yaş dağılımı, TSH düzeyleri, Tiroid disfonksiyonu saptanan hastaların dağılımları,

11-Prognoz; Ölen olguların ölüm yaşları, Konjenital anomalileri, Ölüm nedenleri,

değerlendirildi.

İstatiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), yüzde olarak verildi. Yüzde olarak ifade edilen değerlerin karşılaştırılması Chi-square testi ile yapıldı. $P<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2005 ile Nisan 2011 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı poliklinikliniğinde Down Sendromu tanısıyla takip edilen 220 olgu alındı.

YAŞ, CİNSİYET, ANNE YAŞI, DOĞUM BİLGİLERİ

Olguların % 44,5'i kız (98/220), %55,5'i erkek (122/220), kız/erkek oranı 1:1,24 olarak belirlendi.

Hastaların kliniğimize başvuru yaşı 1 gün-16,8 yıl arasında ve ortalama 1,18 ay olarak tespit edildi. Olguların %47,3'ünün (104/220) ilk bir ay içerisinde, %38,2'sinin (84/220) 1 ay-1 yaş arasında, %14,5'inin (32/220) 1 yaş üzerinde kliniğimize başvurduğu ve sitogenetik analizi yapıldığı belirlendi.

Tablo 5: Başvuru yaşlarına göre hastaların dağılımı

Yaş Grupları	Sayı	%
0-1 ay	104	47,3
1-12 ay	84	38,2
1 yaş üstü	32	14,5
Toplam	220	100,0

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tanısının sitogenetik çalışma ile doğrulandığı, olguların %93,6'sında (206/220) regüler tip Down Sendromu, %4,1'inde (9/220) Translokasyon tipi Down Sendromu, %2,3'ünde (5/220) mozaik tip Down sendromu tespit edildiği belirlendi.

Tablo 6: Sitogenetik analiz sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Analiz Sonucu	Sayı	%
Regüler tip	205	93,6
Translokasyon tipi	9	4,1
Mozaik tip	5	2,3
Toplam	220	100,0

Translokasyon tipi DS'u tespit edilen hastaların sitogenetik analiz sonuçları ve anne baba karyotip analiz durumları tablo 7'da verilmiştir.

Tablo 7: Tranlokasyon tipi vakaların sitogenetik analiz sonuçları ve ailesel orjini

No	Karyotip		Taşıyıcı Ebeveyn Kayotip analizi
1	46,XY , der (13;21) (q10;q10)	Anne	45,XX , t(13;21) (13q;21q)
2	46,XY , der (14;21) (q10;q10)	Anne	*
3	46,XY , der (14;21) (q10;q10)	<i>De novo</i>	
4	46,XY , der (21;21) (q10;q10)	<i>De novo</i>	
5	46,XY , der (21;21) (q10;q10)	<i>De novo</i>	
6	46,XY , der (21;21) (q10;q10)	<i>De novo</i>	
7	46,XY , der (21;21) (q10;q10)	**	**
8	46,XY , der (14;21) (q10;q10)	<i>De novo</i>	
9	46,XY , der (14;21) (q10;q10)	<i>De novo</i>	

*Dış merkezde anne ve babanın karyotip analizi yapılmış olup annenin dengeli translokasyonu olduğu bilinmesine rağmen karyotip analizi sonucuna ulaşılamamıştır.

** Karyotip analizi devam eden

Translokasyon saptanan hastalardan ikisinin kardeş olduğu ve tranlokasyon tipinin aynı olduğu belirlendi (Vaka 4,6). Vaka 4 ve 6'nın anne ve babasının yapılan karyotip analizi normal olduğu belirlendi. Hastalardan birinin annesinde dengeli translokasyon olduğu belirlendi. Hastalardan 6'sının anne baba karyotip analizinin normal olduğu ve translokasyonun *de novo* olarak gerçekleştiği belirlendi. Hastalardan birinin dosya kayıtlarında annenin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu belirlenmesine rağmen annenin karyotip analizi dış merkezde yapılmış olması nedeni ile sonucuna ulaşılamadı.

Olgularımızın anne yaşı 16,6 yıl ile 46 yıl arasında değişmekte idi ve ortalama anne yaşı $30,54 \pm 0,5$ yıl idi. Annelerin % 69,5'inin (153/220) gebelik yaşı 35'ten küçük, % 30,5'inin (67/220) gebelik yaşı 35 yaş ve üzerinde olduğu belirlendi. Olguların anne gebelik yaşları dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Olguların anne gebelik yaşları dağılımı

Yaş Grupları	Sayı	%
35 yaş altı	153	69,5
35 yaş üstü	67	30,5
Toplam	220	100,0
18 yaş altı	7	3,2
18-35 yaş	146	66,3
35 yaş üstü	67	30,5
Toplam	220	%100

Olgularımızın baba yaşı 17,5 ile 53,5 yıl arasında değişmekte idi ve ortalama baba yaşı $33,8 \pm 0,53$ yıl idi.

Regüler tip DS'lu olguların anne yaş ortalaması $30,9 \pm 7,49$, baba yaş ortalaması $34,22 \pm 7,7$ olarak bulunmuştur. Translokasyon tipi DS'lu olguların anne yaş ortalaması $24,08 \pm 6,49$, baba yaş ortalaması $26,40 \pm 6,68$ olduğu bulunmuştur. Translokasyon tipi DS'lu olgu annelerin 9'unun (% 90) 35 yaş altında, babaların ise 9'unun (% 90) (9/10) 35 yaş altında olduğu bulunmuştur. Mozaik tipi DS'lu olguların anne yaş ortalaması $26,29 \pm 7,03$, Baba yaş ortalaması ise $31,69 \pm 9,7$ olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Karyotip analizi sonuçlarına göre ebeveynlerin yaş ortalamaları

	ANNE		BABA	
	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.
Regüler Tip (n=205)	30,92	7,49	34,22	7,73
Translok. Tip (n=9)	24,80	6,49	26,40	6,68
Mozaik Tip (n=5)	26,29	7,03	31,69	9,74

Tablo 10: Tranlokasyon Tipi Trizomi 21 Anne yaş gruplarına göre dağılımı

	Sayı	%
35 yaş altı	9	90,0
35 yaş üstü	1	10,0
Toplam	10	100,0

Ebeveynlerin %88,2'si (194/220) arasında akrabalık öyküsü yoktu, %6,4'ü arasında (14/220) üçüncü derece akrabalık, %1,8'i arasında (4/220) dördüncü derece akrabalık, %3,6'sı arasında (8/220) beşinci derece akrabalık olduğu tespit edildi.

Tablo 11: Akrabalık durumuna göre hastaların dağılımı

Akrabalık Derecesi	Sayı	%
Yok	194	88,2
Var	26	11,8
3.Derece	14	6,4
4.Derece	4	1,8
5.Derece	8	3,6
Toplam	220	100,0

Annelerin gebelik sayısı değerlendirildiğinde %21,8'inin 1 gebelik, %23,2'sinin 2 gebelik, %23,2'sinin 3 gebelik ve %31,8'inin 4 ve daha fazla gebeliği olduğu belirlendi.

Tablo 12: Annelerin gebelik sayısına göre dağılım

Gebelik Sayısı	Sayı	%
1 gebelik	48	21,8
2 gebelik	51	23,2
3 gebelik	51	23,2
4+ gebelik	70	31,8
Toplam	220	100,0

Hastaların %22,7'sinin ilk gebelik sonucunda doğduğu, %22,7'sinin ikinci gebelikten doğduğu, %24,5'inin üçüncü gebelikten doğduğu ve %30,1'inin dördüncü ve sonraki gebeliklerden doğduğu belirlendi.

Tablo 13: Gebelik sırasına göre dağılım

Gebelik Sayısı	Sayı	%
1. gebelik	50	22,7
2. gebelik	50	22,27
3. gebelik	54	24,5
4+. gebelik	66	30,1
Toplam	220	100,0

Hastalardan %96,4'ünün (190/220) miadında doğduğu, %13,6'sının (30/220) prematüre olarak doğduğu belirlendi.

Tablo 14: Hastaların doğum zamanlarına göre dağılımı

Maturite Durumu	Sayı	%
Matür	190	96,4
Prematür	30	13,6
Toplam	220	100,0

Miadında doğan hastaların doğum ağırlığı ortalama $2,980 \text{ gr} \pm 80$ (1340-4390 gr), doğum boyu $49,9 \pm 0,27$ (38-57 cm), doğum baş çevresi ortalama $33,5 \pm 0,21$ (27,5-48,0 cm) olduğu belirlendi. Prematüre olarak doğan hastaların doğum ağırlığı ortalama 2263 ± 105 gr (990-3140 gr), doğum boyu $45,6 \pm 0,76$ cm (35-52 cm), doğum baş çevresi ortalama $31,4 \pm 0,57$ cm (26-37 cm) olduğu belirlendi.

Tablo15: Doğum ağırlığı, Doğum Boyu ve Baş çevresi dağılımları

	Doğum Ağırlığı	Doğum Boyu	Doğum Baş Çev.
Matür	2,980±80 (1340-4390)	49,9±0,27 (38,0-57,0)	33,5±0,21 (27,5-48,0)
Prematür	2263±105 (990-3140)	45,6±0,76 (35,0-52,0)	31,4±0,57 (26,0-37,0)
Erkek	3000±600 (990-4000)	48,4±2,8 (35-55)	33±1,7 (26,0-39,0)
Kız	2900±300 (1350-4390)	48,4±2,7 (43-57)	32,5±1,6 (27,5-48,0)

Hastaların %44,5'i normal vaginal yol ile, %55,5'i sezaryan ile doğduğu belirlendi.

KARDİYAK BULGULAR

Çalışmaya alınan 220 olgunun %92,7'sine (204/220) ekokardiyografik inceleme yapılmış olduğu belirlendi. Ekokardiyografik inceleme yapılan 204 olgunun %69,1'inde (141/220) kardiyak açıdan patolojik olarak değerlendirildiği, %30,9'unun (63/220) normal olarak değerlendirildiği belirlendi.

Tablo 16: EKO incelemesi yapılan olgularda KKA'si görülme oranı

EKO Bulgusu	Sayı	%
Normal	63	30,9
Patolojik	141	69,1
Toplam	204	100,0

Ekokardiyografik incelemesi yapılan 204 % 43,6'sının (89/204) yaşamın ilk bir ayında ekokardiyografik değerlendirme yapıldığı, %33,3'ünün (68/204) ekokardiyografik değerlendirmesinin 1ay-6 ay arasında yapıldığı, %11,3'ünün (23/220) ekokardiyografik değerlendirmesinin 7ay-12 ay arasında yapıldığı, %11,8'inin (24/220) ekokardiyografik değerlendirmesinin bir yaşın üzerinde yapıldığı belirlendi. Olguların ilk ekokardiyografik değerlendirme yaşı ortalama 1,4 ay (1 gün- 17,6 yıl) olarak bulundu.

Tablo 17: Olguların ilk ekokardiyografi değerlendirme yaş dağılımı

Yaş Grupları	Sayı	%
0-6 ay	154	76,9
0-1 ay	89	43,6
1-6 ay	68	33,3
6-12 ay	23	11,3
1 yaş üstü	24	11,8
Toplam	204	100,0

Kardiyak patoloji tespit edilen olgulardan %46'sı (66/141) kız, %54'ü (75/141) erkek idi. Kız olgularda konjenital kalp hastalığı saptanma oranı % 71,7 erkek olgularda %67,0 olarak bulundu. Konjenital kalp hastalığı bulunması açısından kız ve erkek olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.56$).

Tablo 18: Cinsiyete göre KKA'si dağılımı

			EKO			
			Normal	Patolojik	Toplam	
Cinsiyet	Kız	Sayı	26	66	92	p=0,56
		%	% 28,3	% 71,7	% 100,0	
	Erkek	Sayı	37	75	112	
		%	% 33,0	% 67,0	% 100,0	
Toplam		Sayı	63	141	204	

Anne gebelik yaşı 35'ten küçük 143 olgunun %73,4'ünde (105/143), anne gebelik yaşı 35 ve üzerinde olan 61 olgunun %59'unda (36/61) KKA saptandı. Konjenital kalp anomalisi sıklığı ile anne yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,133$, $p>0.05$).

Tablo 19: Anne yaşı ile konjenital kalp hastalığı arasındaki ilişki

Yaş Grupları			EKO			
			Normal	Patolojik	Toplam	
Anne Yaşı Grupları	35 yaş Altı	Sayı	38	105	143	p=0,14
		%	% 26,6	% 73,4	% 100,0	
	35 yaş Üstü	Sayı	25	36	61	
		%	% 41,0	% 59,0	% 100,0	
Toplam		Sayı	63	141	204	
		%	% 30,9	% 69,1	% 100,0	

Ekokardiyografi yapılan 204 olgudan konjenital kalp hastalığı saptanan 141 olguda toplam 243 kardiyak anomali saptandı. Kardiyak anomali saptanan olgulardan %65,9'unda (93/141) atriyal septal defekt (ASD), %32,6'sında (46/141) olguda ventriküler septal defekt (VSD), %28,3'ünde (40/141) patent duktus arteriozus (PDA), %16,3'ünde (23/141) atriyoventriküler septal defekt (AVSD) saptandı.

Tablo 20: Olguların ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi Bulgusu	Sayı	%
Atriyal Septal Defekt (ASD)	93	70
Ventriküler Septal Defekt (VSD)	46	32,6
Patent Duktus Arteriozus (PDA)	40	28,3
Atriyoventriküler Septal Defekt (AVSD)	23	16,3
Pulmoner Hipertansiyon (PHT)	12	8,5
Triküspit Yetmezliği (TY)	9	6,3
Fallot Tetralojisi (TOF)	5	3,5
Pulmoner Stenoz (PS)	5	3,5
Aort Koarktasyonu (AK)	4	2,8
Mitral Yetmezlik (MY)	3	2,1
Sefalik Arter Anomalisi	1	0,7
RV-LA Komminikasyonu	1	0,7
Biküspit Aorta	1	0,7
TOPLAM	243	%

Atriyoventriküler septal defekt kardiyak patoloji saptanan 66 kız olgunun %18,1 sında, 75 erkek olgunun %14,6'sında saptanmıştır. AVSD'si olan olguların 12'si (%52,2) kız, 11'i (%47,8) erkek olduğu belirlenmiştir. Atriyoventriküler septal defekt saptanan olguların 9'unda (AVSD %69,2, Kardiyak patoloji %8,5) izole AVSD, AVSD ile birlikte 2 olguda Fallot tetralojisi, 8 olguda PDA, 1 olguda PS, 3 olguda VSD saptandığı belirlendi.

Olguların 4'ünde (%2) izole VSD, 1'inde (%0,7) izole PDA, 35'inde (%24,8) izole ASD saptandığı belirlendi.

KKA'si olan hastalardan 35 olguya kardiyak kateterizasyon uygulandığı belirlendi. Kardiyak kateterizasyon yapılan 35 olgunun işlem sırasında yaş ortalaması 9,3 ay (10 gün- 9,7 yıl) idi. Olguların 1'ine (%0,5) 1 aydan önce, 4'üne 1-6 ay arasında, 15'ine 6-12 ay arasında, 15'ine 1 yaşından sonra kardiyak kateterizasyon yapıldığı belirlendi.

Tablo 21: Tespit edilen KKA'lerinin birlikteliği

	Sayı*	%**
Atriyal Septal Defekt (ASD)	93	65,9
<i>İzole</i>	35	24,8
<i>ASD+VSD</i>	33	
<i>ASD+AVSD</i>	4	
<i>ASD+PDA</i>	22	
<i>ASD+VSD+AVSD</i>	2	
Ventriküler Septal Defekt (VSD)	46	32,6
<i>İzole</i>	13	9,0
<i>VSD+ASD</i>	33	
<i>VSD+AVSD</i>	3	
<i>VSD+PDA</i>	14	
<i>VSD+ASD+AVSD</i>	2	
Atriyoventriküler Septal Defekt (AVSD)	23	16,3
<i>İzole</i>	9	6,3
<i>AVSD+ASD</i>	4	
<i>AVSD+VSD</i>	3	
<i>AVSD+PHT*</i>	13	
<i>AVSD+PDA</i>	3	
<i>AVSD+VSD+ASD</i>	2	

Pulmoner Hipertansiyon; PHT

*Anomalinin tespit edildiği toplam hasta sayısı

**Yüzde değeri tekrarlamalar nedeni ile sadece ilgili grup için anlam ifade etmektedir

Tablo 22: Kardiyak kateterizasyon yapılan hastaların yaş dağılımı

Yaş Grupları	Sayı	%
0-1 ay	1	2,9
1-6 ay	4	11,4
6-12 ay	15	42,9
1 yas üzeri	15	42,9
Total	35	100,0

Kardiyak kateterizasyon yapılan 35 olgunun %40'ında pulmoner hipertansiyon tespit edildiği belirlendi. Bir olguda transkateter yöntemi kullanılarak coil ile PDA kapatma uygulandığı belirlendi.

Tablo 23: Kardiyak kateterizasyon bulguları

Kardiyak Patoloji	Tespit Edilen Hasta	
PHT	14	40
AVSD	13	37,1
VSD	12	34,3
ASD	11	31,4
PDA	11	31,4
PFO	5	14,3
FALLOT	2	5,7
MY	2	5,7
TY	1	2,9
PS	1	2,9

Kardiyak patoloji tespit edilen 141 hastanın %66'sının (93/141) medikal tedavi almadığı, %34'ünün (48/141) medikal tedavi aldığı belirlendi. Medikal tedavi olarak digoksin, digoksin+diüretik, digoksin+diüretik+Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (ACE inh.) başlandığı belirlendi.

Tablo 24: Kardiyak patolojisi olan hastaların medikal tedavi durumları

Medikal Tedavi Alma Durumu	Sayı	%
Almıyor	93	66,0
Digoksin	10	7,1
Digoksin+Diüretik	34	24,1
Digoksin+Diüretik+ACE inh.	4	2,8
Toplam	141	100,0

Kardiyak patoloji tespit edilen hastaların %76,6'sına (108/141) cerrahi girişim uygulanmadığı, %17,7'sine (25/141) kardiyak cerrahi girişim uygulandığı belirlendi ve %5,7'sinin (8/141) kayıtlarında kardiyak cerrahi girişim açısından yeterli bilgiye ulaşamadı. Cerrahi girişim uygulanan olguların %64'ü (16/25) kız, %36'sı (9/25) erkek idi. İlk cerrahi girişim yaşı 12,8 ay (4,5-81 ay) olarak belirlendi.

Cerrahi girişim uygulanan hastaların %44'üne (11/25) VSD onarımı, %32'sine (8/25) AVSD onarımı, 1 hastaya Pulmoner şant, 2 hastaya ASD onarımı, 2 hastaya PDA ligasyonu, 1 hastaya Fallot onarımı uygulanmıştı.

Tablo 25: Hastalara yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı

Kardiyak Cerrahi İşlem	Sayı	%
VSD onarimi	11	44
AVSD onarimi	8	32
ASD onarimi	2	8
PDA ligasyonu	2	8
Pulmoner sant	1	4
Fallot onarimi	1	4
TOPLAM	25	100,0

Çalışmaya dahil edilen 220 DS'lu olgudan 44'ü takipden ayrıldığı ve ailesine ulaşamadığı için hayatta olup olmadıkları konusunda bilgiye ulaşamadı. Kalan hastalardan 39'unun (%22,1) hayatta olmadığı, 137'sinin (%77,9) hayatta olduğu belirlendi. Kaybedilen olguların ortalama yaşam süresinin 6,3 ay (4 gün–42,7 ay), 20'sinin (%51,3) kız ve 19'unun (%48,7) erkek olduğu belirlendi.

Tablo 26: Kardiyak Patoloji Tespit Edilen Hastaların Yaşam Durumu

EKO Sonucu	Yaşam Durumu		Ex	Hayatta	Bilgi yok *
	Normal	Sayı	4	46	13
		%	% 11,5	%35,0	%33,0
	Patolojik	Sayı	31	84	26
%		% 88,5	%65,0	%67,0	

*EKO yapılan hastalardan yaşam durumu hakkında bilgi olmayanlar

Kaybedilen 39 olgudan 35'nin ekokardiyografik incelemesinin yapıldığı belirlendi. Hayatta olmayan ve ekokardiyografik değerlendirmesi yapılan olguların %88,5'inde (31/35) kardiyak patoloji mevcuttu. EKO incelemesinde patoloji saptanmayan hastaların %73'ünün hayatta olduğu %27'sinin ex olduğu, EKO incelemesinde patoloji saptanan hastaların %59,5'inin hayatta olduğu %40,5'inin ex olduğu belirlendi. Hastalarda görülen KKA'si tipleri ve birliktelikleri tablo x'de verilmiştir.

Tablo 27: Kaybedilen olgularda tespit edilen KKA'si tipleri ve birliktelikleri

ASD	Toplam	16	%45,7
	İzole	4	
	VSD	3	
	VSD+PDA	3	
	AVSD+PDA	2	
	PDA	1	
	PDA+PHT	1	
	PHT	1	
	VSD+PDA+PHT	1	
PDA	Toplam	16	%45,7
	İzole	2	
	ASD+VSD	3	
	AVSD	3	
	VSD	2	
	ASD+AVSD	1	
	ASD+PHT	1	
	AVSD+PHT	1	
	ASD+VSD+PHT	1	
	ASD	1	
	VSD	Toplam	11
İzole		3	
ASD+PDA		3	
PDA		2	
ASD		2	
ASD+PDA+PHT		1	
AVSD	Toplam	10	%28,5
	İzole	2	
	PDA	3	
	ASD+PDA	2	
	PHT	2	
	PDA+PHT	1	

Kardiyak patoloji ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi.

ENDOKRİNOLOJİK BULGULAR (Tiroid fonksiyonları ve Büyüme)

Çalışmaya alınan 220 olgunun %90,5'inin (199/220) tiroid fonksiyon testlerinin çalışıldığı, tiroid fonksiyon testlerinin ilk çalışılma zamanının ortalama 1,26 ay (0,03-204) olduğu, olguların %45,7'sinde (91/199) tiroid fonksiyonlarının yaşamlarının ilk ayında, %26,6'sının (53/199) 1-6 ay arasında, %10,1'inin (20/199) 6-12 ay arasında, %17,6'sının (35/199) 1 yaşından sonra değerlendirildiği belirlendi.

Tablo 28: Tiroid fonksiyonlarının ilk değerlendirme yaşı dağılımı

Yaş Grupları	Sayı	%
0-1 ay	91	45,7
2-6 ay	53	26,6
6-12 ay	20	10,1
1-2 yıl	9	4,5
2 yas üzeri	26	13,1
Toplam	199	100,0

Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilen 199 olgudan %13,1'inde (26/199) disfonksiyonu saptandığı ve tiroid disfonksiyonu tamısı alan 26 olgudan 11'inin kız (%42,3), 15'inin erkek (%57,7) olduğu belirlendi. Tiroid disfonksiyonu varlığı açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı .

Tablo 29: Tiroid disfonksiyonu saptanan olguların cinsiyete göre dağılımı

			Tiroid Disfonksiyonu		Toplam
			yok	var	
Cinsiyet	Kız	Sayı	79	11	90
		%	87,8%	12,2%	100,0%
	Erkek	Sayı	94	15	109
		%	86,2%	13,8%	100,0%
Toplam		Sayı	173	26	199
		%	86,9%	13,1%	100,0%

Yaşı 35'in altında olan 140 annenin 17'sinin (%12,1) çocuğunda, yaşı 35'in üzerinde olan 50 annenin 9'unun (%15,3) çocuğunda tiroid disfonksiyonu tespit edildi. Tiroid disfonksiyonu varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 30: Anne yaşı ile tiroid disfonksiyonu sıklığı arasındaki ilişki

Tiroid Disfonksiyonu		yok	var	Toplam	
Anne Yaşı Grup	35 Yaş Altı	Sayı	123	17	140
		%	%87,9	%12,1	%100,0
	35 Yaş Üstü	Sayı	50	9	59
		%	%84,7	%15,3	%100,0

Olguların ilk bakılan serum TSH düzeyleri ortalama 4,97 mU/l (0.5-100) olarak hesaplandı. Tiroid fonksiyonlarının ilk değerlendirilme yaşına göre serum TSH düzeyleri dağılımı Tablo x’da verilmiştir.

Tablo 31: TSH düzeylerinin yaş gruplarına dağılımı

		Tiroid Fonksiyon Testi Yaş Grupları				
		0-1 ay	2-6 ay	6-12 ay	1-2 yıl	2 yas üzeri
Normal	Sayı	42	39	16	5	18
	%	46,2%	73,6%	80,0%	55,6%	69,2%
Hafif Yüksek	Sayı	18	10	2	3	2
	%	19,8%	18,9%	10,0%	33,3%	7,7%
Yüksek	Sayı	14	3	2	0	2
	%	15,4%	5,7%	10,0%	,0%	7,7%
Çok Yüksek	Sayı	17	1	0	1	4
	%	18,7%	1,9%	,0%	11,1%	15,4%
Toplam	Sayı	91	53	20	9	26
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Olguların TSH düzeyleri 0,1-5 mU/l arasındaki değerler normal, 6-10 mU/l arasında hafif yüksek, 11-20 mU/l arasında orta düzeyde yüksek, 20 mU/l üzerinde çok yüksek olarak yorumlandı. İlk bir ayda tiroid fonksiyonları değerlendirilen 91 olgunun 49’inde (%53,8) TSH yüksekliği saptandı.

Hastaların takipleri sırasında kaydedilen boy ölçüleri değerlendirildiğinde %43,1’inin (99/220) boy SDS’sinin -1,9’un altında olduğu belirlendi. 1 yaşından büyük 74 hastanın %60,8’inin (45/74) boy SDS’sinin -1,9’un altında olduğu tespit edildi.

Hastaların takipleri sırasında kaydedilen boy ve kilo ölçüleri kullanılarak “body mass index” (BMI) hesaplaması yapıldı. Hastaların %22’3’ünün (49/220) BMI’si 5 persentil değerinin altında, %7,7’sinin (17/220) BMI’si 97 persentil değerinin üzerinde olduğu belirlendi.

Tablo 32: Hastaların BMI dağılımları

			BMI		
			Normal	BMI Düşük	BMI Yüksek
Cinsiyet	Kız	Sayı	65	23	10
		%	66,3%	23,5%	10,2%
	Erkek	Sayı	89	26	7
		%	73,0%	21,3%	5,7%
Toplam		Sayı	154	49	17
		%	70,0%	22,3%	7,7%

GÖZ ve İŞİTME BULGULARI

Olgulardan 161'ine (n=220 , %73,2) takibi sırasında göz muayenesi yapıldığı belirlendi. Göz muayenesi yapılan 161 olgudan 126'sında (%78,3) normal muayene bulguları tespit edildiği, 35'inde (%21,7) patoloji tespit edildiği belirlendi. Göz muayenesinde patoloji tespit edilen hastaların 9'unda (%5,6) kırma kusuru, 7'sinde (%4,3) katarakt, 7'sinde (%4,3) nistagmus, 4'ünde (%2,5) gözyaşı kanalı tıkanıklığı, 3'ünde (%1,9) strabismus, 2'sinde (%1,2) ekzotiyopiron, tespit edildiği belirlendi. Görülen diğer patolojiler blefarit, konjuntivit, iris kolobomu, mikrokornea, pitozis, vitre hemorajisi olduğu belirlendi.

Olgulardan 4'ünün katarakt, birinin ekzotiyopiron nedeni ile opere edildiği belirlendi.

Olguların 163'üne (%74,1) işitme taraması yapıldığı, 52'sinde (%31,9) tarama testinde bilateral olumsuz yanıt, 16'sında (%7,2) tek taraflı olumsuz yanıt alındığı 95'inde (%58,3) normal olarak değerlendirildiği belirlendi.

Tablo 33: Hastaların işitme tarama testi sonuçları

	Sayı	%
Normal	95	58,3
Bilateral refer	52	31,9
Unilateral	16	9,8
Toplam	163	100,0

BEYİN MR GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Çalışmaya alınan hastaların %30,9'una (68/220) santral sinir sistemi görüntülemesi olarak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) uygulandığı belirlendi. Beyin MR çekilen hastaların %50'sinin (34/68) beyin MR incelemesinde patoloji tespit edildi.

Tablo 34: Beyin MR incelemesindeki patolojik bulgular

Patoloji	Sayı	% (n=34)
Frontotemporal atrofi	23	34,8
Cavum vergae	8	12,1
Ventriküler dilatasyon	5	7,6
Megasisterna manga	4	6,1
Cerebellar vermis ag.	3	4,5
Kanama sekeli	2	3
Baziller arterlerde tortiyozite	1	1,5
Hipofiz kalınlığında azalma	1	1,5
Ensefalomalazi	1	1,5
Koroid pleksus kisti	1	1,5
Nöroglial kist	1	1,5
Trigonosefali	1	1,5

BATIN USG GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Çalışmaya alınan hastaların 187'sine Batın Ultrasonografisi (USG) yapıldığı belirlendi. Hastaların 44'ünde patoloji tespit edildiği belirlendi.

Tablo 35: Batın USG incelemesinde tespit edilen patolojilerin dağılımı

USG Sonucu	Sayı	%
Normal	143	76,5
Hepatosplenomegali	6	3,2
Renal Eko Artışı	5	2,7
Nefrolithiyazis	2	1,1
Hidronefroz	20	10,7
Aksesuar dalak	1	,5
İntestinal Obstrüksiyon	2	1,1
Kolelithiyazis	5	2,7
Safra Çamuru	1	,5
İleus	1	,5
Uterus ve over agenezisi	1	,5
Toplam	187	100,0

GASTROİNTESTİNAL BULGULAR

Çalışmada incelenen Hastaların 13'nün kayıtlarında Gastrointestinal sistem patolojisi varlığı veya yokluğu ile ilgili yeterli kayıt olmadığı, kalan 207 hastadan 18'inde (%8,6) gastrointestinal sistem anomalisi olduğu belirlendi.

Gastrointestinal sistem anomalisi olan hastaların oranı %8,2 (18/207) olarak belirlendi (2'inde (%1,0) duodenal web, 2'sinde (%1,0) özafagus atrezisi, 6'sında (%2,9) anüler pankreas, 5'inde (%2,4) diyafragma hernisi, 2'sinde (%1) intestinal atrezi, 3'ünde (%1,4) duodenal atrezi, 2' sinde (%1) anal atrezi). Gastrointestinal sistemi ilgilendiren diğer patolojiler ise reflü, çölyak hastalığı, aganliyonik megakolon ve kolelithiyazis olduğu belirlendi.

Tablo 36: Gastrointestinal Sistem Anomalileri ve Patolojileri

	Sayı	%	
Gastrointestinal Anomalileri	Patoloji yok	177	85,5
	Anüler Pankreas	6	2,9
	Diyafragma Hernisi	5	2,4
	Duodenal Atrezi	3	1,4
	Özafagus Atrezisi	2	1,0
	Duodenal web	2	1,0
	İntestinal Atrezi	2	1,0
	Anal atrezi	2	1,0
	GIS Patolojileri	Gastro-Özafagial Reflu	5
Çölyak		1	0,5
Hirchprung		1	0,5
Kolelithiyazis		1	0,5
Toplam		207	100,0

KARDİYAK SİSTEM DIŞI CERRAHİ İŞLEMLER

Çalışmada incelenen Hastaların 13'nün kayıtlarında Gastrointestinal sistem patolojisi varlığı veya yokluğu ile ilgili yeterli kayıt olmadığı, kalan 207 hastadan 38'ine kardiyak dışı cerrahi uygulandığı belirlendi. Kardiyak dışı cerrahi uygulamaları en fazla gastrointestinal sistem ilişkili cerrahilerden oluşturduğu belirlendi.

Tablo 37: Kardiyak sistem dışı cerrahi işlemler

	Cerrahi işleme Durumu	Sayı	%
	Cerrahi yok	169	81,6
Gastrointestinal Sistem	Yarık Damak	4	1,9
	Anuler pankreas	6	2,9
	Özafagus atrezisi	2	1,0
	Diyafagma hernisi	5	2,4
	Duodenal web	2	1,0
	İntestinal atrezi	1	0,5
	Duodenal atrezi	3	1,4
	Anal atrezi	2	1,0
	Hirschprung	1	0,5
	İnguinal herni	1	0,5
	TOPLAM	27	13,0
Diğer Sistemler	Katarakt	4	1,9
	Tonsillektomi-adenoidektomi	4	1,9
	Ekzotiyopiron	1	0,5
	Trakeostomi	2	1,0
	TOPLAM	11	5,4

DİSMORFİK BULGULAR ve SİTOGENETİK İLİŞKİ

Hastaların fizik muayene kayıtları fotoğrafları dikkate alınarak tespit edilen fiziksel özellikler bir sonraki sayfada tablo halinde verilmiştir.

Tablo 38: Dismorfik bulgular

	Regüler	Trans.	% Mozaik	Toplam
Epikantal fold	99,0	100	100	99,1
Brushfield	14,1	11,1	0,00	13,6
Çekik göz	94,7	100	100	95,0
Şaşılık	5,30	0,00	0,00	5,00
Nistagmus	5,30	0,00	0,00	5,00
Upslanting palp	97,1	100	100	97,3
Hipertelorizm	100	100	100	100
Basık Burun kökü	97,1	100	100	97,3
Antevert burun	89,3	88,9	80,0	89,1
Küçük Kulak	64,6	66,7	60,0	64,5
Düşük Kulak	89,8	88,9	100	90,0
Düz oksiput	74,3	77,8	80,0	74,5
Brakisefali	73,3	88,9	80,0	74,1
Yüksek damak	54,9	66,7	60,0	55,5
Açık ağız	73,7	44,4	100	73,1
Dilde Protrüzyon	73,7	44,4	100	73,1
Pektus ekskavatum	3,40	0,00	0,00	3,2
Pektus Karinatus	2,40	11,1	0,00	2,7
Umbilikal Herni	3,90	0,00	0,00	3,60
İnmemiş testis	14,0	0,00	50,0	14,0
Hiperlaksisite	57,1	77,8	40,0	57,6
Sandal Gap	62,8	88,9	100	64,9
Simian	72,9	66,7	80,0	71,9
Klinodaktili	51,7	44,4	60,0	51,6
Sindaktili	13,2	11,1	20,0	12,8

TARTIŞMA

Down Sendromu (DS) yenidoğanda en sık görülen kromozomal bozukluktur. Avrupada kayıt altına alınmış tüm konjenital anomalilerin %8'ini DS oluşturmaktadır (3). Dünya genelinde ise prevalansı değişkenlik göstermekle beraber yapılan çalışmalarda sıklığı 1/319 ile 1/1000 arasındadır. Son yıllarda gelişen medikal tedaviler, takip ve sosyal programlar ile DS'lu bireylerin yaşam beklentisinde artış görülmektedir. Hastalarda en sık görülen sistem anomalilerinde, KKA'lerinin tespit edilmesi açısından erken kardiyak muayene yapılması önerilmektedir. Hastaları fizik muayenesinde üfürüm duyulmasa dahi ekokardiyografik değerlendirmenin ertelenmemesi önerilmektedir. Bu konjenital kalp anomalilerinin erken tanımlanması ve tedavi prosedürlerine erken başlanması, gelişebilecek komplikasyonların erken fark edilerek tedavi edilmesi açısından ve böylece hastaların yaşam süre ve kalitesi üzerine olumlu etkileri nedeni ile oldukça önemlidir.

Kardiyak sistem anomalileri dışındaki sistem anomalileri hastaların morbiditesinde önemli katkıda bulunmaktadır. Gastrointestinal sistem, üriner sistem, görme ve işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve tespit edilecek patolojilerin erken tedavisi hastaların yaşam kalitesini artırmada ve sosyal gelişimleri üzerinde önemli etkileri olduğu yıllar içerisinde gösterilmiştir. Morbiditenin ve mortalitenin azaltılabilmesi için hastalar daha önceden belirlenmiş bir sistematik yaklaşım ile izlenmeli ve sistem değerlendirmeleri eksiksiz olarak yapılmalıdır. DS'lu hastaların mental durumları da göz önüne alınacak olursa sosyal entegrasyonun en üst düzeyde sağlanabilmesi için hastaların özel eğitimlerine önem verilmeli ve yönlendirici olunmalıdır.

DS'unun erkek çocuklarda daha sık görüldüğü rapor edilmektedir (156). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kılıç ve arkadaşları 1/1,83 olarak, Ulubaş ve arkadaşları 1/0,77 olarak, Alp ve arkadaşlar 1/1,64 olarak bildirmişlerdir (69,157). Dış kaynaklı çalışmalarda bu oranı Kava ve arkadaşları 1/1,37 olarak, Abbag 1/1,33 olarak, Karlsson ve arkadaşları 1/1.02 olarak bildirmişlerdir (66,112,158). Bizim çalışmamızda da erkek oranı daha sık bulundu; kız/erkek oranı 1/1,24 idi.

DS, dismorfik yüz özellikleri ve özel fenotipi ile klinik olarak kolay tanımlanabilir olmasına rağmen, olguların tümüne tanı konulamadığı, bu nedenle kesin tanı için kromozom analizinin gerekli olduğu bildirilmektedir (159). Alp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DS'ü ön tanısı ile değerlendirilen 584 hastanın 128'inin (%21,9) karyotiplerinin normal bulunması bu görüşü desteklemektedir (160). Yapılan çalışmalarda Azman ve arkadaşları hastaların %94,6'sinde regüler tip DS, %0,7'sinde tranlokasyon tipi DS ve %4,7'sinde mozaik tip DS, Alp ve arkadaşları hastaların %94,7'sinde regüler tip DS, %3,1'inde translokasyon tipi DS, %0,9'unda mozaik tip DS, Jaouad ve arkadaşları hastaların %96,2'ünün regüler tip DS, % 3,1 translokasyon tipi DS, %0,7 mozaik tip DS olduğunu tespit etmişlerdir (159-161). Ulubaş ve arkadaşları hastaların %94,5'sinde regüler tip DS %4,5'inde translokasyon tipi DS, Kava ve arkadaşları hastaların %95'sinde regüler tip DS, %3,2'inde translokasyon tipi DS %1,8'unda mozaik tip DS, Kılıç ve arkadaşları hastaların %98'zinde regüler tip DS %1,9'unda translokasyon tipi DS %0,1'inde mozaik tip DS tespit ettiklerini bildirmişlerdir (69,157,158).

Çalışmamızda hastaların %93,6'sinde regüler tip DS, %4,1'inde translokasyon tipi DS, %2,3'ünde mozaisizm saptandı. Yapılan çalışmalarda bildirilen mozaisizm oranlarındaki farklılıkların mozaisizmin saptanmasının daha güç ve gözden kaçma olasılığının daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile uyumlu idi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ve dış kaynaklı çalışmalarda sitogenetik analiz sonuçları tablo halinde verilmiştir.

Tablo 39: Ülkemizde yapılan çalışmalarda ve dış kaynaklı çalışmalarda sitogenetik analiz sonuçları

Çalışma	Regüler Tip	Translokasyon Tip	Mozaik Tip
Alp ve ark. (160)	%94,7	%3,1	%0,9
Azman ve ark. (159)	%94,6	%0,7	%4,7
Jaouad ve ark. (161)	%96,2	%3,1	%0,7
Ulubaş ve ark.(157)	%94,5	%4,5	-
Kava ve ark.(158)	%95,0	%3,2	%1,8
Kılıç ve ark.(69)	%98,0	%1,9	%0,1
Bu çalışma	%93,6	%4,1	%2,3

Translokasyon tipi DS'nun sıklıkla de novo olduğu ancak %25'inin ise ailesel geçişli olduğu bildirilmektedir. Translokasyon tipi DS'lu olgularda Ebeveynlerden birinin özellikle annenin, translokasyon taşıyıcısı olduğu ailelerde göreceli olarak artmış tekrarlanma riski söz konusudur. Bu nedenle genetik danışma verilmeden önce ebeveynlerin ve gerektiğinde diğer yakınların karyotip analizlerinin yapılması gereklidir. Alp ve arkadaşları ailesel kökenli translokasyon oranını %28,6 olarak, Jaouad ve arkadaşları ailesel kökenli translokasyon oranını %22,2 olarak bildirmişlerdir (160,161). Çalışmamızda 8 vakanın 2'sinin (%25) ebeveyn karyotip analizi ile ailesel kökenli olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun literatür ve bildirilen çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

DS'unda risk faktörleri; ileri anne yaşı (35 yaş üzeri), daha önce DS'lu çocuk veya diğer kromozomal anomalisi olan çocuk sahibi olma, ebeveynlerdeki dengeli translokasyon ve ailede kromozomal hastalık bulunması olarak sıralanabilir. DS'u ile hormonlar, toksinler, ilaçlar, vitamin eksikleri veya virüsler arasında nedensel bir bağlantı olduğunu ileri süren hipotezler olsada bunu gösteren bir kanıt yoktur (9). 15-19 yaş annelerde DS'lu bebek sahibi olma riski 1/1250 iken bu oran yaşla birlikte artarak 30 yaşında 1/900, 35 yaşında 1/385, 40 yaşında 1/100 ve >45 yaşlarda 1/25 olduğu bilinmektedir (10). İleri anne yaşı ile Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma riski artmakta ise de literatürde birkaç çalışma dışında DS lu bebeklerin yaklaşık 2/3 ünün 35 yaş altı annelerden doğan bebekler olduğu görülmektedir. Azman ve ark. anne yaşını olguların %36'sında 35 yaş altında, Freeman ve ark. anne yaşını olguların % 70,3'ünde 35 yaşın altında, Weijerman ve ark. anne yaşını olguların %67'sinde 35 yaşın altında, Alp ve ark. anne yaşını olguların %43'ünde 35 yaşın altında, Ulubaş ve ark. anne yaşını olguların %73,5'inde 35 yaşın altında bulduklarını rapor etmişlerdir (5,57,157,159,160).

Bu çalışmada da olgulardan %69,5'inin anne yaşının 35 yaşın altında olduğu belirlendi. Yapılan çalışmaların çoğunda 35 yaş altı anne oranlarının benzer olduğu ve bizim çalışmamızın da bunlarla uyumlu olduğu görüldü. Çalışmalarda genç anne oranının yüksek bulunmasının 35 yaşından önce çocuk sahibi olma oranının yüksek olması ile ilgili olduğu düşünüldü. 35 yaş altı gebeliklerin prenatal tanısında mevcut yöntemlerin (ultrasonografi ve maternal serum belirteçleri) daha etkin kullanılması gereğini vurguladı.

Anne yaşı ortalaması incelendiğinde yapılan çalışmalarda Penrose anne yaşı ortalamasını 37,25±6,55 yıl, Ulubaş ve arkadaşları anne yaşı ortalamasını 28,7 yıl,

jaouad ve arkadaşları anne yaşı ortalamasını 35,39 yıl, Alp ve arkadaşları anne yaşı ortalamasını 34,25±7,76 yıl, Kava ve arkadaşları anne yaşı ortalamasını 26,8 yıl, Weijerman ve arkadaşları anne yaşı ortalamasını 33,6 yıl, Paul van Trotsenburg ve arkadaşları anne yaşı ortalamasını 33,0±4,5 yıl olarak bulmuşlardır (5,157,158,160-162). Çalışmamızda anne yaşı ortalaması 30,54±0,5 yıl ve yaş aralığı 16,6–46 yıl arasında olduğu bulunmuştur. Çalışmalar arasında anne yaşı ortalaması arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar arasında da gözlenen bu farklılığın değişik toplumlardaki ve bölgelerdeki evlenme yaşı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 5003 bebeğin anne gebelik yaşları değerlendirilmiş ve annelerin %2,4'ünün 18 yaş altı, %90,2'sinin 18-35 yaş arası, %7,4'ünün 35 yaş üstünde olduğu belirlenmiştir (174). Çalışmamızda annelerin %3,2'sinin 18 yaş altında, %30,5'inin 35 yaş üzerinde olduğu belirlendi. Çalışmamızda 18 yaş altı anne yaşı bu çalışma ile uyumlu idi ancak 35 yaş üstü anne oranı belirgin şekilde yüksek olduğu görüldü.

Anne yaşından bağımsız olarak baba yaşının ileri olmasıyla DS arasında da bir ilişki olduğunu öne sürülmüş olsa da 1933 yılında Penrose ve 2003 yılında Fisch ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda baba yaşının tek başına DS'lu çocuk sahibi olma riskini artırmadığı bildirmişlerdir (12,162). İleri baba yaşının genellikle ileri anne yaşını takip ettiği belirtilmiştir. Çalışmamızda baba yaşı 17,5 ile 53,5 yıl arasında değişmekte idi, ortalama baba yaşı 33,8 ± 0,53 yıl idi.

DS'unda başvuru yaşı ve tanı yaşı eşlik eden patolojilere yönelik takip ve tedavi sürecinin erken başlatılması, eğitim ve terapi uygulamaları ile sosyal ve motor gelişim basamaklarında erken gelişim sağlanması ve kapasitenin artırılması, ailesel orjinli vakalarda genetik danışmanın verilmesi açısından önem önemli bir faktördür. Azman ve arkadaşları hastaların %41'inin, Ulubaş ve arkadaşları hastaların %48,7'sinin, Alp ve arkadaşları hastaların %26,5'inin, Kava ve arkadaşları ise hastaların %10,1'inin neonatal dönemde tanı aldığını bildirmişlerdir (157-160). Çalışmamızda hastaların %47,3'ünün neonatal dönemde tanı aldığı belirlendi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ve dış kaynaklı çalışmalarda bildirilen oranların farklı olması çalışmanın yapıldığı ülkedeki veya bölgedeki sosyo-ekonomik gelişmişlik, sağlık kuruluşlarına ulaşılabilirlik gibi etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Akraba evliliği ülkemizde diğer toplumlara oranla daha sık görülmektedir. Bu oranı Tunçbilek'in 1994 yılında yaptığı çalışmada %21,1 ve Başaran ve arkadaşları ise yaptığı çalışmalarda %21,21 olduğu bildirmişlerdir (163,164). Çalışmamızda DS popülasyonumuzda artmış bir akraba evliliği oranı saptanmamıştır; %11,8 olarak tespit edilmiş olan bu oran, ülkemizde bildirilen genel akraba evliliği oranına göre daha da düşüktür. Benzer biçimde Malini ve arkadaşlarının 2006 yılında, Saye ve arkadaşlarının 1998 yılında, Zlotogora'nın 1997 yılında yaptıkları çalışmalarda da, akraba evliliği ile DS'u arasında ilişki tespit edilmediği bildirilmiştir (165-167).

Annelerin gebelik sayısı ve DS'lu bireyin doğduğu gebelik sırası değerlendirildiğinde çalışmamızda anneleri %21,8'inin 1 gebelik, %23,2'sinin 2 gebelik, %23,2'sinin 3 gebelik ve %31,8'inin 4 ve daha fazla gebeliği olduğu belirlendi.

DS'lu bireyin doğduğu gebelik sırasının incelendiği Weijerman ve arkadaşlarının Hollanda'da yaptıkları çalışmada ≥ 4 gebeliklerin %17 olduğu, Kallen ve arkadaşlarının İsviçre'de yaptıkları çalışmada ≥ 4 gebeliklerin %14,2 olduğu, Jaouad ve arkadaşlarının Singapur'da yaptıkları çalışmada ≥ 4 gebeliklerin %39,3 olduğu bildirilmiştir (5,161,168).

Çalışmamızda ≥ 4 gebelik sonucu doğan DS'lu birey oranı %30,1 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde ve Singapur'da yapılan çalışmada ≥ 4 gebelikten doğan DS'lu birey oranının Hollanda ve İsviçre'ye oranla yüksek bulunmuştur. Buna göre doğum kontrol yöntemlerinin etkin uygulanması ile 4 ve daha fazla gebelikleri önlemenin teorik olarak DS'lu gebeliklerin sayısında önemli miktarda azalma sağlayabileceği düşünüldü.

Tablo 40: Gebelik sırasına göre dağılım

Gebelik Sırası	Çalışmamız	Jaouad	Weijerman
	%	%	%
1. gebelik	22,7	20,5	40,0
2. gebelik	22,2	20,3	33,0
3. gebelik	24,5	19,9	10,0
4+. gebelik	30,1	39,3	17,0
Toplam	100,0	100,0	100,0

Ülkemizde 5003 bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada bebeklerin %12,3'ünün doğum ağırlığının 2500 gramın altında olduğu, %40,1'inin sezeryan ile doğduğu, %6,9'unun prematüre doğduğu bildirilmiştir (174). Çalışmamızda hastaların %

29,1'inin (64/220) doğum ağırlığının 2500 gramın altında olduğu, %55,5'inin sezeryan ile doğduğu, %13,6'sının prematüre olarak doğduğu belirlendi. Ülkemizde yapılan bu çalışma ile karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlığı, sezeryan ile doğum ve prematürite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü.

Down Sendrom'a eşlik eden birçok sistem anomalisi mevcuttur. Kardiyak sistem anomalileri en sık görülen sistem anomalisi olup görülme sıklığı %40-60 arasında bildirilmektedir.

DS'lu hastaların kardiyolojik değerlendirmesinde EKG, telekardiyogram ve fizik muayenenin normal olduğu durumlarda da kalp anomalisi bulunabileceği ve Atriyoventriküler Septal Defekt (AVSD) dahil olmak üzere pek çok ciddi kalp anomalisinin, ekokardiyografik çalışma olmadan atlanabileceği bildirilmektedir. Ekokardiyografik (EKO) inceleme, bu anomalilerin saptanması açısından etkili bir yöntemdir. Çalışmamızda hastaların %92,7'sine ekokardiyografik (EKO) inceleme yapıldığı, EKO yapılmayan 16 hastadan 4'nün EKO yapılamadan kaybedildiği, kalan 12 hastanın ise önerilen konsültasyonları yaptırmadığı belirlendi. %92,7 hastada eko yapılabilmiş olması hastanemizde DS'lu olguların kardiyolojik takibinin etkin bir şekilde yapıldığını göstermektedir.

Erken kardiyolojik değerlendirme özellikle kardiyak yetmezlik ve pulmoner hipertansiyon (PHT) gibi ağır komplikasyonları önleme açısından önemli bir role sahiptir. Yaşamın dördüncü ayında PHT gelişen hastalar bildirildiği düşünülürse konunun önemi bir kat daha artmaktadır (89). DS'lu hastalarda dikkatli bir fizik muayene, elektrokardiyografi ve telekardiyogram incelemesi sonrasında bir patoloji tespit edilen hastaların yaşamın ilk 2 haftasında, incelemenin normal olduğu hastaların ise en geç 6. haftaya kadar değerlendirilmesi önerilmektedir (64). Ulubaş ve arkadaşları hastaların EKO incelemesinin %43,8'inin neonatal dönemde, %78,5'inin yaşamın ilk 6 ayı içerisinde yapıldığını, Figueroa ve arkadaşları vakaların ancak % 74'ünün 1 yaşından önce EKO ile değerlendirildiğini bildirmişlerdir (68,157). Çalışmamızda hastaların EKO incelemesinin %43,6'sının neonatal dönemde, %76,9'unun yaşamın ilk 6 ayında yapıldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda kardiyak patoloji tespit edilen hastaların ilk EKO değerlendirme yaşı göz önüne alındığında bu oran %81'e kadar yükselmektedir.

Ekokardiyografik incelemenin rutin uygulandığı çalışmalarda KKH sıklığı daha yüksek olarak saptanmaktadır (57,66,69). Abbag KKH sıklığını %61,3, Kılıç ve

arkadaşları %58,8, Figueroa ve arkadaşları %58, Freeman ve arkadaşları %44, Ulubaş ve arkadaşları %76,8 olarak rapor etmişlerdir (57,66,68,157). Kardiyoloji konsültasyonu ve EKO incelemesi, Pediyatrik Genetik DS takip protokolü çerçevesinde rutin bir çalışma olarak yer almaktadır ve KKH sıklığı bu çalışmada %69,1 olarak bulunmuştur; bu oran diğer çalışmalara göre oran yüksek bulunmuştur.

Konjenital kalp hastalığı, Down Sendrom'lu kız olgularda daha yüksek oranlarda bulunmuş, Pinto ve arkadaşları (76) cinsiyet ile KKA sıklığını araştırdıkları çalışmalarında KKA'si tanısı almış Down Sendrom'lu 210 olgudan %40,4'ünün erkek, %59,3'ünün kız olduğunu, bu oranın normal populasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda KKA'si olanların %46'sı (66/141) kız, %54'ü (75/141) erkek idi. KKA'lisi görülme sıklığı kızlar arasında %71,7 erkekler arasında %67,0 olarak tespit edildi. Konjenital kalp hastalığı bulunması açısından kız ve erkek olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kalen ve ark. anne yaşı düştükçe KKA'lisi görülme sıklığında bir azalma olduğu ve özellikle AVSD ve VSD görülme sıklığındaki azalmanın daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (67). Çalışmamızda KKA'si sıklığı ile anne yaş grupları arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Down's Sendrom'lu çocukların %40–60 kadarında konjenital kalp hastalığı tespit edilmektedir. Hastaların yaklaşık %40'ını Komplet Atriyoventriküler (cAVSD) defekt oluşturmaktadır. Diğerleri arasında Fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt (VSD) ve atrial septal defekt (ASD) sıklıdır ve kombinasyon olarak da görülebilir (2,57). Hastalarda sık görülen KKA tipleri tablo 41'de verilmiştir.

VSD görülme sıklığını, Freeman ve arkadaşları %35, Abbag %33, Stos ve arkadaşları %27,3, Ulubaş ve arkadaşları %16,8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda VSD oranı benzer biçimde %32,6 olarak saptanmıştır. Patent duktus arteriozus oranını, Abbag %14, Freeman ve arkadaşları %7, Stos ve arkadaşları %1,3, Ulubaş ve arkadaşları %21,4 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmamızda PDA oranı %28,3 olarak belirlenmiş olup Ulubaş'ın çalışması ile uyumlu ve literatürdeki diğer çalışmalardan yüksek olduğu tespit edildi. İzole atriyal septal defekt oranını Figueroa ve arkadaşları %24, Abbag %21, Stos ve arkadaşları %11, Freeman ve arkadaşları %8, Ulubaş ve arkadaşları %16 olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ASD oranı %24,8 olarak belirlenmiş olup Figueroa ve Abbag'ın çalışmaları ile benzer idi. DS^o u hastalarında Fallot tetralojisi, göreceli olarak az oranda gözlenen bir KKA'sidir. Fallot

tetralojisi görülme oranını Stos ve arkadaşları %8,2 olarak, Abbag %5,3 olarak, Freeman ve arkadaşları %4,0 olarak, Ulubaş ve arkadaşları %0,8 olarak bildirmişlerdir; çalışmamızda fallot tetralojisi oranı %3,5 olarak belirlenmiştir (57,66,68,157,168).

Tablo 41: Tespit edilen KKA'lerinin birlikteliği

	Sayı*	%**
Atriyal Septal Defekt (ASD)	93	65,9
<i>İzole</i>	35	24,8
<i>ASD+VSD</i>	33	
<i>ASD+AVSD</i>	4	
<i>ASD+PDA</i>	22	
<i>ASD+VSD+AVSD</i>	2	
Ventriküler Septal Defekt (VSD)	46	32,6
<i>İzole</i>	13	9,0
<i>VSD+ASD</i>	33	
<i>VSD+AVSD</i>	3	
<i>VSD+PDA</i>	14	
<i>VSD+ASD+AVSD</i>	2	
Atrioventriküler Septal Defekt (AVSD)	23	16,3
<i>İzole</i>	9	6,3
<i>AVSD+ASD</i>	4	
<i>AVSD+VSD</i>	3	
<i>AVSD+PHT*</i>	13	
<i>AVSD+PDA</i>	3	
<i>AVSD+VSD+ASD</i>	2	

Pulmoner Hipertansiyon; PHT

*Anomalinin tespit edildiği toplam hasta sayısı

**Yüzde değeri tekrarlamalar nedeni ile sadece ilgili grup için anlam ifade etmektedir

Atrioventriküler septal defekt (AVSD) oranı literatürdeki çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır. Stos ve arkadaşları KKH olan olguların %50'sinde, Freeman ve ark., %45'inde, Abbag ve ark., %22,8'inde, Figueroa ve ark., %8.7'sinde, Ulubaş ve arkadaşları %25,2 AVSD saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada olguların 23'ünde (%16,3) AVSD saptanmış olup, AVSD oranı Abbag'ın çalışması ile benzerdir. Yapılan çalışmalarda bildirilen AVSD oranının çalışmanın yapıldığı bölge, ırk ve etnik farklılıklar nedeni ile farklılık gösteriyor olabileceğini bildirilmiştir. Çalışmalar arasında farklılıklar gözlemlense de genel olarak DS'da KKA görülme sıklığının artmış olduğu bununla birlikte AVSD sıklığının da artmış olduğu bildirilmektedir (57,66,68,169,170).

Bunun DS'da 21. kromozom genlerinin ekspresiyon düzeylerinde meydana gelen değişiklikler nedeni ile ortaya çıkabileceği bildirilmektedir; ilgili genler DYRKIA, DSCRI, NFATc, ECM, mitkondriyal genler olarak tanımlanmaktadır (63,171).

Kardiyak patoloji tespit edilen 141 hastanın %34,0'ünün medikal tedavi aldığı, medikal tedavi alan hastaların % 7,1'ine digoksin başlandığı , % 24,1'ine digoksin ve diüretik, % 2,8'ine digoksin diüretik ve ACE inhibitörü kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların %34 gibi bir oranda medikal tedaviye ihtiyaç duymaları DS'da kardiyolojik değerlendirme ve takibin önemine işaret ettiği düşünölmüştür.

Kardiyak patoloji tespit edilen 141 hastanın %34,0'ünün medikal tedavi aldığı, medikal tedavi alan hastaların % 7,1'ine digoksin başlandığı , % 24,1'ine digoksin ve diüretik, % 2,8'ine digoksin, diüretik ve ACE inhibitörü kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların %34 gibi bir oranda medikal tedaviye ihtiyaç duymaları DS'da kardiyolojik değerlendirme ve takibin önemine işaret ettiği düşünölmüştür.

Çalışmamızda kardiyak kateterizasyon yapılan hastalar değerlendirildiğinde, kateterizasyon yapılan tüm olguların kateterizasyon öncesinde takipli olduğu ve EKO incelemesinin yapıldığı belirlendi. Hastaların EKO tanısı ile kateterizasyonda elde edilen bulguların uyumlu olduğu ancak kateterizasyon sırasında 7 hastada EKO'da tespit edilen ASD, 3 hastada EKO'da tespit edilen VSD'nin kapandığı göröldü. Hastaların 9'unda yeni PHT tespit edildiği ve böylece EKO'da PHT'u olduğu bilinen 5 vaka ile birlikte kateterizasyon yapılan hastalar arasında PHT'lu hasta oranınının %40 yükseldiği göröldü.

DS'lu hastalar diğer hastalar ile karşılaştırıldığında pulmoner arteriyel hipertansiyon açısından daha fazla riske sahiptirler (89). Bunun nedeni azalmış alveol sayısı ve pulmoner arteriyollerin media tabakasının daha ince olması ve endotelial fonksiyonda bozukluktur (90,91). Literatürde ve yapılan çalışmalarda PHT ve AVSD ilişkisine sıklıkla değinilmektedir. Bizim çalışmamız PHT/KKA birlikteliği incelendiğinde %78,4'ünün VSD (10/14) ile birlikte olması ve sadece %21'inin AVSD (3/14) ile birlikte gözlenmiş olması literatür bilgisi ile uyumlu değildi (57,64,66,68). Bu durumun KKA sıklığının toplumlar arasında değişkenlik göstermesi nedeni ile olabileceği düşünölse de böyle bir görüşü desteklemek için daha geniş hasta grubu ile çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Erken kardiyak cerrahi düzeltme irreversible akciğer damar hasarını önlemektedir. Cerrahi girişim uygulamanın yüksek riskli olacağı düşünölen infantlarda

pulmoner artere “banding” yapılarak, pulmoner kan akımının ve pulmoner arter basıncının azaltılması, konjestif kalp yetmezliğinin ve pulmoner vasküler hastalık gelişiminin önlenmesi amaçlanmaktadır. Ciddi atrioventriküler kapak yetmezliği olanlarda bu operasyon uygulanamamakta, cerrahi onarımda hastanın yaşı, preoperatif ciddi kapak yetmezliği olması ve diğer kardiyak malformasyonların bulunması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (87). Bununla birlikte yeni geliştirilen tedavi seçenekleri (prostasiklinler, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri) pulmoner arteryel hipertansiyon kliniğinde düzelme sağlamaktadır ve bu hastalarda yaşam beklentisini artırmaktadır (93,94).

Çalışmamızda kardiyak patoloji saptanan %17,7'sine kardiyak cerrahi işlem uygulandığı belirlendi. Abbag olgularının %55'ine cerrahi operasyon uygulandığını rapor etmiştir (66). Cerrahi girişim uygulama oranının düşük bulunmasının olguların ortalama yaşının düşük olması ile ilgili olabileceği ve bunun yanında hastaların %30,4'ünün takipten çıkmasının ve %18,4'ün ise herhangi bir kardiyak cerrahi işlem geçirmeden kaybedilmesinin de etkili olabileceği düşünülebilir.

Cerrahi girişim uygulanan olguların cerrahi girişim yaşının ortalama 12.8 ay (4,5-81 ay) olduğu, cerrahi uygulanan hastaların 8'ine (%32) AVSD onarımı, 11'ine VSD onarımı, 1 hastaya Pulmoner şant, 2 hastaya ASD onarımı, 2 hastaya PDA ligasyonu, 1 hastaya Fallot onarımı uygulanmıştı.

Hayes ve ark. DS'lu hastalarda yaşam beklentisini 1 yıl için %88 ve 10 yıl için %82 olarak bildirmişler ve KKA'si olan hastalarda bu oranın %72'ye kadar düştüğünü bildirmişlerdir. Bu oranın AVSD tespit edilen hastalarda %58'e kadar düştüğünü, AVSD'ye eşlik eden PDA varlığında mortalitede belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir (172). Çalışmamızda Kardiyak patoloji ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi.

Tiroid disfonksiyonu sıklıkla hipotiroidizm olarak ortaya çıkar ve her yaşta yaygın olarak görülmektedir. Okul çocuklarının %10 un da hipotiroidi bulunabilir ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Belirti ve bulgular açık olmayabilir ve Down sendromu fenotipinin bir parçası olması nedeni ile gözden kaçabilir. Klinik bulgulara dayanarak teşhis güvenilir değildir ve biyokimyasal testler ile tarama gereklidir (2). Tiroid disfonksiyonu oranı Karlsson ve arkadaşları %35,2, Tüysüz ve arkadaşları %28,1, Gibson ve arkadaşları %19,8, Ulubaş ve arkadaşları %40 oranında, Kılıç ve arkadaşları %13,7 olarak rapor etmişlerdir (69,108,112,113,157). Bu çalışmada tiroid

fonksiyonları değerlendirilen 199 olgunun 26'sında (%13,1) hipotiroidi saptandığı belirlendi ve L-tiroksin tedavisi aldığı belirlendi. Çalışmamızdaki hipotiroidi oranı Kılıç ve arkadaşlarının tespit ettiği oran ile benzerlik gösterse de ortalamaya oranla düşük olduğu görülmüştür. Bu durum çalışmaların yapıldığı yaş grupları arasındaki farktan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda tiroid disfonksiyonu saptanmasıyla, anne yaşı ve olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Karlsson ve arkadaşları da cinsiyet ile hipotiroidi saptanması arasında anlamlı bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir (112).

Ülkemizde 2007 yılından beri neonatal hipotiroidi tarama programı yürütülmektedir. Çalışmamızda hastaların bu tarama sonuçları ile ilgili bilgiler mevcut değildi. Çalışmamızda hastaların kliniğimizde yapılan tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. Hastaların 199'unun tiroid fonksiyon testleri ile ilgili kayıtlara ulaşıldı ve değerlendirme bu hastalar üzerinden yapıldı. İlk tiroid fonksiyon değerlendirme yaşının, %45,7'sinde yaşamın ilk ayı, %26,6'sında 2-6 ay, %10,1'inde 6-12 ay, %13,1'inin bir yaş üzerinde olduğu belirlendi. Ulubaş ve arkadaşları tiroid fonksiyonlarının ilk değerlendirme yaşına göre ilk bir ay için %51, 2-12 ay için %29,3, bir yaş ve üzeri için %19,6 olarak bildirmişlerdir (157). Tüysüz ve arkadaşları olgularının %31,3'ünün yaşını 5-30 gün, %44'ünün 2-12 ay, %25,2'sinin 1 yaş üzerinde olduğunu rapor etmişler; bu çalışma ile literatürde bildirilen yaş oranlarının benzer olduğu dikkati çekmiştir (113).

Down Sendromun'da obezite sıklığının arttığı bildirilmektedir. Myrelid ve ark. Yaptığı bir çalışmada 18 yaşında erkeklerin %31'inde, kızların %36'sında obezite ($BMI>97P$) tespit edilmiştir (175). Çalışmamızda hastaların %7,7'sinin BMI'i 97 persentil değerinin üzerinde olduğu tespit edildi. Çalışmamızda bu oranın düşük çıkması hastaların yaş ortalamasının düşük olmasına bağlandı.

DS'da göz bulguları ile ilgili literatür çalışmaları, oküler bozuklukların sıklığında artıştan söz etmektedir. Pek çok çalışma kırma kusurları, strabismus, akomodasyonda azalma, katarakt, infantil glokom, nistagmus ve keratokonus görülme sıklığında artıştan söz etmektedir (115,116). Stephen ve ark., çalışmalarında %6,9 oranında konjenital katarakt, okul öncesi dönemde %43 oranında kırma kusuru, %47 oranında strabismus, % 32 epifora (26/81), %14 nistagmus (12/81) tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Wong ve arkadaşları %58 oranında kırma kusuru, %11 nistagmus, %7

blefarit-konjunktivit, %4 lens opasitesi, %0,7 glokom tespit ettiklerini bildirmişlerdir (115,116). Çalışmamıza dahil edilen olgulardan 161'ine (n=220, %73,2) takibi sırasında göz muayenesi yapıldığı belirlendi. %78,3 ünde normal muayene bulguları tespit edildiği, %21,7'sinde patoloji tespit edildiği belirlendi. Göz muayenesinde patoloji tespit edilen hastaların 4'ünde (%2,5) gözyaşı kanalı tıkanıklığı, 7'sinde (%4,3) katarakt, 2'sinde (%1,2) ekzotiyopiron, 7'sinde (%4,3) nistagmus, 9'unda (%5,6) kırma kusuru, 3'ünde (%1,9) strabismus tespit edildiği belirlendi. Görülen diğer patolojiler blefarit, konjunktivit, iris kolobomu, mikrokornea, koroid pleksus kisti, pitozis, vitre hemorajisi olduğu belirlendi. Ülkemizde yapılan Ulubaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada göz muayenesi olan hastaların oranı %14 olarak bildirilmiş bu oran çalışmamızda %73,2 oranında olduğu görülmüştür (157). Bu oranlar arasındaki farkın çalışmamıza dahil edilen hastaların pediatrik genetik polikliniğe rutin olarak uygulanan göz konsültasyonu protokolü çerçevesinde takip ediliyor olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda göz muayenesi sonucunda tespit edilen lensopasitesi/katarakt görülme oranı literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür. DS'lu çocukların oküler muayeneleri ve görme fonksiyonlarının değerlendirilmesi özel eğitilmiş bir personelin zaman harcaması gereken zorlu bir iş olabilir. Ancak kırma kusurlarının camlar ile düzeltilmesi ve tespit edilebilecek bir kataraktın tedavi edilmesi gelişebilecek ikincil görme problemlerini engelleyebilir ve bu problemlerin engellenmesi fonksiyonelliği artırarak hastaların gelişimlerine katkıda bulunabilir.

Çalışmada olguların 163'üne (%75) işitme taraması yapıldığı, 95 olguda (%58,3) işitme taraması normal olarak tespit edilmiştir. İşitme taramasında 52 olguda (% 31,9) bilateral, 16 olguda (%9,8) tek taraflı patoloji tespit edilmiştir. Down Sendromlu hastalarda tekrarlayan otitler sonucunda yaşla birlikte giderek artan işitme kaybı tespit edildiği literatürde bildirilmiştir. İşitme takibi mental kapasitesi düşük olan ve dil gelişimleri yetersiz olan DS'lu hastaların sosyal iletişim, entegrasyon ve bireysel özgürlüklerini kazanmalarını temin etmede önemli bir noktadır. Çalışmamızda işitme taramasında %41,7 patolojik sonuç elde edilmesi işitme takibinin Down Sendromlu hastalardaki önemini desteklemektedir.

Down Sendrom'lu olgularda GİS anomalisi sıklığı farklı araştırmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Kava %1.3, Abbag %22.4 ve Kılıç ve arkadaşları %39.2, Ulubaş ve arkadaşları %9,9 olarak bildirmiş olup, sık görülen anomaliler gastrointestinal

atreziler, duodenal atrezi ve herniler olarak rapor edilmiştir (12,66,69,157). Bu çalışmada GIS anomali sıklığı %18 saptandı ve en sık görülen anomali olarak gastrointestinal sistem boyunca obstrüksiyona neden olan atrezi/web/darlık'ların görüldüğü belirlendi.

DS'da gastrointestinal sistem anomalisi görülme sıklığı %4–10 civarındadır ve hayatın ilk 1 yılında morbiditenin önemli nedenlerindedir. Bu defektler özafagus atrezisi/trake-özafagial fistül (%0,3–0,8), pİlor stenozu (%0,3), duodenal atrezi/stenoz (%1–5), Hirschprung hastalığı (%1–4) ve anal atrezi(%<1–4) olarak sıralanabilir. Bu defektlerin DS' da görülme sıklığı topluma göre daha yüksek olup tüm duodenal atrezili vakaların %25-30'unu DS'lu hastalar oluşturmaktadır. Duodenal atrezi ve anuler pankreas görülme riski normal populusyona oranla yaklaşık 300 kat artmıştır. Freeman ve arkadaşları (124) özafagus atrezisi ni %0,4 oranında, pilor stenozunu %0,3 oranında, duodenal atrezi/stenozu %3,9 oranında hirschprung hastalığını %0,8 oranında, anal atrezi/stenozu %1 oranında tespit etmişlerdir. Abbag (22) hastaların %22,4'ünde Gastrointestinal anomali olduğunu ve en sık olarak duodenal atrezi tespit ettiğini, bunu anal atrezi ve hirschprung hastalığı takip ettiğini bildirmiştir. Çalışmada incelenen hastaların 13'ünde Gastrointestinal sistem patolojisi varlığı ile ilgili yeterli kayıt olmadığı, kalan 207 hastanın %14,5'inde (30/207) GIS patolojisi olduğu belirlendi. Bunlardan en sık olarak duodenal atrezi/stenoz+anuler pankreas görüldüğü (n=11, %5,3) belirlendi. Bunu intestinal atrezi anal atrezinin takip ettiği belirlendi. Bu oranların literatürde bildirilen oranlar ile benzer olduğu görüldü.

Gluten enteropatisi veya "nontropical sprue" olarak da bilinen çölyak hastalığı DS da genel populusyona göre insidansında artış görülmektedir (%5-%15) (99). Çalışmamızda çölyak hastalığı tanısı alan hasta sayısının literatüre göre daha düşük olduğu (%0,5) tespit edildi. Çölyak hastalığı toplumda sıkça atlanılan bir tanıdır fakat DS'lu hastalarda tanı almaları daha uzun sürmektedir. Bunun nedeni de nonspesifik semptomların sıklıkla altta yatan sendrom ile ilişkilendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda düşük olarak saptanmasının bu nedenle kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

İkinci sıklıkta görülen sistem anomaliler gastrointestinal sistemi ilgilendirdiği gibi hastaların geçirdiği cerrahi işlemlerde de kardiyak dışı cerrahinin en fazla gastrointestinal sistem ilişkili olduğu belirlendi. Hastaların %8,2'sine gastrointestinal sistemde obstrüksiyon yapan atrezi/web/darlık'ların düzeltilmesi için cerrahi işlem

uygulanmıştı. Gastro intestinal sistemi ilgilendiren diyafragma hernisi ve inguinal herni operasyonları da bu orana dahil edildiğinde, gastrointestinal sistem ilişkili cerrahi oranı % 11'e kadar yükseldiği tespit edildi. Gastrointestinal sistemin anomalileri dışında görülen reflü, çölyak, hirschprung, beslenme problemleri birlikte değerlendirildiğinde gastrointestinal sistemin morbidite açısından oldukça önemli olduğu ve hastaların takipleri sırasında daha dikkatli olunması gerektiği düşünüldü.

DS'lu hastalarda MR görüntülemesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda gri madde hacimleri, serebral hemisferlerin total veya lokal hacim ölçümleri değerlendirilmiştir; az bir kısmında ise çalışmamızda olduğu gibi ise santral sinir sistemi anomalilerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Peltz ve ark. yaşları 17-45 yıl arasında değişen 7 DS'lu hastadan ikisinde (%28) generalize atrofi, bir hastada (%14) sol temporal lobda atrofi tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Tamraz ve ark., yaşları 12-35 yıl arasında değişen 7 DS'lu hastadan 4'ünde (%57) oranında atrofi tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Roth ve arkadaşlarının 1996 yılında yaşları 23-60 yıl arasında değişen DS'lu hastalar ile yaptıkları çalışmada 30 hastanın 14'ünde (%46,6) atrofi tespit ettiklerini bildirmişlerdir (172-174). Çalışmada her bir hasta verisi, aynı yaş ve cinsiyette kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve DS'lularda atrofik değişikliklerin kontrol grubuna göre çok daha erken dönemde ortaya çıktığını bildirilmiştir. Çalışmamızda, olgulardan 68'ine (%30,9) santral sinir sistemi manyetik rezonans görüntüleme (MR) uygulandı. Beyin MR incelemesi yapılan hastalardan 34'ünün (%50) beyin MR incelemesi patolojikti. En sık görülen patoloji literatüre benzer biçimde %34,8 ile frontotemporal atrofi idi.

DS'lu hastaların klinik tanısında fazla güçlük çekilmemektedir, ancak yine de neonatal dönemde sadece klinik bulgular ile tanı koyma ile ilgili çalışmalarda bu oranın %76-100 arasında değiştiği görülmüştür. İnfant döneminde klinik bulgular henüz tam oturmadığı için tanı koymak güç olabilir. Bunun yanında tüm klinik bulgular hastaların hepsinde görülmeyebilir.

Çalışmamızda kraniyofasial bulgular, simian çizgisi, sandal gap ve diğer fizik muayene bulguları görülme oranları ve diğer çalışmalar ile karşılaştırılacak şekilde tablo 40'da verilmiştir. Çalışmalar arasında ve bizim çalışmamızda birçok parametrenin uyumsuz olduğu görüldü. Bunun söz konusu parametrelerin metrik değerler içermiyor olması ve klinisyenin görüşü ile değerlendirilen parametreler olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 43: Dismorfik Bulguların görülme sıklığının karşılaştırılması

	Çalışmamız				Azman (159)	Kava (158)	Jones (55)
	Regüler	Trans.	Mozaik	Toplam			
Epikantal fold	99,0	100	100	99,1	17,5	56,9	40
Brushfield	14,1	11,1	0,00	13,6	-	3,2	-
Çekik göz	94,7	100	100	95,0	-	-	-
Şaşılık	5,30	0,00	0,00	5,00	-	-	-
Nistagmus	5,30	0,00	0,00	5,00	-	3,2	-
Upslanting palp	97,1	100	100	97,3	89,3	-	80
Hipertelorizm	100	100	100	100	33,3	33,9	-
Basık Burun kökü	97,1	100	100	97,3	-	-	-
Antevert burun	89,3	88,9	80,0	89,1	-	-	-
Küçük Kulak	64,6	66,7	60,0	64,5	-	-	-
Düşük Kulak	89,8	88,9	100	90,0	56,1	66,9	50
Düz oksiput	74,3	77,8	80,0	74,5	-	-	-
Brakisefali	73,3	88,9	80,0	74,1	-	-	-
Yüksek damak	54,9	66,7	60,0	55,5	-	-	-
Açık ağız	73,7	44,4	100	73,1	-	-	-
Dilde Protrüzyon	73,7	44,4	100	73,1	19,2	29,9	-
Pektus ekskavatum	3,40	0,00	0,00	3,2	-	-	-
Pektus Karinatus	2,40	11,1	0,00	2,7	-	-	-
Umblikal Herni	3,90	0,00	0,00	3,60	-	-	-
İnmemiş testis	14,0	0,00	50,0	14,0	-	-	-
Hiperlaksisite	57,1	77,8	40,0	57,6	-	9,7	-
Sandal Gap	62,8	88,9	100	64,9	33,3	46,2	45
Simian	72,9	66,7	80,0	71,9	36,8	33,2	48
Klinodaktili	51,7	44,4	60,0	51,6	19,2	8,9	62
Sindaktili	13,2	11,1	20,0	12,8	-	-	-

Çalışmamız bütün olarak incelendiğinde elde edilen sonuçların genel olarak literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Hastaların kardiyolojik, endokrinolojik takipleri işitme taramaları ve göz muayenelerinin yüksek oranlarda yapıldığı ancak gastrointestinal sistem takiplerinin yetersiz olduğu görüldü. Gastrointestinal sistem ile ilgili semptomları hastaların ifade etmede yetersiz olması nedeni ile bu hastalıkların gözden kaçabileceği ve tanı konulmasında gecikmeler yaşanabileceği düşünüldü. Hastaların takipleri sırasında sistemlerin tek tek ele alınması, şüpheli ve agresif yaklaşımlar sergilenmesi hastaların morbidite ve mortalitesinde azalma sağlayabileceği düşünüldü.

SONUÇLAR

- Çalışmaya 2005-2011 yılları arasında takip ve tedavi edilen 98'i kız (%44,5), 122'si erkek (%55,5) toplam 220 Down Sendrom'lu olgu alındı.
- Hastaların %85,5'i ilk 1 yaş içerisinde kliniğimize başvurmuştu; neonatal dönemde başvuran hasta oranı ise %47,3' idi. Bu veriler temelinde hastaların önemli bir grubunun "genetik konsültasyon için yönlendirilmesinde" göreceli bir gecikme yaşandığı belirlendi.
- Olgulardan %69,5'inin anne gebelik yaşının 35 yaş altında olduğu belirlendi. Genç anne oranının yüksek bulunması, 35 yaş altı gebeliklerin prenatal tanısında mevcut yöntemlerin (ultrasonografi ve maternal serum belirteçleri) daha etkin kullanılması gerektiğini vurguladı.
- Hastaların sitogenetik analiz sonuçları ile uyumlu bulundu (%93.6 regüler trizomi 21, %4.1 translokasyon tipi, %2.3 mozaik form).
- DS çalışma grubumuzda akrabalık oranı (%11,1) ülkemiz ortalaması (%21,1) nın altında bulundu.
- Annelerin %31,8'inin ≥ 4 gebeliği olduğu, bölgemizde aile planlaması yöntemlerinin etkin uygulanması gerektiği sonucuna varıldı.
- Olguların %92,7'sine kardiyak değerlendirme sonrasında EKO incelemesi yapıldığı, ve hastaların kardiyolojik takiplerinin yeterli olduğu belirlendi.
- KKA anomalisi sıklığının literatürden daha yüksek (%69,1) bulunduğu, ve en sık KKA'sinin ASD olduğu tespit edildi. Literatürde belirtilen oranlardan ve KKA'si tiplerinden farklılık göstermesinin ırk, coğrafik dağılım, etnik gruplar arası değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünüldü; ülkemizdeki gerçek dağılımın belirlenebilmesi için, çok merkezli bir çalışma ile daha geniş bir grubun değerlendirilmesinin faydalı olacağı sonucuna varıldı.

- Kardiyak cerrahi oranının (%17,7) literatürden daha düşük olduğu tespit edildi. Kardiyak patolojisi olan hastaların %30,1'inin takipten çıkmış olması nedeni ile bu verinin anlamlı olmayabileceği sonucuna varıldı.
- Kardiyak patoloji ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğu, KKA varlığının mortalite riskini 4.2 kat arttırdığı belirlendi.
- Anne gebelik yaşının KKA'si sıklığı, tiroid disfonksiyonu ile ilişkisinin olmadığı sonucuna varıldı.
- Hastaların %11'inde gastrointestinal sistem ilişkili cerrahi patolojiler, %15,5'inde ise gastrointestinal sistem patolojisi tespit edilmesi nedeni ile, ilk muayeneden başlamak üzere gastrointestinal sistem anomalileri üzerinde dikkatle durulması gerektiği sonucuna varıldı.
- Çalışmamızda çölyak hastalığı oranı literatürden çok düşük (%25 e karşılık %0,5) tespit edildi; bu nedenle hastaların bu konuda yeterince değerlendirilebilmesi için GIS semptomlarının daha detaylı incelenmesi gereği kanısına varıldı.
- Hastaların Göz ve İşitme muayenelerinde tespit edilen patolojilerin sıklığı göz önüne alındığında ilk muayenede ve sonrasında ilgili takiplerin periyodik olarak uygulanması gerektiği sonucuna varıldı.
- Hastaların %13,1'inde hipotiroidi saptandı ve bu oranın literatürden daha düşük olduğu tespit edildi.
- Hastaların %38,4'ünde beyin MR incelemesinde serebral atrofi tespit edildi ve bu oran literatürde bildirilen oranlar ile benzer idi.
- Pek çok sistemi etkileyen bir hastalık olan Down sendromunun, bir hastalık olarak değil de bir durum olarak algılanması için ailelere bilgilendirme kitapçıkları verilmesi, ve genetik danışmanlık sırasında, gelecek konusunda ki kaygılara hassasiyet ile yaklaşılması gereği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- 1 Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB, Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13:221–227.
- 2 Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, et al. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res.* 2005; 111:273–280.
- 3 De Walle HE, Cornel MC. Survival rates of children with Down syndrome in the northern Netherlands, 1981-1991. *Tijdschr Kindergeneesk* 1995;63:40-4
- 4 Nancy J Roizen, David Patterson, Down's syndrome *Lancet* 2003; 361: 1281–89
- 5 Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A ve ark., Prevalence, neonatal characteristics and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatrics*, 2008; 152:15–19
- 6 Collins VR, Muggli EE, Riley M ve ark. Is Down syndrome a disappearing birth defect?. *J Pediatr*, 2008; 152:20–24
- 7 Irving C, Basu A, Richmond S ve ark., Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2008; 16:1336–1340
- 8 Shin M, Besser LM, Kucik JE ve ark. Prevalence of Down Syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics*, 2009, 124:1565–1571
- 9 Davidson, M. A.. Primary care for children and adolescents with down syndrome. *Pediatric Clinics of North America*, 2008; 55(5), 1099–1111.
- 10 Alanay Y, Boduroğlu K, Klinik Sitogenetik: Otozomal Kromozomların ve Seks Kromozomlarının Hastalıkları, Thompson Thompson Tıbbi Genetik (Çeviri), 6. Baskı Ankara; Güneş Kitapevi 2005; 157-162
- 11 Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N ve ark. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76:747–756.
- 12 Fisch H, Hyun G, Golden R, Hensle TW, Olsson CA, Liberson GL: The influence of paternal age on Down syndrome. *J Urol*, 2003; 169:2275–2278
- 13 Marcus-Braun N, Brick O, Manor E, Segal D, Harari G, Toma I, ve ark., Dependence of maternal serum AFP / hCG median ratios on age of gestation: comparison of trisomy 21 to euploid pregnancies. *Prenat Diagn* 2009; 29: 1130–1134.
- 14 Gauden ME: Maternal age effect: the enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. *Mutat Res*, 1992; 296:69–88
- 15 Chen CL, Gilbert TJ, Daling JR: Maternal smoking and Down syndrome: the confounding effect of maternal age. *Am J Epidemiol*, 1999; 149:442–446
- 16 Kaufman M: Ethanol-induced chromosomal abnormalities at conception. *Nature*, 1983; 302:258–260
- 17 Padmanabhan VT, Sugunan AP, Brahmaputhran CK, Nandini K, Pavithran K: Heritable anomalies among the inhabitants of regions of normal and high background radiation in Kerala: results of a cohort study, 1988–1994. *Int J Health Serv*, 2007; 34:483–515
- 18 Boue J, Boue A: Increased frequency of chromosomal anomalies after induced ovulation. *Lancet*, 1973; i:679–680.
- 19 Strobino B, Kline J, Lai A, Stein Z, Susser M, Warburton D: Vaginal spermicides and spontaneous abortion of known karyotype. *Am J Epidemiol*, 1986; 123:431–443
- 20 Chan A: Invited commentary: Parity and the risk of Down's syndrome – caution in

- interpretation. *Am J Epidemiol*, 2003; 158:509–511
- 21 Christianson RE, Sherman SL, Torfs CP: Maternal meiosis II nondisjunction in trisomy 21 is associated with maternal low socioeconomic status. *Genet Med*, 2004; 6:487–494
 - 22 James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB ve ark., Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr*, 1999; 70:495–501
 - 23 Tolmie JL, Down Syndrome and Other Autosomal Trisomies in: Connor JM, Pyertz RE, Rimoin DL (eds). *Principles and Practice of Medical Genetics*, Third Edition. Churchill Livingstone, London. 1996; 925-945
 - 24 Apak MY. Genetik Bozukluklar. İn: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatri*. 3th edition. Nobel 2003; ss: 152-155
 - 25 Hall JG. Chromosomal Clinical Abnormalities. İn: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Saunders 2004, pp:384-387,2289
 - 26 Morris JK, Wald NJ, Watt HC, Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 19. 1996; 142–145.
 - 27 Gardiner K and Costa A.C. The proteins of human chromosome 21. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 2006; 142C, 196–205
 - 28 Shapiro BI, The Down Syndrome Critical Region. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 1999; Vol. 57, P. 41-60.
 - 29 Fitzpatrick Dr., Transcriptional Consequences Of Autosomal Trisomy: Primary Gene Dosage With Complex Downstream Effects. *Trends Genet.*, 2005; Vol. 21, No. 5, P. 249-253.
 - 30 Fitzpatrick Dr, Ramsay J, McGill N, Shade M, Carothers Ad. And Hastie Nd, Transcriptome Analysis Of Human Autosomal Trisomy. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; Vol. 11, No. 26, P. 3249-3256.
 - 31 Tang Y, Schapiro Mb, Franz Dn, Patterson Bj, Hickey Fj, Schorry Ek, Hopkin Rj, Wylie M, Narayan T, Glauser Ta, Gilbert Dl, Hershey Ad. And Sharp Fr, Blood Expression Profiles For Tuberous Sclerosis Complex 2, Neurofibromatosis Type 1, And Down's Syndrome. *Ann. Neurol.*, 2004; Vol. 56, No. 6, P. 808-814.
 - 32 Mao R, Wang X, Spitznagel-Junior El, Frelm Lp, Ting Jc, Ding H, Kim Jw, Ruczinski I, Downey Tj. And Pevsner J, Primary And Secondary Transcriptional Effects İn The Developing Human Down Syndrome Brain And Heart. *Genome Biol.*, 2005; Vol. 6, No. 13, P. R107.
 - 33 Li Cm, Guo M, Salas M, Schupf N, Silverman W, Zigman Wb, Husan S, Warburton D, Thaker H. And Tycko B, Cell Type-Specific Over-Expression Of Chromosome 21 Genes İn Fibroblasts And Fetal Hearts With Trisomy 21. *Bmc Med. Genet.*, 2006; Vol. 7, P. 24.
 - 34 Deutsch S, Iseli C, Bucher P, Antonarakis Se. And Scott Hs, A Csnp Map And Database For Human Chromosome 21. *Genome Res.*, 2001; Vol. 11, No. 2, P. 300-307.
 - 35 Prandini P, Deutsch S, Lyle R, Gagnebin M, Vivier Cd, Delorenzi M, Gehrige C, Descombes P, Sherman S, Bricarelli Fd, Baldo C, Novelli A, Dallapiccola B. And Antonarakis Se, Natural Gene-Expression Variation İn Down Syndrome Modulates The Outcome Of Gene-Dosage İmbalance. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007; Vol. 81, No. 2, P. 252-263.
 - 36 Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G,

- Rossier J, Personnaz L, Créau N, Bléhaut H, Robin S, Delabar Jm. And Potier Mc, Classification Of Human Chromosome 21 Gene-Expression Variations In Down Syndrome: Impact On Disease Phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007; Vol. 81, No. 3, P. 475-491.
- 37 Wapner R, Thom E, Simpson J L, Pergament E, Silver R .First Trimester Screening for Trisomies 21 and 18, *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
 - 38 Newberger DS, Down Syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis. *Academy of Family Physician* 2000; 62:825-32,837-8.
 - 39 Nicholaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.
 - 40 Discroll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med* 2009; 11:818-21.
 - 41 Önderoğlu L, Kabukçu A, Aktaş D, Kaşifoğlu MA, Balcı S, Gökşin E. İkinci trimester anne serumunda Alfa-fetoprotein, koryonik gonadotropin ve ankonjuge östriol düzeylerinin Down Sendromu taramasında etkinliği perinatoloji dergisi, 1996; 4:117-120
 - 42 Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, ve ark., First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-Trimester or Second-Trimester Screening or Both, for Down Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353(19):2001-11.
 - 43 Cleary-Goldman J, Berkowitz RL. First trimester screening for Down Syndrome in multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005; 29:395-400.
 - 44 Zournatzi V, Dandiilidis A, Karidas C, Tantanasis T, Loufopoulos A, Tzafettas J. Aprospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome *Hippokratia* 2008; 12(1):28-32.
 - 45 Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaidis KH. Realation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006; 107:6-10.
 - 46 Chitty LS, Antenatal screening for aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10: 91–96.
 - 47 Shaw S-W, Hsu J, Lee C, Hsiao C, Chen C, Hsieh T, Cheng P. First- and second-trimester Down Syndrome screening: current strategies and clinical guidelines Taiwan. *Obstet Gynecol* 2008; 47:157-61.
 - 48 Baviera G, Chimicata S, De Domenico R, Granese R; Carbone C, Dugo N, D'Anna R, First and Second-Trimester ADAM12s in Down Syndrome Screening. *Clinical Chemistry* 56:8 (2010)
 - 49 Chiu R WK, Akolekar R, Zheng Y WL, Leung T Y, Sun H, Allen Chan K C ve ark. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study . *BMJ* 2011;342:c7401
 - 50 Discroll DA, Morgan MA, Schulkin J. Screening for Down Syndrome: changing practice of obstetricians. *Am J Obsts Gyn* 2009;200: 459.e1-459.e9.
 - 51 Grant SS, Options for Down Syndrome screening: What will women choose? *J Midwifery Womens Health*. 2005 May-Jun; 50(3):211-8
 - 52 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin-Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*, 2007; 109:217-26.
 - 53 Burgin KB, Prenatal genetic screening. *J Midwifery Womens Health*, 2008; 53(4):391-2.
 - 54 Spencer K, What is the true fetal loss rate in pregnancies affected by trisomy 21

- and how does this influence whether first trimester detection rates are superior to those in the second trimester. *Prenat Diagn* 2001;21:788–789.
- 55 Jones KL. Down syndrome. In: Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 7.
 - 56 Epstein CJ. Down syndrome (trisomy 21). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1223.
 - 57 Freeman SB, Taft LF, Dooley K ve ark. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998; 80:213-7
 - 58 Vis JC, Duffels MGJ, Winter MM ve ark.. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res.* 2009;53:419–425
 - 59 American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome, Committee on Genetics. *Pediatrics* 2001;107:442–9.
 - 60 Cohen WI, for the DSMIG. Healthcare guidelines for individuals with Down syndrome. Reprinted from *Down Syndrome Quarterly* 1999;4:1–29.
 - 61 Roizen NJ. Medical care and monitoring for the adolescent with Down syndrome. *Adolesc Med State Art Rev* 2002;13:345–58.
 - 63 Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281–9.
 - 64 Dennis J, Archer N, Ellis J, Marder L. Recognising heart disease in Children with down syndrome arch dis child educ pract ed 2010;95:98–104.
 - 65 Geggel RL, Obrien JE, Feingold M. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *J Pediatr* 1993;122:821–3.
 - 66 Abbag FI, Congenital Heart Diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome, *Saudi Med J.* 2006 ;27:219-22
 - 67 Kallen B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet,*1996; 65:160-6.
 - 68 de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magana B, Pablos Hach JL, Calderon Jimenez C, Castrejon Urbina R, Heart Malformations in Children With Down Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56:894-9.
 - 69 Kılıç M, Taskın E, Aygün DA, Özdiller S. The retrospective evaluation of fifty-one cases of Down's Syndrome. *T. Klin Pediatri* 2003. 12:222-229
 - 70 Nisli K, Oner N, Candan S, Kayserili H, Tansel T, Tireli E ve ark. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta Cardiol* 2008; 63: 585–589
 - 71 Hirashima C, Eguchi Y, Kohmura Y, Minakami H, Sato I. Isolated pericardial effusion and transient abnormal myelopoiesis in a fetus with Down's syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000; 26: 303-6.
 - 72 Concolino D, Pascuzzi A, Pietragalla E, Lia R, Canepa S, Strisciuglio P. High prevalence of isolated pericardial effusion in Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;132:331-2
 - 73 Werder EA, Torresani T, Navratil F, et al. Pericardial effusion as a sign of acquired hypothyroidism in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 1993;152:397-8.
 - 74 DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:133-41
 - 75 Sharland G, Lockhart S. Isolated pericardial effusion: an indication for fetal karyotyping? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6:29-32.
 - 76 Pinto FF, Nunes L, Ferraz F, Sampoya F. Down's syndrome: different distribution

- of congenital heart diseases between the sexes. *Int J Cardiol.* 1990; 27:175-8
- 77 Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, et al. Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Gen Med.* 2001;3: 91-101
 - 78 Gittenberger-de Groot AC, Bartram U, Oosthoek PW. Collagen type VI expression during cardiac development and in human fetuses with trisomy 21. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 275:1109e16.
 - 79 Vis JC, de Bruin-Bon RH, J Bouma B, Huisman SA, Imschoot L, van den Brink K, Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome *Heart* 2010; 96: 1480-1484
 - 80 Prasher VP, Overweight and obesity amongst Down's syndrome adults. *Journal of Intellectual Disability Research*, 1995; 39, 437-41.
 - 81 Melville C A, Cooper S A, McGrother CW, Thorp C F, Collacott R, Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 2005; 49, 125-33.
 - 82 Dorner K, Gaethke A S, Tolksdorf M, Schumann K. P.& Gustmann H, Cholesterol fractions and triglycerides in children and adults with Down's syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 1984; 142, 307-11.
 - 83 Baird P A, Sadovnick A D, Life expectancy in Down syndrome. *Journal of Pediatrics*, 1987; 110, 849-54.
 - 84 Licastro F, Marocchi A, Penco S, Porcellini E, Lio D, Dogliotti G ve ark., Does Down's syndrome support the homocysteine theory of atherogenesis? Experience in elderly subjects with trisomy 21. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2006; 43, 381-7.
 - 85 Fallon U B, Ben-Shlomo Y, Elwood P, Ubbink J B, Smith G D, Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow-up. *Heart*, 2001; 85, 153-8.
 - 86 Engelfriet P M, Duffels M G, Moller T, Boersma E, Tijssen J G, Thaulow E ve ark. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*, 2007; 93, 682-7.
 - 87 Calabro R, Limongelli G. Complete Atrioventricular Canal. *Orphanet J Rare Dis.* 2006, 5;1:8.
 - 88 Malec E, Mroczek T, Pajak J, Januszewska K, Zdebska E. Results of Surgical Treatment of Congenital Heart Disease in Children with Down's Syndrome. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:351-354
 - 89 Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, Murakami Y, Mori K, Takahashi Y ve ark., Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. *American Journal of Cardiology*, 2000; 86, 434-7.
 - 90 Yamaki S, Yasui H, Kado H, Yonenaga K, Nakamura Y, Kikuchi T ve ark., Pulmonary vascular disease and operative indications in complete atrioventricular canal defect in early infancy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1993 106, 398-405.
 - 91 Cappelli-Bigazzi M, Santoro G, Battaglia C, Palladino MT, Carrozza M, Russo M G ve ark. Endothelial cell function in patients with Down's syndrome. *American Journal of Cardiology*, 2004; 94, 392-5.
 - 92 Masuda M, Kado H, Tanoue Y, et al. Does Down syndrome affect the long term results of complete atrioventricular septal defect when the defect is repaired during the first year of life?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27:405-9.
 - 93 Duffels M G, Berger R M, Bresser P, de Bruin-Bon H A, Hoendermis E S, Bouma B J ve ark. Applicability of bosentan in Dutch patients with Eisenmenger

- syndrome: preliminary results on safety and exercise capacity. *Netherlands Heart Journal*, 2006; 14, 165–70.
- 94 van Loon R L, Hoendermis E S, Duffels M G, Vonk- Noordegraaf A, Mulder B J, Hillege H L ve ark., Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *American Heart Journal*, 2007; 154, 776–82.
 - 95 Duffels M G, Vis J C, van Loon R E, Berger R M, Hoendermis E S, van Dijk A P ve ark. Down patients with Eisenmenger syndrome: is bosentan treatment an option? *International Journal of Cardiology*, 2009; 134, 378-383
 - 96 Cooney TP. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 1982;307: 1170–3.
 - 97 Winders PC. Gross motor milestone statistics. In: *Gross motor skills in children with Down syndrome: a guide for parents and professionals*. Baltimore (MD): Woodbine House; 1997. p. 228.
 - 98 Freeman SB, Torfs CA, Romitti MH , Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet* , 2009; 75:180–184
 - 99 Kishnani PS, Crissman BG, Special issue: current perspectives on Down syndrome: selected medical and social issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006; 142C:127–205
 - 100 Yang Q, Rasmussen SA, Friedma JM, Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*, 2002; 359:1019–1025
 - 101 Roofthoof MT, van Meer H, Rietman WG, Down syndrome and aberrant right subclavian artery. *Eur J Pediatr*, 2008; 167:1033–1036
 - 102 Cunniff C, Frias JL, Kaye C, Health supervision for children with Down syndrome, *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*, 2001; 107:442–449
 - 103 Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders and atlanto-axial instability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:141–8
 - 104 May P, Kawanishi H. Chronic hepatitis B infection and autoimmune thyroiditis in Down syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1996;23(3):181–4.
 - 105 waller, D. K., Anderson, J. L., Lorey, F. & Cunningham, G. C. risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990–1998. *Teratology*, 2000; 62, 36–41
 - 106 Fort, P. et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J. Pediatr.*, 1984; 104, 545–549
 - 107 Haddow, J. e. et al. Maternal thyroid during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341, 549–555
 - 108 Gibson PA, Newton RW, Selby K, Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child*, 2005; 09:575–578
 - 109 Unachak K, Tanpaiboon P, Yupada Pongprot Y, Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai*, 2008; 91:56–61
 - 110 van Trotsenburg ASP, Vulmsa T, van Rozenburg-Marres SLR, The Effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90:3304–3311
 - 111 Prasher, v. P. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in adults with

- Down syndrome. *Downs Syndr. Res. Pract.*, 1994; 2, 67–70 (1994)
- 112 Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson S. A. & Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood*, 1998; 79, 242–5.
 - 113 Tüysüz, B. & Beker, D. B. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome. *Acta Paediatr.*, 2001; 90, 1389–1393
 - 114 Sharav, T., Landau, H., Zadik, Z. & einarson, T. r. Age-related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 1991; 145, 172–175
 - 115 Stephen E, Dickson J, Kindley AD et al (2007) Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 49:513–515
 - 116 Wong V, Ho D Ocular abnormalities in Down syndrome: an analysis of 140 Chinese children. *Pediatr Neurol*, 1997; 16:311–314
 - 117 Weijerman ME, de Winter JP The care of children with Down syndrome *Eur J Pediatr*, 2010; 169:1445–1452
 - 118 Bloemers BLP, van Furth AM, Weijerman ME; High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2010; 29:39–42
 - 119 Shott SR, Amin R, Chini B, Obstructive sleep apnea should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006; 132:432–436
 - 120 Caird MS, Wills BP, Dormans JP, Down syndrome in children: the role of the orthopaedic surgeon. *J Am Acad Orthop Surg*, 2006; 14:610–619
 - 121 Hankinson TC, Anderson RC, Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome. *Neurosurgery*, 2010; 66:A32–A38
 - 122 Volman MJ, Visser JJ, Lensvelt-Mulders GJ, Functional status in 5 to 7-year-old children with Down syndrome in relation to motor ability and performance mental ability. *Disabil Rehabil*, 2007; 29:25–31
 - 123 Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A* 2007;143(1):42–50.
 - 124 Zwaan MC, Reinhardt DR, Hizler J, Vyas P, Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am*, 2008; 55:53–70
 - 125 Krivit W, Good RA. The simultaneous occurrence of leukemia and mongolism; report of four cases. *AMA J Dis Child* 1956; 91(3):218–22.
 - 126 Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355:165–9.
 - 127 Webb D, Roberts I, Paresh V. Haematology of Down syndrome: review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F503–7.
 - 128 Zipursky A. Transient leukaemia—a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003;120:930–8.
 - 129 Taub JW, Mindschau G, Ge Y, Prenatal origin of GATA-1 mutations may be an initiating step in the development of megakaryocytic leukemia in Down syndrome. *Blood* 2004;104:1588–91.
 - 130 Tunstall-Pedoe O, De la Fuente J, Bennet PR. Trisomy 21 expands the megakaryocyte-erytroid progenitor compartment in human fetal liver with implications for Down syndrome AMKL, *Blood* 2006;108(11):170a.
 - 131 Massey GV, Zipursky A, Chang MN, A prospective study of the natural history of

- transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): a Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006;107:4606–13.
- 132 Al Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(1):9–13.
 - 133 Vyas P, Crispino JD. Molecular insights into Down syndrome-associated leukemia. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(1):9–14.
 - 134 Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, Clinical characteristics and outcome of children with down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2005;106:4043–9.
 - 135 Roberge D, Souhami L, Laplante M. Testicular seminoma and Down's syndrome. *Can J Urol* 2001;8:1203–6.
 - 136 Galley R. Medical management of the adult patient with Down syndrome. *JAAPA* 2005;18:45–52
 - 137 Kivivuori SM, Rajantie J, Siimes MA. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clin Genet* 1996;49(1):15–9.
 - 138 Weijerman ME, Van Furth AM, Vonk-Noordegraaf A, et al. Prevalence, neonatal characteristics and first year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr* 2008;152:15-9.
 - 139 C. Zwaan M, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute Leukemias in Children with Down Syndrome. *Pediatr Clin. N. Am*, 2008; 55:53–70
 - 140 Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj Fuleihan G, endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with down syndrome. *Endocrinol.* 2009; 5, 327–334
 - 141 Castells, s. et al. Hypothalamic versus pituitary dysfunction in Down's syndrome as a cause of growth retardation. *J. Intellect. Disabil. Res.*, 1996; 40, 509–517
 - 142 Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard* 1998;36:175–81
 - 143 Hsiang, Y. H., Berkovitz, G. D., Bland, G. L., Migeon, C. J. & warren, A. C. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 1987; 27, 449–458
 - 144 Sakadamis A, Angelopoulou N, Matziari C, Papameletiou V, Souftas V, Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2002; 100, 208–212
 - 145 Pradhan M, Dalal A, Khan F, Agrawal S, Fertility in men with Down syndrome: a case report. *Fertil. Steril*, 2006; 86, 1765.e1–1765.e3
 - 146 Zühlke C, Thies U, Braulke i, reis A, schirren C, Down syndrome and male fertility: PCR-derived fingerprinting, serological and andrological investigations. *Clin. Genet.*, 1994; 46, 324–326
 - 147 Elkins TE, McNeeley SG, Punch M, Kope S, Heaton C. Reproductive Health Concerns in Down syndrome: a report of eight cases. *J Reprod Med* 1990; 35: 745–50.
 - 148 Schuypf N, Zigman W, Kapell D, Lee JH, Kline J, Levin B. Early menopause in women with Down syndrome. *J Intell Disabil Res* 1997; 41: 264–67.
 - 149 Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS Increased prevalence of renal urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*, 2009; 124:e615–e621
 - 150 Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet* 1996; 50: 317–20.
 - 151 Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet* 1990; 7: 52–56.

- 152 Bittles A H, Bower C, Hussain R, Glasson E J, The four ages of Down syndrome. *European Journal of Public Health*, 2007; 17, 221–5.
- 153 van Wouwe JP, Siderius EJ, Borstlap R, Optimal medical care for children with Down syndrome and their parents. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001; 145:1617–1621
- 154 Cohen WI. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision. *Down Syndrome Quar*, 1999; 4: 1–15.
- 155 Ani C, Grantham-McGregor S, Muller D. Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 207–13.
- 156 Kovaleva NV, Butomo IV, Korblein A. Sex ratio in Down syndrome. *Studies in patients with confirmed trisomy 21. Tsitol Genet.*, 2001; 35: 43-49.
- 157 Ulubaş D.(2007) Down sendromlu 121 olgunun retrospektif değerlendirmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*
- 158 Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res.*, 2004; 35: 31-35.
- 159 Azman B Z, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida M A, Norhashimah M, Tarmizi A B, Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia, *Singapore Med J* 2007; 48 (6) : 550
- 160 M.Nail Alp, Diclehan Oral, Turgay Budak; Down Sendromu Ön Tanılı 584 Olguda Sitogenetik Çalışma. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007, Cilt: 34, Sayı:4,(283-289)
- 161 Jaouad I C, Cherkaoui Deqaqi S, Sbiti A, Natiq A, Elkerch F, Sefiani A. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. *Singapore Med J* 2010; 51(2) : 133
- 162 Penrose, L.S, The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J. Genet.*, 1933; 27, 219–224.
- 163 Tunçbilek E, Koç I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet* 1994;58:321-9
- 165 Suttur S Malini and Nallur B Ramachandra , Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome, *BMC Medical Genetics* 2006, 7:4
- 168 Kalen K, Parity and Down Syndrome, *American Journal of Medical Genetics*, 1997; 70:196–201
- 169 Stos B, Dembour G, Ovaert C, et al. Risks and benefits of cardiac surgery in Down's Syndrome with congenital heart disease. *Arch Pediatr*. 2004;11:1197-201.
- 170 Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C ve ark. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genetics in Medicine* 10, 2008; 173–80.
- 171 Harris, Cd., Ermak, G. And Davies, Kj., Multiple Roles Of The Dscr1 (Adapt78 Or Rcan1) Gene And Its Protein Product Calcipressin 1 (Or Rcan1) In Disease. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005; Vol. 62, No. 21, P. 2477-2486
- 172 Tamraz JC, Rethore M-O, Iba-Zizen M-T, Lejeune J, Cabanis EA. Contribution of magnetic resonance imaging to the knowledge of CNS malformations related to chromosomal aberrations. *Hum Genet*, 1987;76:265–273
- 173 Pelz DM, Karlik SJ, Fox AJ, Vinuela F. Magnetic resonance imaging in Down's syndrome. *Can J Neurol Sci*, 1986;13:566–569
- 174 Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş, Hassoy H, Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 226-233
- 175 Myrelid A, Gustaffson J, Ollars B, Anneren G: Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child*, 2002; 87: 97–103

176 Maslen C. L, Molecular genetics of atrioventricular septal defects. *Current Opinion in Cardiology*, 2004; 19, 205–10

