



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

**DOWN SENDROM'LU 121 OLGUNUN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. DİLEK ULUBAŞ

KAYSERİ – 2007



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

**DOWN SENDROM'LU 121 OLGUNUN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. DİLEK ULUBAŞ

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. KAZIM ÜZÜM**

KAYSERİ – 2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

KISALTMALAR	I
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
SUMMARYV	II
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
TANIM	4
GENETİK	6
TEKRARLAMA RİSKİ	8
PRENATAL TANI	8
KLİNİK ÖZELLİKLER	10
Fenotipik özellikler	10
Konjenital kalp hastalıkları	11
Gastrointestinal sistem anomalileri	14
Tiroid hastalıkları ve otoimmünite	15
Nörolojik problemler	16
Göz bulguları	18
İşitme problemleri	18
İskelet sistemi bulguları	19
İmmunolojik değişiklikler	19
Hematolojik sorunlar	19
Büyüme ve gelişme	20

Önlenebilir hastalıklar	20
PROGNOZ VE ÖLÜM SEBEPLERİ	21
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	25
KARDİYAK BULGULAR	27
Ekokardiyografik bulgular	27
Kardiyak kateterizasyon bulguları	30
Medikal tedavi	32
Cerrahi girişim	32
Prognoz	33
Konjenital kalp hastalığı ile birlikte saptanan anomaliler	35
TİROİD HASTALIKLARI VE OTOİMMUNİTE	37
Tiroid fonksiyon testleri	37
Tiroid ultrasonografi ve sintigrafisi	40
Tiroid disfonksiyonu izlemi	40
Otoimmün hastalıklar	41
NÖROLOJİK BULGULAR	41
EK ANOMALİLER	42
ENFEKSİYON SIKLIĞI VE HASTANEYE YATIŞ TANILARI	43
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	58
TEZ ONAY SAYFASI	65

KISALTMALAR

AFP	: Alfa fetoprotein
ASD	: Atriyal septal defekt
AVSD	: Atriyoventriküler septal defekt
B-hCG	: Beta human chorionic gonadotropin
GİS	: Gastrointestinal sistem
IQ	: Intelligence quotient
KBB	: Kulak burun boğaz
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
KY	: Kalp yetersizliği
L-T₄	: Levotiroksin
MY	: Mitral yetmezlik
PAPPA	: Pregnancy-associated plasma protein A
PDA	: Patent ductus arteriozus
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
TFT	: Tiroid fonksiyon testleri
TRH	: Tirotropin salgılatan hormon
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TY	: Triküspit yetmezliği
T₄	: Tiroksin
VSD	: Ventriküler septal defekt

TABLO LİSTESİ

Sayfa no :

Tablo 1	Fetüs ve canlı doğumlarda, Trizomi 21 görülme sıklığı ile anne yaşı arasındaki ilişki	6
Tablo 2	Down Sendromu prenatal tarama testleri	9
Tablo 3	Olguların ilk tanı yaşlarına göre dağılımı	26
Tablo 4	Olguların anne gebelik yaşları dağılımı	26
Tablo 5	Olguların ilk ekokardiyografi değerlendirme yaş dağılımı	27
Tablo 6	Cinsiyete göre KKH dağılımı	28
Tablo 7	Anne yaşı ile konjenital kalp hastalığı arasındaki ilişki	28
Tablo 8	Olguların ekokardiyografi bulguları	29
Tablo 9	Olguların takip ekokardiyografi bulguları	30
Tablo 10	Olguların ilk kardiyak kateterizasyon yaş dağılımı	30
Tablo 11	Olguların kardiyak kateterizasyon bulguları	31
Tablo 12	Olguların ilk cerrahi girişim yaş dağılımı	32
Tablo 13	Olgulara yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı	33
Tablo 14	Ölen olguların özellikleri	35
Tablo 15	Down Sendrom'lu olgularda KKH ve GİS anomalisi birlikteliği	36
Tablo 16	İlk tiroid fonksiyonları değerlendirme yaş dağılımı	37
Tablo 17	Tiroid disfonksiyonu saptanan olguların cinsiyete göre dağılımı	37
Tablo 18	Anne yaşı ile tiroid disfonksiyonu sıklığı arasındaki ilişki	38

Tablo 19	Tiroid disfonksiyonu alt grupları dağılımı	38
Tablo 20	TSH düzeylerinin yaş gruplarına dağılımı	39
Tablo 21	Olgularda saptanan kalp dışı cerrahi patolojiler ve KKH birlikteliği	43
Tablo 22	Hastanede yatırılarak takip edilen olguların KKH ile ilişkisi	43
Tablo 23	Down sendrom'lu olguların 0-1 ay hastaneye yatış tanıları	44
Tablo 24	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısıyla takip edilen olguların ölüm nedeni ve hastanede kalış süreleri	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no:

Şekil 1	Anne yaşı ile Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma riski arasında ilişki	5
Şekil 2	Regüler trizomi	7
Şekil 3	Olguların cinsiyete göre dağılımı	25
Şekil 4	Ultrasonografi bulguları	40

ÖZET

Amaç: Down Sendrom'lu olguların klinik izlemleri, olgulara uygulanan kardiyolojik yaklaşımlar, tiroid fonksiyonları ve otoimmün hastalıkları, nörolojik bulguları, yenidoğan sorunları, enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış nedenleri, konjenital kalp hastalıkları (KKH) ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının prognoza etkileri, eğitim ve fizyoterapi izlemleri ile prenatal tanı çalışmalarının etkinliğinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Ocak 1994- Mart 2006 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servis ve polikliniklerinde Down Sendromu tanısıyla takip edilen 121 olgunun hastane kayıtları ve dosya verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların 68'i kız (%56.2), 53'ü erkek (%43.8), yaş ortalamaları 3.2 yıl (3 gün-12 yıl) idi. Olgulardan %73,6'sının anne gebelik yaşı 35'ten küçük, %26.4'ünün anne gebelik yaşı 35 yıl ve üzerinde, ortalama anne gebelik yaşı 28.7 yıl olarak bulundu. Olguların tamamına kardiyolojik inceleme yapıldığı, %76'sının tiroid fonksiyonlarının çalışıldığı; olguların %16.5'ine psikometrik değerlendirme, %14'üne göz muayenesi, %14'üne işitme testi yapıldığı; %25'ine kardiyak, %7.4'üne KKH dışı nedenlerle cerrahi girişim uygulandığı belirlendi. Olgulardan 92'sinde (%76.9) KKH, 28'inde (%30.5) tiroid disfonksiyonu, 12'sinde (%9.9) gastrointestinal sistem anomalisi, yedisinde (%5.7) patolojik göz bulguları, yedisinde (%5.7) işitme kaybı, beşinde (%4.1) konvulziyon tespit edildiği belirlendi. Hastaneye yatırılarak izlenen olguların 58'inde (%68.2) akciğer enfeksiyonu, bu olguların %27.5'inde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu belirlendi. Hastaneye

yatırılarak takip edilen olgulardan 48'inin (%56.4) yenidoğan dönemi sorunları nedeniyle yatırıldığı, bu olgulardan %62.5'inin indirekt hiperbilirubinemi, %22.9'unun sepsis ve akciğer enfeksiyonu tanıları ile izlendiği belirlendi. Olguların 15'inin (%12.3) izlemleri sırasında öldüğü ve ölen olguların tamamında KKH ve %53'ünde pulmoner hipertansiyon olduğu tespit edildiği belirlendi.

Sonuç: Down Sendrom'lu çocukların literatüre uygun takiplerinin yapılmasına çalışılıyor olsa da, takiplerde ailelerden ve/veya kliniklerden kaynaklanan eksikliklerin olduğu tespit edildi. Down Sendrom'lu olguların yenidoğan döneminden itibaren takip edilmesi ve destek tedavileri ile morbiditenin olumlu yönde etkileneceği bilinen bir gerçek olsa da, prenatal tanı yöntemlerinin tüm gebeliklerde uygulanması ve major kongenital malformasyonlu fetüs saptanan gebeliklerin sonlandırılmasının gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Down Sendromu, prenatal tanı, konjenital malformasyon

SUMMARY

Aim: The aim of this study is to investigate the clinical observations of Down Syndrome, performed cardiac procedures, thyroid functions and otoimmune diseases, neurological signs, new-born problems, frequency of infectious diseases, indications of hospitalization, effects of congenital heart diseases (CHD) and recurrent lung infections on the prognosis, education and physiotherapy observations and the efficiency of prenatal diagnostic studies.

Materials and Methods: One hundred and twenty-one patients with Down Syndrome who were followed up in the Pediatric Clinics of Erciyes University Medical Faculty between January 1994 and March 2006, were included in this study and their medical records were reviewed retrospectively.

Results: Sixty eight (56.2%) of the patients were female and 53 (43.8%) patients were male. Maternal ages were less than 35 years in 73.6 % of patients and higher than 35 years in 26.4 % of the patients. The mean age of maternal age was 28.7 years. Cardiac examination was performed to all the patients, in 76 % of the patients thyroid function tests were studied, and psychometric evaluation was performed in 16 %, eye examination in 14 %, hearing tests in 14 %, and surgical procedures in 25 % of the patients with CHD. In addition, surgical procedures were performed in 7.4 % of the patients who did not have CHD. Congenital heart disease was detected in 92 (76.9 %) of the patients, thyroid dysfunction in 28 (30 %), gastrointestinal anomalies in 12 (9.9%), ophthalmologic abnormalities in seven (5.7 %), hearing loss in seven (5.7 %) and seizures in five (4.1 %) of the patients. Fifty eight (68.2 %) of the hospitalized patients had pulmonary infectious and 27.5 % of

these patients had recurrent pulmonary infectious problems. Forty eight (56.4 %) of the hospitalized patients had new-born problems and 62.5 % of these patients had indirect hyperbilirubinemia and 22.9 % of them were followed up with the diagnosis of sepsis and lung disease. Fifteen patients (12.3 %) died during the follow up period, all of whom had CHD and 53 % of the ex patients had pulmonary hypertension.

Conclusion: Although the patients with Down Syndrome are tried to be followed up according to the literature, it was detected in the follow up period that there were some deficiencies originated from both their families and the departments. Although it is a fact that following up the Down Syndrome cases from the new-born periods up to the current age and giving them supportive care will positively affect the morbidity, it is suggested that prenatal diagnostic test should be performed in all pregnancies. The pregnancy with a fetal congenital malformation should be ended.

Key words: Down Syndrome, prenatal diagnosis, congenital malformations

GİRİŞ VE AMAÇ

Down Sendromu (Trizomi 21) ilk tanımlanan kromozomal hastalık olup, 600-800 canlı doğumda bir görülmekte, ileri yaşta anne olma oranı arttıkça Down Sendromu insidansı da artmaktadır (1-3). Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma riski, 44-46 yaşlarında maksimum orana ulaşmaktadır.

Down Sendromu'nun prenatal tanısı mümkün olup, tüm anne adaylarına maternal serum üçlü tarama testi ve fetal ultrasonografi yapılmakta, gebelik yaşı 35 yaşından büyük anne adaylarına fetal kromozom tayini önerilmektedir (1,2).

Down Sendrom'lu çocuklarda fonksiyonel bozukluğa yol açmayan küçük malformasyonlar yanında morbidite ve mortalitenin belirleyicisi konjenital kalp hastalıkları (KKH), hayat kalitesini olumsuz etkileyen, nörolojik, endokrinolojik, hematolojik, immünolojik problemler, gastrointestinal sistem (GİS) anomalileri, iskelet deformiteleri, malignensiler ve yenidoğan dönemi sorunları görülmektedir.

Down Sendrom'lu olguların yaşam süreleri normal popülasyona göre 10-20 yıl daha kısadır. Konjenital kalp hastalıkları dışında mortalite nedenleri; alt solunum yolu enfeksiyonları, malignensi, senilite ve felç olarak bildirilmektedir (3-5).

Down Sendrom'lu çocuklarda dikkat çeken özellik zeka geriliğidir. Erken eğitim ve fizyoterapi programına alınan çocuklar okuma- yazma öğrenebilir, kendi kapasitelerine uygun işlerde çalışabilirler. Eğitim almayan çocukların zeka gerilikleri yaş ilerledikçe ağırlaşabilir.

Yeterli tıbbi destek ve tedavi sağlanmadığında Down Sendrom'lu olguların 9-10 yıl olan yaşam sürelerinin uygun tıbbi ve sosyal destek programları ile 50-60 yıla çıkarıldığı bildirilmiştir (6).

Normal populasasyonda, canlı doğumlarda, KKH sıklığı % 0.3-0.6, Down Sendrom'lu çocuklarda %30-60'dır (5). Down Sendrom'lu KKH olan olgularda erken cerrahi girişimler ile olguların yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri üzerine olumlu katkıda bulunmaktadır.

Down Sendrom'lu olgularda konjenital primer hipotiroidi insidansının da arttığı tespit edilmiş, konjenital hipotiroidi tanısının ve tedavisinin geciktiği durumlarda zeka geriliğinin giderek ağırlaştığı belirlenmiştir. Down Sendrom'lu yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi dışında hafif biyokimyasal bozukluklar da görülebilmekte, ileri yaşlarda otoimmün tiroid disfonksiyonu gelişebilmektedir. Down Sendrom'lu çocukların tiroid fonksiyonlarının yılda bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir (7,8).

Down Sendrom'lu çocuklarda, geçirilen sık enfeksiyonlar önemli sorunlar oluşturmakta, tekrarlayan otitis media işitme problemleri ile sonuçlanmakta (3), KKH varlığında tekrarlayan akciğer enfeksiyonları hastaların daha uzun süreler ve daha sık aralıklarla hastanede yatmalarına neden olmaktadır. Enfeksiyonlar nedeniyle cerrahi girişim yaşı ileri yaşlara ertelenmekte ve geçen sürede hastalarda geri dönüşümsüz pulmoner vasküler hastalık gelişebilmektedir (9,10).

Bu alışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Down Sendromu tanısı ile takip edilen olgular retrospektif olarak incelendi ve;

- 1- Kliniğimizde takip edilen Down Sendrom'lu olguların anne yaşlarının ve prenatal tanı çalışmalarının etkinliğinin irdelenmesi,
- 2- Down Sendrom'lu olgularda konjenital kalp hastalığı sıklığının ve tipinin anne yaşı, cinsiyet ve diğer sistem anomalileri ile ilişkisinin belirlenmesi,
- 3- Ekokardiyografik değerlendirmenin tanı ve tedavideki öneminin tartışılması ve pediatrik kardiyolojik yaklaşımların irdelenmesi,
- 4- Konjenital kalp hastalığı varlığının ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının prognoza etkilerinin irdelenmesi,

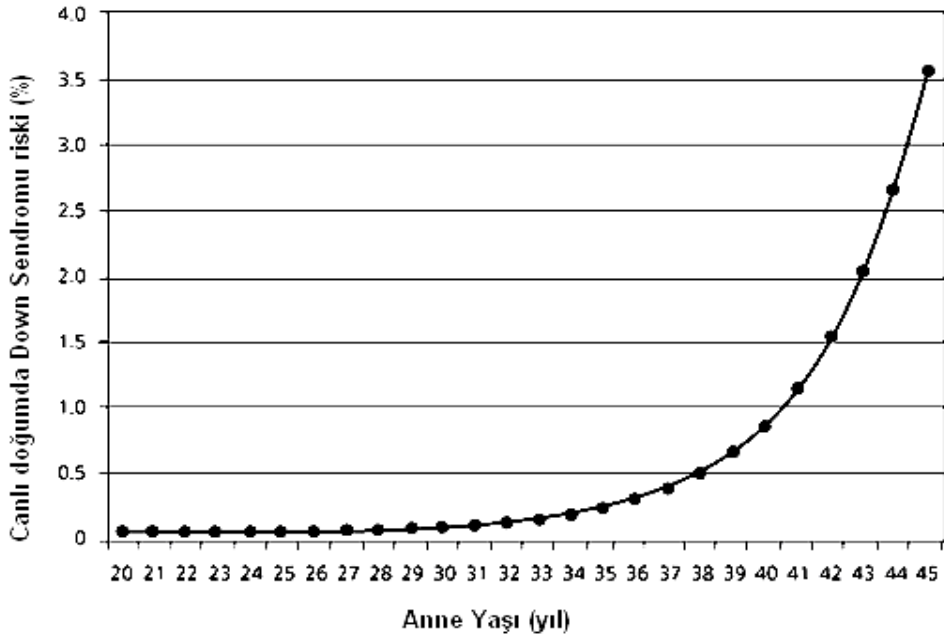
- 5- Down Sendrom'lu olguların tiroid hastalıkları ve diğer otoimmün hastalıklar açısından takip ve tedavi yaklaşımlarının irdelenmesi,
- 6- Diğer sistem anomalileri, nörolojik bulgular, hematolojik bulgular, yenidoğan dönemi sorunları, enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış nedenlerinin irdelenmesi,
- 7- Down Sendrom'lu olguların özel eğitim ve fizyoterapi açısından takiplerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Down Sendromu (mongolizm, trizomi 21) tanımlanan ilk kromozomal hastalıktır. J. Langdon Down tarafından 1866 yılında tanımlanmasından 93 yıl sonra (1959) Lejeune, Gautier ve Turpin hastalığın G grubundaki 21. kromozomun üç adet olmasından kaynaklandığını göstermişlerdir (1,2,11). Sıklığı 600-800 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (1,2).

Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma riski, annenin 30-31 yaşlarına kadar her yıl için % 0.005 oranında artmakta, 25 yaşlarında 1100 canlı doğumda bir iken, 44-46 yaşlarında 25 canlı doğumda bir oranlarına ulaşmaktadır. Baba yaşının insidansa etkisi ise oldukça düşüktür. Anne yaşı ile Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma riski arasındaki ilişki Şekil 1'de verilmiştir (3,12).



Şekil 1. Anne yaşı ile Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma riski arasında ilişki.

Fetüslerde trizomi 21 görülme insidansı, canlı doğanlara oranla daha yüksektir. Kırkbeş yaş üzerinde 9-11 haftalık gebeliklerde trizomi 21 sıklığı 1/10 olarak bildirilmektedir. Trizomi 21'li fetüslerin yarısından fazlası erken gebelik döneminde spontan abortusa uğramaktadır (2). Fetüs ve canlı doğumlarda, Down Sendromu görülmesi ile anne yaşı arasındaki ilişki Tablo 1'de verilmiştir (1).

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

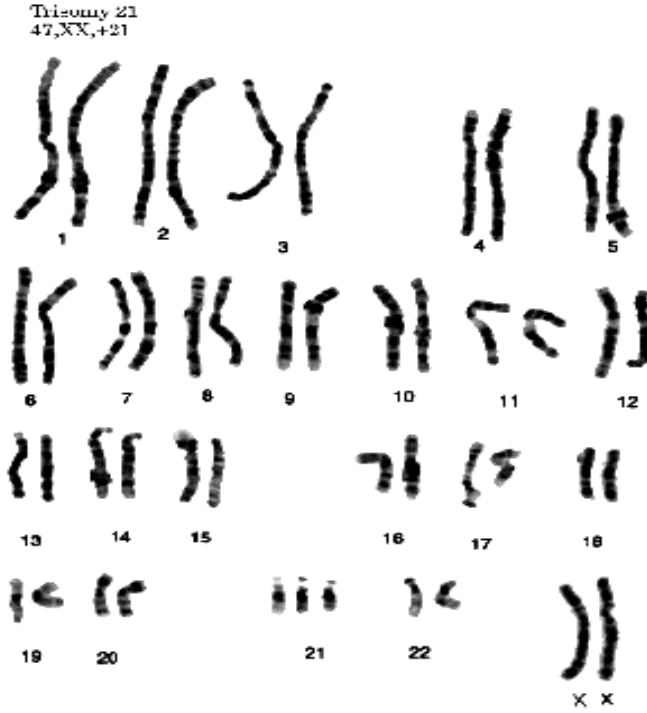
Anne yaşı	Canlı doğumda sıklık	Fetüste sıklık	
		16-18. haftalar	9-11. haftalar
15-19	1: 1250		
20-24	1: 1400		
25-29	1: 1100		
30-34	1: 900- 1: 500	1:400	
35	1: 350	1:250	1:175
37	1: 225	1:150	1:130
39	1: 140	1:140	1:75
40	1 :100	1:75	1:60
45 >	1: 25	1:20	1:10

GENETİK (1-3)

Down Sendromu, kromozomların en küçüğü olan 21. kromozomun üç adet olmasından kaynaklanmaktadır. Yirmibirinci kromozom toplam hücresel DNA' nın %1.7'sine ve yaklaşık 1000 gene sahiptir. Down Sendromu'nun klinik olarak aralarında fark olmasa da, regüler trizomi (serbest trizomi), translokasyon tipi ve mozaik tip olmak üzere üç sitogenetik tipi vardır :

1) Regüler trizomi (serbest trizomi) :

En sık görülen Down Sendromu tipi olup, %90-95 oranında görülmekte, mayoz bölünme sırasında 21. kromozomdaki ayrılama kusuru sonucu ortaya çıkmakta ve anneden kaynaklanmaktadır. Total kromozom sayısı 47'dir ve üç tane 21. kromozom vardır. Anne ve babanın somatik hücreleri normaldir. Regüler trizomide kromozomların mikroskop görüntüsü şekil 2'de verilmiştir (13).



Şekil 2: Regüler trizomi (13)

2) 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.

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. Translokasyon tipi kalıtsal veya sporadik oluşabilmekte, kalıtsal olanı taşıyıcı olan anne ve babadan geçmektedir. Anne yaşı translokasyon tipinde etkili değildir (1). Otuz yaşından genç annelerin Down Sendrom'lu bebeklerinde translokasyon oranı % 9'dur (2).

3) Mozaik tip Down Sendromu :

Mozaik tip Down Sendromu'lu olguların hücrelerinin bir kısmı normal, bir kısmı 21 numaralı kromozom için trizomiktir. Clark ve arkadaşları tarafından tanımlanan Mozaik tip, Down Sendrom'lu olguların %2-4'ünü oluşturmakta, mitotik nondisjunction veya anafaz gecikmesi sonucu meydana gelmektedir (1-3).

TEKRARLAMA RİSKİ

Down Sendrom'lu bir bebek doğuran ya da gebeliğin erken döneminde fetal trizomi 21 tanısı konulması sonucu gebeliği sonlandırılan bir annenin sonraki gebeliklerinde bu durumun tekrarlama riski, sendromun serbest trizomi ya da translokasyona bağlı ortaya çıkmasına göre değişir .

Serbest trizomili çocuğu olan bir annenin ikinci bir trizomili çocuğa sahip olma riski % 1'dir (2).

Translokasyona bağlı gelişen Down sendromu'nun tekrarlama riski ise dengeli translokasyon taşıyıcısı tarafın anne olduğu durumlarda %10, baba dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğunda %2-4'tür (1). Anne ve babanın kromozomları normal ise spontan translokasyon sözkonusudur ve tekrarlama riski yaklaşık %1'dir (1,2).

PRENATAL TANI

a- Anne ve babaya kromozom analizi;

Serbest trizomili Down sendrom'lu bebek sahibi bir anneye ve/veya babaya kromozom analizi yapmak mutlaka gerekli değildir. Ancak translokasyon tipi Down Sendromu tanısı konulduğunda anne ve babanın kromozomlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (13).

b- Fetal kromozom tayini;

Fetal kromozom tayini amniyosentez veya koryonik villus örnekleme ile elde edilen materyallerde yapılmaktadır ve aşağıdaki durumlarda önerilmektedir (2);

- 1- Otuzbeş yaş üzeri anne adaylarına,
- 2- Prenatal ultrasonografide fetüste nuchal kalınlık, kısa femur, kardiyak ve gastrointestinal anomalilerin tespitinde,
- 3- Maternal serum tarama testlerinde anormal sonuç varlığında,
- 4- Önceden Down Sendrom'lu bebek sahibi olan anne adaylarına.

c- Maternal serum tarama testleri:

Yaygın kullanılan tarama testi, maternal serumda gebeliğin 15-20. haftasında bakılan üçlü test olup, düşük alfa fetoprotein (AFP), düşük östriol ve yükselmiş β -hCG (beta human chorionik gonadotropin) düzeyleri trizomi 21 lehine değerlendirilmektedir (14,15).

Trizomi 21'e ek olarak üçlü tarama testi ile nöral tüp defektleri ve trizomi 18 riski de belirlenebilmektedir (2,14,15). İnhibin-A'nın normale göre yüksek, PAPPA (pregnancy-associated plasma protein A)'nın düşük değerleri trizomi 21 riskini göstermektedir. Down Sendromu maternal serum tarama testleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Down Sendromu prenatal tarama testleri (12,16).

Tarama	Gestasyon haftası	Tanı Oranı	Yanlış pozitiflik oranı	Tanım
Üçlü test	15-20	% 75	% 8.5	maternal AFP, estriol, β -hCG
Dörtlü test	15-20	% 79	% 7.5	maternal AFP, estriol, β -hCG, inhibin alpha (inhibinA)
AFP ve serbest β hCG	13-22	% 80	% 2.8	fetus kaynaklı AFP, beta hCG
Ense kalınlığı, β hCG, PAPPA	10-13.5	% 91	% 5	Ense kıvrım kalınlığı, β hCG ve PAPPA

AFP: Alfa fetoprotein, β hCG: beta human chorionik gonadotropin

PAPPA: pregnancy-associated plasma protein A

Nicolaidas ve arkadaşları (17) Trizomi 21'in prenatal taraması amaçlı anne yaşı 13-49 yaş arasında değişen 75.821 gebede, ortalama 12. gebelik haftasında, fetal ultrasonografi ile fetüs ense kalınlığı, maternal serumda beta hCG ve PAPPA düzeylerine baktıkları çalışmalarında, 325 fetüste trizomi 21 tespit etmişler ve trizomi 21 riskini 1/300 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kullanılan tarama testleri için tanı oranı %75-80, yanlış pozitiflik oranı %1-2 olarak bildirilmiştir.

Maternal serum üçlü tarama testi kadın doğum polikliniğine başvuran tüm anne adaylarına yapılmaktadır ve prenatal ultrasonografide anomali taraması ve ense kıvrım kalınlığı (Nuchal Translucency-NT) ölçümü ile desteklenmektedir. Anormal test sonuçları varlığında amniyosentez veya koryonik villus incelemesi yapılarak tanının doğrulanmasına çalışılmaktadır.

Otuzbeş yaş üzeri gebeliklerin artmasına rağmen, prenatal tanı yöntemlerinin etkili kullanımı ile Down Sendrom'lu canlı doğumlarda azalma olduğu gösterilmiştir (18). Egan ve arkadaşları (19) 1989-2001 yılları arasında Down Sendrom'lu yenidoğanların kayıtlarını incelemişler, ileri yaşta bebek sahibi olan anne sayısı artmış olmakla birlikte, prenatal tanı yöntemlerinin kullanımı ile canlı doğan Down Sendrom'lu bebek oranında %7.8'lik bir azalma olduğunu saptamışlardır.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Fenotipik özellikler

Down Sendrom'lu olguların fenotipik özellikleri ilk bakışta fark edilen, ancak fonksiyonel bozukluğa yol açmayan küçük malformasyonlardır. Olguların hemen hemen hepsinde oblik palpebral fissürler, ensede fazla deri kıvrımı, mikrosefali, düz oksiput, santral yerleşimli oksipital saç kıvrımı, küçük ve displastik kulaklar, yukarı çekik gözler, epikantus, düz burun köprüsü, dar ve kısa damak, dilin dışarıda durması, brusfield lekeleri, dolgun yanaklar, kısa geniş el, klinodaktili, simian çizgisi, ayak 1. ve 2. parmak aralarının geniş olması, ayak taban çizgilerinde artma gibi fenotipik bulgular görülebilmektedir (1).

Herhangi bir Down Sendrom'lu olguda, fenotipik bulgulardan bir çoğu bulunabilir ve kolayca Down Sendromu tanısı konulabilir ise de, bulguların hepsini taşıyan Down Sendrom'lu hasta sayısı oldukça azdır. Diğer taraftan hiçbir fenotipik özellik Down Sendromu için patognomonik değildir ve fenotipik özelliklerden birini

ya da birkaçını taşıyan olgularda genetik çalışma yapılmaksızın Down Sendromu tanısının konulması uygun değildir.

Konjenital kalp hastalıkları

Down Sendrom'lu olgularda en sık görülen major malformasyon konjenital kalp hastalığıdır. Down Sendromu'nda konjenital kalp hastalığı görülme sıklığının %30-60 olduğu, KKH olan olguların % 4-6'sını Down Sendrom'lu olguların oluşturduğu, konjenital kalp hastalığı olan Down Sendrom'lu olguların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu bilinmektedir (5,20-23).

Freeman ve arkadaşları (24) ekokardiyografik inceleme ile 227 Down Sendrom'lu olgunun %44'üne; Abbag (25) ekokardiyografi, kardiyak kateterizasyon ve otopsi ile 95 olgunun %61.3'üne; Kallen ve arkadaşları (26) ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon ile 5581 Down Sendrom'lu olgunun %26'sına; Figueroa ve arkadaşları (27) ekokardiyografi ile 275 olgunun %58'ine KKH tanısı koymuşlardır. Kılıç ve arkadaşları (28) ekokardiyografik inceleme ile 51 olguda, % 58.8 oranında KKH tespit etmişlerdir.

McElhinney ve arkadaşları (29) yenidoğan döneminde ekokardiyografi ile değerlendirdikleri 114 Down Sendrom'lu olgunun %68'inde kardiyak patoloji rapor etmişler, fizik muayenenin yanısıra ekokardiyografi ile Down Sendrom'lu olguların neonatal periyotta KKH'nın erken tespiti için tetkik edilmesini tavsiye etmişlerdir.

Freeman ve arkadaşları (24) KKH olan Down Sendrom'lu olgularda % 45 oranında atriyoventriküler septal defekt (AVSD), % 35 oranında ventriküler septal defekt (VSD), % 8 oranında izole atriyal septal defekt (ASD), % 7 oranında izole patent duktus arteriozus (PDA) saptamışlardır. Figueroa ve arkadaşları (27) KKH 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. Kılıç ve arkadaşları (28) KKH tanısı alan olguların %63.3'ünde ASD, %10'unda VSD, %10'unda fallot tetralojisi, %5'inde AVSD tespit etmişlerdir. Stos ve arkadaşları (30) KKH olan 73 Down Sendrom'lu olguda %50 oranında AVSD, %27.3 oranında VSD, % 11 oranında ASD, % 8.2 oranında fallot tetralojisi, %1.3 oranında PDA saptadıklarını rapor etmişlerdir. Abbag (25) da KKH tanısı alan olguların %33.3'ünde VSD, %22.8'inde AVSD, %21.1'inde ASD, %14'ünde PDA, %5.3'ünde fallot tetralojisi tespit ettiğini rapor etmiştir.

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 de birlikteliği gösterilmiştir (31,32,33). Perikardiyal efüzyonun fetal ultrasonografi ile trizomi 21'li fetüslerde saptandığı da bildirilmiş, perikardiyal efüzyon gösterilen fetüslere kromozom tayini yapılması önerilmiştir (34,35).

Concolino ve arkadaşları (32) yaşları 1ay-19 yıl arasında değişen 86 Down Sendrom'lu olgunun %28'inde ekokardiyografi ile KKH olmaksızın asemptomatik perikardiyal efüzyon saptamışlar, olgulardan sadece birinde hipotiroidi, üçünde çölyak hastalığı göstermişler, %41'inde perikardiyal efüzyonun iki yıllık takipte spontan olarak gerilediğini rapor etmişlerdir.

Down Sendrom'lu fetüslerin otopsilerinde canlı doğan Down Sendrom'lulardan daha yüksek oranda KKH saptanmıştır. Hyett ve arkadaşları (36) Down Sendromu tanısı almış 60 fetüsün otopsisinde % 44'ünde VSD veya AVSD, diğerlerinde büyük damar patolojileri saptamışlar, intrauterin ile postnatal hayatta saptanan KKH oranlarındaki farkın, KKH olan Down Sendrom'lu fetüslerin daha sık kaybedilmesinden veya bazı septal defektlerin doğuma kadar kapanmasından kaynaklanmış olabileceği üzerinde durmuşlardır.

Konjenital kalp hastalığı Down Sendrom'lu kız olgularda daha yüksek oranlarda bulunmuş, Pinto ve arkadaşları (37) cinsiyet ile KKH sıklığını araştırdıkları çalışmalarında KKH 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.

Anne yaşı ile konjenital kalp hastalığı sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (24).

Down Sendromu'nda, 21. kromozom üzerinde; KKH'na neden olan bölge moleküler genetik yöntemlerle araştırılmakta, KKH oluşmasından 21. kromozomun uzun kolu üzerindeki 22.2-22.3 bantları arasındaki bir bölge sorumlu tutulmaktadır (38).

Down Sendrom'lu olgularda saptanan konjenital kalp hastalıklarını üç ana gruba ayırmak mümkündür :

- 1- Atriyoventriküler septal defektler
- 2- Konotrunkal defektler
- 3- Pozisyon bozuklukları

Diğer trizomilerde gözlenen hipoplastik sol kalp sendromu, trunkus arteriozus ve dektrokardi anomalilerinin Down Sendromu'nda görülme sıklıkları artmamıştır (5).

Atriyoventriküler septal defektler iki grupta incelenmektedir :

1- Komplet AVSD; ostium primum ASD, inlet VSD, anterior mitral kapakçıkta yarık (kleft), triküspit kapağın septal kapakçığında yarık anomalilerini içermektedir.

2- Parsiyel AVSD; Atrial septumun alt kısmında, atriyoventriküler kapağın yanında bir defekt vardır. Patofizyolojisi ostium sekundum ASD'ye benzer.

Atriyoventriküler septal defektler tüm kardiyak anomalilerin %3'ünü oluşturmakla ve her iki cinsi eşit etkilemekle birlikte Down Sendromu'nda kız cinsiyette fazlalığı (kız/erkek: 1.3/1) dikkat çekmektedir (9).

Atriyoventriküler septal defektler tedavi edilmediğinde konjestif kalp yetmezliği ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle ölümlerle sonuçlanmaktadır. Takipte ortaya çıkan irreversibl pulmoner hipertansiyon kötü prognoz göstergesidir (9,39).

Tedavide dijital, diüretik ve vazodilatatörler, 3-6 ay arasında cerrahi ile düzeltme operasyonu önerilmektedir (9,40). 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 (9).

Primer AVSD düzeltilmesinde genel mortalitenin %5-10'dan düşük olduğu, uzun süreli izlemde prognozun iyi olduğu, cerrahi uygulanan olguların %85-95'inin yeni bir operasyona gereksinim duymadığı bildirilmiştir (9).

Ohashi ve arkadaşları (10) beş AVSD, iki AVSD+PDA, beş VSD, dört VSD+PDA anomalisi olan 16 Down Sendrom'lu olguya yaşamlarının ilk iki ayında pulmoner banding operasyonu, bir yıl sonra intrakardiyak düzeltme operasyonu uygulamışlar, olgulardan her iki operasyon öncesi ve sonrasında akciğer biyopsisi alarak olguları pulmoner vasküler hastalık açısından değerlendirmişler ve pulmoner artere erken banding uygulanması ile pulmoner vasküler hastalık gelişiminin önlendiğini göstermişlerdir.

Gastrointestinal sistem anomalileri

Down Sendrom'lu olgularda GİS ile ilgili anomali görülme sıklığı normal populyasyondan 20 kat fazladır (3). Gastrointestinal sistem anomalileri olarak duodenal atrezi, hirschsprung hastalığı, omfalosel, duodenal bandlar, anüler pankreas, ileal ve jejunal atrezi, anal atrezi, malrotasyon ve diyafragma hernileri görülmektedir. Anomali olmaksızın sık görülen problemler kronik konstipasyon, kusma, karın şişliği ve solunum yoluna ait semptomlara neden olan gastroözofageal reflüdür (20).

Kallen ve arkadaşları (26) 5581 Down Sendrom'lu olguda anüler pankreas ve duodenal atrezi sıklığının 300 kat, megakolon ve koanal atrezi sıklığının 100 kat arttığını rapor etmişlerdir.

Kılıç ve arkadaşları (28) 51 olgudan 20'sinde (%39.2) GİS anomalisi saptamışlar, olguların büyük kısmında (%80) inguinal ve umbilikal herni, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan üç olguda (%15) morgagni hernisi bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Abbag (25) 98 Down Sendrom'lu olgunun 22'sinde (%22.4) GİS anomalisi olduğunu bildirmiş ve sekiz olguda görülen duodenal atrezinin en sık görülen gastrointestinal anomali olduğunu rapor etmiştir.

Down Sendrom'lu olgularda çölyak hastalığı birlikteliği de gösterilmiş olup, risk %7-16 olarak belirlenmiştir (20). Nisihara ve arkadaşları (41) 71 Down Sendrom' lu olgudan serolojik testleri pozitif dört olguya ince barsak biyopsisi ile çölyak hastalığı tanısı koymuşlar, çölyak hastalığı sıklığını %5.6 olarak rapor etmişlerdir.

Çölyak hastalığı olan Down Sendrom'lu olgularda boy ve ağırlık, çölyak hastalığı olmayan Down Sendrom'lu olgulara göre daha geride olup, iki yaş üzerinde olan Down Sendrom'lu olgulara çölyak hastalığı açısından tarama yapılması önerilmektedir (11).

Tiroid hastalıkları ve otoimmünite

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, Down Sendromu ve hipotiroidi arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (3). Down Sendrom'lu yenidoğan ve infantlarda primer konjenital hipotiroidizm, geçici hipertirotiropinemi, yenidoğan döneminden sonra subklinik hipotiroidi görülmekte, ileri yaşlarda otoimmün tiroidit ve hipertiroidi insidansı yükselmektedir.

Konjenital hipotiroidi sıklığı 1/3000-4000 olarak bildirilmekte, Down Sendrom'lu olgularda normal populasyona göre 100 kat daha fazla görülmektedir. Tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durum olup, etyolojiden %80-85 oranında tiroid disgenezisi sorumlu tutulmaktadır (42).

Down Sendrom'lu olgularda tiroid disgenezisi hipotalamus ve hipofiz ekseninden kaynaklanan konjenital hipotiroidizm de görülmektedir (42,43).

Serbest tiroksin (T4) düzeyinin normal, tiroid stimüle edici hormonun (TSH) yüksek saptandığı subklinik-kompanse hipotiroidi de Down Sendrom'lu olgularda görülmektedir. Tirotropin salgılatan hormona (TRH) artmış TSH cevabı gösterilmekte, artmış TSH cevabı saptanan subklinik hipotiroidili olgulara düşük doz levotiroksin tedavisi verilmesi önerilmektedir (42,44,45).

Fort ve arkadaşları (46) Down Sendrom'lu yenidoğanlarda konjenital primer hipotiroidi sıklığını, normal populasyondan 28 kat daha yüksek bulmuşlardır.

Cutler ve arkadaşları (47) yaşları 4 ay ile 3 yaş arasında değişen 49 Down Sendrom'lu olguda % 27 oranında TSH yüksekliği saptadıklarını bildirmişlerdir.

Zori ve arkadaşları (7) yetişkin Down Sendrom'lu olgularda % 66 oranında tiroid disfonksiyonu, tiroid disfonksiyonu saptananların %57'sinde TSH yüksekliği (5 mIU/ml[↑]), %28'inde tiroid otoantikörlerinin pozitif olduğunu rapor etmişlerdir.

Karlsson ve arkadaşları (48) 85 Down Sendrom'lu olgunun 30'unda (%35.2) tiroid disfonksiyonu tespit ettikleri çalışmalarında yaşı sekizden büyük olan hipotiroidili olguların büyük kısmında tiroid otoantikör pozitifliği, iki kız olguda graves hastalığı+hipertiroidi, ötiroidik olan yaşları 2-11 yıl arasında olan sekiz olguda tiroid otoantikörlerinde (Antitiroglobulin, antitiroid peroksidaz) yükseklik tespit etmişler, cinsiyet ile hipotiroidi saptanması arasında anlamlı fark bulmadıklarını rapor etmişlerdir. Karlsson ve arkadaşlarının (48) saptadıkları önemli bir tespit ise; hipotiroidisi olup tiroksin tedavisi başlanan sekiz olguda yıllık boy uzama takibi sonucunda anlamlı olarak boy uzamasında artış (0.4 cm/yıl→1 cm/yıl) belirlenmiş olmasıdır. Tiroksin tedavisi ile Down Sendrom'lu olgularda büyüme ve gelişmenin olumlu etkilendiği Trotsenburg ve arkadaşlarının (49) çalışması ile de desteklenmektedir.

Down Sendrom'lu olgularda %29-40 oranında tiroid otoantikörleri saptandığı, olgulardaki tiroid disfonksiyonunun sebebinin otoimmün bir temeli olduğu, Down Sendromu ile diğer otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkinin bu temeli desteklediği üzerinde durulmaktadır (3). Down Sendrom'lu olgular ile birinci derece akrabalarında

alopeci areata, vitiligo, gluten enteropatisi, diabetes mellitus, jüvenil idyopatik artrit, psoriasis ve poliartrit gibi otoimmün hastalıklara da daha sık rastlanmaktadır (3).

Tüysüz ve arkadaşları (50) yaşları 5 gün ile 10 yaş arasında değişen Down Sendrom'lu 320 olgunun tiroid fonksiyon testlerini inceledikleri çalışmada, olguların %28'inde (n=90) anormallik tespit ettiklerini rapor etmişler, anormal test sonucu olan altı (%1.8) olgunun primer konjenital hipotiroidi, iki olgunun yenidoğanın geçici TSH yüksekliği, bir olgunun akkiz hipotiroidi, 16 olgunun TSH yüksekliği ile seyreden kompanse (subklinik) hipotiroidi tanısı aldıklarını bildirmişlerdir. Tiroid stimüle edici hormon düzeyinde orta derecede yükseklik saptanan olgulara düşük doz levotiroksin tedavisi verdiklerini bildirmişler ve verilmesini önermişlerdir.

Yenidoğan döneminde yapılan tiroid fonksiyon testleri taramalarında, hafif biyokimyasal bozukluklar saptanan Down Sendrom'lu olgularda ileri yaşlarda otoimmün tiroid disfonksiyonu gelişebilmektedir. Down Sendrom'lu olguların tiroid fonksiyonlarının yılda bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir (7,8).

Nörolojik problemler

Down Sendrom'lu olgularda zeka geriliği, kaslarda hipotoni, konuşma bozukluğu, mikrosefali, holoprosensefali, konvulziyonlar, atlantoaksiyel instabiliteye bağlı spinal kord basısı, alzheimer hastalığı, demans gibi nörolojik problemler görülmektedir (3).

Down Sendrom'lu hastaların en dikkat çekici özelliği zeka geriliğidir. Ortalama 70 IQ (intelligence quotient) ile doğan Down Sendrom'lu hastalar eğitilebilir zeka geriliği grubu içerisinde yer almakta, eğitimle okuma ve yazma becerilerini kazanabilmektedirler (1).

Melyn ve arkadaşları (51) 612 Down Sendrom'lu olgunun 20 yıllık takiplerinde IQ düzeylerinin yaş ile azaldığını saptamışlardır.

Down Sendrom'lu hastalarda zeka geriliğinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, 21. kromozom üzerinde bulunan süperoksit dismutaz, S100 beta protein, amiloid prekürsör proteinin anormal ekspresyonunun nörodejenerasyona neden olduğu ileri sürülmüş, nörolojik tutulumun temelinde kortikal disgenезisin, nöronlardaki migrasyon kusurunun veya nöroenezisteki prenatal geriliğin rolü olabileceği üzerinde durulmuştur (52,53).

Down Sendrom'lu olguların tamamında nedeni tam olarak bilinmeyen kas hipotonisitesi vardır. Özellikle KKH olanlarda ilk bir yıl içinde belirgin olarak kas hipotonisitesi gözlenmektedir (1).

Atlantoaksiyel instabilite, fleksiyon-ekstansiyon hareketleri sırasında, birinci ile ikinci servikal vertebra arasında bulunan atlantoaksiyel eklemden artmış mobilite olarak tanımlanmakta, Down Sendrom'lu olgularda %15-21 oranında görülmekte, ileri yaşlarda spinal kord basısına ve yaralanmasına neden olabilmektedir (2,54).

Adolesan Down Sendrom'lu olguların nörolojik incelemelerinde, ince ve kaba motor koordinasyonlarının ve nöromotor fonksiyonlarının azalmış olduğu, serebellar fonksiyonlarında herhangi bir bozulma olmadığı belirlenmiştir (3).

Down Sendrom'lu olguların %1-13.6'sında konvulziyonlar görülmekte, konvulziyonların nedeni neonatal hipoksi, KKH ya da enfeksiyona bağlı iskemi olarak bildirilmekte, anormal nöronal gelişimin de konvulziyonlara zemin hazırladığı üzerinde durulmaktadır (55). Epileptik nöbetlerin de normal bireylerden daha sık olduğu, değişik nöbet tiplerinin görüldüğü rapor edilmiştir (3).

Goldberg ve arkadaşları (56) Down Sendrom'lu 350 çocuk ve adolesan olgudan %8'inde epileptik nöbet, epileptik nöbet geçirenlerden %47'sinde parsiyel nöbet, %32'sinde infantil spazm ve %21'inde generalize nöbet görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Down Sendrom'lu olgularda ileri yaşlarda Alzheimer hastalığı gelişme riskinin arttığı saptanmış, Mori ve arkadaşları (57) otuz yaşından genç Down Sendrom'lu hastaların otopsilerinde, beyinde Alzheimer hastalığına özgü değişikliklerin ortaya çıktığını, nöron ve astrositlerde abeta amyloid depolanmasıyla senil plakların oluştuğu rapor etmişlerdir.

Göz bulguları

Down Sendromu'lu olgularda epikantus, mongoloid göz aksı, iriste brusfield noktaları gibi fonksiyonel bozukluğa neden olmayan minör anomaliler ile birlikte fonksiyonel kayba yol açan konjenital katarakt, glokom, strabismus, kırılma kusurları gibi ciddi oküler anomaliler de görülebilmektedir (3).

Down Sendromu'nda göz bulgularının bir kısmı doğumda mevcut iken, bir kısmı çocuk büyüdükçe ortaya çıkmaktadır. Sharmini ve arkadaşları (58) Down Sendromu tanısı almış, yaşları bir ay ile 17 yaş arasında değişen 60 olgudan %96.7'sinde epikantus, %33.3'ünde nistagmus, %26.7'sinde strabismus, %13.3'ünde bilateral

konjenital katarakt, %10'unda blefarokonjuktivit, %6.7'sinde göz kapağı anomalileri, %6.7'sinde glokom, %3.3'ünde nasolakrimal kanal obstruksiyonu, %1.7'sinde bilateral retinoblastom, %1.7'sinde kronik üveit saptadıklarını rapor etmişlerdir.

Kava ve arkadaşları (59) olgularının %33.9'unda hipertelorizm, %3.2'sinde nistagmus, %3.2'sinde brushfield noktaları, %2.7'sinde şaşılık, %1.9'unda katarakt tespit ettiklerini rapor etmişlerdir.

Down Sendrom'lu olgulara yaşamlarının ilk altı ayında göz muayenesi yapılması ve yıllık kontroller ile takip edilmeleri önerilmektedir (20).

İşitme problemleri

Down Sendrom' lu olgularda kulak enfeksiyonları sık görülmekte, bu durum; immun sistemlerinin zayıf olması, basık yüz yapısı, kafa kemiklerindeki farklılıklar ve sinüslerinin dar olması ile izah edilmektedir. Down Sendrom'lu olguların % 50'den fazlasında efüzyonlu orta kulak iltihabı görülmekte, %5'i bir yıl içinde bilateral işitme kaybı ile sonuçlanmaktadır (3). Timpanostomi tüpünün yerleştirilmesi ile işitme kaybının düzelmesi, normal olgular düzeyinde olmamaktadır (60).

Gestasyon haftası 17-24 arasında olan trizomi 21'li fetüslerin temporal kemikleri incelenmiş, orta ve dış kulak yapılarında gelişimsel bozukluklar belirlendiği rapor edilmiştir (61).

Down Sendrom'lu olgularda mikrotubul düzeyinde silier motilite bozuklukları saptandığı ve bu bozuklukların otit ve sinüzit sıklığını artırdığı bildirilmiştir (62). Mc Lean ve arkadaşları (63) Down Sendromu tanısı almış 10 olgunun dördünde yapısal silia anormallikleri, beşinde nasal epitelyumda metaplazi belirlediklerini, klinik olarak kronik sinüzit, otitis media ve tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları saptadıklarını rapor etmişlerdir.

İşitme kaybı olan Down Sendrom'lu olguların konuşmaları da olumsuz yönde etkilenmektedir. Otit açısından takip ve etkin olarak tedavi edilen altı Down Sendrom'lu olgunun dil gelişiminin, otit açısından takipsiz olgulara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (64). Down Sendrom'lu olguların yaşam kalitesini iyileştirme açısından işitme fonksiyonlarının yılda bir kez kontrolü ve enfeksiyonların etkin tedavisi önerilmektedir (20).

İskelet Sistemi Bulguları

Down Sendrom'lu olgularda %15-21 oranında görülmekte olan atlantoaksiyel instabilite, olguların % 1-2 sinde spinal kord basısı bulgularına neden olmaktadır (2,3). Yaşları 15'in üzerinde olan 44 Down Sendrom' lu olgu klinik ve radyografik olarak incelenmiş %18' inde asemptomatik atlantoaksiyel instabilite, %12'sinde C1-2 de konjenital anomali, %36'sında servikal spondiloz saptanmış, yaşla birlikte dejeneratif değişikliklerde arttığı ve dejeneratif değişikliklerin normal popülasyondan daha erken yaşlarda görüldüğü rapor edilmiştir (54).

İmmunolojik değişiklikler

Down Sendrom'lu olgularda enfeksiyon hastalıkları sık görülmekte; timus anatomileri yaşlarına göre farklılıklar göstermekte; kortekste inceme, kortikomedüller ayırım ile lenfoid dokuda azalma, hassal korpüskül boyutunda büyüme görülebilmekte, T lenfosit prekürsörlerinde anormal dağılım olmaktadır (3).

Olguların hüморal ve hücresele immün sistemlerinin yanısıra fagosit fonksiyonlarında da bozukluklar olduğu, T lenfositlerinin (özellikle CD4+T helper hücreleri) normal popülasyona göre düşük olduğu gösterilmiştir (3,65).

Hematolojik sorunlar

Down sendrom'lu olgularda lösemi insidansı, normal popülasyona göre 10-18 kat artmış olup, olgularda hayatın ilk bir yılında akut nonlenfoblastik lösemiler, üç yaşından sonra ise akut lenfoblastik lösemiler daha sık görülmektedir. Down Sendrom'lu yenidoğanlarda geçici myeloproliferatif sendrom ve lökomoid reaksiyonların sıklığı artmış olarak bulunmuştur (3,66).

Down sendrom'lu olguların eritrositlerinin MCV (ortalama eritrosit hacmi) değerinin de, normal kontrollerine göre artmış bulunduğu bildirilmektedir (67,68).

Büyüme ve gelişme

Down Sendrom'lu yenidoğanlarda normal popülasyona göre baş çevresi, ağırlık ve boy düşüktür (3). Büyüme oldukça yavaş, kemik yaşı geri, boyları normal popülasyona göre kısadır (1).

Hayatın ilk bir yılında ve adolesan döneminde Down Sendrom'lu olguların büyüme hızlarında azalma olduğu dikkat çekmekte, nihai boyları 140-160 cm arasında değişmekte, olguların izleminde, onlara özgü oluşturulmuş büyüme persantil çizelgelerinin kullanılması önerilmektedir. Down Sendrom'lu erkekler infertil, kızlar nadiren fertil olmaktadır (1,11).

Konjenital kalp hastalığı olan Down Sendrom'lu olguların boy ve ağırlıklarının, kalp hastalığı olmayan Down Sendrom'lu olgulara göre daha geri olduğu da gösterilmiştir (69).

Down Sendrom'lu olguların motor ve dil gelişimleri normal olgulara göre geri olup, ince ve kaba motor becerilerini kazanabilmeleri için erken fizik rehabilitasyon programlarına alınmaları önerilmektedir (20).

Önlenebilir hastalıklar

Down Sendrom'lu olguların metabolizmalarının yavaş olması nedeniyle obezite, normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Down Sendromu'na ait büyüme eğrilerinin kullanılması ağırlık ve boydaki anormal değişikliklerin erken saptanmasında yararlı olmaktadır. Obeziteyi önlemek amacıyla diyet ve fiziksel aktivitenin düzenlenmesine 24 aylıktan itibaren başlanması önerilmektedir (11).

Down Sendrom'lu olgularda sık görülen periodontal hastalık ve dişlerin kaybı düzenli kontroller ve bakım ile önlenmektedir (11).

PROGNOZ VE ÖLÜM SEBEPLERİ

Down Sendrom'lu olguların yaşam süreleri normal popülasyona göre 10-20 yıl daha az olup, yaşam sürelerini konjenital kalp hastalığı varlığı belirlemektedir (3,4).

Konjenital kalp hastalığı dışındaki mortalite nedenleri; alt solunum yolu enfeksiyonları, malignensi, senilite ve inme olarak bildirilmektedir (3).

Garrison ve arkadaşları (70) yaşları 1-18 yaş arasında değişen, %68'i bir yaşın altında olan, hastaneye yatırılarak takip edilen 620 Down Sendrom'lu olgunun ortalama hastanede kalış sürelerini 32 gün olarak belirlemişler, olguların %68'inde konjenital kalp hastalığı, %12'sinde malignensi, %11'inde prematürite ile ilgili sorunların birlikte bulunduğunu, olguların %17'sinin izlemde kaybedildiğini rapor etmişlerdir.

Ribeiro ve arkadaşları (71) 17'si kız, 28'i erkek olan, yaşları 1-12 yaş arasında değişen 45 Down Sendrom'lu olgudan 40'nın tekrarlayan enfeksiyon, beş olgunun sepsis tanısı aldığını ve olgulardan %62'sinde KKH'nın eşlik ettiğini rapor etmişlerdir. Tekrarlayan enfeksiyonlar arasında en sık (%67.7) rinofarenjit, ikinci sıklıkta alt solunum yolu enfeksiyonu (%58) olduğunu ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile KKH saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir.

Kılıç ve arkadaşları (28) retrospektif olarak inceledikleri 51 Down Sendrom'lu olgudan 37'sinde (%72.5) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan olgulardan %81'inde KKH birlikteliği olduğunu tespit etmişler, 11 olgunun izlemde (%21.5) kaybedildiğini, kaybedilen olgulardan dokuzunun KKH, ikisinin ASD+morgagni hernisi, iki olgunun sepsis tanısı ile takipte olduklarını rapor etmişlerdir.

Yeterli tıbbi destek tedavileri verilmediğinde 9-10 yıl olan yaşam süreleri uygulanan tıbbi ve sosyal destek programlarının artması ile 50-60 yıla kadar çıkarılmıştır (6).

Yang ve arkadaşları (72) 1983-1997 yılları arasında 17.897 Down Sendrom'lu olguyu incelemişler, ortalama yaşam süresini, 1983 yılında 25 yıl, 1997'de 49 yıl olarak saptamışlardır. Cinsiyetin prognoz üzerine herhangi bir etkisi olmadığını, tüm yaş grupları içerisinde ölen hastalarda en sık nedenin KKH, ikinci sıklıkta akciğer enfeksiyonu olduğunu rapor etmişlerdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada; Ocak 1994- Mart 2006 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servis ve polikliniklerinde Down Sendromu tanısıyla takip ve tedavi edilen olguların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya klinik bulguları ile Down Sendromu tanısı konulmuş, sitogenetik çalışması genetik bölümünde yapılmış ve trizomi 21 olduğu gösterilmiş 111 olgu, sitogenetik çalışması dış merkezlerde yapılmış ve pediatrik kardiyoloji polikliniğine yönlendirilmiş beş olgu ile sitogenetik çalışması yapılamamış veya sitogenetik çalışma sonucuna ulaşamamış beş olgu olmak üzere toplam 121 olgu alındı.

Olguların;

- 1- Fenotipik özellikleri
- 2- Cinsiyet dağılımları
- 3- Sitogenetik çalışma sonuçları
- 4- Tanı yaş dağılımları
- 5- Anne yaşına göre dağılımları

6-Kardiyak değerlendirme sonuçları: Pediatri Kardiyoloji Bilim Dalı'nda telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik değerlendirme ile KKH saptanarak, kardiyoloji departmanınca takibe alınan olguların kardiyoloji ünitesindeki kayıtlı verileri incelendi. Olguların;

- İlk kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiyografi yaş dağılımları,
- Konjenital kalp hastalığı varlığının anne yaşı ve cinsiyetle ilişkisi,
- Kardiyak patoloji tipleri (ekokardiyografik inceleme sırasında tespit edilen 'patent foramen ovale' patolojik bulgu olarak değerlendirilmedi),
- Kardiyak kateterizasyon yapılan olguların sonuçları,
- Kardiyak tıbbi tedavi,
- Cerrahi yapılan olguların cerrahi girişim yaşları ve cerrahi girişim sayısı ,
cerrahi girişim sonrası prognoz,

7- Gastrointestinal malformasyonlar ve eşlik eden diğer yapısal anomaliler,

8- Nörolojik parametreler:

- Olguların IQ düzeyleri,
- Konvulziyon geçiren olguların nöbet tipleri,
- Elektroensefalografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntülemeleri,
- Özel eğitim alma durumları,
- İşitme testi ve göz muayene bilgileri,

9- Endokrinolojik değerlendirme:

- İlk tiroid fonksiyon testleri yaş dağılımı,
- TSH düzeyleri,
- Tiroid bezi ultrasonografi ve sintigrafi sonuçları incelendi.
- Endokrinolojik takipleri,
- Tiroid disfonksiyonu saptanan hastaların takip tiroid fonksiyon testleri ve tedavileri incelendi. TFT sonuçlarına göre olgular;

a- T4 düşük, TSH yüksek olduğunda 'primer konjenital hipotiroidi',

b- İdrar iyot düzeyi 10 µ/dl'den düşük ise 'iyot eksikliği',

c- TSH yüksek, T4 normal ve kontrol TSH düzeyleri normal ise 'geçici hipertirozinemi',

d-T4 normal, TSH yüksekliği devam ediyor ise 'subklinik hipotiroidi'

e-TSH ve T4 birlikte düşük ise 'santral hipotiroidi' olarak değerlendirildiği belirlendi.

10- Olguların hastaneye yatırılma özellikleri:

- Hastaneye yatış yaş dağılımı ve yatış endikasyonları (kardiyak kateterizasyon için yatışlar değerlendirme dışında tutuldu),

- Hastanede kalma süreleri,
- Akciğer enfeksiyonu sıklığı ve KKH ile birlikteliği,
- Enfeksiyona yönelik uygulanan tedaviler,

11- Prognoz;

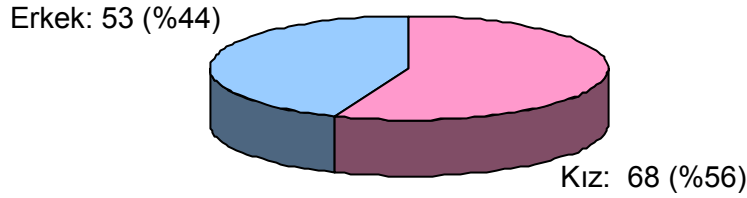
- Ölen olguların ölüm yaşları,
- Konjenital anomalileri,
- Ölüm nedenleri ,
- Ölüm nedenlerinin cerrahi operasyonla ve pulmoner hipertansiyonla

ilişkisi belirlendi.

İstatiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maximum), 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 1994- Aralık 2006 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servis ve polikliniklerinde Down Sendromu tanısıyla takip edilen 121 olgu alındı. Olguların yaşları çalışma yapıldığı sırada 3 gün-12 yıl arasında ve yaş ortalaması 3.2 yıl idi. Olguların 68'i kız (% 56.2), 53'ü erkek (%43.8), kız/erkek oranı 1.28/1 olarak belirlendi (Şekil 3).



Şekil 3. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Olgulardan 111'inin (%91.7) tanısının Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Ünitesi'nde yapılan sitogenetik çalışma ile doğrulandığı, olguların 105'inde (%94.5) basit tip trizomi, beşinde (%4.5) translokasyon tipi trizomi tespit edildiği belirlendi.

Olgulardan ikisinin prenatal sitogenetik çalışmasının da olduğu, genetik çalışmasına ulaşılamayan beş olgunun tanı, takip ve tedavilerinin başka sağlık merkezlerinde yapılmakla birlikte, pediatrik kardiyoloji ünitesine ekokardiyografi

amaçlı yönlendirilmiş olgular olduğu, iki olgunun yaşam süresinin genetik çalışma için yeterli olmadığı, diğer üç olgunun ise genetik ünitesine yönlendirildiği halde gitmedikleri belirlendi.

Genetik çalışmasına ulaşılamayan 10 olgunun klinik bulguları Down Sendromu tanısı için yeterli olarak değerlendirilip, çalışmadan çıkarılmaları prognoz açısından önemli görüldüğünden olgular genetik çalışmaları olmasa da çalışmadan çıkarılmadı.

Sitogenetik çalışması olmayan olguların hepsinde gözler çekik, dil dışarıda, düz burun köprüsü, epikantus, simian çizgisi ve düz oksiput, üçünde klinodaktili, ikisinde umbilikal herni ilk muayene bulgularında kayıtlı idi.

Olguların ikisinin prenatal, 59'unun (%48.7) bir ayın altında, 45'inin (%37.2) 2-12 ay, 15'inin (%12.4) bir yaşından sonra tanı aldığı, ilk tanı yaşlarının ortalama 9 ay (1gün-108 ay) olduğu belirlendi. Olguların tanı yaşlarına göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Olguların ilk tanı yaşlarına göre dağılımı

Olguların tanı yaşları	Sayı	%
≤ 1 ay	61	50.4
2-12 ay	45	37.2
> 12 ay	15	12.4
Toplam	121	100

Olgulardan 89'unun (%73,6) anne gebelik yaşı 35'ten küçük, 32'sinin (%26.4) anne gebelik yaşı 35 yaş ve üzerinde, ortalama anne yaşı 28.7 yıl (17-44) idi. Olguların anne gebelik yaşları dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Olguların anne gebelik yaşları dağılımı

Anne yaşı	Sayı	%
< 35 yaş	89	73.6
≥ 35 yaş	32	26.4
Toplam	121	100

KARDİYAK BULGULAR

Ekokardiyografik değerlendirme

Olgulara ekokardiyografik inceleme öncesi telekardiyografi ve elektrokardiyografi tetkiklerinin yapıldığı, 53 olguya (%43.8) yaşamın ilk bir ayında ekokardiyografik değerlendirme yapıldığı, 18 (%14.9) olgunun ekokardiyografik değerlendirmelerinin bir yaşın üzerinde yapıldığı belirlendi. Olguların ilk ekokardiyografik değerlendirme yaşı ortalama 10 ay (0.06-96) olarak bulundu. Olguların ilk ekokardiyografi değerlendirme yaşları Tablo 5’te verilmiştir

Tablo 5. Olguların ilk ekokardiyografi değerlendirme yaş dağılımı

Ekokardiyografi yaşı	Sayı	%
< 1 ay	53	43.8
1-6 ay	42	34.7
7-12 ay	8	6.6
>12 ay	18	14.9
Toplam	121	100

Ekokardiyografik inceleme sonucu 28 olgunun (%23.1) kardiyak açıdan normal olarak değerlendirildiği, 93 olguda (%76.9) kardiyak patoloji tespit edildiği belirlendi.

Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgulardan 55’i (%59.1) kız, 38’i (%40.8) erkek idi. Kız olgularda konjenital kalp hastalığı saptanma oranı % 80, erkek olgularda %71 olarak bulundu. Konjenital kalp hastalığı bulunması açısından kız ve erkek olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($\chi^2=0.943$ p>0.05). Cinsiyete göre KKH dağılımı Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Cinsiyete göre KKH dağılımı

Cinsiyet	Konjenital Kalp Hastalığı		Toplam Sayı (%)
	Olan Sayı (%)	Olmayan Sayı (%)	
Kız	55 (80.8)	13 (19.2)	68 (100)
Erkek	38 (71.6)	15 (28.4)	53 (100)
Toplam	93 (76.8)	28 (23.2)	121 (100)

Anne gebelik yaşı 35'ten küçük 89 olgunun 69'unda (%75.5), anne gebelik yaşı 35 ve üzerinde olan 32 olgunun 24'ünde (%75) KKH saptandı. Konjenital kalp hastalığı sıklığı ile anne yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Anne yaşı ile KKH arasındaki ilişki Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Anne yaşı ile konjenital kalp hastalığı arasındaki ilişki

Anne yaşı	Konjenital Kalp Hastalığı		Toplam Sayı (%)
	Olmayan Sayı (%)	Olan Sayı (%)	
<35 yaş	20 (22.5)	69 (75.5)	89 (100)
≥35 yaş	8 (25.0)	24 (75.0)	32 (100)
Toplam	28 (23.1)	93 (76.9)	121 (100)

Ekokardiyografik olarak konjenital kalp hastalığı saptanan 93 olguda toplam 131 kardiyak anomali, kardiyak anomali saptanan olgulardan 33'ünde (%25.2) atriyoventriküler septal defekt (AVSD), 28 olguda (%21.4) patent duktus arteriozus (PDA), 22 (%16.8) olguda ventriküler septal defekt (VSD), 21 olguda (%16) atriyal septal defekt (ASD) saptandı. Ekokardiyografi ile saptanan kardiyak patolojiler Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Olguların ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi bulgusu	Sayı	%
Atriyoventriküler septal defekt	33	25.2
Patent ductus arteriozus	28	21.4
Ventriküler septal defekt	22	16.8
Atriyal septal defekt	21	16
Pulmoner hipertansiyon (PHT)	8	6.1
Mitral kapak yetmezliği (MY)	3	2.2
Triküspit kapak yetmezliği (TY)	3	2.2
Mitral+Triküspit yetmezliği	1	0.8
Pulmoner kapak yetmezliği	1	0.8
Perikardiyal efüzyon	4	3.1
Pulmoner arter hipoplazisi	2	1.5
Pulmoner stenoz (PS)	2	1.5
Fallot tetralojisi	1	0.8
KKH+Enfektif endokardit	1	0.8
Hipertrofik kardiyomiyopati	1	0.8
Toplam	131	100

Atriyoventriküler septal defekt 68 kız olgunun %32.4'ünde, 53 erkek olgunun %20.8'inde saptanmış, AVSD'si olan olguların %67'sinin kız, %33'ünün erkek olduğu belirlenmiştir. Atriyoventriküler septal defekt saptanan olguların 23'ünde (%24.7) izole AVSD, AVSD ile birlikte altı olguda PDA, bir olguda mitral kapak yetmezliği, bir olguda pulmoner arter hipoplazisi ve bir olguda fallot tetralojisi saptandı.

Olguların 13'ünde (%13.9) izole VSD, 12'sinde (%12.9) izole PDA, dokuzunda (%9.6) izole ASD, iki olguda izole perikardiyal efüzyon tespit edildiği, altı olguda ASD ile VSD birlikteliği saptandığı belirlendi.

Ayaktan tetkik edilirken veya ilk yatış ekokardiyografik incelemesinde dört, takipleri sırasında dört ve postoperatif dönemde iki olmak üzere toplam on olguda perikardiyal efüzyon saptandığı belirlendi.

Konjenital kalp hastalığı tespit edilen 93 olgunun takip ekokardiyografik incelemelerinde, ilk ekokardiyografi bulgularına ek olarak 12'sinde (%12.9) pulmoner hipertansiyon, beş olguda (% 5.4) mitral ve triküspit kapak yetmezliği, dört olguda (%3.2) perikardiyal efüzyon geliştiği belirlendi.

Başlangıçta izole AVSD tespit edilmiş olan beş olgunun takibinde pulmoner hipertansiyon, iki olguda perikardiyal efüzyon, bir olguda mitral kapak yetmezliği, bir olguda triküspit kapak yetmezliği tespit edildi. Atriyoventriküler septal defekt ile birlikte PDA saptanan bir olguda takipte pulmoner hipertansiyon ve perikardiyal efüzyon geliştiği belirlendi. İlk ekokardiyografi bulgusu izole VSD olan 13 olgunun dördünde, izole ASD olan dokuz olgunun birinde izlemde pulmoner hipertansiyon geliştiği belirlendi.

Tablo 9: Olguların takip ekokardiyografi bulguları

Takip ekokardiyografi bulguları	Sayı	%
Pulmoner hipertansiyon	12	12.9
Perikardiyal efüzyon	4	4.3
MY + TY	5	5.3
Potoperatif MY+TY	5	5.3
Postoperatif perikardial effüzyon	2	2.1
Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma	1	1

Kardiyak kateterizasyon bulguları

Konjenital kalp hastalığı saptanan 93 olgudan 37'sine (%39) kardiyak kateterizasyon yapıldığı, olguların 16'sına (%43.2) yaşamlarının ilk altı ayında kardiyak kateterizasyon yapıldığı belirlendi. Olguların ilk kardiyak kateterizasyon değerlendirme yaş aralıkları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 10. Olguların ilk kardiyak kateterizasyon yaş dağılımı

Kardiyak kateterizasyon yaşı	Sayı	%
1-6 ay	16	43.3
7 ay-12 ay	12	32.4
>12 ay	9	24.3
Toplam	37	100

Kardiyak kateterizasyon yapılan 37 olgunun 34'ünde kardiyak kateterizasyon tanıları ile ekokardiyografi tanıları aynıydı. İki olguda pulmoner stenoz, bir olguda pulmoner hipertansiyon ve pulmoner stenoz birlikte tespit edildi. Patent duktus arteriozusu olan bir olgunun defekti kardiyak kateterizasyon sırasında PDA 'coil' ile kapatıldı. Bu olgunun takibinde perikardiyal efüzyon geliştiği belirlendi. Kardiyak kateterizasyon yapılan olguların arasında %76'sında PHT tespit edildiği belirlendi. Olguların kardiyak kateterizasyon bulguları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 11. Olguların kardiyak kateterizasyon bulguları

Kardiyak Kateterizasyon Bulgusu	Sayı	%	
Atriyoventriküler septal defekt	İzole	4	10.8
	PHT	11	29.8
	PDA + PHT	2	5.4
	PDA+ PS	1	2.7
	Fallot tetralojisi	1	2.7
Atriyal septal defekt	PHT	1	2.7
	PDA	1	2.7
Ventriküler septal defekt	İzole	1	2.7
	PHT	9	24.3
	ASD+PHT+PDA	1	2.7
Patent ductus arteriozus	İzole	1	2.7
	PHT	4	10.8
Toplam	37	100	

Medikal tedavi

Konjenital kalp hastalığı olan olgulardan 30'una (%32.2) medikal tedavi (digital, diüretik, vazodilatator) verildiği belirlendi. Perikardiyal efüzyon saptanan olgulardan birinin efüzyonunun spontan olarak düzeldiği ve iki olgunun antienflamatuar tedaviye ek olarak hipotiroidi olması nedeniyle levotiroksin aldığı belirlendi. Ciddi perikardiyal efüzyon saptanan olgulardan üçüne antienflamatuar tedaviye ek olarak perikarda kateter yerleştirildiği, bir olgunun perikardiyal mayisinin pürülan karakterde olduğu, enfeksiyona sekonder olarak değerlendirildiği, diğer olguya tüberküloz perikardit tanısı ile dokuz ay antitüberküloz tedavi verildiği belirlendi.

Pulmoner hipertansiyon tanısı alan üç olguya sildenafil tedavisi verildiği, sildenafil tedavisi alan olgulardan birine pulmoner binding operasyonu yapıldığı, iki olguya da cerrahi girişim planlandığı belirlendi.

Cerrahi girişim

Konjenital kalp hastalığı tanısı alan 93 olgudan 24'üne (%25) cerrahi girişim uygulandığı belirlendi. Cerrahi girişim uygulanan olgulardan 13'ü (%54.2) kız, 11'i (%45.8) erkek idi. Cerrahi girişim olguların 10'una (%41.6), yaşları 6-12 ay arasında iken uygulanmış, ilk cerrahi girişim yaşı 12.7 ± 7.5 ay olarak saptanmıştır. Olguların cerrahi girişim yaş dağılımı tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 12. Olguların ilk cerrahi girişim yaş dağılımı

Yaş aralığı	sayı	%
< 6 ay	5	20.8
6 ay-12 ay	10	41.7
13 ay-24ay	7	29.2
> 24 ay	2	8.3
Toplam	24	100

Pulmoner hipertansiyonu olan 11 olguya pulmoner binding, AVSD'si olan beş olguya atriyoventriküler kanal rekonstrüksiyonu, altı olguya PDA ligasyonu, bir olguya pulmoner debinding+atriyoventriküler kanal rekonstrüksiyonu, bir olguya

ASD kapatma, bir olguya Blalock Taussig şant operasyonu uygulandığı belirlendi. Olgulara yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 13. Olgulara yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı

Cerrahi girişim	Sayı	%
Pulmoner binding	10	42.0
PDA ligasyonu	5	20.8
A-V kanal rekonstruksiyonu	5	20.8
Pulmoner binding+PDA ligasyonu	1	4.1
Pulmoner debinding+A-V kanal rekonstruksiyonu	1	4.1
ASD kapatma	1	4.1
Blalock taussig şant operasyonu	1	4.1
Toplam	24	100

Olgulardan ikisine üç kez, beş olguya iki kez cerrahi operasyon yapıldığı, ikinci kez operasyona alınan yedi olgunun yaş ortalamasının 25.0 ± 10.4 ay olduğu belirlendi. Olgulardan birine ikinci cerrahi müdahale resaturasyon amaçlı uygulandığı, üç olguya pulmoner debinding yapılırken, iki olguya aynı zamanda total düzeltme operasyonu yapıldığı, başlangıçta AVSD tanısı alan pulmoner binding yapılan bir olguya üçüncü operasyonda total düzeltme uygulandığı belirlendi. Cerrahi sonrası kontrol ekokardiyografik değerlendirmede üç olguda (%37.5) mitral kapak yetmezliği, iki olguda triküspit kapak yetmezliği, bir olguda azalmış sol ventrikül fonksiyonları, iki olguda perikardiyal efüzyon saptandığı belirlendi.

Prognoz

Yüzyirmibir olgudan 15’inin (%12.3) öldüğü, ölen olguların ortalama yaşam süresinin 12.08 (0.1-36) ay, dokuzunun (%60) kız, altısının (%40) erkek olduğu belirlendi. Kaybedilen olguların tamamında KKH vardı.

Cerrahi girişim uygulanan 20 olguya (%83.3) postoperatif dönemde de antikonjestif tedavi uygulandığı, cerrahi sonrası takibinde ekokardiyografik olarak normal değerlendirilen dört olgunun (%16.6) ilaç tedavileri kesilerek altı aylık aralıklarla kontrole çağrıldığı, üç olgunun erken postoperatif dönemde kaybedildiği, cerrahi

girişim sonrasında kaybedilen olguların hepsinde pulmoner hipertansiyon olduğu belirlendi.

PDA ligasyonu yapılan, operasyon sonrası ekokardiyografik incelemede azalmış sol ventrikül fonksiyonları saptanan bir olgu ile pulmoner debinding+atriyoventriküler kanal rekonstruksiyonu yapılan bir olgu operasyon sonrası dönemde akciğer enfeksiyonu; AVSD tanısıyla takip edilen ve ikinci cerrahi girişim ile total düzeltme yapılan bir olgu operasyondan bir hafta sonra A-V tam blok; AVSD olup üçüncü defa cerrahiye alınan olgulardan biri operasyondan iki ay sonra septik şok nedeniyle kaybedildi.

Yaşamının ilk günü ekokardiyografik değerlendirme ile AVSD tespit edilen bir olgu ile PDA+VSD'si olup aynı zamanda duodenal atrezi tespit edilen bir olgu yaşamlarının ilk haftasında kaybedildi. Kaybedilen olguların sekizinde (%53,3) pulmoner hipertansiyon olduğu belirlendi. Çalışmanın yapıldığı sırada kaybedilen olguların dağılımı Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 14. Kaybedilen olguların özellikleri

Sayı	Cins	KKH tipi	Cerrahi sayısı	Ex yaşı	Ex nedeni	PHT
1	K	ASD+VSD+ PDA	1	12 ay	KKH + Postop Akciğer enfeksiyonu	(+)
2	E	VSD	2	22 ay	KKH + Postop Akciğer enfeksiyonu	(+)
3	K	AVSD	2	36 ay	KKH + Postop A-V tamblok, ventriküler fibrilasyon	(+)
4	K	AVSD+PDA	(-)	4 ay	KKH+Siyanotik spell	(-)
5	K	AVSD+perikardiya l efüzyon	3	32 ay	Bronkopnömoni+ Sepsis	(+)
6	K	EYD+ PDA	(-)	36 ay	KKH+ KY + Hepatik koma	(+)
7	K	ASD+perikardiyal efüzyon	(-)	7 ay	KY+septik şok+ABY	(-)
8	E	PDA	(-)	5 ay	Sepsis+H.influenza menenjit	(+)
9	E	AVSD	(-)	2.5 ay	KKH+Sepsis+Menenjit+Konvulziyon	(-)
10	K	PDA	(-)	4 ay	Sepsis +DİC	(-)
11	K	VSD+PDA	(-)	18 ay	KKH+KY+ARDS	(+)
12	E	VSD+PDA	(-)	3 gün	KKH+Aritmi+duodenal atrezi	(+)
13	E	AVSD+ TY III	(-)	4 gün	KKH	(-)
14	E	PDA	(-)	1.5 ay	Septik şok + Konjenital villöz atrofi	(-)
15	K	AVSD	(-)	2.5 ay	Direkt billirubinemi etyoloji?+Kalp yetersizliği	(-)

Konjenital kalp hastalığı ile birlikte saptanan anomaliler

Konjenital kalp hastalığı saptanan 93 olgunun 29'unda (%31.5) tiroid disfonksiyonu, yedisinde (%7.5) GİS anomalileri saptandı. Konjenital kalp hastalığı ile tiroid disfonksiyonu veya GİS anomalisi saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Konjenital kalp hastalığı ile GİS anomalileri birlikteliği Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 15. Down Sendrom'lu olgularda KKH ve GİS anomalisi birlikteliği

KKH tipi	GİS anomalisi
AVSD	Umbilikal kord hernisi
AVSD+ PDA	Kolestaz
ASD	Anal atrezi
ASD + PDA	Kolestaz
VSD + PDA	Duodenal atrezi
PDA	Konjenital villöz atrofi
PDA	Konjenital megakolon

İki olguda saptanan kolestaza yönelik yenidoğan döneminde yapılan tetkiklerde etyolojinin aydınlatılamamış olduğu belirlendi. Duodenal atrezili olgu takibinin üçüncü gününde, konjenital villöz atrofisi olan olgu takibinin 45. gününde kaybedildi. Kolestazı olup aynı zamanda AVSD saptanan bir olgunun genel durumu kötü iken ailesinin isteğiyle yoğun bakım ünitesinden taburcu edildiği ve sonrasında olgunun kaybedildiği belirlendi.

Konjenital kalp hastalığı olmayan beş olguda umbilikal herni tespit edildi. Down Sendrom'lu olgularda GİS anomali sıklığı %9.9 (n=12) olarak belirlendi.

Atriyoventriküler septal defekt tanısı alan olgulardan ikisinde izlemde trombositopeni saptandığı, olgulardan birinin trombositopeni nedeni belirlenmeden kaybedildiği, diğer olgunun trombositopeni etyolojisine yönelik tetkikleri normal bulunarak takibe alındığı belirlendi.

Atriyoventriküler septal defekti olan bir olguda polidaktili; tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve AVSD'si olan bir olguda hipogammaglobulinemi saptandığı belirlendi.

TİROİD HASTALIKLARI VE OTOİMMUNİTE

Tiroid fonksiyon testleri

Çalışmaya alınan 121 olgunun 92'sinde (%76) tiroid fonksiyon testlerinin çalışıldığı, tiroid fonksiyon testlerinin ilk çalışılma zamanının ortalama 1 (0,06-108) ay olduğu, olguların %51.1'inde tiroid fonksiyonlarının yaşamlarının ilk ayında, %5.4'ünde üç yaşından sonra değerlendirildiği belirlendi. Olguların ilk tiroid fonksiyonları değerlendirme yaş dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 16. İlk tiroid fonksiyonları değerlendirme yaş dağılımı

Olguların yaş aralığı	sayı	%
0-1 ay	47	51.1
2-12 ay	27	29.3
13-36 ay	13	14.2
≥ 36	5	5.4
Toplam	92	100

Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilen 92 olgunun 37'sinde (%40.2) tiroid disfonksiyonu saptandığı ve tiroid disfonksiyonu tanısı alan 37 olgudan 15'inin kız (%40.5), 22'sinin erkek (%59.4) olduğu belirlendi. Tiroid disfonksiyonu varlığı açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=0.21$, $p>0.05$). Tiroid disfonksiyonu tanısı alan olguların cinsiyete göre dağılımı Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 17. Tiroid disfonksiyonu saptanan olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Tiroid disfonksiyonu		Toplam
	Var	Yok	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Erkek	15 (37.5)	25 (62.5)	40 (100)
Kız	22 (42.4)	30 (57.6)	52 (100)
Toplam	37 (40)	55 (60)	92 (100)

Yaşı 35'in altında olan 66 annenin 26'sının çocuğunda (%39.4), yaşı 35'in üzerinde olan 26 annenin 11'inin çocuğunda (%42.3) tiroid disfonksiyonu tespit edildi. Tiroid disfonksiyonu varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Anne yaşı ile tiroid disfonksiyonu sıklığı arasındaki ilişki Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 18. Anne yaşı ile tiroid disfonksiyonu sıklığı arasındaki ilişki

Anne yaşı	Tiroid disfonksiyonu		Toplam Sayı (%)
	Var Sayı (%)	Yok Sayı (%)	
< 35 yaş	26 (39.4)	40 (60.6)	66 (100)
≥ 35 yaş	11 (42.3)	15 (57.7)	26 (100)
Toplam	37 (40.2)	55 (59.8)	92 (100)

Tiroid fonksiyonları yenidoğan döneminde değerlendirilen olgulardan 24'üne (%51) primer konjenital hipotiroidi tanısı, iki olguya santral hipotiroidi (sekonder) tanısı konulduğu belirlendi. Tiroid disfonksiyonu sıklığı ve tanıları tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 19. Tiroid disfonksiyonu alt grupları dağılımı

Tanı	n (sayı)	%
Primer konjenital hipotiroidi	22	59.4
Primer konjenital hipotiroidi + iyot eksikliği	2	5.4
Santral hipotiroidi	2	5.4
Subklinik hipotiroidi	3	8.2
Geçici hipertirotropinemi	4	10.8
İyot eksikliği	4	10.8
Toplam	37	100

Olguların ilk bakılan serum TSH düzeyleri ortalama 20.33 mU/l (0.01-368) olarak hesaplandı. Tiroid fonksiyonlarının ilk değerlendirilme yaşına göre serum TSH düzeyleri dağılımı Tablo 19’da verilmiştir

Tablo 20. TSH düzeylerinin yaş gruplarına dağılımı

Yaş grupları	TSH düzeyi				Toplam Sayı (%)
	0,1-5 mU/l Sayı (%)	6-10 mU/l Sayı (%)	11-20 mU/l Sayı (%)	20 mU/l↑ Sayı (%)	
0-1 ay	12 (25.5)	9 (19)	9 (19)	17 (36.2)	47 (100)
2-12 ay	17 (62.9)	7 (25.9)	3 (11.1)	0	27 (100)
13-36 ay	8 (61.5)	4 (30.7)	1 (7.7)	0	13 (100)
37 ay üzeri	3 (60)	2 (40)	0	0	5 (100)
Toplam	40 (43.5)	22 (23.9)	13 (14.1)	17 (18.5)	92 (100)

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 47 olgunun 35’inde (%74.4) TSH yüksekliği saptandı. Konjenital hipotiroidi tanısı konulan 12 olgunun ilk bakılan TSH düzeylerinin 20 mU/l üzerinde bulunduğu, altı olgunun serum TSH düzeylerinin 10-20 mU/l arasında bulunduğu belirlendi. TSH düzeyleri yüksek olan iki olguda aynı zamanda iyot eksikliği tespit edildiği belirlendi. TSH değeri 20 mU/l üzerinde olan iki olguda yalnızca iyot eksikliği bulundu. Yüksek TSH (20 mU/l üzeri) düzeyi olan olgulardan bir olgunun takibinde TSH düzeyi normal, bir olgunun tedavi almaksızın kontrol TSH düzeyinin 10-15 mU/l değerleri arasında olduğu, bir olgunun takip TSH düzeylerinin olmadığı belirlendi. Santral hipotiroidi tanısı alan iki olguda TSH düzeyleri 5 mU/l altında ve tiroksin değeri düşük idi.

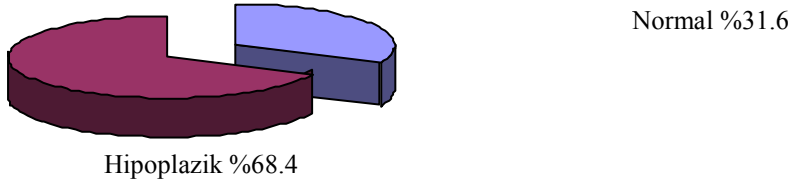
Tiroid stimüle edici hormon değeri yüksek, serbest T4 normal olan üç olguya TRH (tirotropin releasing hormon) uyarı testi yapıldığı, üç olguda da 30. dakika TSH düzeylerinin 35 mU/l üzerinde olduğundan teste cevabın pozitif olarak değerlendirildiği ve test yapılan üç olgunun da subklinik hipotiroidi tanısıyla tedavi ve izleme alındığı, subklinik hipotiroidi tanısı alan bir olguda TSH düzeyinin 20 mU/l üzerinde bulunduğu belirlendi.

Yenidoğan döneminde TSH (5-20 mU/l) yüksekliği tespit edilen 18 olgudan dördünde, TSH 20 mU/l üzerinde olan olgulardan birinde izlemdeki kontrol TSH düzeylerinin normal bulunduğu ve geçici hipertirotropinemi olarak değerlendirildiği belirlendi.

Tiroid ultrasonografi ve sintigrafisi

Tiroid disfonksiyonu tanısı alan olgulardan 19'una (%55.8) ultrasonografik değerlendirme, beş olguya tiroid sintigrafisi yapıldığı belirlendi.

Ultrasonografik değerlendirme ile 19 olgunun 13'ünde (%68.4) tiroid bezinin hipoplazik, altısında (%31.5) normal olarak değerlendirildiği, tiroid bezi hipoplazik olarak saptanan 13 olgudan 11'inin konjenital hipotiroidi, birinin ek olarak iyot eksikliği, birinin santral hipotiroidi, birinin subklinik hipotiroidi tanısı aldığı belirlendi. Ultrasonografik değerlendirme yapılan olguların değerlendirme sonuçları şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Ultrasonografi bulguları

Ultrasonografi ile tiroid bezi hipoplazik saptanan konjenital hipotiroidili üç olgu ile, subklinik hipotiroidi saptanan iki olgu olmak üzere beş olguya sintigrafisi yapıldığı, olguların hiçbirinde patolojik sintigrafisi bulgusu saptanmadığı belirlendi.

Tiroid disfonksiyonu izlemi

Primer konjenital hipotiroidi tanısı alan 22 olguya levotiroksin (L-T4, 10-15 µg/kg/gün), birlikte iyot eksikliği saptanan iki olguya ek olarak lugol solusyonu tedavisi verildiği, kontrol TSH düzeyleri ile tedavilerinin düzenlendiği belirlendi.

Subklinik hipotiroidi ve santral hipotiroidi saptanan beş olguya levotiroksin (L-T4), iyot eksikliği saptanan dört olguya lugol solusyonu (100-150µg/gün) tedavileri verildiği belirlendi.

Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilen 92 olgudan 48'inin takibinin olmadığı, takip değerlendirmeleri olmayan olgulardan altısının tiroid disfonksiyonu olarak değerlendirildiği, üç olguya konjenital hipotiroidi tanısıyla tedavi başlandığı belirlendi.

Hipotiroidi tanısı konulan üç olgudan ikisinin KKH, birinin enfeksiyon nedeniyle kaybedildiği belirlendi.

Otoimmün hastalıklar

Konjenital hipotiroidi tanısı alan bir olgunun sekiz yaşında Tip I Diyabetes mellitus tanısı aldığı ve kontrol tiroid fonksiyon testlerinde tiroid otoantikörlerinin yüksek saptandığı belirlendi. Çalışmanın yapıldığı sırada, dört yaş üzerinde olan 38 olgudan sekizinde serum antiigliadin ve endomisyum antikör düzeylerinin çalışıldığı, Tip I Diyabetes Mellitus tanısı ile takip edilen bir olguda endomisyum antikoru ve antiigliadin antikörlerinden immunglobulin A'nın pozitif saptandığı, üç olguda antiigliadin antikörlerinden immunglobulin G'nin pozitif tespit edildiği belirlendi.

NÖROLOJİK BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı sırada 121 olgunun 20'sinde (%16.5) psikometrik değerlendirme ile IQ düzeylerine bakıldığı, IQ seviyesinin dört olguda (%20) normal olarak değerlendirildiği, 11 olguda (%55) orta derecede, üç olguda (%15) ağır derecede mental retardasyon tespit edildiği belirlendi.

Yüzyirmibir olgudan beşine (%4.1) konvulziyon geçirdikleri için antiepileptik tedavi verildiği, bu olgulardan ikisinin bilgisayarlı beyin tomografisinde beyin ödemi, birinde kanama ve beyin ödemi tespit edildiği, konvulziyon geçiren olgulardan birinin Hemophilus Influenza menenjitisi tanısı aldığı, bir olguda ise Dandy-Walker varyantı anatomik bozukluk tespit edildiği, konvulziyon geçiren olguların hepsinin elektroensefalografi değerlendirmesinde epileptik odak görüldüğü belirlendi. Koreatetoik serebral palsi tanısı alan ve ağır derecede mental retardasyonu olan bir

olgunun beyin magnetik rezonans görüntülemesinde, kernikterus sekeli ile uyumlu patolojik bulgular rapor edildiği belirlendi.

Olgulardan 20'sinin (%16.5) nöroloji departmanının takibinde olduğu, beş yaş üzerinde olan 18 olgunun özel eğitim almakta olduğu belirlendi.

Olgulardan 17'sine (%14) takibi sırasında göz muayenesi yapıldığı, 10 olguda normal muayene bulguları tespit edildiği, yedi olgudan (%5.7) sırasıyla iki olguda katarakt, diğerlerinde koroidal atrofi, blefarit, brushfield lekesi, glokom ve nistagmus tespit edildiği belirlendi. Olgulardan birinin travmatik katarakt, birinin konjenital katarakt, birinin konjenital glokom tanısıyla opere edildiği belirlendi.

Olguların 17'sine (%14) işitme testi yapıldığı, 10 (%8.2) olguda bilateral normal işitme, altı olguda (%4.9) total işitme kaybı, bir olguda (%0.8) tek taraflı işitme kaybı rapor edildiği belirlendi.

EK ANOMALİLER

Olgulardan 10'unun (%8.2) KKH dışı nedenlerle opere edildiği, iki olgunun anal atrezi, bir olgunun konjenital megakolon ve brit ileus, bir olgunun bilateral inguinal herni, bir olgunun femur başı aseptik nekrozu, bir olgunun hemoroid, iki olgunun katarakt ve bir olgunun konjenital glokom nedeniyle opere edildiği, duodenal atrezisi olan bir olgunun opere edilemeden dört günlükken kaybedildiği belirlendi. Kardiyak patoloji dışındaki nedenlerle cerrahi uygulama yaş ortalaması 15 ay olup, kardiyak anomali dışı cerrahi patolojiler ve KKH birlikteliği Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 21. Olgularda saptanan kalp dışı cerrahi patolojiler ve KKH birlikteliği

Sayı	Cins	Cerrahi patoloji	Cerrahi yaşı	Konjenital kalp hastalığı
1	E	Bilateral inguinal herni	8 ay	ASD + VSD
2	E	femur başı aseptik nekrozu	3 yaş	AVSD
3	E	Anal atrezi	3 gün	yok
4	K	Anal atrezi	5 gün	ASD
5	K	Hemoroid	3 yaş	yok
6	K	Travmatik katarakt	4 yaş	VSD
7	E	Duodenal atrezi	-	VSD + PDA
8	E	Konjenital katarakt	3 ay	ASD
9	E	Konjenital megakolon,postop brit ileus	5,5 yaş	PDA
10	K	Konjenital glokom,megalokornea	1,5 ay	ASD

ENFEKSİYON SIKLIĞI VE HASTANEYE YATIŞ TANILARI

Olgulardan 85'inin (%70.2) diğer hastanelere yatışları dikkate alınmaksızın en az bir kez yatırılarak takip edildiği, hastaneye yatırılarak takip edilen 85 olgudan 40'nın (%47.1) erkek, 45'inin (%52.9) kız olduğu belirlendi. Hastaneye yatırılarak takip edilen 85 olgunun 76'sında (%89.4) KKH tespit edildi. Olguların hastanede yatırılarak takip edilmesi ile KKH bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($\chi^2 = 22.9$, $p < 0.001$). Hastanede yatırılarak izlenen olgularda KKH sıklığı Tablo 21'de görülmektedir.

Tablo 22. Hastanede yatırılarak takip edilen olguların KKH ile ilişkisi

Konjenital kalp hastalığı	Hastaneye yatış		Toplam Sayı (%)
	Var Sayı (%)	Yok Sayı (%)	
Var	76 (81.7)	17 (18.3)	93 (100)
Yok	9 (32.1)	19 (67.9)	28 (100)
Toplam	85 (70.2)	36 (29.8)	121 (100)

Tanısal amaçlı kardiyak kateterizasyon nedeniyle yatışları hariç, 50 olgunun (%58.8) bir kez, 17 olgunun (%20) iki kez, 10 olgunun (%11.7) üç kez, dört olgunun (%4.7) dört kez, bir olgunun (%1.1) altı kez, üç olgunun (%3.5) yedi kez hastaneye yatırılarak takibe alındığı belirlendi. Olguların hastaneye ilk yatış yaşları ortalama 0.7 (0.1-100 ay) ay, olguların toplam hastanede kalış süreleri ortalama 14 (1 -126) gün olarak bulundu.

Hastanede yatırılarak takip edilen 85 olgudan 48'inin (%56.4) ilk yatışının yenidoğan döneminde olduğu, yenidoğan döneminde hastaneye yatırılarak takip edilen olgulardan 27'sinin izlemde hastanede yatmadığı, iki olgunun (%4.1) yenidoğan servisinde takibi sırasında kaybedildiği belirlendi.

Yenidoğan servisine yatan 48 olgunun 57 tanı aldığı, 30'unun (%62.5) indirekt hiperbillirubinemi, 11'inin (%22.9) sepsis ve akciğer enfeksiyonu tanıları ile yatırıldığı belirlendi. Geç neonatal sepsis tanısı ile takip edilen bir olguda izlemde tromboemboli geliştiği, antikoagülan tedavi verildiği belirlendi. Yenidoğan servisine yatan olguların hastaneye yatış tanıları Tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 23. Down sendrom'lu olguların 0-1 ay hastaneye yatış tanıları

Yatış tanısı	Sayı	%
İndirekt hiperbilirubinemi	30	52.6
Enfeksiyon	11	19.2
Prematürite	5	8.8
Neonatal asfiksi	4	7.0
Direkt hiperbillirubinemi	2	3.5
Respiratuar distres sendromu	2	3.5
Mekonyum aspirasyonu	1	1.7
İntrauterin büyüme geriliği	1	1.7
Perikardiyal efüzyon	1	1.7
Toplam	57	100

Olguların yenidoğan dönemi sonrasında cerrahi girişim ve kardiyak tetkik nedeni ile yatışlar dışında sıklık sırasına göre akciğer enfeksiyonu, kalp yetmezliği, sepsis, akut gastroenterit ve dehidratasyon tanıları ile yatırıldığı, 58 olgunun (%68.2) toplam 71 kez akciğer enfeksiyonu tanısı ile yatırıldığı, akciğer enfeksiyonu tanısı

alan olgulardan 27'sinin (%38) birlikte kalp yetmezliği, yedisinin (%9.8) sepsis tanısı aldığı belirlendi. Akciğer enfeksiyonu tanısıyla takip edilen 58 olgudan 16'sının (%27.5) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısı aldığı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısı alan olgulardan 14'ünde birlikte KKH olduğu, en sık görülen KKH'nın sekiz olguda (%57) AVSD olduğu belirlendi. Olguların tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısıyla takip edilmesi ile AVSD bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). Kardiyak anomali nedeniyle cerrahi girişim yapılanlardan, ilk cerrahi girişimde bulunulma yaşı altı ay üzerinde olan 19 olgudan 10'unda tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olduğu belirlendi.

İki olguda izlemde plevral efüzyon tespit edildiği, tüm yatış süreleri içerisinde, hastanede kalış süresinin 1/3'ünü (%32.7) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısı ile takip edilen olguların oluşturduğu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısı alan olgulardan beşinin (%31.2) izlemde kaybedildiği, kaybedilen olgulardan birinin hepatik yetmezlik ve hepatik koma sonucu kaybedildiği belirlendi. Tekrarlayan ve/veya düzelmeyen akciğer enfeksiyonu tanısı ile takip edilirken kaybedilen olgular ve eşlik eden kardiyak patolojiler Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 24. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısıyla takip edilen olguların ölüm nedeni ve hastanede kalış süreleri

Sayı	Cins	Hastanede yatış süresi	KKH	Ex nedeni
1	K	40 gün	ASD+VSD+PDA	Postop akciğer enfeksiyonu
2	E	25 gün	VSD	Postop akciğer enfeksiyonu
3	K	121 gün	AVSD	Postop ventriküler fibrilasyon-aritmi
4	K	35 gün	AVSD+perikardiyal efüzyon	Akciğer enfeksiyonu+sepsis
5	K	125 gün	AVSD+PDA	Hepatik koma+kalp yetmezliği

Akciğer enfeksiyonu dışında, diğer enfeksiyon kaynaklı yatış nedenleri 12 olguda (%14.1) akut gastroenterit, beş olguda (%5.8) sepsis, iki olguda (%2.3) menenjit ve sepsis, yedi olguda (%8.2) idrar yolu enfeksiyonu, bir olguda (%1.1) Pseudomonas aeruginosa'ya bağlı otitis media olarak belirlendi. İdrar yolu

enfeksiyonu olan olgulardan birinin tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı aldığı, pediatri nefroloji departmanınca supresyon dozunda antibiyoterapi ile takibe alındığı, renal ultrasonografisinin normal bulunduğu belirlendi.

Olgulardan beşinde yatış sırasında perikardiyal efüzyon bulunduğu, yedi olguya demir eksikliği anemisi, iki olguya nutrisyonel rikets, iki olguya malnutrisyon tanısı konularak tedavi verildiği, fallot tetralojisi tanısı alan olgunun bir kez siyanotik spell tablosunda yatırıldığı belirlendi.

Üç olgunun lösemi tanısı aldığı, 12 yaşında akut lenfoblastik lösemi tanısı alan bir olgunun onkoloji departmanının takibinde olduğu belirlendi. Lösemi tanısı alan diğer iki olgunun dosya verilerine ulaşamadığı için çalışmaya alınmadı.

TARTIŞMA

Çalışmaya son 12 yılda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servis ve polikliniklerinde Down Sendromu tanısı ile takip edilen, hastane kayıtlarına ve dosyalarına ulaşılabilen 121 olgu alınmış, dosya verilerine ulaşılamayan olgular alınmamıştır.

Hiçbir olguya, çalışma için kontrole çağırılma dahil, hiçbir özel işlem yapılmamış, hastane kayıtları incelenerek Down Sendrom'lu çocukların kardiyolojik, endokrinolojik, nörolojik, gastrointestinal sistem, göz, KBB, akciğer enfeksiyonu, yenidoğan dönemi sorunları ile takip ve tedavi sonuçları irdelenmek istenmiştir.

Olguların 68'i kız (% 56.2), 53'ü erkek (%43.8), kız/erkek oranı 1.28/1 idi. Bu çalışmada belirlenen kız cinsiyet fazlalığı Abbag'ın (25) çalışması ile uyumlu olsa da, Kılıç ve arkadaşları (28), Kava ve arkadaşları (59), Karlsson ve arkadaşları (48), Ribeiro ve arkadaşları (71) erkek cinsiyet oranını daha yüksek bulmuşlardır.

Çalışmaya alınan 121 olgudan 10'unun sitogenetik çalışmasının olmadığı, sitogenetik çalışması olmayan (veya sitogenetik çalışmasına ulaşamayan) olgulardan; beşinin pediatrik kardiyoloji ünitesine, ekokardiyografik inceleme amaçlı yönlendirilmiş olgular olduğu ve bu olgulara sadece kardiyolojik değerlendirme yapıldığı, iki olgunun yaşam süresinin genetik çalışmaya izin vermediği, üç olgunun ise genetik ünitesine yönlendirildikleri halde gitmedikleri belirlendi.

Genetik çalışmasına ulaşamayan 10 olgunun klinik bulguları Down Sendromu tanısı için yeterli olarak değerlendirilip, çalışmadan çıkarılmaları prognoz ve özellikle kardiyak bulgular açısından önemli görüldüğünden, olgular çalışmadan çıkarılmadı.

Çalışmada sitogenetik çalışması yapılmış olan 111 olgunun %95'inde regüler trizomi, % 5'inde translokasyon tipi trizomi saptandı. Kava ve arkadaşları (59) regüler trizomi oranını %95, translokasyon tipi trizomi oranını %3.2, mozaisizm oranını %1.8, Kılıç ve arkadaşları (28) regüler trizomi oranını %98, translokasyon tipi trizomi oranını %1.9 olarak saptamışlardır. Çalışmada elde edilen sitogenetik çalışma sonuçları literatür bilgileri ile uyumlu idi (1-3).

İleri anne yaşı ile Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma riski artmakta ise de, bu çalışmada olgulardan %74'ünün anne yaşının 35 yaşın altında olduğu belirlendi. Freeman ve arkadaşları (24) da anne yaşını olguların % 70.3'ünde 35 yaşın altında bulduklarını rapor etmişlerdir.

Kava ve arkadaşları (59) olgularının %63'ünün anne yaşını 20-30 yaş arası, Figueroa ve arkadaşları (27) olgularının %34'ünün anne yaşını 16-25 yaş arası olarak rapor etmişlerdir.

Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma riskinin 35 yaş üzeri annelerin sorunu olduğu kabul edilerek 35 yaş üzeri gebeliklerin takip edilmesi, diğer taraftan 35 yaşından önce çocuk sahibi olma oranının yüksek olması, çalışmalarda genç anne oranının yüksek bulunması ile sonuçlanmaktadır diye düşünüldü.

Bu çalışma ve diğer çalışmalarda, genç anne oranının yüksek bulunması Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma sorununun sadece 35 yaş üzeri annelerin değil, 35 yaş altı annelerin de sorunu olduğunu ortaya koymuştur.

Down Sendrom'lu olgularda minör fenotipik bulgular dışında konjenital malformasyonlar arasında en sık KKH görülmekte ve KKH sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (1-3,5,25,27). Ekokardiyografik incelemenin rutin uygulandığı çalışmalarda KKH sıklığı daha yüksek olarak saptanmaktadır (24,25,28). Abbag (25) KKH sıklığını %61.3, Kılıç ve arkadaşları (28) %58.8, Figueroa ve arkadaşları (27) %58, Freeman ve arkadaşları (24) %44 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada KKH sıklığı diğer çalışmalara göre daha yüksek (%76.9) bulunmuştur. Konjenital kalp hastalığı sıklığının yüksek bulunması, kardiyak sorun düşünülmeyen olguların üçüncü kademe sağlık hizmeti veren kliniğimize ve özellikle Pediatrik Kardiyoloji ünitesine refere edilmemeleri ile ilgili olabilir.

Down Sendromu tanısı konulan, çalışmaya alınan tüm olgulara, KKH yönünden, Pediatri Kardiyoloji Ünitesi'nde telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile kardiyolojik değerlendirme yapıldığı ve ilk ekokardiyografi değerlendirme yaşının ortalama 10 ay (0.06-96) olduğu belirlendi. Kardiyolojik

değerlendirmenin ortalama 10 aylık iken yapılmış olması bir gecikme olarak düşünülse de olguların %43.8'inin yaşamının ilk bir ayında, %34.7'sinin 1-6 ay arasında, %21.5'inin 6 aydan sonra ekokardiyografi ile değerlendirilmiş olması dikkat çekiciydi.

Figuroa ve arkadaşları (27) konjenital kalp hastalıkları için ortalama tanı yaşını 12 (0-13) ay, Abbag ve arkadaşları (25) 7±13 ay olarak bildirmişler, bu çalışmada konjenital kalp hastalıkları için ortalama tanı yaşının literatürle benzer olduğu görülmüştür.

Anne gebelik yaşı 35 yaşından küçük 89 olgunun 69'unda (%75.5), anne gebelik yaşı 35 ve üzerinde olan 32 olgunun 24'ünde (%75) KKH saptandı. Konjenital kalp hastalığı sıklığı ile anne yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde Freeman ve arkadaşları (24) da anne yaşı ile KKH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Olguların yarısından fazlasının (%51.2) son üç yılda takibe alınan olgular olduğu, ikisinin prenatal, 59'unun (%48.7) yenidoğan döneminde, 45'inin (%37.2) 1-12 ay, 15'inin (%12.4) bir yaşından sonra tanı aldığı, ortalama tanı yaşının 9 ay olduğu belirlendi. Olguların ortalama tanı yaşının Kılıç, Kava ve Luciano'nun çalışmalarından daha düşük olduğu dikkat çekmiştir. Olguların ilk tanı yaş ortalamasının düşük olması, çalışma retrospektif olduğu için son yıllarda başvuran hastaların yenidoğan kayıtlarına daha kolay ulaşılması ile izah edilmiştir.

Stos ve arkadaşları (30) KKH olan olguların %50'sinde, Freeman ve arkadaşları (24) %45'inde, Abbag (25) %22.8'inde, Figuroa ve arkadaşları (27) %8.7'sinde AVSD saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada olguların %25.2'sinde AVSD saptanmış olup, AVSD oranı Stos ve Freeman'nın çalışmaları ile benzerdir.

Freeman ve arkadaşları (24) %35, Abbag (25) %33, Stos ve arkadaşları (30) %27.3, Figuroa ve arkadaşları (27) %22 oranında izole VSD saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada VSD oranı literatürdeki çalışmalardan daha düşük olup, %16.8 olarak belirlendi.

Patent ductus arteriosus oranını Abbag (25) %14, Freeman ve arkadaşları (24) %7, Stos ve arkadaşları (30) %1.3 olarak rapor etmişler, bu çalışmada PDA oranı literatürde ki çalışmalardan daha yüksek (%21.4) olarak belirlenmiştir.

Atriyal septal defekt oranını Figuroa ve arkadaşları (27) %24, Abbag (25) %21, Stos ve arkadaşları (30) %11, Freeman ve arkadaşları (24) %8 olarak tespit ettiklerini bildirmişler. Bu çalışmada izole ASD oranı %16 olarak belirlenmiştir.

Fallot tetralojisi oranını Stos ve arkadaşları (30) %8.2, Abbag (25) %5.3, Freeman ve arkadaşları (24) %4 olarak bildirmişler, bu çalışmada fallot tetralojisi oranı %0.8 olarak bulunmuş ve bulunan oranın literatürde bildirilen oranlardan daha düşük olduğu dikkat çekmiştir.

Figuro ve arkadaşları (27) olguların %50'sinde pulmoner hipertansiyon tanımlamış, AVSD olan olguların %89'unda erken yaşta PHT geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada kardiyak kateterizasyon yapılan 37 olgudan 28'inde (%76) PHT saptanmış olup, PHT daha çok AVSD ve VSD ile birlikte belirlenmiştir. Henüz kardiyak kateterizasyon yapılmamış olan olgulara yaşları büyüdükçe kardiyak kateterizasyon gerekeceği dikkate alınırsa olgularda PHT oranının daha yüksek olacağı açıktır.

Down Sendrom'lu çocuklarda, hipotiroidi, çölyak hastalığı ile birlikte ve postoperatif dönemde perikardiyal efüzyonun gelişebileceği gibi izole perikardiyal efüzyonun da görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ayaktan tetkik edilirken veya ilk yatış ekokardiyografik incelemesinde dört, takipleri sırasında dört ve postoperatif dönemde iki olmak üzere toplam 10 olguda perikardiyal efüzyon saptandığı belirlendi. İlk değerlendirmede ciddi perikardiyal efüzyon saptanan üç olguya perikardiyosentez yapıldığı, perikardiyosentez yapılan olgulardan birinin pürülan perikardit, birinin tüberküloz perikardit tanısı aldığı belirlendi. Perikardiyal efüzyon tanısı alan olgulardan hiçbirinin çölyak hastalığı tanısı olmadığı, izole perikardiyal efüzyon saptanan iki olgunun yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi tanısı aldığı, perikardiyal efüzyonun L-T4 tedavisi ile düzeldiği belirlendi. Bu bulgu Werder ve arkadaşlarının (33) rapor ettiği üç akkiz Down Sendromlu hipotiroidili olgu ile benzerdir.

Perikardiyal efüzyonun enflamasyon sonucu oluştuğu düşünülerek bu çalışmada hastalara, antiinflamatuvar tedavi (ibuprofen) de verildiği belirlendi. Concolino ve arkadaşları (32) KKH olmaksızın izole ve asemptomatik perikardiyal efüzyon görülme oranını %28 olarak saptadıklarını rapor etmişlerdir.

Çalışmada KKH saptanan 93 olgunun %25'ine cerrahi girişim uygulandığı belirlendi. Abbag (25) olgularının %55'ine cerrahi operasyon uygulandığını rapor etmiştir. Cerrahi girişim uygulama oranının düşük bulunmasının olguların ortalama yaşının düşük olması ile ilgili olabileceği, yaş ortalaması büyüdükçe cerrahi uygulama oranının da artabileceği düşünüldü.

Cerrahi girişim uygulanan olguların 10'una (%41.6) cerrahi girişimin hasta yaşı 6-12 ay arasında iken uygulandığı, ilk cerrahi girişim yaşının ortalama 12.7 ± 7.5 ay olduğu, cerrahi uygulanan 11 olguya pulmoner binding operasyonu, 13 olguya total düzeltme, bir olguya Blalock Taussig şant operasyonu uygulandığı belirlendi. Pulmoner binding operasyonu uygulanması oranının yüksek olması Ohashi ve arkadaşlarının (10) erken pulmoner binding uygulandığında pulmoner vasküler hastalık riskinin önlenebileceği görüşü ile paralel görülse de, çalışmada pulmoner binding sonrası pulmoner vasküler hastalık gelişip gelişmediği incelenmemiştir.

Malec ve arkadaşları (39) 50'si AVSD, 24'ü VSD, 11'i ASD, sekizi fallot tetralojisi, üçü PDA, dördü fallot tetralojisi+AVSD tanıları almış, yaşları 1.5-180 ay arasında değişen, 100 Down Sendrom'lu olgunun %92'sine total düzeltme uygulandığını ve reoperasyon yapılmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda total düzeltme yapılma oranı %20.8 olup, total düzeltme oranının düşük olması çalışmanın materyal ve metodu ile ilgili olabilir şeklinde izah edildi.

Malec ve arkadaşları (39) postoperatif değerlendirmede olguların %23'ünde mitral kapak yetmezliği, %10'unda perikardiyal efüzyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da, postoperatif mitral kapak yetmezliği oranı %37, perikardiyal efüzyon oranı %25 olarak belirlendi. Çalışmada sadece dört olgunun postoperatif ekokardiyografi bulgularının normal olarak saptanması dikkat çekici olarak değerlendirildi.

Malec ve arkadaşları (39) postoperatif mortalite oranını %6 olarak rapor etmişler, olguların %38'inde pulmoner enfeksiyon saptadıklarını bildirmişler, mortalitenin %8'inden enfeksiyonun sorumlu tutulduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada postoperatif dönemde mortalite oranı %16.6 olarak saptanmış, olguların kaybedilme nedenlerinin iki olguda pulmoner enfeksiyon, bir olguda atriyoventriküler blok, bir olguda septik şok olduğu belirlenmiştir. Postoperatif mortalite oranının Malec ve arkadaşlarının çalışmalarından daha yüksek olması vaka sayısının az olması ile ilgili olabilir diye düşünüldü.

Down Sendrom'lu olgularda GİS anomalisi sıklığı Kava (59), Abbag (25) ve Kılıç'ın (28) çalışmalarında %1.3, %22.4, %39.2 olarak bildirilmiş, sık görülen anomaliler gastrointestinal atreziler, duodenal atrezi ve herniler olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada GİS anomali sıklığı %9.9 ve en sık görülen anomali umbilikal herni olarak belirlendi. Kılıç ve arkadaşları (28) da olgularının %85'inde herniler saptadıklarını bildirmişlerdir.

Down Sendrom'lu olgularda normal populasyona göre 100 kat daha fazla primer hipotiroidi saptandığı ve primer hipotiroidi dışındaki tiroid disfonksiyonlarının da daha sık saptandığı bilinmektedir (42,74).

Tiroid disfonksiyonu oranını Karlsson ve arkadaşları (48) %35.2, Tüysüz ve arkadaşları (50) %28.1, Gibson ve arkadaşları (8) %19.8, Kılıç ve arkadaşları (28) %13.7 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada tiroid fonksiyonları değerlendirilen 92 olguda %40 oranında (n=37) tiroid disfonksiyonu saptandığı belirlendi. Tiroid disfonksiyonu saptanma oranının literatürden daha yüksek bulunması, olguların yarısında tiroid fonksiyonlarına (%51) yenidoğan döneminde bakılması ve yenidoğan döneminde TSH yüksekliğine daha sık rastlanması ile ilgili olduğu düşünüldü.

Çalışmada tiroid disfonksiyonu saptanmasıyla anne yaşı ve olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Karlsson ve arkadaşları (48) da cinsiyet ile hipotiroidi saptanması arasında anlamlı bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir.

Tiroid fonksiyonları açısından değerlendirilen 92 olgunun, ilk tiroid fonksiyonları değerlendirme yaşlarının %51'inde yaşamın ilk ayı, %29.3'ünde 2-12 ay, %19.6'sının bir yaş üzerinde olduğu belirlendi. Tüysüz ve arkadaşları (50) 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 yaş oranlarının benzer olduğu dikkati çekmiştir.

Cutler ve arkadaşları (47) olgularının %6'sında, Tüysüz ve arkadaşları (50) %1.8'inde konjenital hipotiroidi saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada tiroid fonksiyonları değerlendirilen olguların %28.2'sinde konjenital hipotiroidi saptanmış olup, çalışmada saptanan hipotiroidi oranı literatüre göre belirgin olarak yüksektir. Olguların %51'inin tiroid fonksiyon testlerine ilk kez yenidoğan döneminde bakılmış olması, problemlili olan yenidoğanların refere edilmeleri ve bölgede iyot eksikliğinin sık görülüyor olmasının konjenital hipotiroidi insidansının yüksek saptanmasına neden olduğu düşünüldü.

Tüysüz ve arkadaşları (50) tiroid disfonksiyonu saptadıkları olgularının %25.3'ünde subklinik hipotiroidi rapor etmişler, bu çalışmada da olguların %8.2'sinde subklinik hipotiroidi saptandığı belirlenmiştir.

Tüysüz ve arkadaşları (50) tiroid fonksiyon testleri anormal saptanan olgulardan %3.1'inde çok yükselmiş TSH düzeyi, %4.7'sinde orta derecede yükselmiş TSH düzeyi, %20.3'ünde hafif yükselmiş TSH düzeyleri tespit ettiklerini rapor

etmişlerdir. Bu çalışmada olguların %23.9'unda hafif yüksek TSH düzeyi, %14.1'inde orta derecede yükselmiş TSH düzeyi, %18.5'inde çok yüksek TSH düzeyi tespit edildiği belirlendi.

Tüysüz ve arkadaşları (50) 90 olgunun ikisinde (%2) geçici hipertirotropinemi saptadıklarını rapor etmişler, bu çalışmada da %5.4 oranında geçici hipertirotropinemi tespit edildiği belirlenmiştir.

Literatürde Down sendromlu çocuklarda tiroid otoantikör testlerine bakılması öneriliyor olmasına rağmen, sadece Tip I diyabet tanısıyla takip edilen bir olguda tiroid otoantikörlerinde yükseklik saptandığı, diğer olgularda tiroid otoantikörlerinin çalışılmadığı belirlendi.

Yenidoğan döneminden sonra TSH yüksekliği devam eden olgulara TRH testi yapılarak pik TSH değerinin 35 mU/l üzerinde olduğu durumlarda tedavi başlanması önerilmektedir (42,75). TSH yüksekliği devam eden üç olguya TRH testi yapıldığı ve TSH cevabı yüksek saptanan her üç olguya L-T4 tedavisi verildiği belirlenmiştir.

Konjenital hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi tanısı alan 27 olguya L-T4, iyot eksikliği saptanan altı olguya lugol tedavisi başlandığı belirlenmiştir.

Her Down Sendrom'lu çocuğun en dikkat çekici özelliği zeka geriliği olup, olguların %16'sının (n=20) IQ düzeylerine bakıldığı, %55'inde (n=11) orta derecede mental retardasyon saptandığı, olguların %84'ünün IQ düzeylerine bakılmamış olduğu dikkat çekmiştir. Olgulardan 20'sinin (%16.5) nöroloji departmanının düzenli takibinde olduğu, beş yaş üzerinde olan 18 olgunun özel eğitim aldığı belirlendi.

Down Sendrom'lu olgularda normal bireylere oranla daha sık olmak üzere epileptik nöbetler görüldüğü rapor edilmiştir. Romano ve arkadaşları (73), Goldberg ve arkadaşları (56), Statsform ve arkadaşları (55) olgularında %13,2, %8, %6.3 oranlarında konvulziyon gözlediklerini rapor etmişler, bu çalışmada da konvulziyon oranı % 4.1 olarak belirlenmiştir. Epilepsi tanısıyla takip edilen dört olgu ile toplam 20 olgunun nöroloji departmanının düzenli takibinde olduğu, diğer olguların nöroloji departmanının düzenli takibinde olmadığı dikkat çekti.

Çalışmada olgulardan %14'üne (n=17) göz muayenesi yapıldığı, 10 olguda normal muayene bulguları, iki olguda katarakt, birer olguda olmak üzere koroidal atrofi, blefarit, brushfield lekesi, glokom ve nistagmus tespit edildiği belirlendi. Olguların göz takiplerinin yeterli olmadığı dikkat çekti.

Down Sendrom'lu olgularda tekrarlayan otitler işitme kaybına neden olmaktadır. Çalışmada olguların 17'sine (%14) işitme testi yapıldığı, altı olguda (%35.2) total

işitme kaybı, bir olguda (%5.8) tek taraflı işitme kaybı rapor edildiği belirlendi. Olguların otit ve işitme fonksiyonu açısından takiplerinin yetersiz olduğu dikkat çekti. İşitme testi yapılan olgularda %41 (n=7) oranında işitme kaybı belirlenmesi, tüm Down Sendrom'lu olgularda işitme testi yapılmasının yararlı olacağını düşündürdü.

Çalışmada Down Sendrom'lu olguların %70.2'sinin hastaneye yatırılarak takip edildiği, hastaneye ilk yatış yaşlarının ortalama 0.7 ay (0.1-100), toplam hastanede kalış sürelerinin ortalama 14 gün (1-126) olduğu belirlendi. Garrison ve arkadaşları (70) yatarak tedavi gören olgularının ortalama yaşının 1.9 yıl, ortalama yatış süresinin 32 gün olduğunu, hastanede yatan olguların %12'sinin malignensi tanısı aldığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada hastanede ortalama takip edilme süresi Garrison ve arkadaşlarının (70) çalışmasından daha kısadır. Çalışmada malignensi tanısı alan üç olgudan ikisinin kayıtlarına ulaşılammış olup, malignensi takibi için hastaneye yatışlar ve başka hastanelerde yatışlar çalışmada dikkate alınmamıştır. Diğer taraftan ortalama takip süresi yükseldikçe hastanede kalış sürelerinin de uzayacağı düşünülmüştür.

Hastanede yatan olguların %89.4'ünde KKH tespit edildiği, hastanede yatırılarak takip edilme ile KKH bulunması arasında anlamlı ilişki olduğu dikkati çekti. Garrison ve arkadaşlarının (70) çalışmasında da yatırılarak takip edilen hastalarda %68 oranında KKH saptandığı rapor edilmiştir.

Yatırılarak takip edilen 85 olgudan 48'inin (%56.4) ilk yatışlarının yenidoğan döneminde olduğu, yenidoğan döneminde yatan iki olgunun (%4.1) kaybedildiği, yenidoğan döneminde yatırılarak takip edilen olgulardan 27'sinin bir daha yatırılmadığı, yenidoğan döneminde yatırılan olgulardan %62.5'inin indirekt hiperbilirubinemi, %22.9'unun sepsis ve akciğer enfeksiyonu tanıları aldığı belirlendi. Literatürde Down Sendrom'lu olguların yenidoğan dönemi hastaneye yatışları ile ilgili ayrıntılı bilgilere rastlanmadı.

Çalışmada olguların özellikle tiroid fonksiyonları açısından yenidoğan dönemi verilerinin daha belirgin olduğu dikkat çekti. Yenidoğan dönemi kardiyolojik ve endokrinolojik verilerin yeterli olması; yenidoğan kayıt sisteminin iyi olması, yenidoğan döneminde yatan olguların takiplerine gelmelerinin sağlanması ve hastane kayıtlarına ulaşım kolaylığı ile ilgili olduğu düşünüldü.

Yenidoğan dönemi sonrasında olguların yatış tanılarının akciğer enfeksiyonu, kalp yetmezliği, sepsis, akut gastroenterit ve dehidratasyon şeklinde olduğu, 58 olgunun (%68) toplam 71 kez akciğer enfeksiyonu tanısı ile yatırıldığı, akciğer

enfeksiyonu tanısı alan olgulardan 27'sinin (%38) birlikte kalp yetersizliği, yedisinin (%9.8) sepsis, akciğer enfeksiyonu tanısıyla takip edilen 58 olgudan 16'sının (%27.5) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısı aldığı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu görülme sıklığının Kılıç ve arkadaşlarının (28) saptadığı %27.5 oranı ile aynı, Ribeiro'nun (71) rapor ettiği %58 oranından düşük olduğu belirlendi.

Kılıç ve arkadaşları ile Ribeiro ve arkadaşları (71) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısı alan olgularının %81 ve %62'sinde KKH saptadıklarını, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ile KKH saptanması arasında paralellik bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada da tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ile KKH saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$).

Çalışmada mortalite oranı %12.3 olarak belirlendi. Mortalite oranını Kılıç ve arkadaşları (28) %21.5, Garrison ve arkadaşları (70) %17, Figueroa ve arkadaşları (12) %15 olarak rapor etmişlerdir. Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında ve bu çalışmada kaybedilen tüm olgularda KKH belirlenmiş olup, bu çalışmada KKH tanısı almış olsa da olguların %54'ünde mortalite nedeni enfeksiyon olarak belirlendi. Yang ve arkadaşları (72) ölüm nedenlerini KKH ve akciğer enfeksiyonu, Figueroa ve arkadaşları (27) sepsis ve kardiyojenik şok olarak bildirmişlerdir.

Kaybedilen olguların ortalama yaşam süresi 12 ay (0.1-36) olarak belirlendi ve kaybedilen olgularda KKH'na ek olarak PHT da olduğu dikkat çekti. Literatürde de PHT'nun prognozu kötü etkilediği bildirilmektedir (9). Bu bulgular KKH olan olgularda PHT gelişmeden önce düzeltme operasyonu yapılmasının ve enfeksiyonların etkin kontrolünün mortalitenin azaltılmasında etkili olacağını düşündürülebilir.

Sonuç olarak Down Sendrom'lu çocukların, çok iyi takip edildiğinin söylenemeyeceği, hastane kayıtlarının elde edilmesinin bile zor olduğu sonucuna ulaşıldı. Down Sendrom'lu çocuk sahibi olunması, "prenatal tanı yöntemleri" ile önlenemeyecek ise "Pediatrik Genetik Üniteleri" kurularak, Down sendromlu çocuklara daha iyi hizmet verilmesi de düşünülebilir.

SONUÇLAR

- Çalışmaya 1994-2006 yılları arasında takip ve tedavi edilen 68'i kız (%56.2), 53'ü erkek (%43.8) 121 Down Sendrom'lu olgu alındı.
- Olgulardan %26.4'ünün anne gebelik yaşının 35 yaş ve üzerinde, %73.6'sının ise 35'ten küçük olduğu belirlendi. Genç anne oranının yüksek bulunması, Down Sendrom'lu çocuk sahibi olma sorununun sadece 35 yaş üzeri annelerin değil, 35 yaş altı annelerin de sorunu olduğunu düşündürdü.
- Olguların 63'ünün (%51.2) 2004-2005, 58'inin (%47.9) -2003 yılları arasında takibe alındığı, sadece iki olgunun prenatal tanısının olduğu, tüm gebelere prenatal tanı metodları uygulanıyor gibi görülse de gerçekte bunun böyle olmadığı ortaya konuldu.
- Olguların tamamının kardiyolojik olarak değerlendirildiği, KKH görülme sıklığının literatürden daha yüksek (%76.9) olarak bulunduğu, en sık saptanan KKH'nın AVSD olduğu, AVSD tanısı ile kardiyak cerrahi uygulanan hastalardan sadece dördünün postoperatif kardiyak bulgularının normal olduğu belirlendi.
- Mortalite oranı %12.3 olarak saptandı. Kaybedilen olguların hepsinde KKH olduğu, KKH olması ile mortalite arasında korelasyon olduğu belirlendi.
- Konjenital kalp hastalıkları ile birlikte tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının morbiditeyi olumsuz etkilediği, olguların daha uzun süreler hastanede kalmalarına neden olduğu dikkati çekti.

- Konjenital hipotiroidi sıklığının da literatürden yüksek (%28.2) bulunduğu, hipotiroidi tanısı alan olguların takiplerinin ve tiroid otoantikörlerine yönelik taramaların yeterli düzeylerde yapılamadığı dikkat çekti.
- Olguların göz ve KBB sorunları açısından takiplerinin yeterli yapılmadığı belirlendi.
- Down Sendrom'lu çocuklarda zeka geriliği önemli bir problem olmasına rağmen, özel eğitim alan çocuklar dışında IQ değerlendirmesinin ihmal edildiği belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Apak MY. Genetik Bozukluklar. İn: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), Pediatri. 3th edition. Nobel 2003, ss: 152-155
2. 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
3. Tolmie JL. Down Syndrome and Other Autosomal Trisomies. İn: Connor JM, Pyertz RE, Rimoin DL (eds). Principles and Practice of Medical Genetics, Third Edition.Churchill Livingstone,London.1996, pp:925-945
4. Rasmussen SA, Wong LY, Correa A, Gambrell D, Friedman JM. Survival in infants with Down Syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979-1998. J Pediatr. 2006;148:806-812
5. Lin AE. Congenital heart defects in chromosome abnormality syndromes. In: Allen HD, Moss AJ, Adams FH(eds). Heart disease in infants, children and adolescents, 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. pp: 638-639
6. Janicki MP, Dalton AJ, Henderson CM, Davidson PW. Mortality and morbidity among older adults with intellectual disability: health services considerations. Disabil Rehabil. 1999;21: 284-94.
7. Zori RT, Schatz DA, Ostrer H, Williams CA, Spillar R, Riley WJ. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down syndrome. Am J Med Genet Suppl.1990;7:238-41.
8. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's Syndrome in the first two decades. Arch Dis Child. 2005 Jun; 90:557-8
9. Calabro R, Limongelli G. Complete Atrioventricular Canal. Orphanet J Rare Dis. 2006, 5;1:8.

10. Ohashi N, Matsushima M, Maeda M, Yamaki S. Two-stage Procedure For Pulmonary Vascular Obstructive Disease in Down Syndrome with Congenital Heart Disease. *Circ J.* 2006;70:1446-50.
11. Roizen NJ, Patterson D. Down's Syndrome. *Lancet.* 2003;361:1281-1289
12. Newberger DS. Down Syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis. *Am Fam Physician* 2000;62:825-32,837-8.
13. Genetics Lecture 7, Cytogenetic
http://www.ucl.ac.uk/~ucbhjow/bmsi/bmsi_7.html
14. Angela I. Scioscia. Prenatal Genetic Diagnosis. In: Creasy RK, Resnik R. (eds). *Maternal Fetal Medicine*. Fourth edition.,WB Saunders.1999, pp: 42-62
15. Gülten T, Erçal D. Çocuk Sağlığı ve Prenatal Tanı. *Türkiye Klinikleri Dergisi.* 2005;68-73
16. *Lancet.* Down Syndrome, from Wikipedia the free encyclopedia
http://en.wikipedia.org/wiki/Down_syndrome
17. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:221-6
18. Crane E, Morris JK. Changes in maternal age in England and Wales-implications for Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2006 ;10:413.
19. Egan JF, Benn PA, Zelop CM, Bolnick A, Gianferrari E, Borgida AF. Down Syndrome births in the United States from 1989 to 2001. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 ;191:1044-8.
20. Cohen WI. Health Care Guidelines for Individuals with Down Syndrome:1999 Revision. Volume 4, Number 3, September,1999
21. Lin AE, Herring AH, Amstutz KS, et al. Cardiovascular Malformations: Changes in Prevalence and Birth Status, 1972-1990. *Am J Med Genet.* 1999;84:102-10.
22. Rasmussen SA, Wong LY, Correa A, Gambrell D, Friedman JM. Survival in infants with Down Syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979-1998. *J Pediatr.* 2006 ;148:806-812

23. Day SM, Strauss DJ, Reynolds RJ, Shavelle RM. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47:171-6.
24. Freeman SB, Taft LF, Dooley K, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998; 80:213-7
25. Abbag FI. Congenital Heart Diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome. *Saudi Med J.* 2006 ;27:219-22
26. Kallen B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;65:160-6.
27. 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.
28. Kılıç M, Taşkın E, Aygün DA, Özdiller Ş. The retrospective evaluation of fifty-one cases of Down's Syndrome. *T. Klin Pediatri* 2003. 12:222-229
29. McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, Zackai EH. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2002 ;113:238-41
30. 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.
31. 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.
32. 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
33. 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.
34. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:133-41.

35. Sharland G, Lockhart S. Isolated pericardial effusion: an indication for fetal karyotyping? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6:29-32.
36. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Abnormalities of the heart and Genet.* 1997; 69:207-16.
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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.
41. Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, et al. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr.* 2005;81:357-8.
42. Hatipoğlu N, Büyükkayhan D, Kurtoğlu S. Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler, Pediatrik Endokrinoloji Özel Sayısı. 2006; 10:63-83
43. Genç N, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds), *Pediatrik Endokrinoloji* (2003) ss:288-314
44. Oliveira AT, Longui CA, Calliari EP, Ferone Ede A, Kawaguti FS, Monte O. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in children with Down Syndrome. *J Pediatría.* 2002; 78:295-300
45. Dias MA, Nunes CR, Araujo S, et al. Etiological assesment of hyperthyrotropinemia in children with Down's Syndrome. *J Pediatr.* 2005;81:79-84
46. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr.* 1984;104:545-9.

47. Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child.* 1986;140:479-83.
48. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 1998;79:242-5
49. van Trotsenburg AS, Vulmsa T, van Rozenburg-Marres SL, et al. 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
50. Tüysüz B, Beker DB. Thyroid Disfunction in children with Down's Syndrome *Acta Ped.* 2001;90:1389-1393
51. Melyn MA, White DT. Mental and developmental milestones of noninstitutionalized Down's syndrome children. *Pediatrics.* 1973;52:542-5.
52. Seidl R, Cairns N, Lubec G. The brain in Down syndrome. *J Neural Transm Suppl.* 2001;247-61
53. Wisniewski KE. Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7: 274-819
54. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA, Esbaita EY. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *Int Orthop.*2006;30:284-9
55. Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore HE, Wisniewski KE. Seizures in children with Down syndrome: etiology, characteristics and outcome: *Dev Med Child Neurol.* 1991;33:191-200.
56. Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, at al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev.* 2001;23:375-8
57. Mori C, Spooner ET, Wisniewsk KE, et al. Intraneuronal A beta 42 accumulation in Down syndrome brain. *Amyloid.* 2002;9:88-102
58. Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. *Singapore Med J.* 2006; 47:14-9
59. Kava MP, Tullu SM, Muranjan MN, Grisha KM. Down Syndrome: Clinical Profile From India. *Arch Med Res.* 2004;35:31-5.

60. Iino Y, Imamura Y, Harigai S, Tanaka Y. Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;49:143-9.
61. Chrobok V, Simakova E. Temporal bone findings in trisomy 18 and 21 syndromes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254:15-8.
62. Kovesi T, Sinclair B, Mac Cormick J, Matzinger MA, Carpenter B. Primary ciliary dyskinesia associated with a novel microtubule defect in a child with Down's syndrome *Chest.* 2000;117:1207-9
63. McLean L, MacCormick J, Robb I, Carpenter B, Pothos M. Cilia ultrastructure in children with Down syndrome. *Otolaryngol.* 2003;32:379-83
64. Pappas DG, Flexer C, Shackelford L. Otological and habilitative management of children with Down syndrome. *Laryngoscope.* 1994;104:1065-70
65. de Hingh YC, van der Vossen PW, Gemen EF, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J Pediatr.* 2005;147: 744-7
66. Lange B. The management of neoplastic disorders of hematopoiesis in children with Down's Syndrome. *Br J Haematol.* 2000;110:512-24.
67. Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical Manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142:149-57
68. David O, Fiorucci GC, Tosi MT, et al. Hematological studies in children with down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol.* 1996;13:271-5
69. Reller MD, Morris CD. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects? *J Pediatr.* 1998; 132:738-41.
70. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of Death for Children With Down Syndrome and Sepsis. *J Pediatr.* 2005;147:748-52
71. Ribeiro LM, Jacob CM, Pastorino AC, Kim CA, Fomin AB, Castro AP. Evaluation of factors associated with recurrent and/or severe infections in patients with Down's Syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:141-8.
72. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's Syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population- based study. *Lancet.* 2002;359:1019-25.
73. Romano C, Tine A, Fazio G, Rizzo R, et al. Seizures in patients with trisomy 21. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:298-300.

74. Harada S, Lchihara N, Fujieda K, Okuna A. Down syndrome with thyroid dysfunction detected by neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol* 1995;4:115-22.
75. Demirel F, Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P. L-thyroxin treatment in infants with hyperthyrotropinaemia: 4-year experience. *Int J Clin Pract.* 2006

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Dilek Ulubaş'a ait **“Down Sendrom’lu 121 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi”** adlı çalışma, jürimiz tarafından **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 17.04.2007

Başkan : Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU

İmza

Üye : Prof.Dr. Kazım ÜZÜM (Danışman)

İmza

Üye : Prof Dr. Selim KURTOĞLU

İmza

Üye :Doç. Dr. Mustafa AKÇAKUŞ

İmza

Üye : Doç. Dr. Orhan YILDIZ

İmza