



**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOWN SENDROMLU BİREYLERİN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, 11
YILLIK TECRÜBE**

Dr. Dorukcan ALKAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

ANKARA

2022



**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOWN SENDROMLU BİREYLERİN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, 11
YILLIK TECRÜBE**

Dr. Dorukcan ALKAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER**

ANKARA

2022

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Pelin zlem şimşek Kiper danışmalığında tarafımdan üretildiğine ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda daima yanımda olan, akademik duruşunun yanında hoşgörölü ve özverili davranışlarıyla bu süreci geçirmeme yardımcı olan Prof. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper'e,

Çalışma sürecimde desteklerini esirgemeyen Çocuk Genetik Bilim Dalı Öğretim Üyeleri ve yan dal asistanlarına,

Vizyon ve misyonuyla çocuk hekimi olma yolumdaki destekleri nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına,

Daima yanımda olan ve cumhuriyetin fikri hür, vicdanı hür bilim insanı olarak yetişmemde sonsuz emeği geçen annem ve babama,

Zor dönemleri atlatmamda yardımcı olan ve varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Dr. Neslihan Okur Alkan'a teşekkür ederim.

Dr. Dorukcan Alkan

Ankara, 2022

ÖZET

Alkan, D. Down Sendromlu Bireylerin Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi, 11 Yıllık Tecrübe, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Down sendromu toplumda 800 canlı doğumda bir görülür ve zihinsel yetersizliğin en sık genetik sebebidir. Down sendromu vakalarının %96'sı klasik (regüler) Down sendromuyken, %3-4'ü translokasyon tipi ve %1-2'si mozaik tiptir. Vakaların <%1'i parsiyel trizomiye bağlı gelişmektedir. Regüler Down sendromu için bilinen en önemli risk faktörü ileri anne yaşıdır. Down sendromlu bireyler konjenital kalp hastalıkları, anal atrezi, konjenital hipotiroidi, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, tip 1 diyabet, atlantoaksiyal instabilite, eklem laksitesi, beslenme problemleri, işitme kaybı, otitis media, uyku apnesi, görme problemleri, cilt problemleri, geçici anormal miyelopoez, akut miyeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi için artmış risk altındadırlar. Bu çalışmada kliniğimize ilk başvurusu 01.01.2010-31.12.2020 tarihleri arasında olan 264 Down sendromlu birey incelemeye alınmış bireylerin; prenatal, natal, postnatal, medikal ve cerrahi tedavi öyküleri, demografik özellikleri ve klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif şekilde değerlendirilmiştir. Down sendromlu bireylerin %97'sinin regüler tip %2,3'ünün translokasyon tipi %0,7'sinin ise mozaik tip Down sendromu olduğu saptanmıştır. Anne yaşı verisine ulaşılan bireylerin %48,8'inde anne yaşı 35 ve üzerindedir. Down sendromlu bireylerin %71,8'inde konjenital kalp hastalığı saptanmış olup en sık olarak sekondum ASD görülmüştür. Down sendromlu bireylerin %33,7'sinde aşikar veya subklinik hipotiroidi saptanmış olup aşikar hipotiroidi saptananların %82'sinin konjenital hipotiroidi olduğu gözlenmiştir. Down sendromlu bireylerin %14'ünde işitme kaybı olduğu, bunların %77,7'sinin iletim tipi işitme kaybı olduğu anlaşılmıştır. Down sendromlu bireylerin %12,6'sında otitis media geçirme öyküsü saptanmıştır. Polisomnografi yapılan Down sendromlu bireylerin %95,6'sında uyku apnesi saptanmıştır. Otitis media öyküsü ile uyku apnesi arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Down sendromlu bireylerin %12,5'inde tekrarlayan pnömoni öyküsü saptanmış olup bu durumun konjenital kalp hastalığı, yüksek konjenital kalp hastalığı sınıfı ve immünolojik parametre bozukluğu ile korelasyon göstermektedir. Down sendromlu bireylerin %6,1'inde geçici anormal miyelopoez , %1,2'sinde akut lenfoblastik lösemi ve %1,6'sında akut miyeloblastik lösemi görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, karyotip, konjenital kalp hastalığı, tiroid, pnömoni

ABSTRACT

Alkan, D. Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Individuals with Down Syndrome, 11 Years of Experience, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2022. Down syndrome occurs in 1 in 800 live births in the community and is the most common genetic cause of intellectual disability. 96% of Down syndrome cases are classic (regular) Down syndrome, 3-4% are translocation type and 1-2% are mosaic type. <1% of cases develop due to partial trisomy. The most important known risk factor for regular Down syndrome is advanced maternal age. Individuals with Down syndrome are at increased risk for have congenital heart disease, anal atresia, congenital hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, celiac disease, type 1 diabetes, atlantoaxial instability, joint laxity, feeding problems, hearing loss, otitis media, sleep apnea, vision problems, skin problems, transient abnormal myelopoiesis, acute myeloid leukemia, and acute lymphoblastic leukemia. In this study, 264 individuals with Down syndrome whose first application to our clinic were between 01.01.2010-31.12.2020 are included. Prenatal, natal, postnatal, medical and surgical treatment histories, demographic characteristics and clinical, laboratory and radiological findings were evaluated retrospectively. It was determined that 97% of individuals with Down syndrome had regular type, 2.3% had translocation type and 0.7% had mosaic type Down syndrome. Maternal age is 35 and over in 48.8% of individuals whose maternal age data are available. Congenital heart disease was detected in 71.8% of individuals with Down syndrome, with secundum ASD being the most common. Overt or subclinical hypothyroidism was found in 33.7% of individuals with Down syndrome, and it was observed that 82% of those with overt hypothyroidism had congenital hypothyroidism. It has been found that 14% of individuals with Down syndrome have hearing loss, which 77.7% of them are conductive hearing loss. A history of otitis media was found in 12.6% of individuals with Down syndrome. Sleep apnea was found in 95.6% of individuals with Down syndrome who underwent polysomnography. A correlation was found between the history of otitis media and sleep apnea. A history of recurrent pneumonia was found in 12.5% of individuals with Down syndrome, which correlates with congenital heart disease, high congenital heart disease class and immunologic parameter impairment. Transient abnormal myelopoiesis was seen in 6.1% of individuals with Down syndrome, acute lymphoblastic leukemia in 1.2% and acute myeloblastic leukemia in 1.6%.

Keywords: Down syndrome, karyotype, congenital heart disease, thyroid, pneumonia

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTIMA DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Tez Amaç, Kapsam ve Hipotezi	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Sıklık	2
2.3. Genetik Etiyoloji	2
2.4. Fizik Muayene Bulguları	3
2.5 Down Sendromunun Klinik Bulguları	4
2.5.1. Konjenital Anomaliler	4
2.5.2 Konjenital Kalp Hastalıkları	4
2.5.3. Üriner Anomaliler	6
2.5.4. İmmün Yetmezlik ve Tekrarlayan Enfeksiyonlar	7
2.5.5. Solunum Yolu Enfeksiyonları	7
2.5.6. Kulak Anormallikleri ve İşitme Bozuklukları	8
2.5.7. Göz Hastalıkları	9
2.5.8. Endokrinolojik Bulgular	9
2.5.9 Gastrointestinal Sistem Bulguları	15
2.5.10. Radyolojik Bulgular	16
2.5.11. Obstruktif Uyku Apnesi ve Santral Uyku Bozukluğu	17
2.5.12. Hematolojik Bulgular	17
2.5.13. Santral Sinir Sistemi Anormallikleri	20
2.5.14. Epilepsi ve Nöbet	21

2.5.15. Gelişimsel Gerilik ve Zihinsel Yetersizlik	24
2.5.16. Cilt Bulguları	26
2.5.17. Kas-İskelet Problemleri	29
2.5.18 Dental Hastalıklar	29
2.6. Genetik Tanı	29
2.7. Down Sendromu Bireylerin Klinik İzlemi	30
2.7.1. Prenatal Dönemde İzlem	30
2.7.2. Natal Dönem-Bir Ay Arası Klinik İzlem	30
2.7.3. Bir Ay-Bir Yaş Arası Klinik İzlem	31
2.7.4. Bir Yaş-Beş Yaş Arası Klinik İzlem	32
2.7.5. Beş Yaş-13 Yaş Arası Klinik İzlem	33
2.7.6. 13 Yaş-21 Yaş Arası Klinik İzlem	34
2.8. Prenatal Tarama ve Tanı	35
2.9. Genetik Danışma	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Planı ve Hasta Seçimi	37
3.2. İstatistik	38
4. BULGULAR	39
4.1. Down Sendromu ve Karyotip Analizi Sonuçları	39
4.2. Down Sendromlu Bireylerin Doğum Ağırlığı	39
4.3. Down Sendromlu Bireylerin Klinik İzlem Durumları	41
4.4. Down Sendromlu Bireylerin Aile Öyküsü	44
4.5. Down Sendromlu Bireylerin Anne ve Babaları	44
4.6. Down Sendromu ve Düşük Öyküsü	45
4.7. Down Sendromlu Bireylerde Prematürite Öyküsü	46
4.8. Down Sendromlu Bireylerde Neonatal Hiperbilirubinemi ve Fototerapi Öyküsü	46
4.9. Down Sendromlu Bireylerde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatış Öyküsü	46
4.10. Down Sendromlu Bireylerin Periferik Kandan Kromozom Analizi Sırasındaki Klinik Özellikleri ve Kromozom Analizi Endikasyonları	48
4.11. Down Sendromlu Bireylerin Prenatal ve Postnatal Tanı Durumları	50

4.11.1. Prenatal Dönem	50
4.11.2. Postnatal Dönem	51
4.12. Down Sendromlu Bireylerin İlaç Kullanım Öyküsü	52
4.13. Down Sendromlu Bireylerin Operasyon Öyküsü	55
4.14. Down Sendromlu Bireylerde Kas İskelet Sistemi Patolojileri	56
4.15 Down Sendromlu Bireylerde Nörolojik Bulgular	56
4.15.1. Down Sendromlu Bireylerde Santral Sinir Sistemi Anormallikleri ve Nörogörüntüleme Bulguları	56
4.15.2. Down Sendromlu Bireylerde Nörogelişimsel Gerilik	58
4.15.3. Down Sendromlu Bireylerde Zihinsel Yetersizlik	59
4.15.4. Down Sendromlu Bireylerin Özel Eğitim Alma Durumu	59
4.15.5. Down Sendromlu Bireylerde Nörolojik Disfonksiyon	59
4.15.6. Down Sendromlu Bireylerde Nöbet	60
4.15.7. Down Sendromlu Bireylerde Davranış Bozukluğu	60
4.16. Down Sendromlu Bireylerde Konjenital Kalp Hastalıkları	61
4.17. Down Sendromlu Bireylerde Uyku Apnesi	64
4.18. Down Sendromlu Bireylerde İmmünolojik Parametreler	66
4.18.1. Down Sendromlu Bireylerde İmmüoglobulin Düzeyleri	66
4.18.2. Down Sendromlu Bireylerde Lenfosit Alt Grup Düzeyleri	66
4.18.3. Down Sendromlu Bireylerde Lenfopeni	66
4.18.4. Down Sendromlu Bireylerde Nötropeni	67
4.19. Down Sendromlu Bireylerde Otitis Media	68
4.20. Down Sendromlu Bireylerde İşitme Kaybı	68
4.20.1. Down Sendromlu Bireylerde Pnömoni	68
4.20.2. Down Sendromlu Bireylerde Tiroid Hastalıkları	71
4.21. Down Sendromlu Bireylerde Mikro Besin Parametreleri ile Hematolojik-Onkolojik Bulgular	75
4.21.1. Down Sendromlu Bireylerin Tam Kan Sayımı Değerleri	75
4.21.2. Down Sendromlu Bireylerde Hematolojik/Onkolojik Hastalıklar	75
4.21.3. Down Sendromlu Bireylerin Mikro Besin Parametreleri	76
4.21.4. Ferritin ile Eş Zamanlı Ölçülen Tam Kan Sayımı Değerleri	77
4.22. Down Sendromlu Bireylerde Üriner Anomali	78

4.23. Down Sendromlu Bireylerde Dermatolojik Hastalıklar	79
4.24. Down Sendromlu Bireylerde Dental Problemler	79
4.25. Down Sendromlu Bireylerde Oftalmolojik Bulgular	79
4.26. Down Sendromlu Bireylerde Gastroenterolojik Bulgular	79
4.26.1 Down Sendromlu Bireylerde Çölyak Hastalığı	79
4.26.2. Down Sendromlu Bireylerde Diğer Gastrointestinal Sistem Bulguları	80
4.27. Down Sendromlu Bireylerde Metabolik Hastalıklar	81
5. TARTIŞMA	84
5.1. Down Sendromlu Bireylerin Kromozom Anomalisi Tipi	84
5.2. Down Sendromlu Bireylerin Doğum Ağırlıkları	85
5.3. Down Sendromlu Bireylerin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Yatış Öyküsü	85
5.4. Down Sendromlu Bireylerin Prematürite Öyküsü	86
5.5. Down Sendromlu Bireylerin Neonatal Hiperbilirubinemi Öyküsü	86
5.6. Down Sendromlu Bireylerin Aile Öyküsü	86
5.7. Down Sendromu ve Akrabalık Öyküsü	87
5.8. Down Sendromlu Bireylerin Klinik İzlemi	87
5.9. Down Sendromu ve Konjenital Kalp Hastalıkları	88
5.10. Down Sendromu ve İlaç Kullanımı	89
5.11. Down Sendromu ve Gastroenterolojik Bulgular	89
5.11.1. Down Sendromu ve Çölyak Otoantikorları	89
5.11.2. Down Sendromu ve Hirschsprung Hastalığı	90
5.11.3. Down Sendromu ve Diğer Gastrointestinal Anormallikler	91
5.12. Down Sendromu ve Muskuloskeletal Anomaliler	91
5.13. Down Sendromu ve Diş Hastalıkları	92
5.14. Down Sendromlu Bireylerin Mikro Besin Değerleri	93
5.15. Down Sendromu ve Dermatit Durumu	94
5.16. Down Sendromu ve Nörolojik Bulgular	94
5.16.1. Down Sendromu ve Nöbet	94
5.16.2. Down Sendromu ve Santral Sinir Sistemi Anomalileri	95
5.16.3. Down Sendromu ve Nörogelişimsel Gerilik	96

5.16.4. Down Sendromu ve Zihinsel Yetersizlik	97
5.16.5. Down Sendromu ve Davranış Bozukluğu	98
5.16.6. Down Sendromu ve Nörolojik Disfonksiyon	98
5.17. Down Sendromu ve Oftalmolojik Bulgular	98
5.18. Down Sendromu ve İşitme Kaybı	99
5.19. Down Sendromu ve Otitis Media	100
5.20. Down Sendromu ve Pnömoni	100
5.21. Down Sendromu ve Uyku Apnesi	102
5.22. Down Sendromu ve Hematolojik-Onkolojik Bulgular	104
5.22.1. Down Sendromlu Bireylerin Tam Kan Sayımı Değerleri	104
5.22.2. Down Sendromu ve Hematolojik Maligniteler	105
5.23. Down Sendromu ve Tiroid Hastalıkları	106
5.24. Down sendromu ve Üriner Anomaliler	107
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	108
7. KAYNAKLAR	116
8. EKLER	127
EK-1: Etik Kurul	127
EK-2. Hasta Takip Formu	128

SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ

%	Yüzde
AAİ	Atlantoaksiyel instabilite
AAOM	Anterior atlantoodontoid mesafe
AKo	Aort koarktasyonu
ALL	Aakut lenfoblastik lösemi
AMKL	Akut megakaryositik lösemi
AML	Aakut miyeloid lösemi
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
ASD	Atrial septal defekt
AVSD	Atrioventriküler septal defekt
BAT	Büyük arter transpozisyonu
BCVA	eEn iyi düzeltilmiş görme keskinliği
CD	Başkalaşım kümesi
CDC	Hastalık Kontrol Merkezi
DA	Duktus arteriozus
DCRV	Çift odalı sağ ventrikül
DS	Down sendromu
FSH	Foliküler stimülan hormon
g/dL	Ddesilitredeki gram
GAM	Ggeçici anormal miyelopoez
IA-2A	İislet antikoru
IAA	İinsülin otoantikoru
IAC	İnternal işitme kanalı
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
İTİK	İletim tipi işitme kaybı
LH	Luteinizan hormon
LSCC	Lateral semisirküler kanal
LVOT	Sol ventrikül çıkış yolu darlığı

mcg/L	Litredeki mikrogram
mg/dL	dDesilitredeki miligram
mIU/L	Litredeki mili uluslararası birim
ng/mL	Mmilitredeki nanogram
OUA	Obstruktif uyku apnesi
OUAS	Obstruktif uyku apnesi sendromu
PAH	Pulmoner arter hipertansiyon
PDA	Patent duktus arteriozus
pg/mL	Mmilitredeki pikogram
RSV	Respiratuar sinsitsyal virüs
RVOT	Sağ ventrikül çıkış yolu darlığı
SNİK	Sensörinöral tip işitme kaybı
T1D	Diyabetes Mellitus tip
T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiyodotironin
TOF	Fallot tetralojisi
TPO	Tiroid peroksidaz
TRH	Tirotropin salıcı hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
tTG IgA	Doku transglutaminaz immünglobulin A
tTG IgG	Doku transglutaminaz immünglobulin G
VSD	Ventriküler septal defekt
ZnT8A	Çinko transporter 8 otoantikoru
fL	fentolitre

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Down Sendromlu Bireylerin Doğum Ağırlıklarının Dağılımı	40

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Down sendromlu bireylerin karyotip analizi sonuçları.	39
4.2. Down sendromlu bireylerin doğum ağırlıklarının dağılımı.	40
4.3. Down sendromlu bireylerin klinik izlem durumlarına göre değerlendirilmesi.	43
4.4. Down sendromlu bireylerin Amerikan Pediatri Akademisi yönergelerine göre izlem durumları.	43
4.5. Down sendromlu bireylerin izlemlerinde Amerikan Pediatri Akademisi yönergelerine uyum durumları.	43
4.6. Down sendromlu bireylerin aile öyküsünün değerlendirilmesi.	44
4.7. Down sendromlu bireylerin anne ve babalarının demografik özellikleri.	45
4.8. Down sendromlu bireylerin ailelerindeki düşük öyküsü.	45
4.9. Down sendromlu bireylerin gestasyonel doğum haftası ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış durumları.	47
4.10. Prematürite ile fototerapi alma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.	48
4.11. Down sendromlu bireylerin kromozom analizi yapıldığı sıradaki klinik bulgularının dağılımı.	49
4.12. Down sendromlu bireylerin prenatal tanı ve tarama durumlarına ait özelliklerinin dağılımı.	52
4.13. Down sendromlu bireylerin kullandıkları ilaçların değerlendirilmesi.	53
4.14. Down sendromlu bireylerin geçirilmiş cerrahi tedavilerine dair bazı özelliklerinin dağılımı.	55
4.15. Down sendromlu bireylerin kas-iskelet sistemi patolojilerinin Değerlendirilmesi.	56
4.16. Down sendromlu bireylerde santral sinir sistemi görüntülemesi.	57
4.17. Down sendromlu bireylerde santral sinir sistemi anormalliği dağılımı.	58
4.18. Down sendromlu bireylerde zihinsel yetersizlik dağılımı.	59
4.19. Down sendromlu bireylerin nörolojik bulgularının değerlendirilmesi.	60
4.20. Down sendromlu bireylerin konjenital kalp hastalıklarının Değerlendirilmesi.	62
4.21. Down sendromlu bireylerde uyku apnesi varlığı ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi.	65
4.22. Down Sendromlu Bireylerin İmmünolojik Durumlarının Değerlendirilmesi.	67
4.23. Down sendromlu bireylerde otitis media ve işitme kaybı.	68

4.24.	Down sendromlu bireylerin pnömoni geçirme durumunun değerlendirilmesi.	70
4.25.	Down sendromlu bireylerde konjenital kalp hastalığı varlığı ve sınıfı ile tekrarlayan pnömoni ilişkisi.	70
4.26.	Down sendromlu bireylerin tekrarlayan pnömoni öyküsüne göre immünolojik durumlarının değerlendirilmesi.	71
4.27.	Down sendromlu bireylerin tiroid hastalıkları dağılımının değerlendirilmesi.	72
4.28.	Down sendromlu bireylerin tiroid hastalıklarıyla ilişkili parametrelerinin değerlendirilmesi.	74
4.29.	Down sendromlu bireylerin tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi.	76
4.30.	Down sendromlu bireylerin mikro besin parametrelerinin değerlendirilmesi.	77
4.31.	Down sendromlu bireylerde ferritin düzeyi 12 ng/mL ve altında olanlar ile 12 ng/L'nin üzerinde olanlarda bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	78
4.32.	Down sendromlu bireylerin çölyak hastalığı ile ilişkili bazı laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.	80
4.33.	Down sendromlu bireylerin bazı ek hastalık dağılımlarının değerlendirilmesi.	82

1. GİRİŞ

Down sendromu dünya genelinde yaklaşık olarak 800 canlı doğumda 1 görülür. Down sendromu 21. kromozomun trizomisi nedeniyle oluşur. Down sendromu için bilinen en önemli risk faktörü ileri anne yaşıdır. Down sendromu, zihinsel yetersizliğin en sık genetik etiyojisidir. Kognitif bozukluğa ek olarak Down sendromu konjenital anomaliler ve karakteristik dismorfik özellikler ile ilişkilidir. Etkilenen bireyler konjenital kalp anomalileri, beslenme bozuklukları, solunum yolu enfeksiyonları, hipotiroidi, uyku apnesi, çölyak hastalığı, otitis media, işitme kaybı, geçici anormal miyelopoez, megakaryoblastik lösemi, immün disfonksiyon, diş problemleri, nöbet, alopesi, ve işitme ve görme problemlerine daha yatkındır. Non invazif prenatal tarama veya test konvansiyonel kombine ilk trimester taramasına göre Down sendromu taraması için daha isabetli bir tarama testi olarak kabul edilir (1).

1.1. Tez Amaç, Kapsam ve Hipotezi

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında ilk kez başvuran Down sendromu klinik ve sitogenetik özelliklerini gösteren hastaların prenatal, natal, postnatal öykülerinin yanı sıra klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiş olup amaç bu klinik ve laboratuvar bulgularının Türk toplumundaki prevalansını görmek ve birbirleriyle ilişkisini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İngiliz doktor John Langdon Down ilk olarak 1862'de Down sendromunu farklı bir zihinsel engel türü olarak kabul etmiş ve yine 1866'da daha geniş çapta yayımlanan bir raporda tanımlamıştır (2). Édouard Séguin, 1844'te bu hastalığı kretinizmden ayrı olarak tanımlamıştır (3). Down sendromuna dair ilk genetik bulgu İrlanda'da milattan önce 3200 yılından önce gömülen bir bebeğin kalıntılarında izole edilmiştir (4). Yirminci yüzyılda, Down sendromlu birçok birey hastanelere yatırılmış, ilişkili tıbbi problemlerin çok azı tedavi edilmiş ve çoğu bebeklik veya erken yetişkinlik döneminde ölmüştür. Öjeni hareketinin yükselişiyle birlikte, o zamanki 48 Amerika Birleşik Devletleri eyaletinin 33'ü ve birkaç ülke, Down sendromlu ve karşılaştırılabilir engellilik derecelerine sahip bireyleri zorla kısırlaştırma programlarına başlamıştır. Nazi Almanyası'ndaki T4 Eylemi, sistematik bir gönülsüz ötenazi programını kamu politikası haline getirmiştir (5).

Fransız genetikçi Jérôme Jean Louis Marie Lejeune tarafından 1959 yılında kromozom bozukluğu tanımlanmıştır. Doktor Jérôme Lejeune, Raymond Turpin'in laboratuvarında çalışırken Down sendromunun ekstra 21. kromozomdan kaynaklandığını saptamıştır. Bu keşif zihinsel yetersizlik ile kromozom anomalisini dünya tarihinde ilk kez ilişkilendirmiştir (6).

2.2. Sıklık

Down sendromu dünya genelinde yaklaşık olarak 800 canlı doğumda 1 görülür (1,7). Bununla beraber ABD'de yaklaşık 700 canlı doğumda 1 (CDC), Kanada'da 781 canlı doğumda 1 (8), Birleşik Krallık'ta 862 canlı doğumda 1 (9), Avustralya'da 1100 canlı doğumda 1(10), Yeni Zelanda'daysa yaklaşık 1000 canlı doğumda 1 olarak görülmektedir (11). İnsidans ve klinik bulgular etnik arka plan ve coğrafi bölge ile de değişiklik göstermektedir (6).

2.3. Genetik Etiyoloji

Down sendromlu bireylerin yaklaşık %95'inde Down sendromu karyotipi, fazladan bir kromozom 21 kopyası ile 47 kromozom şeklindedir. Bu trizomi

kromozom 21 çiftinin mayotik ayrılmamasından kaynaklanmaktadır. Trizomiden sorumlu mayotik hata %90 oranında maternal mayozda, çoğunlukla mayoz 1'de görülür. Olguların %10'undaysa mayotik hata paternal mayozda, genellikle mayoz 2'de görülür. Tipik trizomi 21 sporadik bir olaydır ve tekrarlanma riski düşüktür. Down sendromlu bireylerin yaklaşık %2'si mozaiktir.

Down sendromlu bireylerin yaklaşık %4'ünde 46 kromozom bulunmaktadır. Bu kromozomlardan biri kromozom 21q ve diğer akrosentrik kromozomlardan birinin uzun kolu arasındaki Robertsonian translokasyon kromozomudur. Bu bireyler toplam 46 kromozoma sahip olmalarına rağmen 21q üzerindeki bütün genler için trizomiktirler. Robertsonian translokasyon taşıyıcısı olan bir kişide ise toplamda 45 kromozom vardır. Bu taşıyıcılar translokasyon tipi Down sendromlu çocuğa sahip olma riskine sahiptirler (12).

Down sendromunun klinik bulgularının 21. kromozomdaki 200 ila 300 gen ile birtakım epigenetik faktörlerden kaynaklandığı saptanmıştır (7). Trizomi 21 ilk trimesterdeki spontan düşüklerin yaklaşık 1/150'si ve 15 ile 28. gestasyonel haftalar arasında gebelik kaybıyla sonuçlanan vakaların %35'inin nedenidir (1). Prevalansı anne yaşı 20 iken 1/1445 olup anne yaşı 45 iken 1/25 ila 1/30 arasında değişmektedir (1). Down sendromu prevalansı, non invazif prenatal tarama ile kromozom anomalisi tanısı alma ve gebelik sonlandırma trendinin artışından etkilenmektedir. Son zamanlarda ileri anne yaşı ve prenatal testler ile selektif terminasyonların dışında, doğum kontrol ölçütleri ve aile genişliğindeki düşme de Down sendromu prevalansını etkilemektedir (1).

2.4. Fizik Muayene Bulguları

Down sendromu zihinsel yetersizliğin en sık genetik nedenidir. Bunun yanı sıra yaygın ek klinik bulgularla karakterizedir. Dismorfik yüz bulguları, yapısal anomaliler, hipotoni ve gelişme geriliği ile karakterizedir (7).

Down sendromlu bireylerde brakisefali, hafif mikrosefali, yukarı eğimli palpebral aralık, frontal sinüs hipoplazisi, kısa sert damak, küçük burun, düşük nazal köprü ve iç epikantal katlantılar mevcuttur. Bunun yanında iriste beneklenme, periferik iris hipoplazisi, küçük kulaklar, açılı üst helikste aşırı katlanma, belirgin küçük veya eksik kulak memeleri vardır (13).

Down sendromu klinik tanısı doğumhanede koyulabilir. Yenidoğan bebeğin görünümüne bakarak Down sendromundan şüphe edilebilir (7). Down sendromu için en isabetli tanısal değerlendirme aracı fizik muayenedir (7).

Geçtiğimiz 25-30 yılda Down sendromlu bireylerin sağkalımı önemli ölçüde artmıştır. En büyük ilerleme yaşamın ilk 10 yılı içinde karşı karşıya kalınan konjenital kalp hastalıkları ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavi edilebilmesiyle elde edilmiştir. Bununla beraber ilk beş yaşa ait mortalite genel popülasyondan yüksek olmaya devam etmektedir. Down sendromlu bebeklerin mortalite hızı genel toplumun mortalite hızından yaklaşık beş kat fazladır (7).

2.5 Down Sendromunun Klinik Bulguları

2.5.1. Konjenital Anomaliler

Down sendromlu bebeklerde büyük kısmını konjenital kalp hastalıklarının oluşturduğu, farklı organ sistemlerinde yapısal anomaliler olabilir. (14).

Stoll ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 26 yıllık klinik veriler incelenmiş, 728 Down sendromlu bireyin %36'sında eşlik eden herhangi bir konjenital anomali bulunmazken, geri kalan %64'ünde en az bir konjenital anomali olduğu saptanmıştır. Down sendromlu bireylerin %44'ünde kardiyak defektler, %6'sında sindirim sistemi anomalileri, %5'inde kas iskelet sistemi anomalileri, %4'ünde üriner sistem anomalileri, %2'sinde solunum sistemi anomalileri, %1'inde göz anomalileri, %0,8'inde santral sinir sistemi anomalileri, %0,8'inde oral yarıklar, %0,5'inde genital anomaliler ve %0,4'ünde karın duvarı defektleri saptanmıştır. (14).

2.5.2 Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalıkları (kardiyak ve büyük damarların gelişimsel anomalileri de dahil olmak üzere) çocukluk yaş grubunun sık karşılaşılan bir problemdir. Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) obstrüksiyonu pulmoner arterlerin valvüleri, subvalvüleri veya supralvalvüleri düzeylerinde olabilir. Subvalvüleri obstrüksiyon infundibular darlık ve çift odalı sağ ventrikülü (DCRV) içerir. Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) obstrüksiyonları aortun valvüleri, subvalvüleri ve supralvalvüleri düzeyinde olabilir. Supralvalvüleri aort darlığı Valsalva sinüsü

seviyesindeki konsantrik daralmadır ve Williams sendromunda (MIM# 194050) görülür. Valvüler aort darlığı açık ara en sık aort darlığı tipidir ve tüm konjenital kalp hastalıklarının %5 ila %6'sını oluşturur. Valvüler aort darlığı çoğunlukla biküspid aort kapağına sahip bireylerde görülürken daha nadir olarak uniküspid ve triküspid aort kapağına sahip bireylerde görülür. ASD (atrial septal defekt) interatrial septumda defekti tanımlar. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %8 ila %12'sini kapsar. Ostium primum, ostium sekundum, sinüs venosus ve koroner sinüs tipleri olmak üzere dört tip ASD vardır. Ventriküler septal defekt (VSD) interventriküler septumun sol ventrikülden sağ ventriküle şanta sebep olan defektidir. Şantın derecesi VSD'nin boyutuna ve pulmoner arter basınçlarına bağlıdır. VSD'nin tipleri inlet, outlet, perimembranöz ve musküler VSD'dir. Perimembranöz VSD tüm VSD'lerin yaklaşık %80'ini oluşturur. İnlet ve outlet (subpulmoner) VSD spontan olarak kapanmamaktadır. Duktus arteriozus (DA) fetal dönemde aortu pulmoner artere bağlayarak pulmoner vasküler yatağın direncini atlar. DA normal olarak doğum sonrası hemen veya ilk 24 saatte kapanır. Kapanmanın gerçekleşmemesi patent duktus arteriozus olarak adlandırılır.

Aort koarktasyonu (AKo) konjenital kalp hastalıklarının %5 ila %8'ini oluşturur. AKo klasik olarak inen torasik aortun duktus arteriozus yanındaki sol subklavyen arterin çıktığı yerin hemen distalinin daralmasıyla oluşur (15).

Transpozisyon fizyolojisi siyanoz ve konjenital kalp yetmezliği ile görülür. Tipik prototipi aortun sağ ventrikülden pulmoner arterin de sol ventrikülden köken aldığı büyük arter transpozisyonudur (BAT). Hayatla bağdaşması için iki dolaşımın paralel olarak bağlanmış olması gereklidir. Hastaların %50'den fazlasında fossa ovalis defekti varken %30 ila %40'ında VSD mevcuttur (16).

Fallot tetralojisi (TOF); VSD, RVOT, aortun ventriküler septumun üzerine binmesi ve sağ ventrikül hipertrofinin birlikte görüldüğü durumdur (15).

Down sendromu konjenital kalp hastalığı ile ilişkili en sık görülen genetik durumdur. Down sendromlu bireylerin %50'sinde konjenital kalp hastalığı görülür ve mortalitenin ana sebebidir (1,17). Mozaik trizomi 21'li bireylerde konjenital kalp hastalığı prevalansı daha düşüktür. İlginçtir ki, trizomi 21 erkeklerde daha yaygın olmasına rağmen, konjenital kalp hastalığı kadınlarda daha yaygındır (1,17).

Down sendromunda daha sık teşhis edilen konjenital kalp hastalığı, atriyoventriküler kanal kusuru olarak da adlandırılan atriyoventriküler septal defekt (AVSD). Bunu atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) ve Fallot tetralojisi izler (1,14,17).

Yerli Amerikan halkının konjenital kalp hastalığı prevalansı beyaz ırklardan farklıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Latin kökenli çocuklardaki AVSD riski beyaz ırktan çok daha düşük iken, Afro-Amerikalarda bu oran beyazların iki katıdır (17). Musküler VSD genel olarak daha düşük oranlarda görülmektedir (1).

İsveç'te yapılan bir araştırmada Down sendromlu çocuklarda, AVSD gibi karmaşık konjenital kalp hastalıklarının son zamanlarda, muhtemelen selektif terminasyona bağlı olarak daha ender hale geldiğini bildirilmiştir.

Down sendromlu çocukların genel popülasyona kıyasla pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) geliştirme riski, öncelikle üst hava yolu obstrüksiyonu ve konjenital kalp hastalığı nedeniyle yüksektir.

Intrakardiyak şant yoluyla artan pulmoner akım, akciğer endotel hücreleri üzerindeki saf stresin artmasıyla bağlantılı olarak vasküler remodeling ve disfonksiyona yol açar.

Yapısal kalp hastalığı olmasa bile Down sendromlu yenidoğanların, Down sendromlu olmayanlara (%0,1) kıyasla daha yüksek insidansla (%1,2-%5,2) yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu geliştirme riski vardır. Bu; yapısal vasküler anormallikler, nitrik oksit üretiminde bozulma, antianjiyogenik faktörlerin fazlalığı ve pulmoner hipoplazinin varlığı ile açıklanabilir. Çoğu vakada bu durum kendiliğinden geriler, ancak pulmoner hipertansiyon gerileyene kadar takip gereklidir (17).

2.5.3. Üriner Anomaliler

Down sendromundaki üriner anomalilerle ilgili olarak gerek diğer kromozom hastalıklarındaki üriner anomaliler gerek Down sendromundaki diğer anomalilere kıyasla çok daha az çalışma vardır. Günümüzde Down sendromlu çocuklar rutin olarak yenidoğan döneminde üriner sistem anomalileri açısından taranmamaktadır (1,18). Çoğu araştırma küçük ölçekli olduğundan ve özellikle renal değerlendirme için yönlendirilmiş hastalardan oluştuğundan bu durumun insidansı belirlenememiştir.

Mesane ekstrofisi, hipospadias, posterior üretral valv, mikropenis (mikrofallus), reflü, renal hipoplazi, kanda artmış ürik asit seviyesi, nörojenik ve non nörojenik mesaneye bağlı bozuk işeme ve kronik böbrek yetmezliği gibi anomaliler bildirilmiştir. İnmemiş testis (kriptorşidizm) artmış sıklıkla görülür. Düzeltmezse infertilite, testiküler kanser, herni ve testiküler torsiyon gelişebilir. Testiküler kanser Down sendromlu bireylerde daha sık olan tek solid tümördür (1).

2.5.4. İmmün Yetmezlik ve Tekrarlayan Enfeksiyonlar

Down sendromlu bireyler bozuk bağışıklığa, azalmış aşı yanıtına ve genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere artmış enfeksiyon sıklığına sahiptir (1,19). Farenjit ve efüzyonlu otitis media en sık üst solunum yolu enfeksiyonu iken pnömoni en sık alt solunum yolu enfeksiyonudur (19). Enfeksiyonlar kısmen immün sistem bozukluklarına bağlı olarak daha ciddidir ve daha uzun sürer (19). Down sendromu ile ilişkili immün sistem bozuklukları hafif orta T ve B lenfosit sayısı düşüklüğü, mitojen ile indüklenmiş T hücre proliferasyonu bozukluğu, bağışıklamalara düşük spesifik antikor yanıtı ve nötrofil kemotaksis bozukluklarıdır (19). Down sendromlu çocukların immünglobulin A (IgA) ve immünglobulin G (IgG) düzeyleri normalken immünglobulin M (IgM) düzeyleri düşüktür. IgG1 ve IgG3 normal veya yüksekken IgG2 ve IgG4 düşüktür (19). Ek olarak, Down sendromlu çocukların salyalarındaki spesifik immünglobulin A düzeyleri düşüktür ve timusları Down sendromu olmayan çocuklara göre daha küçüktür (1,19).

Down sendromunda metabolik ve nutrisyonel faktörlere bağlı sekonder immün yetmezlik varlığı kabul edilmektedir. Anormal anatomik yapılar gibi immünolojik olmayan faktörler (örn: kısa kulak kanalı, trakeomalazi) ve gastroözofageal reflü artmış solunum yolu enfeksiyonu sıklığında rol oynayabilir (1,19).

2.5.5. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Down sendromlu çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin en sık sebeplerinden biridir. Bu gruptaki artmış mortalite konjenital kalp hastalığı öyküsü, kronik üst solunum yolu obstrüksiyonu ile mekanik ventilasyon, sepsis gelişimi, pulmoner hipertansiyon, akut respiratuar distres sendromu ve hastane yatışı sırasında gelişen enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir (1).

Hayatın erken döneminde, Down sendromlu bireylerde disfaji ve sessiz aspirasyon için artmış risk vardır. Bu iki risk faktörü de klinisyenlerin karşısına pnömoni olarak çıkabilir. Çocukluk çağında pnömoni hastane başvurularının bir numaralı sebebi olup alt solunum yolu enfeksiyonları hastane yatışlarının %40'ını oluşturur (19,20).

Down sendromlu çocuklarda respiratuar sinsiyal virüs (RSV) toplum kaynaklı pnömoninin sık bir sebebidir (19,20) . Down sendromlu bireylerin RSV ile enfeksiyonu hospitalizasyon, mortalite ve mekanik ventilatör ihtiyacı riski kontrol grubu göre daha yüksektir (1,19,20). Pnömoni etyolojisinde hipotoni, gastroözofageal reflü hastalığı, rölatif immün yetmezlik ve lökopeni riski göz önüne alınabilir (20)

2.5.6. Kulak Anormallikleri ve İşitme Bozuklukları

Down sendromlu bireylerin %90'ından fazlasının kulak uzunluğu genel popülasyona göre 3 persantilin altındadır. Osteokartilojenöz bileşke dar veya stenotiktir, bu da timpanik membranın görülmesini engeller ve kulak kiri ile tıkanmasına yatkınlık oluşturur (1). Down sendromlu bireylerde yüksek bir işitme kaybı prevalansı vardır ve vakaların %38 ila %78'ine ulaşır. (21). Hem iletim tipi hem de sensinöral tipte işitme kaybı görülebilir (1,22) İletim tipi işitme kaybı (İTİK) en sık alt tiptir ve genellikle kronik otitis media sekeli nedeniyle oluşur (1,22). Bu popülasyondaki İTİK'in diğer sebepleri de stenotik dış işitsel kanal, fasyal sinir kanalının ayrılması ve kemik zincir anormallikleridir (1,21). Sonucusu ya kronik enfeksiyonlarla ilişkili olabilir (inkusun uzun sürecinin erozyonu, malleus manubriumunun erozyonu ve stapes erozyonu dahil) ya da stapes malformasyonu gibi konjenital deformitelere atfedilebilir.

Sensörinöral işitme kaybı (SNİK) de Down sendromu ile görülebilir ve vakaların %75'inde iç kulak malformasyonu nedenlidir. Down sendromundaki en yaygın iç kulak anomalisi, 3 mm veya daha az bir ölçümle tanımlanan lateral semisirküler kanalın (LSCC) kemikli adasıdır ve prevalansı yaklaşık %50'dir. Kemik adası da tamamen yok olabilir ve embriyolojik gelişim sırasında vestibüler açığa benzeyen küçük bir tomurcuk şekli verir. Kemik adasının yokluğu ve küçük boyutu, LSCC displazisinin bir spektrumunu oluşturur. LSCC displazisi, LSCC'nin embriyogenezinin geç oluşumundan kaynaklandığı düşünülen superior veya posterior

semisirküler kanallardan daha yaygındır. Down sendromu ile sıklıkla ilişkili diğer bir semisirküler kanal anomalisi, bildirilen prevalansı yaklaşık %9 olan semisirküler kanal ayrılmasıdır. Ek olarak, koklear sinir kanalı stenozu ($< 1,4$ mm) ve/veya sıkı iç işitsel kanal (IAC) (< 3.3 mm) DS'li hastaların yaklaşık %20 ila 25'inde mevcuttur ve koklear sinir aplazi veya hipoplazisi ile ilişkili olabilir. Bu malformasyonla ilgili önerilen mekanizma kemotaksis ile olan nöral indüksiyon bozukluğudur. Örnek olarak SNİK'li hastalarda membranöz labirentin malformasyonu, vestibulokoklear sinirin normal büyümesi için çok önemli olan sinir büyüme faktörünün normal üretimini engelleyebilir ve bu da koklear sinirin aplazisi veya hipoplazisi ile sonuçlanır (21).

2.5.7. Göz Hastalıkları

Down sendromu sıklıkla kırma kusuru, kirpik anormallikleri, strabismus, nistagmus, göz yaşı kanalı ve iris anormallikleri, keratokonus ve konjenital veya gelişimsel kataraktı içeren geniş spektrumlu oküler komplikasyonlarla birliktelik gösterir (1,23). Çocukluk döneminde dikkatli muayenede opasiteler saptanabilir. Bireylerin yarısından fazlasında katarakt gelişir. Bazı çalışmalar Down sendromlu bireylerde ezotropinin genç yaşta, ekzotropinin ileri yaşta daha sık görüldüğünü göstermektedir. Down sendromunda keratokonus tipik olarak gelişen çocuğa göre daha erken yaşlarda gelişmektedir. İleri keratokonusu olan bireyler akut hidrops geliştirmeye daha elverişlidir.

Astigmat ve kırma kusurları daha genç hastalarda daha sık olmakla birlikte katarakt ve blefarit daha yaşlı hastalarda daha siktir. Down sendromlu bireylerde senil katarakt genel popülasyona göre daha erken oluşur (1).

2.5.8. Endokrinolojik Bulgular

Down sendromlu bireylerde tiroid disfonksiyonu, düşük kemik kütlesi, diyabet, boy kısalığı, infertilite ve aşırı kilolu/obez olma eğilimi gibi endokrin bozukluklar normal topluma göre çok daha yaygındır (24).

Kemik Sağlığı:

Kemik oluşumu obezite, düşük fiziksel aktivite, düşük kalsiyum, düşük D vitamini, azalmış kas kütlesi, azalmış güneş maruziyeti, malabsorpsiyon sendromları

ve antiepileptik ilaç kullanımı ile bozulan karmaşık bir süreçtir. Down sendromlu bireyler bu faktörlerde artmış prevalansa sahiptir. Bundan dolayı kemik mineral dansitesi düşüklüğü riskleri yüksektir (24).

Puberte/Fertilite

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, Down sendromlu yetişkinlerin hipergonadotropik hipogonadizm ile tutarlı olarak daha yüksek FSH ve/veya LH seviyelerine sahip olduğunu bulmuştur. Yüksek gonadotropin düzeylerine karşın, seks hormon konsantrasyonları kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Mevcut teori, hipergonadotropik hipogonadizmin bebeklik döneminde mevcut olduğu, geç ergenlik boyunca yetişkinliğe ilerlediği ve erkeklerde hem Sertoli hem de Leydig hücre işlev bozukluğundan kaynaklandığıdır. Yeni bilgiler Down sendromlu erkeklerin puberte gelişim ve kronolojisinin normal olduğu ve hormon farklılıklarının önceden düşünülen az olabileceğini söylemektedir. Yapılan bir çalışmada Down sendromlu genç erişkin erkeklerin foliküler stimulan hormon testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat seviyelerinin normal olduğunu, luteinizan hormon ve 17 hidroksiprogesteron seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (1,25). Erkeklerde spermatogenezin varlığı bilinmekte ancak kesin sebebi bilinmemektedir (1) Dişilerde pubertel gelişim normal gibi gözükmektedir. Ortanca menarş yaşı olan 12,6 yaş tipik gelişen çocuklardan farklı değildir ve menstrual problemler ve düzensizliklerde bir artış yoktur. Foliküler stimulan hormon ve luteinizan hormon erişkinlikle birlikte normal olarak yükselir. Down sendromlu kadınlarda luteinizan hormon, testosteron, prolaktin ve 17 hidroksi progesteron seviyelerinin hafifçe yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır. (1,26) Menapoz başlangıç yaşı çok değişkendir ancak tipik olarak 40 yaşından önce gelişir.

Normal cinsel gelişime dair kanıtlara rağmen Down sendromlu kadınlarda fertilite %50'den az olarak bildirilmiştir. Bu sayı mozaik olmayan Down sendromlu erkeklerde %4'tür. Hormon anormallikleri, gonad malformasyonları ve psikolojik ve sosyal faktörler infertiliteye katkı sağlama potansiyeli olan durumlardır (1). Down sendromlu çoğu birey karşı cinse yaşlılarıyla uyumlu ilgi gösterir ve vücutları, kontrasepsiyon ve fertilite hakkında eğitim almaları özellikle önemlidir (1,24).

Tiroid Hastalıkları

Down sendromlu bireylerin endokrinolojik anormallikleri arasında tiroid disfonksiyonu, özellikle hipotiroidi en sık olanı olup Down sendromlu bireylerin %4 ila %8'inde olduğu tahmin edilmektedir. Down sendromlu bireylerdeki tiroid hastalığı spektrumu konjenital hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, edinsel hipotiroidi (otoimmun-non otoimmun), ve hipertiroididir (1,27). Sınırdan anormal tiroid fonksiyon taraması varlığında testlerin anormal olduğundan emin olmak için 6 hafta sonra test tekrarı yapılabilir. Testler hala anormalse pediatrik endokrinoloğa yönlendirme endikasyonu gelişir.

Down sendromlu bireylerdeki tiroid hastalığının cinsiyet, obezite ve diğer komorbiditelerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. İlerleyen yaşla tiroid hastalığı geliştirme riski her yıl %10 olarak artmaktadır (1).

Konjenital hipotiroidi çoğunlukla yenidoğan taramasında yakalanan, doğumda yüksek TSH (>10 mIU/L) ve düşük T4 seviyesini tanımlar. DS'li hastalarda konjenital hipotiroidi genel popülasyona göre 28-35 kat daha sıktır.

Genel popülasyonda konjenital hipotiroidi 1/2000 ila 1/3000 canlı doğumda görülür ve önlenebilir zeka geriliğinin en sık sebeplerinden biri kabul edilir.

DS'li hastalarda bildirilen konjenital hipotiroidi insidansı 1/113 ila 1/141 canlı doğum olarak çok daha sıktır. Dahası, konjenital hipotiroidinin genel popülasyondaki kız üstünlüğü Down sendromlu hastalarda görülmemiştir. Down sendromlu hastalarda konjenital hipotiroidi varlığı, konjenital hipotiroidisi olmayan Down sendromlu hastalarla karşılaştırıldığında, özellikle gastrointestinal ve kardiyovasküler anomaliler olmak üzere konjenital anomali riskini daha da artırır.

Bildirilmiş konjenital hipotiroidilerin çoğu tiroid hipoplazisine bağlıdır. Diğer ultrasonografi bulguları tiroid ektopisi, atireozis, veya parsiyel ageneziyi içermektedir, fakat bunların hepsi konjenital hipotiroidinin nadir sebepleridir. Ancak çoğu vakada ultrasonografi görüntülemesinde anormallik saptanmamıştır. Down sendromundaki konjenital hipotiroidinin muhtemel etiyolojisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bazı hipotezler; TRH (tirotropin releasing hormone) stimülasyonuna artmış yanıt, uygunsuz TSH (tiroid stimulan hormon) yanıtına sebep olan periferik tiroid hormon direnci, santral bozukluk veya bozulmuş dopaminerjik kontrol sonucu artmış TSH, TSH insensitivitesi, ve düşük TSH biyoaktivitesidir.

Subklinik hipotiroidi normal tiroid hormon düzeyleriyle birlikte artmış TSH düzeyini tanımlar. Yüksek TSH düzeyi genel olarak 5 mIU/L olarak kabulmekle birlikte bazı laboratuvarlarda 10 mIU/L olarak kabul edilir. Down sendromlu bireylerde subklinik hipotiroidi prevalansı %7 ile %40 arasında değişmektedir. Çoğu vakada subklinik hipotiroidi asemptomatiktir ve laboratuvar testleri veya yenidoğan taraması ile tespit edilir. Bazı hastalar hipotoni veya kilo alımı gibi hafif semptomlar gösterir, ancak bu semptomlar Down sendromlu hastalarda genellikle bulunur ve bu nedenle tanı için güvenmek zordur.

Subklinik hipotiroidinin nedeni belirsizdir. Subklinik hipotiroidili yenidoğanlarda guatr veya tiroid hipoplazisini gösteren ultrasonografi taramaları bildirilmiştir. Agenezi veya ektopi nadiren rapor edilir ve vakaların çoğunda normal tiroid bezi mevcuttur.

Otoimmünite, subklinik hipotiroidinin varsayılan nedenleri arasındadır. Subklinik hipotiroidi hastalarında tiroid peroksidaz (TPO) antikoru tespit edilmiş ve bazı durumlarda kendi kendini sınırlayan bir otoimmün süreç varsayılmıştır.

Subklinik hipotiroidinin doğal seyri tutarlı değildir ve bu nedenle tedavi edililmeyeceği konusu tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidinin aşikar hipotiroidiye dönüşme insidansının %50'den az olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca tedavi, tedavi edilmeyen hastalara kıyasla tedavi edilen hastalarda büyüme ve gelişmeyi olumlu etkilemiyor gibi görünmektedir.

Down sendromlu bireylerde otoimmün hastalıkların genel popülasyona göre daha sık olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklar arasında prevalansı %5 ila %10 olan çölyak hastalığı, genel topluma göre sıklığı üç kat artmış tip 1 diyabetes mellitus, %11,4 oranda görülen alopesi ve otoimmün tiroid hastalıkları vardır. Otoimmün hipotiroidi otoimmün hipertiroididen daha sık olmakla birlikte her ikisi de tanımlanmıştır. Down sendromlu bireylerin %13 ila %34'ünde tiroid otoantikoru saptanmıştır. Tiroid peroksidaz (TPO) antikoru Down sendromlu bireylerde %31'e kadar pozitif bulunabilmektedir. TPO antikorumun varlığı ötiroidi ve subklinik hipotiroidinin aşikar hipotiroidiye evrimleşmesiyle pozitif korelasyon göstermektedir. Genel popülasyonda Graves hastalığının Hashimoto tiroiditine dönmesi daha sıkken, Down sendromu ve Turner sendromu gibi kromozomal anormalliklerde tersi daha sıktır.

Down sendromlu hastalardaki otoimmün hipotiroidinin genel popülasyona göre farkları; eşit cinsiyet dağılımı, erken yaşta başlangıç, tanı anında daha düşük antikör titresi, pozitif aile öyküsü oranının daha az olması, aşikar hastalığa dönüşüm sıklığının daha fazla olması, subklinik hipotiroidinin en sık bulgu olması ve diğer otoimmün hastalıklarla daha yüksek birliktelik olmasıdır. Bir başka farklılık da otoantikörlerin daha erken pozitifleşmesidir. Tiroid otoantikörleri beş aylık çocukta bile pozitif saptanabilmiştir. Birçok yazar otoimmün hipotiroidinin sekiz yaştan sonra tanı aldığını belirtmektedir, ancak yayınların çoğu küçük örneklem ile sınırlıdır. Aversa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Down sendromlu hastalardaki otoimmün hipotiroidinin ilk tanı aldığı yaş 6,5 olup bu sayı Down sendromlu olmayan hastalarda 11,1'dir.

Graves hastalığı Down sendromundaki en sık hipertiroidi sebebidir. Down sendromunda genel popülasyona göre daha sık görülmekle birlikte cinsiyet farklılığı yoktur. Genel popülasyondaki prevalansı %0,02 olup Down sendromlu bireylerde bu oran %0,66'dır.

Otoimmün hipotiroidinin aksine, Down sendromu hastalarında Graves hastalığı genellikle semptomatiktir ve kolay fark edilir. Sıklıkla büyük çocukluk ve genç erişkinlik çağında görülmekle birlikte genel popülasyondan daha erken bulgu verir. Sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterir ve otoimmün hastalık eşlik etmese bile sıklıkla Hashimoto tiroiditinin progresyonunun sonucudur.

Başlangıçta Hashimoto tiroiditi tanısı konan ve ortanca 4,2 yıllık bir süre içinde Graves hastalığına dönüşen 12 DS'li bireyin takip serilerinde (9/12 ya ötiroid, ya subklinik hipotiroidi ya da aşikar hipotiroidiydi ve 12/12'nin hepsinde başlangıçta TRAB negatif), Aversa ve arkadaşları Hashimoto tiroiditinden Graves hastalığına dönüşüm süresinin L-tiroksin tedavisi ile ilişkili olmadığını ve serum TRAB konsantrasyonlarının L-tiroksin ile tedavi edilenler ile tedavi edilmeyenler arasında farklılık göstermediğini bulmuştur. Graves hastalığı metimazole yanıt verse de ilaç kesildiğinde %100'e varan oranda relaps geliştiğinden radyoaktif iyodun en iyi tedavi seçeneği olduğu önerilmiştir. Ancak bu ömür boyu L-tiroksin tedavisi ihtiyacı doğurur (27).

Tip 1 Diyabet (T1D)

Tip 1 diyabet, insülin eksikliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kronik otoimmün bir hastalıktır. Yeni teşhis edilen tip 1 diyabetli insanların %90'undan fazlasının insülin (IAA), glutamat dekarboksilaz (GADA), islet antijeni 2 (IA-2A) çinko transporter 8 (ZnT8A) ve tetraspanin-7 dahil olmak üzere spesifik β -hücre proteinlerine karşı ölçülebilir antikörleri vardır. İki veya daha fazla adacık otoantikorunun kombinasyonu otoimmün diyabetin en iyi belirleyicilerindedir (28).

Birleşik Krallık ve ABD'de Down sendromlu 20.362 bireyle yapılan ankete dayalı bir çalışmada, Down sendromu popülasyonunda 20 yaşından önce tanı konan diyabet prevalansı beklenenden 6 kat daha yüksek bulunmuştur. Danimarka'da Down sendromlu bireylerde T1D prevalansına ilişkin daha yakın tarihli bir popülasyona dayalı çalışma, DS'li çocuklarda 4 kat artmış tip 1 diyabet riskini göstermiştir. Bu çalışmalarda, Down sendromunda diyabeti sistematik olarak karakterize etmek için bir girişimde bulunulmamıştır. Mortimer ve arkadaşları genel popülasyona kıyasla DS'li çocuklarda adacık otoantikorlarının daha yaygın olup olmadığını belirlemek için, DS'li 106 çocukta T1D ile ilişkili adacık otoantikorlarının sıklığını analiz etmiş ve 6/106'da (%5.7) 2 veya daha fazla antikor çeşidi bulmuştur. Yaş uyumlu kontrol popülasyonunda bu oran %0.28 saptanmıştır.

DS'deki diyabetin genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıktığı öne sürülmüştür. 1960'larda yapılan bir çalışma, DS'li hastalardaki diyabet insidansının sekiz yaş civarı peak yaptığını saptamıştır, o yıllarda DS'li olmayan çocuklarda diyabet insidansının peak yaptığı yaş 14'tür. DS ve T1D ile ilgili daha yakın tarihli bir çalışmada, DS'li T1D hastalarının %22'sinin başlangıç yaşı <2 iken genel diyabet popülasyonunda bu oran %7 bulunmuştur.

DS'de diyabetin heterojenliği genetik çalışmalarla desteklenmektedir. DS ve T1D'li (21 yaşından önce tanı almış) çocuklarda diyabetle ilişkili yüksek riskli HLA haplotiplerinin sıklığı incelenmiştir. Down sendromu ve T1D'li çocuklarda diyabetle ilişkili HLA class II genotipleri, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollere kıyasla fazla saptanmıştır (29).

2.5.9 Gastrointestinal Sistem Bulguları

Beslenme ve Yutma Bozukluğu

Tıbbi, anatomik, fizyolojik ve davranışsal faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan, farklı genetik koşullara sahip çocuklarda beslenme sorunları yaygın olarak görülmektedir. Down sendromu da bunlardan biridir (30). Perioral kaslarda, dudaklarda ve çiğneme kaslarında azalmış tonus ve dil hareketlerinde azalma Down sendromlu bebeklerde emme sorunlarına yol açabilir. Down sendromlu bebekler daha kısa süre anne sütü ile beslenir, daha sık solunum yolu enfeksiyonu geçirir ve besin sağlamayan oral emme alışkanlıkları geliştirirler. Aynı oral ve motor sorunlar katı gıdaların başlangıcında gecikmeye sebep olabilir (1).

Yapılan oral beslenme araştırmalarında Down sendromlu çocuklarda %50-80 oranında beslenme sorunu olduğu saptanmıştır.

Oral-motor problemlerin yanı sıra periodontal hastalık, diş kaybı ve şiddetli brüksizm gibi sık görülen diş anomalileri, bu hastalarda beslenme problemlerinin gelişme riskini artırmaktadır (30).

Down sendromlu bireylerin 2/3'ünden fazlasında gastrointestinal değişiklikler vardır (1,31). Bu değişiklikler yapısal veya fonksiyonel olabilir. Fonksiyonel bozukluklar, Down sendromu hastalarında artmış olan yapısal bozukluklar nedeniyle gereken cerrahi işlemleri etkileyebilir (31).

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 taşıyan genetik olarak yatkın bireylerde besinle alınan gluten ile ilişkili, kronik immün aracılı ince barsak enteropatisi olarak tanımlanır. Hastalığın tanısında seroloji, biyopsi ve glütensiz diyetle yanıt önemlidir. Normal serum immünglobulin A'ya (IgA) sahip çocuklarda yaştan bağımsız olarak doku translutaminaz IgA (tTG IgA) kullanılmalıdır. IgA eksikliği olan çocuklarda immünglobulin G (IgG) bazlı antikorlar kullanılmalıdır (Diaçil gliadin peptid, tTG IgG ve endomisyum antikor). Biyopsi; tTG IgA'nın pozitif olduğu, fakat normalden 10 kattan daha az arttığı durumlarda yapılmalıdır (21).

Down sendromu hastalarında çölyak hastalığı riski genel popülasyona göre 6 kat fazladır (25). Down sendromu hastalarındaki çölyak hastalığı oranı alınan örneğe

ve ülkelere göre değişmekle birlikte %1,4 ila %18,6 arasındadır (1,32). Çölyak hastalığının semptomları ishal veya uzamış kabızlık, yavaş büyüme, açıklanamayan gelişme geriliği, anemi, karın ağrısı ve şişkinlik, refrakter gelişim geriliği, davranış bozukluğu ve huzursuzluktur. Down sendromlu çocuklarda çölyak hastalığının semptomatik formu asemptomatik formundan daha sıktır (1).

2.5.10. Radyolojik Bulgular

Atlantoaksiyel İnstabilite

Oksiput, Atlas omuru (C1) ve Aksis omuru (C2) oksipitoatlantoaksiyel eklemi oluşturur ve etrafını saran ligamentler kemik yapıların yerinde kalmasını ve fleksiyon yapabilmesini sağlar. Oksipitoatlantal eklem öncelikle fleksiyonun yanında küçük miktarda lateral eğim rotasyon sağlar. Atlantoaksiyel eklem çoğunlukla rotasyondan sorumludur ancak belirgin oranda fleksiyon ekstansiyon ile küçük miktarda lateral eğim sağlamaktadır. C2'nin C1'e göre artan hareketliliğini gösteren atlantoaksiyel instabilite (AAİ), Down sendromlu kişilerde genel popülasyona göre daha sık görülür. Bu durum 1960'larda fark edilmiş olup 1980'lerde birçok bireyde ciddi servikal kord hasarı bildirildiğinde ün kazanmıştır (1). Down sendromu hastalarının %10 ila %20'sinde görülen AAİ çoğunlukla asemptomatiktir ve görüntüleme ile tanı alır. İnstabilite tanısı lateral servikal radyografide normalden geniş anterior atlanto-odontoid mesafe (AAOM) varlığında konulur (33,34). Normal AAOM üst sınırı 15 yaşın altında 4 milimetre iken daha büyük insanlarda 3 milimetredir (1,33).

AAİ'nin etiyolojisinde paraksiyel kas tonusu azalması, ligament laksitesisi artışı, oksipital kondil ve atlas omurunun lateral kitleleri arasındaki düzleşmiş artikülasyon mevcuttur (20).

AAİ'nin tehlikesi, yer değiştiren odontoid omuriliğe çarptığında Down sendromlu bireylerin %1-2'sinde semptomatik hale gelmesidir (1,33). Bulgular boyunda rahatsızlık hissi, anormal dışkılama, sfinkter kontrolünde değişme, üst motor nöron hasarı, paralizi ve hatta ölümü içerir. Semptomatik hastaların %80'inde uzun süreli instabilite mevcuttur. Daha öncesinde normal radyografi bulgularının da görülebildiği diğer hastalarda boyun travması, spor yaralanması, endotrakeal entübasyon veya baş boyun cerrahisi tetikleyici faktör olabilir.

Kronik değişikliklerin tedaviyle iyileşme ihtimali düşük olduğundan ve geç tedavi edilmiş olgularda komplikasyonlar daha ciddi olduğundan semptomatik AAİ acil değerlendirme ve girişim gerektirir (1,33). Asemptomatik hastalar boyun travmasından kaçınmalı ve nörolojik bozulma açısından rutin olarak muayene olmalıdır (1).

2.5.11. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Santral Uyku Bozukluğu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) çocuklarda ve yetişkinlerde genellikle üst hava yolu obstrüksiyonunun sonucu olarak gelişen uyku bozukluğudur ve uykuda komplet veya parsiyel hava yolu obstrüksiyonu epizotlarına sebep olur.

Artmış solunum eforu, uyku bölünmesi ve gaz değişimi bozukluklarına neden olur ki bu da başta kardivasküler, metabolik ve nörokognitif sistemler olmak üzere çok sayıda sekelle ilişkilidir. Hem santral hem de periferel faktörler OUAS ile ilişkili olabilir (35,36). Çocukların %1,2 ila %5,7'sinde obstrüktif uyku apnesi olduğu tahmin edilmektedir (37).

Down sendromu hastalarına sıklıkla obstrüktif uyku apnesi (OUA) tanısı konulmaktadır. Bu hastalar OUA için makroglossi, rölâtif retroglossi orta yüz hipoplazisi, dar nazofarenks, küçük farenks, fazla kiloluluk ve zayıf kas tonusu gibi çeşitli risk faktörleri barındırır (7,36,38,39)

Hastaların merkezi sinir sistemi bozukluğu, zayıf kas tonusu ve asit reflüsü santral uyku bozukluğunu predispoze eder (38)

Santral uyku apnesi santral solunum düzeninin disregülasyonuna bağlı olarak hava akımının azalması veya kesilmesidir (37).

2.5.12. Hematolojik Bulgular

Makrositoz ve Demir Eksikliği Anemisi

Down sendromu makrositoza göreceli yatkınlık gibi hematolojik değişikliklerle ilişkilidir. Makrositoz DS'de sağlık problemleri ile ilişkilendirilmemiş olsa da bu popülasyonda kırmızı kan hücre belirteçlerinden demir eksikliği tanısı koymada zorluk yaratabilir (40).

Akut Lösemi ve Geçici Miyeloproliferatif Hastalık

Down sendromlu çocukların malign neoplazm geliştirme riski daha yüksek olsa da toplumda Down sendromlu bireylerde her yaş grubunda solid tümör insidansı Down sendromu olmayanlara göre düşüktür (7,41). Bununla birlikte, çoğunlukla genç hastalarda ortaya çıkan hem akut miyeloid lösemi (AML) hem de akut lenfoblastik lösemi (ALL) dahil olmak üzere lösemnin açık bir predominansı vardır (41). Down sendromlu çocuklarda lösemnin artmış insidansı 1 ile 10 yaşlar arasındadır (1). Hem down sendromunun miyeloid lösemisi olarak bilinen miyeloid lösemi (ML-DS) hem de akut lenfoblastik lösemi sırasıyla yaklaşık 150 ve 30 kat artar (42). Kronik myeloid lösemi ile kronik lenfositik lösemi beklenenden daha enderdir (1).

ALL morfolojik ve immunfenotipik olarak B hücre veya T prekürsör hücre soyuna benzeyen bir grup lenfoid neoplazmı tanımlar. Bu neoplazmlar kemik iliğini ve periferik kanı yoğun şekilde tutan lösemik süreçte görülebileceği gibi hiç veya sınırlı kemik iliği tutulumu (%25'ten az) ile birlikte doku infiltrasyonu ile de görülebilir. ALL ABD'de 0-14 yaş arası grupta 100.000 çocukta üç ila dört adet görülürken 15 yaşın üzerinde 100.000 çocukta bir adet görülür. ALL'ler akut lösemilerin %75'ini (bu yaş grubundaki tüm kanserlerin %34'ünü) oluşturur. İnsidansı iki ile beş yaş arasında pik yapar. Beyaz ırk çocuklarına belirgin insidans artışı ile birlikte hafifçe erkek çocuk predominansı vardır (43).

Down sendromlu çocuklar ALL'li çocukların yaklaşık %2'sini oluştururlar (1). Down sendromlu çocuklarda ALL'nin bazı benzersiz özellikleri vardır. Bunlar; beyaz ırk baskınlığı, infantil ALL'nin önemli derecede enderliği ve T hücreli ALL'nin azlığıdır. Dahası; ETV-RUNX1, çift trizomi (trizomi 4 ve 10) ve yüksek hiperdiploidi olmak üzere olumlu sitogenetiklerin yanı sıra BCR-ABL1 ve MLL yeniden düzenlemeleri gibi olumsuz sitogenetikler DS-ALL'de DS olmayanlara göre daha enderdir (41).

Genel olarak, DS-ALL hastalarının sonucu genel pediatrik popülasyondan daha kötüdür (1,41). Bu fark, doz azaltılmasının bir sonucu olabilen daha yüksek relaps oranına bağlanmaktadır. Örneğin, DS'li hastaların, daha çok gastrointestinal sistemde yaşanan metotreksat toksisitesi riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı birçok protokolde yüksek doz metotreksat tedavisinden kaçınılır ya da titre edilir.

Son çalışmalar, DS-ALL riskinin artmasında ve DS-ALL gelişiminde rol oynayan diğer genetik katkılar hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Bunlar JAK2,NRAS, KRAS mutasyonları veya CRLF2 overekspresyonu ile trizomi 21'dir. Hsa21'deki spesifik genlerin B-ALL gelişimine etkisi net olmamakla birlikte son çalışmalar HMG1 ve DYRK1A'yı işaret etmektedir (41). İki yaşından önce bulgu veren DS-ALL hastalarının sonuçları diğer DS-ALL'lere oranla belirgin olarak daha iyidir (7). Down sendromu konvansiyonel tedavi verilen ALL'lerde negatif prognostik faktör olsa da her iki grup da yoğun kemoterapi rejimi aldığı anda olaysız sağkalım ve total sağkalım genel popülasyonunkine çok yakındır (1).

AML; miyeloid, eritroid, megakaryositik ve monositik hücre soyu öncüllerinden köken alan heterojen bir lösemi grubudur. AML'ler hematopoietik öncüllerin kromozomal yeniden düzenlemeler ve çoklu gen mutasyonları birikimiyle klonal transformasyonu sonucu oluşur. Yeni moleküler teknolojiler bu moleküler olaylar; AML'nin riske göre daha iyi sınıflandırılması ve molekül hedefli terapilerin gelişimini sağlamıştır. Son 30 yılda hastalısız hayatta kalım belirgin olarak artmıştır (44).

ML-DS'nin belirgin bir doğal öyküsü ve klinik ve biyolojik özellikleri vardır. Neredeyse her zaman 5 yaşından önce gelişir ve Down sendromuna özgü olarak, akut lösemiden önce geçici miyeloproliferatif hastalık-geçici anormal miyelopoez (GMH, GAM) olarak bilinen klonal bir neonatal prelösemik sendrom gelir (7, 44). Geçici anormal miyelopoez tanısı periferik yaymada karakteristik blastların görülmesiyle konulur. Blastlar morfolojik ve immünolojik olarak megakaryositik soy özellikleri gösterir. Geçici anormal myelopoez hastalarının yaklaşık %20'si karaciğer yetmezliği ve multiorgan yetmezliği nedeniyle hayatını kaybeder (45).

Down sendromlu çocukların %10-15'inde dolaşımda düşük sayıda blast içeren (<%10), klinik ve hematolojik olarak sessiz GAM ile birliktelik gösteren bir veya daha fazla kazanılmış GATA1 mutasyonu bulunur. GAM ve sessiz GAM'ların çoğunda mutant GATA1 klonu kemoterapi ihtiyacı olmadan komplet remisyona gider. Ancak GAM ve sessiz GMH'li yenidoğanların %10-20'si hayatın ilk beş yılında ML-DS geliştirir (7). Bunlardan bazıları trizomi 8 ve 5 ile 7. Kromozomların kaybıdır (1).

Down sendromlu bireylerde akut megakaryositik lösemi (AMKL) oranı genel toplumdaki 500 kat daha siktir. GMH sonrası gelişen AMKL öncesi myelodisplastik

sendrom geliŒebilir. GMH sonrası geliŒen AMKL'nin tedaviye yanıtı GMH sonrası geliŒmeyenlere göre daha iyidir (1).

2.5.13. Santral Sinir Sistemi Anormallikleri

DŒk Beyin Hacmi

Farklı yaŒlardaki Down sendromu hastalarının beyin MRG sonuçları tüm yaŒ gruplarında kontrol grubuna göre %20 kadar beyin hacim azlığı olduğunu gstermiŒtir. Bu farklılık 4-5 aylık fetüs döneminde baŒlar ve son trimester ve postnatal dönemde daha belirgin hale gelir. En belirgin deęiŒimler beyin sapı (zellikle pons), hipokampus ve frontal loblarda bildirilmiŒtir. Diğer bir sık bulgu serebellar ve vermian hipoplazidir (21,46). İlginç olarak, gri madde yapılarında hacim büyük oranda korunmuŒtur.

İlerleyici Beyin Atrofisi

Mevcut kanıtlar Down sendromu hastalarının hızlanmış beyin atrofisi ile birlikte prematür beyin yaŒlanması yaŒadığını göstermektedir. Bu sebeple Down sendromlu hastalarda yaŒla iliŒkili kognitif gerileme ve demans genel popülasyona göre daha siktir ve daha erken yaŒta geliŒir. Demans prevalansı 60 yaŒındaki Down sendromlu bireylerde %55'e varabilir. Demans 40 yaŒın zerindeki DS'li bireylerde Alzheimer hastalarına benzer Œekilde geliŒir ve hafıza ve dil fonksiyonu bozulmasıyla karakterizedir.

Bazal Gangliya Kalsifikasyonları

Down sendromlu bireylerde intrakranyal kalsifikasyon sıklığı artmıŒtır ve bu sıklık yaŒla birlikte artmaktadır. Patogenezi anlaŒılamamıŒ bu durum en sık özellikle globus pallidus olmak üzere bazal ganglionlardadır.

Korpus Kallozum Malformasyonları

Korpus kallozumun total veya kısmi agenezisi en sık santral sinir sistemi anomalilerinden biridir. Sebepleri renatal enfeksiyonlar, toksik maruziyet, vasküler olaylar ve eŒitli genetik mutasyon ve sendromlardır. Korpus kallozum

malformasyonları ve Down sendromu arasındaki birliktelik literatürde daha çok posterior segentlerin kısmi agenezisi olarak nadiren bildirilmiştir.

Korpus kallozum anomalisi olan bireylerdeki yapısal kromozom yeniden düzenlemelerini araştıran bir çalışmada 21. Kromozomda kritik bir bölge tanımlanmıştır (21)

Ventrikülomegali

Antenatal ultrasonografilerde saptanan ventrikülomegalinin %5 ila %10'u kromozomal anöploidilerle birliktelik gösterir, ancak Down sendromlu bebeklerde rutin kraniyal ultrasonografi yapılmadığından ventrikülomegali bulgusunun sıklığı kesin olarak bilinmemektedir (47) . Bir hayvan deneyi çalışmasında Purkinje cell protein-4 (Pcp4) genindeki disfonksiyonunun Down sendromu modeli farelerinde ventrikülomegali ile ilişkili olduğu saptanmıştır (46)

2.5.14. Epilepsi ve Nöbet

Down sendromlu bireyler diğer zihinsel yetersizlik formlarıyla benzer olarak genel popülasyona oranla yüksek epilepsi prevalansına sahiptir. Down sendromunda herhangi bir yaştaki nöbet prevalansının %8,1 ile %26 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran genel popülasyonda %1,5-%5 arasındadır. Down sendromunda epilepsinin net bir bimodal dağılımı vardır. İlk tepe noktası 0-2 yaş aralığındadır. Sonraki tepe noktası 6. dekatta olup semptomatik Alzheimer hastalığıyla yakınlık göstermektedir. Spesifik klinik bulgu ve karakteristiği nedeniyle Down sendromundaki geç başlangıçlı myoklonik epilepsi adını alır.

Erken Çocukluk Dönemindeki Epilepsi (0-5 yaş)

Down sendromlu çocuklar çok çeşitli nöbet tiplerine sahiptir ve bazı spesifik epileptik sendromları geliştirme riskleri artmıştır. Risk tipik olarak hayatın ilk yılında artmıştır, ancak febril nöbetler ve Lennox-Gastaut sendromu gibi bazı nöbetler 5-6 yaşına kadar gelişebilir.

Down sendromlu çocuklar ve erişkinlerdeki nöbet riski artışı birçok mekanizmayla ilişkilendirilmiştir. Bunlardan bazıları frontal ve temporal lob hipoplazisi, dendrit diskinezisi, anormal nöral laminasyon, özellikle GABAerjik

nöronlarda azalmış nöronal dansite, özellikle glutamaterjik reseptör GluR5 olmak üzere hücre zarı iyon kanallarında bozulmalar, trizomi 21 durumu ile ilişkili metabolik hastalıklar ve hipoksi ve/veya vasküler hasardır.

Febril nöbetler ateş varlığında semptomatik nöbet olarak tanımlanır. Genel popülasyondaki gibi 6 ay ile 6 yaş arasındaki en sık nörolojik durumdur. Ancak Down sendromlu çocuklardaki febril nöbet prevalansı genel popülasyona göre daha düşük görünmektedir. Down sendromlu çocuklardaki bu kısmi korumanın sebebi henüz bilinmemektedir. Tersine, epilepsi için tanısal kriterleri karşılayan tetiklenmemiş nöbetler Down sendromlu çocuk ve genç erişkinlerde daha siktir. Hayatın ilk iki dekatında jeneralize nöbetler fokal nöbetlere göre daha siktir.

İnfantil spazm tepe insidansı 5 ay olmak üzere hayatın ilk iki yılında siktir (48). Down sendromlu bireylerde infantil spazm genel popülasyona oranla 8 ila 10 kat daha siktir (7). West sendromu elektroensefalogramda hipsaritmi veya modifiye hipsaritmi olan infantil spazmla karakterizedir. Nörogelişimsel gerilemeyle birliktelik gösterir. Down sendromlu çocuklarda tahmini prevalansı %0,6 ila %13 arası olup en sık epilepsi tipidir. Down sendromundaki yüksek prevalansına rağmen erken dönemde başlanan adrenokortikotropik hormon tedavisine yanıt genel popülasyona göre daha iyidir. Hastaların %90'ında tam remisyon sağlanır. Elektroensefalogramda alevlenme-süpresyon paterni ve tanıda gecikme epileptik ensefalopati gelişimi için risk faktörüdür.

Jeneralize tonik klonik nöbet Down sendromlu çocuklardaki ikinci en sık epileptik nöbet türüdür. Jenerakize non motor nöbetlerden daha siktir ve daha yüksek düşme ve bronkoaspirasyon riskine bağlı olarak daha ağır komplikasyonları vardır (48). Lennox-Gastaut sendromu çoklu nöbet tipi olan ilaca dirençli epilepsi, tipik EEG bulguları ve bilişsel etkilenmeyle karakterize bir epileptik sendromdur (48, 49).

EEG tipik olarak yaygın yavaş diken dalga veya çoklu diken dalga boşalmaları gösterir (48,49). Down sendromlu hastalarda West sendromundan Lennox-Gastaut sendromuna doğru kötüleşme genel popülasyondan daha az olarak görülmektedir. Down sendromlu çocuklardaki epilepsi özellikle tanıda gecikme veya tedavide suboptimallik varlığında bilişsel ve motor gelişimi bozabilir ve yaşam kalitesini etkileyebilir.

Spesifik olarak Down sendromu ve West sendromu olan çocuklarda erken adrenokortikotropik hormon tedavisinin topiramet veya vigabatrin gibi anti epileptik ilaçlarla kombine edilmesinden bağımsız olarak verbal iletişimde gelişime sağladığı gösterilmiştir.

Down sendromu popülasyonunda bir antiepileptik ilacın diğerine göre kullanımını destekleyen klinik çalışma yoktur. Bu nedenle, spesifik kılavuz yokluğunda, genellikle genel popülasyondakiyle aynı varsayımlar yapılır ve tedavi seçenekleri uygulanır. Daha yeni antiepileptik ilaçların daha etkili olduğu kanıtlanmamıştır, ancak genellikle klasik veya ilk nesil ilaçlardan daha iyi tolere edilir. Jeneralize veya fokal ayrımı yapılamadığında geniş spektrumlu antiepileptik kullanılmalıdır. Jeneralize epilepside bilişsel ve motor yan etkiler göz önünde bulundurulma şartıyla valproik asit kullanılabilir. Miyoklonik nöbet yokluğunda lamotrijin geniş spektrumlu olması dolayısıyla iyi bir seçenektir. West sendromu varlığında adrenokortikotropik hormonun yalnız başına veya vigabatrin, valproik asit, topiramet veya levetirasetam gibi antiepileptiklerle birlikte kullanılması gerekmektedir.

5 Yaş Üzeri Çocuklar ve Genç Erişkinlerdeki Epilepsi

Down sendromlu 5-40 yaş arası bireylerin tetiklenmemiş nöbetlerinin tipinde büyük değişkenlik vardır. Bu epileptik nöbetler, bilinç düzeyinde değişiklik olsun veya olmasın veya jeneralize motor ve motor olmayan nöbetlerle birlikte fokal olabilir. Nöbet semiyolojisi başlangıç yaşına bağlıdır ve genel popülasyonla benzerdir. Fokal veya jeneralize non motor nöbetler, erken çocukluk veya bilişsel bozulma ile karşılaştırıldığında bu yaş grubunda muhtemelen daha az teşhis edilecektir, çünkü bu yaş aralığında bakım verenlerin kontrolü azalmıştır.

Fokal veya jeneralize başlangıç ayrımı yapılamadığı durumlarda geniş spektrumlu antiepileptik kullanılmalıdır. Fokal başlangıç şüphesizse sadece fokal nöbetlere yönelik olan antiepileptikler kullanılabilir. Levetirasetam miyoklonik nöbetler dahil hem fokal hem jeneralize epilepsilerde etkili olduğu için ilk tercih için iyi bir adaydır. Oral ve intravenöz formda yaygın olarak bulunur. Down sendromu ve diğer zihinsel yetersizlik formlarında levetirasetam toleransı genel popülasyonla benzerdir (48).

2.5.15. Gelişimsel Gerilik ve Zihinsel Yetersizlik

Down sendromu zihinsel yetersizliğin en sık genetik sebebidir. Down sendromlu bireylerin zeka ölçüm sonuçları standart zeka testlerinde genellikle “sınırdaki zeka” değeri ile “belirgin zeka geriliği” arasında seyretmektedir. Down sendromlu çocukların zekalarının ebeveyn zekalarıyla korele olduğuna dair kanıtlar vardır.

Down sendromlu yenidoğanlarda hipotoni tipiktir ve bu kaba motor gelişimi etkiler. Tonus artsa da gelişimsel gerilik evrenseldir. Motor gelişim kilometre taşları genellikle tipik şekilde gelişim sergileyen bir çocuğun iki katı sürede edinilir. Down sendromlu çocuklar için erken girişim ve fizyoterapinin daha karmaşık motor fonksiyonları yapmaları ihtimalini arttırdığı yönünde kanıtlar vardır. Down sendromlu çocuklar daha karmaşık becerilerden önce temel becerilerde ustalaşır.

Erken dönemde dil benzer zeka yaşındaki tipik çocuklara göre daha geç fakat benzer paternde edinilir. Babıldama genellikle gecikmiştir, farklı kalitededir ve daha uzun süre boyunca devam eder. Dil-konuşma gelişimiyle ilgili birçok bölümdeki etkilenme toplam zeka yaşına göre beklenenden fazladır.

Alıcı dil becerisi ifade edici dil becerisinden genellikle daha üstündür.

Okul çağına geldiklerinde Down sendromlu çocuklar dilin üretme ve kavrama arasındaki tipik korelasyonunu sağlayamazlar ve bu çocuklarda 10 yaşından sonra rölatif vokalizasyon ve dil bilgisi kullanımı geriler. Sözdizimi rölatif olarak daha çok bozulmuşken sosyal konulardaki dil kullanımı güçlü yanlarıdır (7). Down sendromlu bireylerin sözdizimi kelime dağarcığından daha çok etkilenmiştir (50). Down sendromlu bireylerdeki önemli bir konu da zayıf artikülasyon ve bununla ilişkili konuşmanın daha az anlaşılıyor olmasıdır (7).

Down sendromlu bireyler genellikle akıcı konuşmaz, hatta konuşmaları halihazırda normal popülasyondan çok daha tutuk olan zihinsel yetersizlikli çocuklara göre de sıklıkla tutuktur (50). Down sendromlu bireylerin konuşma geriliklerinde ünsüz ve hece düşmesine neden olan oral kavite (özellikle dar-yüksek damak) ve hipotoni fiziksel faktör olarak gösterilebilir (7).

Down sendromlu çocuk ve erişkinlerin el yazısı rölatif olarak korunmuştur (51).

Down sendromlu çocuklar daha az dikkatli odaklanma ve inhibitör kontrole, daha katı oyuna ve daha az organize ve hedefe yönlendirilmiş stereotipik ve tekrarlayan

davranışa sahiptir. Down sendromlu çocuklar yeni hedef uyaranları tespit etme, ayırt etme ve bunlara tepki verme ve dikkatlerini sürdürme bilişsel becerilerine sahiptirler.

Sosyal bilgilerin işlenmesi Down sendromlu bireyler ve tipik gelişen çocuklarda farklılık gösterebilir. Bakım verenlerle göz teması gecikebilir ve kurulduğunda daha uzun sürebilir. Yüz ifadelerini anlamada ve tanıdık yüzleri tanımlada spesifik bir defekt var gibi görünmektedir. Sosyal yüz ifadeleri Down sendromu olmayan çocuklara benzer bir örüntü gösterir ancak gelişimi gecikmiştir ve daha düşük frekans, yoğunluk ve süre gösterir.

Down sendromu spesifik davranış problemleriyle ilişkili olabilir. Down sendromlu çocukların stereotipik olarak mutlu ve dışa dönük olduğunu gösteren çalışmalar olsa da durum bununla sınırlı değildir. Kardeşlerine ve tipik gelişim gösteren çocuklara göre Down sendromlu çocukların aileleri çocuklarında daha fazla uyumsuzluk ve inatçılık bildirmiştir. Ek olarak Down sendromlu okul öncesi ve okul çağındaki çocuklar daha yüksek oranda hiperaktivite, dürtüsellik, tantrum, ajitasyon, tartışmacılık, tekrarlayan hareketler ve duysal disregülasyon göstermiştir. Okul çağındaki Down sendromlu çocuklarda obsesif kompulsif davranışlar da gözlenmiştir.

Down sendromlu bireyler sıklıkla kendi kendine konuşur ve hayali arkadaşları vardır. Bu davranışlar davranışsal, iletişim ve toplumsallaşma problemleriyle ilişkili değildir ve adaptif olarak değerlendirilmelidir.

Otizm spektrum bozukluğu ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu Down sendromlu bireylerde sıklıkla vardır. Genel popülasyonda %1 civarında olan otizm spektrum bozukluğunun Down sendromlu çocuklarda %41 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Down sendromlu çocuklarda %34 oranında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu saptanmıştır.

Down sendromlu çocuklarda nöroz, iletim bozuklukları ve psikoz oranlarının diğer engelli bireylere kıyasla daha az olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, Down sendromlu çocuklarda nörodavranışsal ve psikiyatrik hastalıkların oranının %18 ila %38 arasında olduğu tahmin edilmektedir (7)

Down sendromlu bireylerin hayat beklentisi son yıllarda belirgin bir şekilde yükseldiğinden tıbbi ilgi bebek mortalitesinden erken bilişsel geriliğe kaymaya başlamıştır. Birçok çalışma erken gelişimin psikososyal davranış ve ileride bağımsız

yaşamla ilişkili olduğunu göstermiştir. Dişi cinsiyet, infantil spazm yokluğu ve yüksek ebeveyn eğitim düzeyinin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür.

DS'li çocuklarla ilgili klinik çalışmalar şu sonuçlara varmıştır:

- a. Dil bozuklukları DS'li bireylerdeki en belirgin bozukluktur.
- b. Down sendromlu çocuklar motor hareketler ile ilgili kilometre taşlarını tipik gelişime sahip çocuklarla kabaca aynı sırada ancak daha ileri kronolojik yaşta edinirler.

Daha da önemlisi, psikomotor eksiklikler zaman içinde sabit değildir: 6 ay ile 2 yıl arasında gelişimsel bölümde bir yavaşlama meydana gelir ve ergenlik döneminde entelektüel bölümde daha fazla düşüş gözlenir. Down sendromu popülasyonundaki klinik çalışmaların zenginliğine rağmen, Down sendromlu çocuklarda erken bilişsel ve fiziksel gelişimi tanımlayan boylamsal klinik veriler hala yetersizdir. Çoğu klinik araştırma az sayıda çocuğu içermektedir, kesitsel tasarımdadır ve sonuçların yorumlanmasını zorlaştıran metodolojik engellerle karşılaşmaktadır. Mevcut terapiler ve bakımdaki değişiklikler son dekatlarda bilişsel ve motor sonuçlarda küresel bir iyileşmeye yol açtığından, eski çalışmalar gelişimsel yörüngeleri tanımlamada artık uygun olmayabilir. İyileştirilmiş tedavi modalitelerine rağmen, DS'li çocuklar hem zihinsel yetersizlik hem de motor hareketler açısından bir dizi fenotip sunar.

Down sendromlu bireylerde gözlenen komorbiditeler tıbbi tedavi veya cerrahi gerektirecek kadar ciddi ya da minimal özel bakım gerektirecek kadar hafif olabilir. Bu da klinik çalışmalardaki hasta popülasyonunun heterojen olmasına ve grup istatistiklerinde geniş bireysel varyasyonların gizlenmesine sebep olur (52).

2.5.16. Cilt Bulguları

Down sendromunda cilt bulguları sıktır (53,54). Down sendromlu erişkinlerin %56'sında cilt bulguları görülmüştür (53). Cilt bulgularının sebepleri Down sendromunun kütanöz fenotipi, otoimmünite, erken yaşlanma ve dermatolojik hastalıklardır. Kütanöz fenotip tek palmar çizgi, skrotal dil ve kserozistir.

Atopik Dermatit

Atopik dermatit Batı popülasyonunun %5'ini etkilemektedir. Down sendromundaki atopik dermatit oranında yapılmış çalışmaların tartışmalı sonuçları

vardır. Daha eski çalışmalarda saptanan oran %34 ile %56,5 arasında değişirken bu oran daha yeni çalışmalarda %1,4 ile %4,9 arasında değişmektedir. Daha önceki çalışmalarda oranın yüksek olmasının sebebi belirgin kriterlerin yokluğunda ve izole bulgularda aşırı tanı olabilir. Down sendromunda atopik dermatitin yönetimi likenifikasyon ve impetiginzasyon nedeniyle zor olabilmektedir.

Seboroik Dermatit

Carter ve Jegasothy çalışmalarında %36 prevalans bulmuştur. Bu Erciş ve arkadaşlarının buldukları %31 prevalansa yakındır. Down sendromlu bireylerdeki yüksek *pityrosporum* follikülünün patojenik bir rolü olabilir.

Alopesi Areata

Down sendromu ile iyi tanımlanmış bir alopesi areata birlikteliği mevcuttur. Farklı araştırmacıların Down sendromlu bireylerde belirtilen %0,13 ile %8,9 arasında değişen alopesi areata prevalans sonuçları vardır.

Down sendromunda alopesi areata daha ağır olmaya meyillidir. Alopesi totalis ve alopesi universalis Down sendromlu bireylerde %2,5'e varan oranlarda görülmektedir.

Vitiligo

Vitiligo genel toplumun %1'ini etkileyen yaygın bir cilt durumudur. Carter ve Jegasothy Down sendromlu bireylerde %1,9 oranında vitiligo prevalansı saptamış olup her dört hastanın üçünde bu birlikteliğe alopesi areata da eşlik etmektedir.

Siringiom

Down sendromundaki siringiom insidansı genel popülasyondan yaklaşık 30 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Göz kapaklarındaki siringiomlar neredeyse Down sendromuna özeldir. Butterworth ve arkadaşları 200 Down sendromlu bireyde yaptıkları bir çalışmada %18,5 oranında siringiom saptamıştır ve bu oran kızlarda %26 iken erkeklerde %13'tür. Schepis ve arkadaşları 30 erkek ve 31 kız Down sendromlu birey ile yaptığı bir çalışmada 13 kız ve 1 erkek hastada palpebral siringiom saptayarak

Down sendromunda yüksek insidansta bulunan bu hastalığın açık bir kız dominansı olduğunu saptamıştır.

Elastozis Perforans Serpiginosa

Elastozis perforans serpiginosa anormal elastik dokunun transepidermal eliminasyonu ile karakterize nadir bir cilt hastalığıdır. Yaygın formunda Down sendromu ile birliktelik gösterilmiştir. Bu birlikteliğin sebebi belli değildir. Bir çalışmada trizomi 21 olan hastalarda elastozis perforans serpiginosa gelişme sıklığı %1 olarak gösterilmiştir.

Onikomikoz

Down sendromlu bireylerde onikomikoz sıktır. Carter ve Jegasothy tarafından yapılan çalışmada 214 Down sendromlu bireyin 145'inde onikomikoz varken 164'ünde tinea pedis saptanmıştır. Schepis ve arkadaşları 203 Down sendromlu bireyin yer aldığı hasta serilerinde 9 onikomikoz ve 4 tinea pedis tanısı koymuşlardır. Velthuis ve Nijenhuis Down sendromlu hastalarda terbinafinin etkin bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur.

Skabiyez

Down sendromlu bireyler kabuklu skabiyeze daha yatkın görülmektedirler. Bu yatkınlığa bir sebep olarak immünolojik bozukluklar gösterilmiştir. Artmış infestasyona neden olan zayıf cilt duyusu maytların mekanik olarak çıkarılmasının azalması başka bir faktör olabilir.

Cilt Enfeksiyonları

Folikülit, fronkül, karbonkül, abse ve atopik bireylerdeki sekonder impetigo Down sendromu hastalarında sıktır. Schepis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada folikülitin Down sendromunda en sık dermatolojik bulgu olduğunu göstermiştir (55).

2.5.17. Kas-İskelet Problemleri

Down sendromlu çocuklarda çeşitli kas iskelet komplikasyonlarının prevalansı daha yüksektir (1). Tip VI kollajen iskelet kasları için elzemdir. Kollajen a1 (VI) ve a2 (VI) zincirleri 21. Kromozomdaki genler tarafından kodlanır ve Down sendromlu bireylerde daha yüksek dozda olması beklenmektedir (56). En sık olarak hipotoni ve ligament laksisitesi saptanır (1). Ligament laksisitesi ve kas hipotonisi birlikteliği kas iskelet sistemi hastalıkları açısından yüksek risk teşkil eder (56) Diğer ortopedik problemler skolyoz, boyun instabiliteleri, kalça anomalileri (subluksasyon, Legg-Calve-Perthes hastalığı), femur başı epifiz kayması), patellofemoral eklem laksisitesi, genu valgum, hallux valgus, ayak deformiteleri (pes planus, metatarsus primus varus), tetik parmak ve tetik başparmaktır (1)

2.5.18 Dental Hastalıklar

Down sendromlu bireylerde dental anomaliler sıktır. İlk diş çıkarma ve ikinci diş çıkarma gecikmiştir. Normalden fazla sayıda diş, taurodontizm, diş hipoplazisi ve hipokalsifikasyon sıktır. Aftöz ülser, oral kandidiyaz ve akut gingivitis insidansı yüksektir. Diş çürüğü Down sendromlu çocuklarda genel popülasyonun 2 katı sıklıkta görülür ve daha ağır olmaya yatkındır (1).

Down sendromlu çocukların periodontal hastalık oranları diğer zihinsel yetersizlik olan çocuklarla benzer ve genel popülasyondan sıktır (1,57). Down sendromlu çocukların oral hijyeni bozuktur. Periodontal hastalık oranı artışına nötrofil ve T hücreleri disfonksiyonları da katkıda bulunabilir (57). Azalmış tükürük akımı ve artmış tükürük pH'si mukozal inceleme ve kserostomiyle sonuçlanabilir (1,57).

2.6. Genetik Tanı

Postnatal dönemde klinik olarak Down sendromu düşünülen her durumda mutlaka kromozom analizi yapılmalıdır (1,7). Down sendromu tipinin belirlenmesinde karyotip analizi ve/veya FISH yöntemi kullanılabilir (1). Acil durumlarda Down sendromu tanısına yönelik floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılabilir (1). FISH testi aracılığıyla konulmuş trizomi 21 teşhisini, nedenin bir translokasyon mu yoksa ayrılmama mı olduğunu belirlemek için bir karyotip analizi takip etmelidir (1).

2.7. Down Sendromu Bireylerin Klinik İzlemi

Down sendromu izlemine yönelik Amerikan Pediatri Akademisi 2022 yılında bir rehber yayınlamıştır. Bu rehberde göre bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının Down sendromlu çocukların izlemindeki görevi prenatal dönemden itibaren başlamaktadır. Bu rehberde göre izlem prenatal dönem, natal dönem-1 ay, 1 ay-1 yaş, 1-5 yaş, 5-12 yaş, ve 12-21 yaş aralarında olacak şekilde altı yaş grubuna ayrılmaktadır (58).

2.7.1. Prenatal Dönemde İzlem

Bu dönemde ailelerle hastalığın doğrulanması ve prognozu, yapılabilecek ek tetkikler, Down sendromlu bireylerin durumlarına ilişkin tedavi ve girişimler, Down sendromunun sonraki gebeliklerde tekrarlama riski ile evde bakım, evlatlık verme veya devlet bakımına verme gibi seçenekler tartışılmalıdır.

2.7.2. Natal Dönem-Bir Ay Arası Klinik İzlem

Bu dönemde bebeklerin prenatal dönemdeki kromozom testi sonucuna bakılmalı ve ailede trizomi 21, gelişim farklılığı ve düşük öyküsü sorulmalıdır. Prenatal test sonuçlarına ulaşamıyor veya ailede sadece cfDNA sonucu varsa periferik kan veya kord kanından karyotip analizi yapılmalıdır. Fizik muayene ilk 24 saatte Down sendromu tanısı koymak için en duyarlı testtir. Florasan in situ hibridizasyon (FISH) 24 ila 48 saatte kromozom fazlalığını gösterebilir, ancak translokasyon varlığını veya yokluğunu göstermez. Bu nedenle pozitif FISH sonucu durumunda translokasyon varlığını göstermek için kromozom analizi yapılmalıdır.

Bebekler ekokardiyografi ile konjenital kalp defektleri açısından araştırılmalı ve anormal bir sonuç varlığında çocuk kardiyoloğuna yönlendirilmelidir. Beslenme problemleri bu dönemde sıktır ve özellikle belirgin hipotoni, beslenme sonrası morarma veya solunum semptomu, yavaş beslenme, beslenmeyle satürasyon düşüklüğü durumunda girişim için değerlendirilmelidir. Bebekler kırmızı rölle testi ile katarakt açısından araştırılmalıdır. İşitme kaybı BERA veya otoakustik emisyon gibi objektif testlerle işitme kaybı açısından değerlendirilmeli ve yenidoğanın işitme taramasından kalması durumunda kulak burun boğaz hekimine yönlendirilmelidir. Öykü ve fizik muayene ile duodenal atrezi ve anorektal atrezi varlığı

değerlendirilmelidir. Down sendromlu bebekler hipotoni ve üst havayolu obstrüksiyonu açısından risk altında olduğundan emniyet kemeri altında apne, desatürasyon ve bradikardi sorgulanmalıdır. Hastalar kabızlık açısından değerlendirilmeli ve kabızlık varlığında beslenme düzeni, sıvı kısıtlı beslenme, hipotiroidi ve gastrointestinal pasaj tıkanıklığı açısından sorgulanmalı ve değerlendirilmelidir. Gastroözofageal reflü klinik olarak yönetilmeli ve solunum problemleri varlığında yan dallara yönlendirilmelidir. Hayatın ilk üç gününde tam kan sayımı alınmalı ve geçici anormal myelopoez (eski adıyla geçici myeloproliferatif hastalık) açısından incelenmelidir. Geçici anormal myelopoez tanısı konulduğunda hemen pediatrik hematoloji onkoloji uzmanına yönlendirilmelidir. Bebekler ayrıca konjenital hipotiroidi açısından T4 ve TSH değerleriyle değerlendirilmelidir.

2.7.3. Bir Ay-Bir Yaş Arası Klinik İzlem

Bu dönemde boy kilo ve baş çevresi ölçümleri Down sendromuna özel çizelgelerle değerlendirilmeli, her başvuruda beslenme üzerinden geçilmelidir. Hastanın bir önceki işitme değerlendirilmesi (BERA veya otoakustik emisyon) sonucu görülmeli, tarama testinden geçtiyse 6. ayda yeniden test edilmelidir. Down sendromlu çocuklar şaşılık katarakt, glokom, kırma kusuru ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı açısından hayatın ilk 6 ayında pediatrik göz hastalıkları uzmanı veya çocuk ve bebeklerde deneyimi olan göz hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir. Daha önce değerlendirilmediyse yenidoğan hipotiroidi taraması sonuçları değerlendirilmeli, edinsel hipotiroidi riskinden dolayı 6. ve 12. Aylarda TSH değerleri alınmalıdır. TSH ve T4 değerlerinin anormal değerlerinin yönetimi pediatrik endokrinologla beraber yapılmalıdır. Kardiyak defekt olan çocuklar sağlıklı çocuk izlemlerinde de değerlendirilmelidir. Down sendromlu bebekler kardiyak defekt olmadan da pulmoner hipertansiyon açısından artmış risk altında olduğundan dikkatli izlenmelidir. Obstruktif uyku apnesi açısından ilk altı ayda ailelerle uyku problemleri tartışılmalı, horlama, zorlu solunum, sık uyanma gibi durumlarda hastalar pediatrik uyku uzmanına yönlendirilmelidir. Hastalardan anemi ve demir eksikliği açısından bir yaşında ve sonrasında yılda bir kez olacak şekilde tam kan sayımının yanında c-reaktif protein-ferritin veya serum demir-total demir bağlama kapasitesi kombinasyonu alınmalıdır. Düşük ferritin değerinin uyku bozukluğu yapabileceği akılda tutulmalıdır. Hekimler

lösemi açısından dikkatli olmalı ve semptom varlığında ekstra tam kan sayımı almalıdır. Down sendromlu çocuklar nöbet ve Moyamoya hastalığı için risk altında olduklarından nörolojik öykü ve muayene yapılmalıdır. Down sendromlu çocukların aşıları spesifik kontraendikasyonlar yokluğunda influenza ve respiratuar sinsisyal virüs dahil yaşlarına uygun olarak yapılmalıdır. Down sendromlu çocukların dermatolojik muayenesi yapılmalı ve aileler cilt kuruluğu ve kutis marmoratanın sık olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Her başvuruda ailelerle radyoloji, cerrahi ve anestezi uygulamalarında servikal omurganın nötral pozisyonda korunmasının önemi ve myelopati bulguları tartışılmalıdır.

2.7.4. Bir Yaş-Beş Yaş Arası Klinik İzlem

Çocukların fizik muayenesi, boy-kilo-baş çevresi ölçümleri yapılmalıdır. Beslenmeyle ilgili değişimler sorgulanmalı, hastaların yeterli demir aldığından emin olunmalıdır. Down sendromlu çocuklarda lösemi dışında testis tümörü sıklığı da topluma göre yüksek olduğundan her muayenede testisler şişlik ve kitle açısından muayene edilmelidir. Hastalara yıllık işitme testi, görme muayenesi yapılmalıdır. Her yıl tam kan sayımının yanında ferritin ve c-reaktif protein veya serum demir ve total demir bağlama kapasitesi testleri yapılmalıdır. Ailelerle atlantoaksiyel instabilite açısından tartışılmalı ve çocuklarda semptom varsa nötral pozisyonda lateral servikal grafi çekilmelidir. Grafide belirgin radyolojik anormallik varlığında hastalar mümkün olan en erken dönemde atlantoaksiyel instabilitede uzman pediatrik beyin cerrahisi uzmanı veya pediatrik ortopedi uzmanına yönlendirilmelidir. Down sendromlu çocukların tiroid disfonksiyonuyla ilişkili bir şikayeti yoksa yıllık, tiroid otoantikor pozitifliği durumunda 6 ayda bir TSH değerleri ölçülmelidir. Diyetinde glüten olan çocuklarda çölyak hastalığı ile ilgili olabilecek şikayetler sorgulanmalı ve semptomu olan çocuklarda doku transglutaminaz IgA ve simultane serum kantitatif IgA değerleri ölçülmelidir. Anormal değer varlığında yan dal uzmanına yönlendirilmelidir. Tanı doğrulanmadan glütensiz diyet başlanmamalıdır. Asemptomatik bireylerin taranmasının faydalı olduğuna dair kanıt yoktur. Aileyle uykuda zorlaşan solunum belirtileri tartışılmalıdır. Negatif aile bildirisi ile polisomnografi sonuçları arasında korelasyon bulunmamaktadır. Bu nedenle Down sendromlu her çocuk üç ila dört yaşları arasında uyku çalışması veya polisomnografi için pediatrik uyku

laboratuvarına yönlendirilmelidir. Obstrüktif uyku apnesiyle ilişkili olabilecek semptomlar veya anormal uyku testi sonuçları varlığında hastalar çocuk uykusu konusunda uzman hekime yönlendirilmelidir. Obstrüktif uyku apnesi nedeniyle adenotonsillektomi olan hastalarda cerrahi girişim sonrası polisomnografi tekrarı yapılmalıdır. Uyku bozukluğu olan çocuklarda demir eksikliği olabileceği akılda tutulmalı ve ferritin konsantrasyonu <50 mcg/L olan ve uyku bozukluğu olan çocuklarda demir desteği başlanmalıdır. Kardiyak defekti olan çocuklarda tam düzeltme sonrası dahi pediatrik kardiyoloji takibine devam etmesi önerilmelidir. Her muayenede çocuğun davranışsal ve sosyal ilerlemesi aileyle tartışılmalıdır. Otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve diğer davranışsal veya psikiyatrik bozukluklar şüphesi varlığında hastalar olabilecek en kısa sürede uzmana yönlendirilmelidir. Down sendromlu çocuklarda folikülit ve keratozis plaris sık olduğundan cilt lezyonları incelenmeli ve gereklilik durumunda dermatoloğa yönlendirilmelidir.

2.7.5. Beş Yaş-13 Yaş Arası Klinik İzlem

Öykü, fizik muayene ve boy-kilo-baş çevresi ölçümleri yapılmalıdır. Bu ölçümler 10 yaşına kadar Down sendromuna özel çizelgelerle değerlendirilmeli, 10 yaşından sonra Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi'nin (CDC) çizelgeleriyle değerlendirilmelidir. Hastalara yıllık işitme testi, 2 yılda bir görme muayenesi yapılmalıdır. Yıllık TSH, tam kan sayımı ve yanında ferritin-c-reaktif protein veya serum demir-total demir bağlama kapasitesi kombinasyonu ölçümleri yapılmalıdır. Her başvuruda testis muayenesi yapılmalıdır. Diyetinde glüten olan çocuklarda çölyak hastalığı ile ilgili olabilecek şikayetler sorgulanmalı ve gereklilikte tetkik edilmelidir. Her muayenede servikal omurganın korunması hakkında aileyle tartışılmalıdır. Cilt saç ve saçlı derinin sağlığı konusunda aileyle tartışılmalı ve gereklilik halinde dermatoloğa yönlendirilmelidir. Bakım verenler Down sendromlu çocuğa kendine bakma yetenekleri ve evde gelişimine uygun sorumluluklar vermeleri konusunda cesaretlendirilmelidir. Davranış değişikliğiyle bulgu veren tiroid anormallikleri, çölyak hastalığı, uykuyla bozulan solunum, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi organik hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Her muayenede aileyle uykuda bozulan solunum semptomları tartışılmalıdır. Down sendromlu çocuklara sağlıklı

diyet, obezite ve obezitenin uyku apnesine etkisi hakkında bilgi verilmelidir. Uygun yaşa geldiğinde aile ve çocukla cinsel yolla bulaşan hastalık ve doğum kontrol yöntemleri hakkında tartışılmalıdır. En az bir muayenede aileye Down sendromlu çocukların artmış cinsel istismar maruziyeti hakkında bilgi verilmelidir. En az bir muayenede gelecek gebelikte Down sendromu tekrarlama riskinin olduğu tartışılmalı ve gereklilikte genetik danışma verilmelidir. Down sendromlu çocuklarla jinekolojik bakım tartışılmalı, gelişimsel olarak uygun olduğu bir muayenede gelecek gebeliğinde Down sendromunun %50 oranda tekrarladığından bahsedilmelidir.

2.7.6. 13 Yaş-21 Yaş Arası Klinik İzlem

Öykü ve fizik muayene, antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi) yapılmalı, bu ölçümler Down sendromuna özel çizelgeler ve CDC çizelgeleriyle beraber değerlendirilmelidir. Beslenme, beslenmede zorluk ve beslenme değişimi her muayenede sorgulanmalı, demir alımına dikkat edilmelidir. Down sendromlu bireylere beslenmenin, obezite ve uyku apnesine etkisi hakkında bilgi verilmelidir.

Yıllık TSH, tam kan sayımı ve yanında ferritin-c-reaktif protein veya serum demir-total demir bağlama kapasitesi kombinasyonu ölçümleri yapılmalıdır. Ferritin konsantrasyonu adölesanlarda <50 mcg/L, erişkinlerde <75 mcg/L olan ve uyku bozukluğu tarifleyen bireylerde demir desteği başlanmalıdır. Her başvuruda testis muayenesi yapılmalıdır. Diyetinde glüten olan adölesan ve erişkinlerde çölyak hastalığı ile ilgili olabilecek şikayetler sorgulanmalı ve gereklilikte tetkik edilmelidir. Kardiyoloji takipleri kardiyak defektler ölçüsünde bireyelleştirilmelidir. Her muayenede uykuda zorlaşan solunum belirtileri tartışılmalıdır. Her muayenede bakım verenler ve bireyle servikal omurganın korunması hakkında tartışılmalıdır. Her muayenede bireyin davranışsal ve sosyal durumu sorgulanmalı; depresyon, davranış bozukluğu ve akut bozulma varlığında uzman hekimlere yönlendirilmelidir. Cilt saç ve saçlı derinin sağlığı konusunda birey ve aileyle tartışılmalı ve gereklilik halinde dermatoloğa yönlendirilmelidir. Yılda bir kez işitme testi yapılmalı, her muayenede görme keskinliği değerlendirilmelidir. Yaşlı bireylerde yıllık olarak edinsel mitral ve aortik kapak anormallikleri araştırılmalı; artmış halsizlik, nefes darlığı, egzersizle tetiklenen dispne ve yeni duyulan gallop ve üfürümde ekokardiyogram yapılmalıdır.

Otizm spektrum bozukluğu açısından şüpheli davranış veya davranış geçmişi olan bireyler tedavi açısından uzmanlara yönlendirilmelidir.

2.8. Prenatal Tarama ve Tanı

Yaygın kromozom anöploidileri için prenatal tarama, 1990'ların başından beri gelişmiş ülkelerde rutin doğum öncesi bakımın bir parçası olmuştur (24). Konvansiyonel prenatal tarama testleri serum biyokimya belirteçleri ve birinci trimesterde ense saydamlığı (nuchal translucency, NT) olarak ultrasonografi belirtecini içerir (24).

Son yıllarda hücre içermeyen fetal DNA (cell free fetal DNA, cffDNA) taraması klinikte kullanılmaya başlanmıştır. cffDNA taraması ile anne kanında hücre içermeyen fetal DNA kullanılarak kromozomal anöploidi taraması yapılabilmektedir (24). Bu metod trizomi 21'i %0,1'lik yanlış pozitiflik oranıyla %99 oranında saptar (24). İlk trimester taramasında bu oran %3'lük yanlış pozitiflik oranıyla %85-87'dir (59).

Amniyosentez (AS) veya koryon villus örnekleme (CVS) ile alınan biyolojik materyalden yapılan kromozom analizinin tanısal doğruluk oranı %99'dur ve Down sendromunun kesin tanısı için gereklidir (59).

2.9. Genetik Danışma

Down sendromlu çocuk sahibi olan ailelerin diğer çocuklarının sendromlu olma riski anne yaşı, karyotip sonucu ve varsa translokasyon taşıyıcılığına bağlıdır (7). Regüler tip için ilk trizomi 21 durumundaki anne yaşı 35'in altındaysa tekrarlama yaşı anne yaşına bağlı riskin 3,5 katıdır. Anne yaşı 35'in üzerindeyse tekrarlama yaşı anne yaşına bağlı riskin 1,7 katıdır (60).

Translokasyon tipi için anne veya babada dengeli translokasyon taşıyıcılığı durumu yoksa tekrarlama riski regüler tip ile aynıdır. Anne veya babada dengeli translokasyon taşıyıcılığı olması durumunda tekrarlama riski translokasyon tipine ve hangi ebeveynde olduğuna göre değişkenlik gösterecektir.

Rob(13q21q) annede varsa tekrarlama riski %10-17 iken babada olması durumunda risk %0,5'in altındadır. Rob(14q21q) annede varsa tekrar etme riski %15, babada olması durumunda risk %1,5'tür. Rob(15q21q) annede varsa tekrarlama riski

%0-14 iken babada olması durumunda tekrarlama riski %0,5'in altındadır. Rob (21q21q) değişikliğinin herhangi bir ebeveynde olması durumunda tekrarlama riski %100'dür. Son olarak rob(21q22q) annede varsa tekrarlama riski %13 iken babada olması durumunda tekrarlama riski %1,4'tür (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı ve Hasta Seçimi

Bu çalışma 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda prenatal ve/veya postnatal dönemde Down sendromu tanısı koyulmuş ve izlemde olan Down sendromlu bireylerin klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif şekilde incelenmesi amacıyla planlanmıştır. Hastalara ait bilgiler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine ait hasta arşivinden ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri "Nucleus" kayıt sisteminden elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine ilk kez başvurmuş olup hastanemizde veya dış merkezlerde periferik kan örneğinden yapılan kromozom analizinde Down sendromu ile uyumlu karyotip analizi sonucunun saptanmış olması (regüler tip, translokasyon tipi, mozaik tip veya diğerleri).
2. Down sendromu tanısı olup Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nın klinik takibinde olmak.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Down sendromu tanısı olup Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı klinik takibinde olmamak.
2. Down sendromu tanısı olup ilk başvurunun 01.01.2010'dan önce veya 31.12.2020'den sonra olması.

Bu çalışmada hastanenin ve Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nın elektronik ortam ve arşiv kayıtları kullanılarak 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda takipli olan Down sendromlu bireylerin klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sırasında Down sendromlu bireylerin; prenatal, natal ve postnatal öyküleri, yapısal anomalileri (kardiyak anomaliler, diğer iç organ anomalileri), görme

ve işitme bulguları, otitis media geçirme öyküsü, pnömoni ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü, tiroid hastalıkları, hematolojik, gastroenterolojik, ortopedik ve dermatolojik problemler ve psikomotor gelişim problemleri retrospektif şekilde değerlendirilmiştir. Antropometrik ölçülerin değerlendirilmesi sırasında Türk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin mobil uygulaması Child Metrics™ kullanılmıştır (61). Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygun bulunmuştur (Proje No: GO 20/1166; Karar No: 2020/20-94).

3.2. İstatistik

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerden gruplar arasında normal dağıldığı saptanan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent sample t-testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare testi, Continuity Correction ki-kare testi ve Fisher ki-kare testi kullanılmıştır.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Down Sendromu ve Karyotip Analizi Sonuçları

Karyotip analiz sonucu değerlendirilen 260 bireyin 252'sinde (%97) regüler tip, altısında (%2,3) translokasyon tipi, ikisinde (%0,7) mozaik tip saptanmıştır. Translokasyon tipi saptanan altı Down sendromlu bireyin beşinin (%83,3) anne-babasına dengeli taşıyıcılık açısından karyotip analizi yapılmış ancak hiçbirinde dengeli taşıyıcılık saptanmamıştır. Tablo 4.1'de Down sendromlu bireylerin karyotip analiz sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Down sendromlu bireylerin karyotip analizi sonuçları (n=260).

	n (%)*
Regüler Tip Down Sendromu	
47,XY,+21	133 (%51,1)
47,XX,+21	119 (%45,7)
TOPLAM	252 (%97)
Translokasyon Tipi Down Sendromu	
46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21,	2 (%0,7)
46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21	2 (%0,7)
46,XX,der(13;14)(q10;q10),+21	1 (%0,4)
46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21	1 (%0,4)
TOPLAM	6 (%2,3)
MOZAİK TİP DOWN SENDROMU	
47,XX,+21[2]/46,XX[28]	1 (%0,4)
48,XYY,+21[14]/47,XY,+21[19]	1 (%0,4)
TOPLAM	2 (%0,7)
TOPLAM	260
*: Sütun yüzdesi	

4.2. Down Sendromlu Bireylerin Doğum Ağırlığı

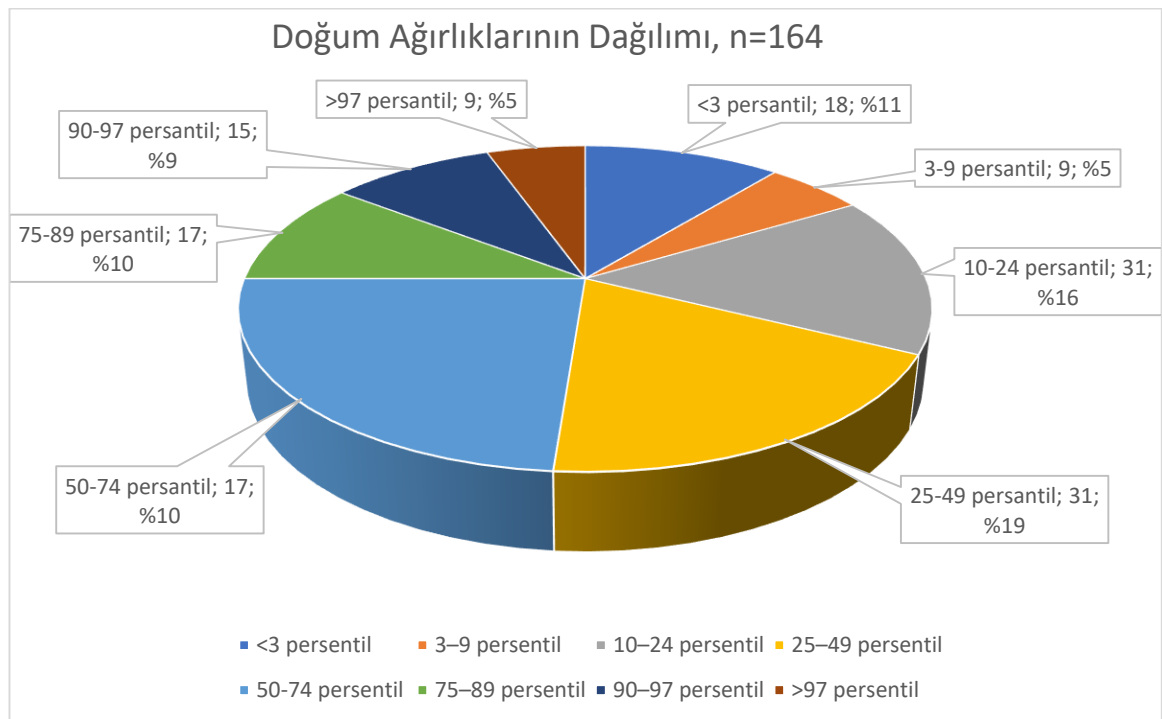
Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 224'ünün (%84,8) doğum ağırlığı bilgisine ulaşılmış, buna göre doğum ağırlığı ortalaması 2844 gram, ortancası 2900 gram olarak saptanmıştır. Doğum haftalarıyla birlikte değerlendirildiğinde %11'inin 3 persantil altında, %5,5'inin 3-10 persantil arası,

%15,9'unun 10-25 persantil arası, %18,9'unun 25-50 persantil arası, %23,7'sinin 50-75 persantil arası %10'4'ünün 75-90 persantil arası, %9,1'inin 90-97 persantil arası ve %5,5'inin de 97 persantil üzerinde olduğu görülmüştür (Tablo 4.2, Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Down sendromlu bireylerin doğum ağırlıklarının dağılımı (n=264).

	n (%)*
Doğum Ağırlığı, g (n=224)	
Ortalama±ss	2844,11 ±578,22
Ortanca (min-max)	2900 (725-4800)
Doğum Ağırlığı-Persantil (n=164)	
<3 persantil	18 (11,0)
3-9 persantil	9 (5,5)
10-24 persantil	26 (15,9)
25-49 persantil	31 (18,9)
50-74 persantil	39 (23,7)
75-89 persantil	17 (10,4)
90-97 persantil	15 (9,1)
>97 persantil	9 (5,5)

*: Sütun yüzdesi



Şekil 4.1. Down Sendromlu Bireylerin Doğum Ağırlıklarının Dağılımı

4.3. Down Sendromlu Bireylerin Klinik İzlem Durumları

Amerikan Pediatri Akademisinin (APA) önerdiği klinik izlem prensiplerine göre yapılan değerlendirmede çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 138'inin (%52,3) düzenli klinik takibe devam ettiği, 111'inin (%42) düzenli klinik takibe gelmediği, 15'inin (%5,7) ise izlemde eksitus olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Sadece hayatta olanlar incelendiğinde, Down sendromlu bireylerdeki düzenli takip oranı %54,3 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan Down sendromlu bireyler APA tarafından 2001 yılında yayımlanan izlem prensiplerinde yer alan tetkiklerin yıl yıl uygulanmasına göre gruplandırılmıştır. Buna göre Down sendromlu 264 bireyin, 0-1 ay yaş aralığında, 71'i (%26,9) Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde değerlendirilmiş, 34'ü (%12,8) Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne gelmiş ancak Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine başvurmamış, 159'uysa (%60,2) hastanemize hiç gelmemiştir. İzlem başarısı; 0-1 ay arasında ekokardiyografi uygulanması, tam kan sayımı, sT4 ve TSH ölçümü; 1 ay-1 yaş arasında iki kez sT4 ölçümü bir kez tam kan sayımı ölçümü ve ekokardiyografi uygulanması; 1 yaş- 5 yaş arasında yıllık tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve ekokardiyografi uygulanması, bu dönemde bir kez polisomnografi ve atlantoaksiyel instabilite için direkt grafi uygulanması; 5 yaş-13 yaş ve 13 yaş-21 yaş arasında da yıllık tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ölçümü ve ekokardiyografi uygulanması dikkate alınarak ölçülmüştür. Down sendromlu bireylerin ilk başvurusundan itibaren yapılan izlemleri her dönemde ayrı ayrı kaydedilmiştir. Bu şekilde her bireyin yaşına uygun klinik takibinin dışında hangi yaş grubunda hangi işlemlerin yapılabildiği de görülmüştür.

Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu yenidoğanların (n=71) 43'üne (%60,5) 0-1 ay arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurup kliniğimize başvurmayan Down sendromlu yenidoğanların (n=34) 16'sına (%47) 0-1 ay arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurmayan Down sendromlu yenidoğanların (n=159) ikisine (%1,2) 0-1 ay arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür.

Down sendromlu bireyler için 1 ay-1 yaş arası APA önerilerinin uygulanması incelendiğinde 178'inin (%67,4) Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde takibine

devam edildiği, 36'sının (%13,6) hastanemize başvurduğu fakat kliniğimize başvurmadığı veya takibine devam etmediği, 50'sinin (%19) ise hastanemize başvurmadığı veya takibine devam etmediği görülmüştür. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu bireylerin (n=178) 80'ine (%44,9) 1 ay-1 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurup kliniğimize başvurmayan veya takibine kliniğimizde devam etmeyen Down sendromlu bireylerin (n=36) dördüne (%11,1) 1 ay-1 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurmayan veya takibine devam etmeyen Down sendromlu bireylerin (n=50) beşine (%10) 1 ay-1 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür.

Down sendromlu bireyler için 1 yaş-5 yaş arası APA önerilerinin uygulanması incelendiğinde 35'inin (%13,2) Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde takibine devam edildiği, 155'inin (%58,7) hastanemize başvurduğu fakat kliniğimize başvurmadığı veya takibine devam etmediği, 74'ünün (%28,1) hastanemize başvurmadığı veya takibine devam etmediği görülmüştür. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu bireylerin (n=35) 19'una (%54,2) 1 yaş-5 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurup kliniğimize başvurmayan veya takibine devam etmeyen Down sendromlu bireylerin (n=155) dördüne (%2,6) 1 yaş-5 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurmayan veya takibine devam etmeyen Down sendromlu bireylerin (n=50) beşine (%10) 1 yaş-5 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür.

Down sendromlu bireyler için 5 yaş-13 yaş arası APA önerilerinin uygulanması incelendiğinde birinin (%0,4) Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde takibine devam edildiği, 127'sinin (%48,1) hastanemize başvurduğu fakat kliniğimize başvurmadığı veya takibine devam etmediği, 136'sının (%28,1) hastanemize başvurmadığı veya takibine devam etmediği görülmüştür. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu bireye (n=1) 5 yaş-13 yaş APA önerilerinin uygulandığı, diğer 263 Down sendromlu bireyin hiçbirine APA önerilerinin uygulanmadığı görülmüştür.

Down sendromlu bireyler için 13 yaş-21 yaş arası APA önerilerinin uygulanması incelendiğinde birinin (%0,4) Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde takibine devam edildiği, altısının (%2,2) hastanemize başvurduğu fakat kliniğimize başvurmadığı veya takibine devam etmediği, 257'sinin (%97,3) ise hastanemizde

takibine devam etmediği görülmüştür. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu bireye 13 yaş-21 yaş APA önerilerinin uygulandığı, diğer 263 Down sendromlu bireyin hiçbirine APA önerilerinin uygulanmadığı görülmüştür (Tablo 4.3, 4.4, 4.5).

Tablo 4.3. Down sendromlu bireylerin klinik izlem durumlarına göre değerlendirilmesi (n=264).

Klinik İzlem Durumu (n=264)	n (%)*
Takip Ediliyor	138 (52,3)
Takip Edilmiyor	111 (42,0)
Eksitus olan	15 (5,7)
Toplam	264

*:Sütun yüzdesi

Tablo 4.4. Down sendromlu bireylerin Amerikan Pediatri Akademisi yönergelerine göre izlem durumları (n=264).

APA Yönergesinin Önerdiği İzlem Yaş Aralıkları	İzlenen Hasta Sayısı (n=264)		
	Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniği (n,%)	Hastane İçi Diğer Klinikler (n,%)	Diğer Hastaneler (n,%)
0-1 ay	71, %26,9	34, %12,9	159, %60,2
1 ay-1 yaş	178, %67,4	36, %13,6	50, %19
1 yaş-5 yaş	35, %13,3	155, %58,7	74, %28
5 yaş-13 yaş	1, %0,4	127, %48,1	136, %51,5
13 yaş-21 yaş	1, %0,4	6, %2,2	257, %97,4

Tablo 4.5. Down sendromlu bireylerin izlemlerinde Amerikan Pediatri Akademisi yönergelerine uyum durumları (n=264).

APA Yönergesinin Önerdiği İzlem Yaş Aralıkları	APA Yönergelerinin Uygulandığı hasta sayısı/ İzlenen Hasta Sayısı (n=264)		
	Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniği	Hastane İçi Diğer Klinikler	Hastane Dışı
0-1 ay	43/71 (%60,5)	16/34., %47	2/159., %1,2
1 ay-1 yaş	80/178, %44,9	4/36, %11,1	5/50, %10
1 yaş-5 yaş	19/35, %54,2	4/155, %2,5	1/74, %1,3
5 yaş-13 yaş	1/1, %100	0/127, %0	0/136, %0
13 yaş-21 yaş	1/1, %100	0/6, %0	0/257, %0

4.4. Down Sendromlu Bireylerin Aile Öyküsü

Çalışmaya dahil edilen 264 Down sendromlu bireyin 243'ünün (%92) aile öyküsüne ulaşılmış ve 17'sinin (%7) ailesinde Down sendromu öyküsü olduğu saptanmıştır. İncelenen bireylerin (n=17) dördünün kardeşi Down sendromu iken dördünün birinci dereceden kuzeni, altısının ikinci dereceden kuzeni Down sendromudur. İki bireyin amcasının ve bir bireyin büyük büyük amcasının Down sendromu olduğu bilgisine ulaşılmıştır (Tablo 4.6). Bu bireylerin akrabalarındaki Down sendromu tipi ile ilgili kesin bir bilgiye ulaşamamıştır.

Tablo 4.6. Down sendromlu bireylerin aile öyküsünün değerlendirilmesi (n=243).

Parametreler	n (%)*
Ailede Down Sendromu Öyküsü (n=243)	
Var	17 (7)
Yok	226 (93)
Ailede Down Sendromu Olan Kişi Durumu (n=17)	
Kardeş	4 (23,5)
1. Derece Kuzen	4 (23,5)
2. Derece Kuzen	6 (35,3)
Amca	2 (11,7)
Diğer	1 (5,9)

4.5. Down Sendromlu Bireylerin Anne ve Babaları

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 252'sinin (%95,4) anne, 227'sinin (%86) baba yaşına ulaşılmış olup bu veriler incelendiğinde doğum sırasında ortalama anne yaşının 33,6, ortalama baba yaşının 36,6 olduğu görülmüştür. Annelerin %15,5'inde, babaların %8,8'inde kronik hastalık olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 238'inin (%90,1) anne-babasının akrabalık verilerine ulaşılmış, 44'ünün (%18,5) anne-babası arasında akrabalık olduğu, bunların 22'sinin (%9,2) birinci derece kuzen, 11'inin (%4,6) ikinci derece kuzen, birinin (%0,4) üçüncü derece kuzen ve geri kalan 10'unun (%4,2) akrabalık derecesinin >3. derece kuzen olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Down sendromlu bireylerin anne ve babalarının demografik özellikleri (n=264).

Baba Yaşı (n=227)	
Ortalama±ss	36,59±7,46
Ortanca (min-max)	37 (19-61)
Babada Kronik Hastalık (n=228), n (%)*	
Var	20 (8,8)
Yok	208 (91,2)
Anne Yaşı (n=252)	
Ortalama±ss	33,60±7,17
Ortanca (min-max)	34 (18-55)
Annede Kronik Hastalık (n=252), n (%)*	
Var	39 (15,5)
Yok	213 (84,5)
Anne ve Baba Arasında Akrabalık İlişkisi (n=238), n (%)*	
Var	44 (18,5)
Yok	194 (81,5)
Anne ve Baba Arasındaki Akrabalık İlişkisi (n=44), n (%)*	
1.derece kuzen	22 (50)
2.derece kuzen	11 (25)
3.derece kuzen	1 (2,2)
>3.derece kuzen	10 (22,7)
*: Sütun yüzdesi	

4.6. Down Sendromu ve Düşük Öyküsü

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) annelerinin düşük yapma öyküsü incelendiğinde 253 bireyin (%95,8) verisine ulaşılmış, bunlardan 180'inin (%71,1) annesinin daha önce düşük yapma öyküsü yokken 73'ünün (%28,8) annesinin düşük yapma öyküsü olduğu görülmüştür. Düşük yapma öyküsü olan annelerin (n=73) sadece sekizinde (%10,9) üç ve daha fazla sayıda düşük yapma öyküsü vardır. Ortalama düşük sayısı 1,48'dir. Düşük yapma öyküsü olmayan annelerin (n=180) 49'unun (%27,2) ilk gebeliği çalışmamıza dahil edilen Down sendromlu bireylerdir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Down sendromlu bireylerin ailelerindeki düşük öyküsü (n=253).

Düşük Öyküsü (n=253)	
Yok	131 (51,8)
Var	73 (28,8)
Birinci gebelik	49 (19,4)
2 ve daha az	65 (25,7)
3 ve üzeri	8 (3,2)
*: Sütun yüzdesi	

4.7. Down Sendromlu Bireylerde Prematürite Öyküsü

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 242'sinin (%91,6) mevcut anamnez bilgileri doğrultusunda prematürite verisine ulaşılmıştır. Buna göre 70'inde (%29) prematürite öyküsü mevcutken 172'sinde (%71) prematürite öyküsünün olmadığı görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 180'inin (%68) kesin gestasyonel doğum haftası bilgisine ulaşılabilmiş, bunlardan dördünün (%2,2) ileri preterm, 10'unun (%5,5) orta preterm, 56'sının (%31) geç preterm, 109'unun (%60) term ve birinin (%0,5) ise post term doğduğu saptanmıştır (Tablo 4.8).

4.8. Down Sendromlu Bireylerde Neonatal Hiperbilirubinemi ve Fototerapi Öyküsü

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 188'inin (%71,2) anamnez ve klinik seyir bilgileri incelenerek hiperbilirubinemi öyküsünün olup olmadığı verisine ulaşılmıştır. Verisine ulaşılan bireylerin (n=188) 88'inin (%46,8) fototerapi aldığı, 100'ünün (%53,2) ise almadığı saptanmıştır. Yenidoğan sarılığı öyküsü olan iki Down sendromlu bireyde bilirubin düzeyi fototerapi sınırının altında olduğundan fototerapi almamıştır (Tablo 4.9).

Down sendromlu bireylerdeki fototerapi öyküsü ile prematür doğum öyküsü karşılaştırılmış, prematür doğum öyküsü olan Down sendromlu bireylerin %60'ında, olmayanların ise %41,7'sinde yenidoğan döneminde fototerapi alma öyküsü olduğu görülmüştür. Prematürite ve fototerapi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, prematür hastalarda daha fazla fototerapi alma öyküsü olduğu saptanmıştır (p=0,035) (Tablo 4.10).

4.9. Down Sendromlu Bireylerde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatış Öyküsü

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 216'sının (%81,8) yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış öyküsü verisine ulaşılmış, 133'ünün (%61,6) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yattığı, 83'ünün (%38,4) yatmadığı saptanmıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü olanların (n=133) 124'ünün (%93,2)

yatış süresi verisine ulaşılabilmiş, ortalama yatış süresi 13,6 gün olarak saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Down sendromlu bireylerin gestasyonel doğum haftası ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış durumları (n=242)

(n=216)	n (%)*
Gestasyonel Günü (n=180)	
Ortalama±ss	258,79±16,19
Ortanca (min-max)	259 (189-295)
Gestasyonel Doğum Haftası (n=180)	
<28+0 hafta /Aşırı preterm	1 (0,55)
28+0 – 31+6 hafta / İleri preterm	3 (1,66)
32+0 – 33+6 hafta / Orta preterm	10 (5,6)
34+0 – 36+6 hafta / Geç preterm	56 (31,0)
37+0 – 41+6 hafta / Term	109 (60,6)
>42+0 hafta / Post-term	1 (0,6)
Prematürite Öyküsü (n=242)	
Var	70 (29,0)
Yok	172 (71,0)
Yenidoğan Döneminde Hiperbilirubinemi (n=188)	
Var	90 (47,8)
Yok	98 (52,2)
Fototerapi Alma Öyküsü (n=188)	
Var	88 (46,8)
Yok	100 (53,2)
Fototerapi Alma Zamanı (n=70)	
28. hafta	1 (1,4)
31. hafta	1 (1,4)
32. hafta	2 (2,9)
33. hafta	2 (2,9)
34. hafta	3 (4,3)
35. hafta	5 (7,1)
36. hafta	19 (27,1)
37. hafta	13 (18,6)
38. hafta	14 (20)
39. hafta	6 (8,6)
40. hafta	1 (1,4)
41. hafta	2 (2,9)
42. hafta	1 (1,4)
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatış Öyküsü (n=216)	
Var	133 (61,6)
Yok	83 (38,4)
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatılan Gün Sayısı (n=124)	
Ortalama±ss	13,61±18,39
Ortanca(min-max)	7 (1-101)

*: Sütun yüzdesi

Tablo 4.10. Prematürite ile fototerapi alma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (n=182)

(n=182)	Prematürite Yok n=127	Prematürite Var n=55	p*
Fototerapi, n (%)			0,035
Yok	74 (58,3)	22 (40)	
Var	53 (41,7)	33 (60)	

*: *Continuity Correction Ki-kare Testi*

Prematür doğum öyküsü olan grupta; fototerapi alanlarda (n=13) ortalama Hb düzeyi 19,4 g/dL (12,5-24,7) fototerapi almayanlarda (n=8) ise 16,7 (10,5-21,1) g/dL saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Mann-Whitney U test p=0,310). Başka bir deyişle Down sendromlu prematürlerde fototerapi alma durumu ile Hb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Prematür doğum öyküsü olmayan grupta ise; fototerapi alanlarda (n=18) ortalama Hb düzeyi 16,5 g/dL (12,5-21,4) fototerapi almayanlarda (n=24) ise 18,1 g/dL (12,8-22,4) saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*Mann-Whitney U* test p=0,124). Başka bir deyişle prematür doğum öyküsü olmayanlarda fototerapi alma durumu ve Hb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4.10. Down Sendromlu Bireylerin Periferik Kandan Kromozom Analizi Sırasındaki Klinik Özellikleri ve Kromozom Analizi Endikasyonları

Çalışmaya dahil edilen 264 bireyin 251'inin (%95) kromozom analizi yaptırıldığındaki öykü, klinik bulgular ve kromozom analizi endikasyonuna ulaşılmıştır. Bulgulara Down sendromlu bireylerde görülen dismorfik bulgular dahil edilmemiştir. Buna göre Konjenital kalp hastalığı (%14,7) en sık rastlanan bulgu olup bunu AUSG, A/S ve CVS ile prenatal tanı öyküsü (%9,5) izlemektedir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Down sendromlu bireylerin kromozom analizi yapıldığı sıradaki klinik bulgularının dağılımı (n=251).

(n=251)	n (%)*
<i>Prenatal Dönem Özellikleri</i>	
Amniyosentez Öyküsü	
Var	13 (5,1)
Yok	238 (94,9)
Down Sendromunu Telkin Eden Antenatal USG (AUSG) Öyküsü	
Var	9 (3,7)
Yok	242 (96,3)
Koryon Villus Örneklemesi (CVS) Öyküsü	
Var	2 (0,8)
Yok	249 (99,2)
Hüresiz Fetal DNA (cffDNA) Öyküsü	
Var	2 (0,8)
Yok	249 (99,2)
<i>YAPISAL ANOMALİLER</i>	
Konjenital Kalp Hastalığı	
Var	37 (14,7)
Yok	214 (85,3)
Anal Atrezi	
Var	3 (1,2)
Yok	248 (98,8)
Akciğer Hipoplazisi	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Hirschsprung Hastalığı	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Duedonal Atrezi	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Hidroüreteronefroz	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Mikrosefali	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Makrosefali	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Brushfield Lekeleri	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
<i>Diğer Klinik Bulgular</i>	
Nöromotor Gelişme Geriliği	
Var	8 (3,2)
Yok	243 (96,8)
Hipotiroidi	
Var	3 (1,2)
Yok	248 (98,8)

Tablo 4.11. (Devam) Down sendromlu bireylerin kromozom analizi yapıldığı sıradaki klinik bulgularının dağılımı (n=251).

Geçici Miyeloproliferatif Hastalık	
Var	2 (0,8)
Yok	249 (99,2)
Tip 1 DM	
Var	2 (0,8)
Yok	250 (99,2)
Non-İmmün Hidrops Fetalis	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
İşitme Kaybı	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Davranış Bozukluğu	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Plevral/Perikardiyal Efüzyon	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
Multiple Kemik Lezyonları	
Var	1 (0,4)
Yok	250 (99,6)
*: Sütun yüzdesi	

4.11. Down Sendromlu Bireylerin Prenatal ve Postnatal Tanı Durumları

4.11.1. Prenatal Dönem

Çalışmaya dahil edilen 264 Down sendromlu bireyin 194'ünün (%73,4) prenatal tarama testi verisine ulaşılmış, 184'üne en az bir tarama testi yapılmışken 10'una hiçbir tarama testi yapılmamıştır. Tarama testleri antenatal ultrasonografi (AUSG), cffDNA, ikili test, üçlü test ve dörtlü test olarak gruplandırılmıştır. Down sendromlu bireylerin prenatal dönemde yapılan tarama testleri incelendiğinde 119 ikili test, 104 üçlü test, dört dörtlü test sonucuna ulaşılmış, ikili tarama testi yapılan annelerin (n=119) 53'ünde (%44,5), üçlü tarama testi yapılan annelerin (n=104) 43'ünde (%41,3) ve dörtlü tarama testi yapılan annelerin (n=4) üçünde (%75) Down sendromu açısından yüksek risk saptanmıştır. Down sendromlu 80 bireye prenatal dönemde hem ikili hem de üçlü tarama testi yapılmış, 25'inde (%37,5) hem ikili hem de üçlü tarama testi yüksek riskli, 48'sinde (%60) her iki tarama testi de normal risk aralığında, birinde (%1,2) ikili tarama testi yüksek riskli üçlü tarama testi normal risk aralığında, altısında ise (%7,5) ikili tarama testi normal risk aralığında üçlü tarama testi yüksek riskli saptandığı görülmüştür. Dörtlü tarama testi yüksek riskli saptanan

üç bireyden birinde ikili ve üçlü tarama testlerinin normal risk aralığında sonuçlandığı görülmüştür. Çalışmamızda AUSG verilerine ulaşılan 173, cffDNA testi yaptırmış iki Down sendromlu birey mevcuttur.

Çalışmaya dahil edilen 264 Down sendromlu bireyin 233'ünün (%88,2) prenatal tanı verisine ulaşılmış olup 15 bireyin (%6,4) prenatal tanısının olduğu görülmüştür. Kayıtlar incelendiğinde 15 bireyin 13'ünün (%86,7) amniyosentez (A/S) ile, ikisininse (%13,3) CVS ile prenatal dönemde tanı aldığı görülmüştür. Prenatal dönemde A/S ve CVS yapılan her bireyin daha önce yapılmış AUSG değerlendirmesi mevcuttur.

Down sendromlu bireylerin 223'ünün annesinin gebelik danışmanlığı verisine ulaşılmış, 108 (%48,4) anneye gebelik danışmanlığı verildiği saptanmıştır.

4.11.2. Postnatal Dönem

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 232'sinin (%87,8) klinik tanı yaşı verisine ulaşılmış, elde edilen veriler 0-1 ay, 1-6 ay, 6-12 ay ve 12 ay sonrası olarak gruplandırılmıştır. Bu bireylerin (n=232) 221'ine (%95,2) 0-1 ay arası, beşine (%2,2) 1-6 ay arası, ikisine (%0,9) 6 ay -1 yaş arası, dördüne de (%1,7) bir yaş sonrası klinik tanı konulmuştur. Klinik tanı koyulma yaş ortalaması postnatal 20 gün olup ortanca olarak bebekler doğduğu gün tanı almışlardır.

Aynı örneklemden 208 bireyin (%78,7) laboratuvar tanısı zamanı verisine ulaşılmış, bunun için hastanemizde veya dış merkezde yapılan karyotip analizi sonuç raporunun tarihi göz önünde bulundurulmuştur. Laboratuvar tanı yaşı ortalaması 411 gün olup ortanca tanı yaşı 93,5 gündür. Laboratuvar tanı yaşı klinik tanı yaşıyla benzer dönemlere ayrıldığında verisine ulaşılan Down sendromlu bireylerin (n=208) 43'ü (%20,7) 0-1 ay arası, 100'ü (%48) 1-6 ay arası, 31'i (%15) 6 ay-1 yaş arası, 34'üyse (%16,3) bir yaşından sonra laboratuvar tanısı almıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Down sendromlu bireylerin prenatal tanı ve tarama durumlarına ait özelliklerinin dağılımı (n=233).

	n(%)*
Prenatal Tanı (n=233)	
Var	15 (6,4)
Yok	218 (93,6)
Prenatal Tanı Yöntemi (n=15)	
CVS	2 (13,3)
A/S	13 (86,7)
Maternal serum tarama testleri	
İkili Tarama Testi Sonucu (n=119)	
Yüksek Riskli	53 (44,5)
Normal	66 (55,5)
Üçlü Tarama Testi Sonucu (n=104)	
Yüksek Riskli	43 (23,2)
Normal	61 (30,6)
Dörtlü Tarama Testi Sonucu (n=4)	
Yüksek Riskli	3 (75)
Normal	1 (25)
Gebelik döneminde Genetik Danışmanlık (n=223)	
Aldı	108 (48,4)
Almadı	115 (51,6)
Klinik Tanı Yaşı (gün) (n=232)	
Ortalama±ss	20,49±154,23
Ortanca (min-max)	0 (0-2190)
Klinik Tanı Yaş Aralığı (n=232)	
0-1 Ay	221(95,2)
1 Ay-6 Ay	5 (2,2)
6 Ay-12 Ay	2 (0,9)
1 Yaş Sonrası	4 (1,7)
Laboratuvar Tanı Yaşı (gün) (n=208)	
Ortalama±ss	410,93±1075,76
Ortanca (min-max)	93,5 (2-8766)
Laboratuvar Tanı Yaş Aralığı (n=208), n (%)*	
0-1 Ay	43 (20,6)
1 Ay-6 Ay	100 (48)
6 Ay-12 Ay	31 (14,9)
1 Yaş Sonrası	34 (16,3)

*: Sütun yüzdesi

4.12. Down Sendromlu Bireylerin İlaç Kullanım Öyküsü

Çalışmaya dahil edilen 264 bireyin 250'sinin (%94,6) ilaç kullanım bilgisine ulaşılmış, buna göre 159'unun (%63,6) vitamin ve takviye gıda dışında en az bir ilaç kullandığı görülmüştür. İlaç kullanan Down sendromlu bireyler arasında (n=159) Sodyum levotiroksin tek başına en sık (%44) kullanılan ilaç olmasına rağmen ilaçlar endikasyonlarına göre gruplandırıldığında en sık ilaç kullanılan ilaçların kardiyak ilaçlar olduğu görülmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Down sendromlu bireylerin kullandıkları ilaçların değerlendirilmesi
(n=250).

İlaç Öyküsü, (n=250)		
Var		159 (63,6)
Yok		91 (36,4)
Kardiyak İlaçlar, (n=159)		
Furosemid		
Var		45 (28,3)
Yok		114 (71,7)
Kaptopril		
Var		34 (21,4)
Yok		125 (78,6)
Digoksin		
Var		29 (18,2)
Yok		130 (81,8)
Enalapril		
Var		15 (9,4)
Yok		144 (90,6)
Spirolakton		
Var		13 (8,1)
Yok		146 (91,9)
Propranolol		
Var		6 (3,8)
Yok		153 (96,2)
Sildenafil		
Var		4 (2,5)
Yok		155 (97,5)
Amlodipin		
Var		1 (0,6)
Yok		158 (99,4)
Bosentan		
Var		1 (0,6)
Yok		158 (99,4)
Kardiyak ilaç kullanımı, (n=65)		
Tek tip ilaç	22 (33,8)	
İki tip ilaç		16 (24,6)
İkiden fazla tip ilaç		27 (41,5)
Endokrinolojik İlaçlar, (n=159)		
Sodyum levotiroksin		
Var		70 (44,0)
Yok		89 (56,0)
İnsülin		
Var		2 (1,2)
Yok		157 (98,8)
Metamizol, (n=159)		
Var		1 (0,6)
Yok		158 (99,4)
Nörolojik İlaçlar		
Levetirasetam, (n=159)		
Var		4 (2,5)
Yok		155 (97,5)

Tablo 4.13. (Devam) Down sendromlu bireylerin kullandıkları ilaçların değerlendirilmesi (n=250).

Karbamazepin, (n=159)	
Var	2 (1,2)
Yok	157 (98,8)
Klobazam, (n=159)	
Var	1 (0,6)
Yok	158 (99,4)
Fenitoin, (n=159)	
Var	1 (0,6)
Yok	158 (99,4)
Fenobarbital, (n=159)	
Var	1 (0,6)
Yok	158 (99,4)
Baklofen, (n=159)	
Var	1 (0,6)
Yok	158 (99,4)
Lorenzo'nun Yağı, (n=159)	
Var	1 (0,6)
Yok	158 (99,4)
Prednizon	
Var	1 (0,6)
Yok	158 (99,4)
Koenzim Q (CoQ)	
Var	1 (0,6)
Yok	158 (99,4)
Karnitin	
Var	1 (0,6)
Yok	158 (99,4)
Allerjik İlaçlar, (n=159)	
Montelukast	
Var	5 (3,1)
Yok	154(96,9)
Flutikazon	
Var	4 (2,4)
Yok	158 (99,4)
Budesonid	
Var	4 (2,4)
Yok	158 (99,4)
İmmünolojik ilaçlar, (n=159)	
İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG)	
Var	5 (3,1)
Yok	154 (96,9)
Trimetoprim-Sulfometaksazol (TMP-SMX) profilaksisi	
Var	5 (3,1)
Yok	154 (96,9)
Hematolojik İlaçlar, (n=159)	
Enoksaparin	
Var	7 (4,4)
Yok	152 (95,6)
Asetil salisilik asit, (n=159)	
Var	2 (1,2)
Yok	157 (98,8)
Gastroenterolojik İlaçlar	
Ursodeoksikolik Asit (UDCA)	
Var	6 (3,8)
Yok	153 (96,2)
Laktuloz	
Var	6 (3,8)
Yok	153 (96,2)

Tablo 4.13. (Devam) Down sendromlu bireylerin kullandıkları ilaçların değerlendirilmesi (n=250).

Macrogol	
Var	4 (2,5)
Yok	155 (97,5)
Lansoprazol	
Var	3 (1,9)
Yok	156 (98,1)
Pantoprazol	
Var	1 (4,4)
Yok	152 (95,6)

*: Sütun yüzdesi

4.13. Down Sendromlu Bireylerin Operasyon Öyküsü

Çalışmamıza dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 253'ünün cerrahi operasyon verisine ulaşılmış, buna göre 117'sinin (%46,2) erkeklerde sünnet dışında en az bir operasyon geçirdiği görülmüştür (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Down sendromlu bireylerin geçirilmiş cerrahi tedavilerine dair bazı özelliklerinin dağılımı (n=253).

	n (%)*
Operasyon Öyküsü, (n=253)	
Var	117 (53,8)
Yok	136 (46,2)
Kardiyovasküler Cerrahi, (n=117)	
Var	61 (52,1)
Yok	56 (47,9)
Gastrointestinal Sistem Cerrahisi, (n=117)	
Var	23 (19,7)
Yok	94 (80,3)
Genitoüriner Sistem Cerrahisi, (n=117)	
Var	17 (14,5)
Yok	100 (85,5)
Diş Çekimi/Kanal Tedavisi Öyküsü, (n=117)	
Var	12 (10,3)
Yok	105 (89,7)
Tonsillektomi/Adenoidektomi Öyküsü, (n=117)	
Var	9 (7,7)
Yok	108 (92,3)
Oküler Operasyon, (n=117)	
Var	5 (4,3)
Yok	115 (95,7)
Ortopedik Operasyon, (n=117)	
Var	3 (2,6)
Yok	114 (97,4)
Yarı Damak-Dudak Operasyonu, (n=117)	
Var	1 (0,9)
Yok	116 (99,1)

4.14. Down Sendromlu Bireylerde Kas İskelet Sistemi Patolojileri

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) kas iskelet sistemi patolojileri ortopedi bölümü anamnez ve ameliyat notları da dahil edilerek incelenmiştir. Bir Down sendromlu bireyde lösemiye sekonder femurda patolojik kırık saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 50'sinin (%18,9) lateral servikal grafisine ulaşılmış, altı bireyde (%12) atlantoaksiyel instabilite saptanmıştır. Ortalama grafi çekim zamanı 48,83 ay olarak belirlenmiştir. Atlantoaksiyel instabilite saptanan Down sendromlu bireylerin (n=6) hiçbirinde takip boyunca akut bası bulguları gelişmediği ve cerrahi bir girişim yapılması gerekmediği saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) üçünde (%1,29) patella dislokasyonu, ikisinde (%0,9) kalça dislokasyonu izlenmiştir (Tablo 15).

Tablo 4.15. Down sendromlu bireylerin kas-iskelet sistemi patolojilerinin Değerlendirilmesi

	n (%)*
Kırık (n=264)	
Var (Femur patolojik kırık)	1 (0,4)
Yok	257 (99,6)
Atlantoaksiyel Eklem İnstabilitesi (n=50)	
Var**	6 (12,0)
Yok	44 (88,0)
Atlantoaksiyel Eklem İnstabilitesi Kontrol Zamanı (n=48)	
Ortalama±ss	48,83±30,58
Ortanca(min-max)	38,5 (13-155)
Kalça Dislokasyonu (n=264)	
Var	2 (0,8)
Yok	262 (99,2)
Patella Dislokasyonu (n=264)	
Var	3 (1,2)
Yok	261 (98,8)

4.15 Down Sendromlu Bireylerde Nörolojik Bulgular

4.15.1. Down Sendromlu Bireylerde Santral Sinir Sistemi Anormallikleri ve Nörogörüntüleme Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 264 Down sendromlu bireyin 44'üne (%16,6) santral sinir sistemi görüntülemesi yapıldığı saptanmıştır. Değerlendirmeye kraniyal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme

(MRG) tetkikleri dahil edilmiştir. Down sendromlu bireylerin 32'sine (%72,7) kraniyal USG, 13'üne (%29,5) kraniyal MRG ve beşine (%11,3) kraniyal BT çekildiği, bazı Down sendromlu bireylerde birden fazla farklı görüntüleme tetkiki yapıldığı görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 29'una (%11) sadece kraniyal USG, 10'una (%4) sadece kraniyal MRG, birine (%0,4) sadece kraniyal BT, birine (%0,4) kraniyal USG ve BT, birine (%0,4) kraniyal MRG ve BT ve ikisine (%0,7) ise her üç tetkikin de yapıldığı görülmüştür.

Sadece kraniyal USG yapılan Down sendromlu bireylerin (n=29) 25'inde (%86,2) herhangi bir anormallik saptanmadığı, birinde (%3,4) varyasyon (connatal kist) ve dördünde (%13,7) ventrikülomegali saptandığı görülmüştür. Yalnızca kraniyal BT çekilen bireyde hidrosefali saptanmıştır. Sadece kraniyal MRG çekilen Down sendromlu bireylerin (n=10) altısında (%60) anormallik saptandığı, dördünde (%40) anormallik saptanmadığı, üçünde (%30) ise varyasyon (mega sisterna magna ve sulkus varyasyonu) saptandığı görülmüştür. Tek başına MRG ile anormallik saptanan altı bireyin üçünde (%50) anomaliye korpus kallozum anormalliği, birinde (%16,7) varyasyon eşlik etmektedir. Yalnızca USG ve BT çekilen bireyde triventriküler hidrosefali saptanmıştır. Örnekleme yalnızca USG ve MRG çekilen hastaya rastlanmamıştır. Yalnızca BT ve MRG çekilen hastada iskemi ve enfarkt bulguları saptanmıştır. USG, BT ve MRG çekilen birey sayısı iki olup ikisinde de sonuç anormaldir. Bu hastaların birinde holoprozensefali, septum pellucidumda anomali ve ventrikülomegali saptanmış olup korpus kallozum anormalliği eşlik etmektedir. Diğer hastada ise serebral atrofi ve bu bulguya eşlik eden bir varyasyon saptanmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Down sendromlu bireylerde santral sinir sistemi görüntülemesi (n=44).

	Normal	Anormal	Varyasyon
USG (n=29)	25	4	1
BT (n=1)	-	1	-
MRG (n=10)	4	6	3
USG+BT (n=1)	-	1	-
BT+MRG (n=1)	-	1	-
USG+BT+MRG (n=2)	-	2	1
Toplam	29	15	5

Santral sinir sistemi anomalisi sınıflandırmasında Knaap ve arkadaşlarının 1987 yılında yayımladığı "Konjenital santral sinir sistemi anomalileri sınıflandırması" kullanılmıştır (61). Yapılan görüntüleme sonuçlarına göre 15 Down sendromlu birey bu sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Down sendromlu bireylerin dokuzunda MRG, altısında sadece USG ve/veya BT tetkiki yapılmıştır.

Santral sinir sistemi görüntülemesinde patolojik sonuç saptanan Down sendromlu bireylerin (n=15) üçünde (%20) sınıf 2 anomali, ikisinde (%13,3) sınıf 3 anomali, üçünde (%20) sınıf 4 anomali, birinde (%6,7) sınıf 5 anomali, yedisinde (%46,7) sınıf 6 anomali, birinde (%6,7) sınıf 7 anomali ve dokuzunda (%60) sınıf 8 anomali saptanmıştır. Sınıf 1 anomalisi olan Down sendromlu bireye rastlanmamış olup bazı bireylerde birden çok sınıf anomalisi olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Down sendromlu bireylerde santral sinir sistemi anormalliği dağılımı (n=15).

Malformasyon Sınıfına Göre Down sendromlu Bireylerin (n=15) Dağılımı (Knaap, 1987)							
Sınıf 1 (n=0/16)	Sınıf 2 (n=3/15)	Sınıf 3 (n=2/15)	Sınıf 4 (n=3/15)	Sınıf 5 (n=1/15)	Sınıf 6 (n=7/15)	Sınıf 7 (n=1/15)	Sınıf 8 (n=9/15)
-	Vermis hipoplazisi (1)	Porensefali (1)	İnce Korpus Kallozum (2)	Miyelinizasyon geriliği (1)	İskemi, enfarkt (1)	XLD (1)	Araknoid kist (1)
-	Septum pellucidum anomalisi (1)	Aqueductus stenozu (1)	Ektopik nörohipofiz (1)	-	Hidrosefali (3)	-	Pontin displazi (1)
-	Holoprozensefali(1)	-	-	-	Serebral atrofi (3)	-	Non spesifik beyaz cevher lezyonları (1)
-	-	-	-	-	-	-	Kalın korpus kallozum (1)
-	-	-	-	-	-	-	Ventrikülomegali (5)

4.15.2. Down Sendromlu Bireylerde Nörogelişimsel Gerilik

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu 264 bireyin 215'inin (%81,4) nörogelişimsel durum değerlendirmeleri ile ilgili verilere ulaşılabilmektedir. Buna göre bu bireylerin 184'ünün (%85,5) en az bir alanda nörogelişimsel geriliği olduğu saptanmıştır. Gelişme geriliği olan bu bireylerin 144'ünde (%78,2) global gelişim geriliği (en az iki alanda gerilik), 24'ünde (%13) sadece kaba motor alanında gerilik, 14'ünde (%7,6) sadece dil alanında gerilik ve ikisinde (%1,08) sadece kişisel-sosyal alanda gerilik olduğu saptanmıştır. Nörogelişimsel değerlendirme için Denver II gelişimsel tarama testi kullanılmıştır.

4.15.3. Down Sendromlu Bireylerde Zihinsel Yetersizlik

Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 21'ine (%7,95) izlemleri sırasında çeşitli zamanlarda zeka testlerinin yapıldığı görülmüştür. Bu testler arasında; Stanford Binet Zeka Testi (n=5), Leiter Uluslararası Performans Ölçeği (n=2), Gessell Gelişim Figürleri Testi (n=2), Welchsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) (n=5) ve Ankara Gelişim Tarama Testi (AGTE) (n=1) yer almaktadır. Diğer altı Down sendromlu bireyin zeka düzeyinin değerlendirmeyi yapan klinik psikolog tarafından belirlendiği anlaşılmıştır. Yapılan test ve klinik psikolog görüşmelerinin sonucuna göre Down sendromlu bireylerin birinde (%4,7) sınırdaki zihinsel yetersizlik, sekizinde (%38,1) hafif dereceli zihinsel yetersizlik, 10'unda (%47,6) orta dereceli zihinsel yetersizlik ve ikisinde (%9,5) ağır dereceli zihinsel yetersizlik saptandığı belirlenmiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Down sendromlu bireylerde zihinsel yetersizlik dağılımı

Zihinsel Yetersizlik Düzeyi	Stanford-Binet	Leiter	Gessell	WISC-R	AGTE	Klinik Değerlendirme
Sınır	1/21	-	-	-	-	-
Hafif	1/21	2/21	1/21	3/21	-	1/21
Orta	2/21	-	-	2/21	1//21	5/21
Ağır	1/21	-	1/21	-	-	1/21

4.15.4. Down Sendromlu Bireylerin Özel Eğitim Alma Durumu

Down sendromlu 264 bireyin 243'ünün (%92) özel eğitim ile ilgili verilere (anamnez notu, özel eğitim raporu gibi) ulaşılmış, buna göre 189'unun (%77,8) özel eğitim aldığı saptanmıştır. Özel eğitim almayan Down sendromlu bireylerin özel eğitim almama nedenleri ile ilgili somut bir veriye rastlanmamıştır. Özel eğitim alan 189 Down sendromlu bireyin 111'inin (%58,7) özel eğitim başlangıç yaşı bilgisine ulaşılabilmüş olup ortalama değer 10,1 ay, ortanca değer 7 ay olarak saptanmıştır (Tablo 4.19).

4.15.5. Down Sendromlu Bireylerde Nörolojik Disfonksiyon

Down sendromlu 264 bireyin 40'ında (% 15,1) nörolojik disfonksiyon olduğu saptanmıştır. Bunların 15'inde (%5,6) yutma/çiğneme disfonksiyonu, 12'sinde (%4,5) konuşma disfonksiyonu, yedisinde (%2,6) yürüme disfonksiyonu, üçünde (%1,1)

nistagmus, üçünde (%1,1) stereotipik hareketler, birinde klonus, birinde Gowers arazi, birinde 4. Kraniyal sinir paralizisi, birinde spastik kuadripleji, birinde sağ hemiparezi ve birinde alt ekstremitte tonus artışı olduğu, bazı hastalarda birden fazla bulgunun olduğu görülmüştür (Tablo 4.19).

4.15.6. Down Sendromlu Bireylerde Nöbet

Down sendromlu 264 bireyin 14'ünde (%5,3) nöbet saptanmıştır. Bunların ikisinin (%14,2) febril nöbet, ikisinin (%14,2) jeneralize tonik klonik nöbet ve birinin (%7,1) absans nöbeti olduğu görülmüş, kalan dokuz (%64,2) nöbet hastasının nöbet tipine ulaşılamamıştır (Tablo 4.19). Down sendromlu bireylerin altısının (%42,8) nöbet nedeniyle ilaç kullandığı gözlenmiş olup en sık kullanılan ilacın levetirasetam (%66) olduğu verisine ulaşılmıştır.

Tablo 4.19. Down sendromlu bireylerin nörolojik bulgularının değerlendirilmesi (n=264).

	n (%)*
Nörogelişimsel Gerilik Durumu (n=215)	
Dilde Gerilik	14 (6,5)
Global Gerilik	144 (67)
Kaba Motor Gerilik	24 (11,2)
Kişisel/Sosyal Gerilik	2 (0,9)
Yok	31 (14,4)
Nörolojik Disfonksiyon (n=264)	
Var	41 (15,15)
Yok	205 (83,3)
Özel Eğitim Alma Durumu (n=243)	
Var	189 (77,8)
Yok	54 (22,2)
Özel Eğitim Başlama Yaşı (ay) (n=111)	
Ortalama \pm ss	10,1 \pm 11,5
Ortanca (min-max)	7 (0,25-72)
Santral Sinir Sistemi Varyasyonu ve/veya Anomalisi (n=44)	
Anomali Var	15 (34,1)
Anomali Yok	29 (66,1)
Varyasyon	5(11,3)
Nöbet (n=264)	
Var	14 (5,3)
Yok	250 (94,7)

*: Sütun yüzdesi

4.15.7. Down Sendromlu Bireylerde Davranış Bozukluğu

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 218'inin (%82,5) davranış bozukluğu öyküsü ile ilgili verilerine (anamnez ve klinik izlem notları) ulaşılmış, bu bireylerden 14'ünde (%6,4) davranış bozukluğu saptandığı görülmüş,

hasta verilerine ulaşım konusundaki kısıtlamadan dolayı davranış bozukluklarının türü belirlenememiştir.

4.16. Down Sendromlu Bireylerde Konjenital Kalp Hastalıkları

Down sendromlu 264 bireyin 248'inin (%94) anamnez bilgileri, laboratuvar sonuçları (kardiyak görüntüleme) ve kardiyak operasyon notlarına ulaşılmış, 178 bireyde (%71,8) en az bir konjenital kalp hastalığı olduğu görülmüştür. Bu hastalıklar Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 2020 yılındaki yönergelerine (63) göre Derece 1, Derece 2, Derece 3 olarak sınıflandırılmış ve çoklu anomalisi olan hastaların skoru en yüksek skora sahip anormalliğe göre verilmiştir. Konjenital kalp hastalığı olmayanlarsa "0" derece almıştır. Buna göre konjenital kalp hastalığı derecesi "0" olan 70 (%28,2), "1" olan 22 (%8,9), "2" olan 114 (%46) ve "3" olan 42 (%16,9) Down sendromlu birey vardır (Tablo 4.20).

Down sendromlu bireylerin konjenital kalp hastalığı olanların (n=178) 107'sinde (%60,1) sekundum ASD, 63'ünde (%35,4) patent duktus arteriozus, 56'sında (%31,4) ventriküler septal defekt, 36'sında (%20,2) primum ASD-atriyoventriküler septal defekt, 32'sinde (%18) pulmoner hipertansiyon, 20'sinde (%11,2) pulmoner stenoz, 17'sinde (%9,5) triküspid kapak yetmezliği, 17'sinde (%9,5) mitral kapak yetmezliği, sekizinde (%4,5) Fallot tetralojisi, yedisinde (%4) mitral valv prolapsusu, yedisinde (%4) aort yetmezliği, altısında (%3,3) aort koarktasyonu, altısında (%3,3) çift çıkımlı sağ ventrikül, altısında (%3,3) tanımlanmamış ASD, dördünde (%2,2) çoklu ASD, üçünde (%1,6) aortik valv prolapsusu, ikisinde (%1,1) persistan sol süperior vena cava ve birer kişide (%0,5) triküspit kapak prolapsusu, mitral kleft ve biküspit aorta saptanmıştır.

Ventriküler septal defekti olan Down sendromlu bireyler (n=56) incelendiğinde; 13'ünde (%23,2) perimembranöz VSD, 13'ünde (%23,2) subaortik VSD, 10'unda (%17,8) inlet VSD, sekizinde (%14,2) müsküler VSD, yedisinde (%12,5) malalignment VSD, birinde (%1,7) outlet VSD saptanmış, dördünde (%7,1) ise VSD tanımlanamamıştır.

Pulmoner stenozu olan Down sendromlu bireyler (n=20) incelendiğinde; dokuzunda (%45) valvüler stenoz, üçünde (%15) periferik stenoz, birer kişide (%5)

subvalvüler stenoz ve çoklu stenoz saptanmış, diğer altısının (%30) stenoz seviyesine ulaşamamıştır.

Konjenital kalp hastalığı olan Down sendromlu bireylerin (n=178) bu hastalıklar nedeniyle 65'inde (%36) kardiyak ilaç kullanım, 61'indeyse (%34,2) kardiyovasküler cerrahi öyküsü mevcuttur.

Tablo 4.20. Down sendromlu bireylerin konjenital kalp hastalıklarının Değerlendirilmesi (n=248).

(n=248)	n (%)*
Konjenital Kalp Hastalığı	
Var	178 (71,7)
Yok	70 (28,1)
Konjenital Kalp Hastalığı Derecesi (Sınıf)	
0	70 (28,2)
1	22 (8,8)
2	114 (46)
3	42 (17)
ATRİAL SEPTAL DEFEKT	
Sekundum ASD	
Var	107 (43,2)
Yok	141 (56,8)
Primum ASD-AVSD	
Var	36 (14,5)
Yok	213 (85,5)
Tanımlanmamış ASD	
Var	6 (2,4)
Yok	242 (97,6)
Çoklu ASD	
Var	4 (1,6)
Yok	244 (98,4)
VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT	
Subaortik VSD	
Var	13 (5,2)
Yok	235 (94,8)
Perimembranöz VSD	
Var	13 (5,2)
Yok	235 (94,8)
İnlet VSD	
Var	10 (4,0)
Yok	238 (96,0)
Musküler VSD	
Var	8 (3,2)
Yok	240 (96,8)
Malalignment VSD	
Var	7 (2,8)
Yok	241 (97,2)
Tanımlanmamış VSD	
Var	4 (1,6)
Yok	244 (98,4)
Outlet VSD	
Var	1 (0,4)
Yok	244 (99,6)

Tablo 4.20. (Devam) Down sendromlu bireylerin konjenital kalp hastalıklarının Değerlendirilmesi (n=248).

<i>PULMONER KAPAK ANOMALİLERİ</i>	
Pulmoner Hipertansiyon	
Var	32 (12,9)
Yok	216 (87,1)
Pulmoner Darlık	
Yok	228 (92)
Subvalvüler stenoz	1 (0,4)
Valvüler stenoz	9 (3,6)
Supravalvüler stenoz	0
Periferik stenoz	3 (1,2)
Tanımlanmamış stenoz	6 (2,4)
Çoklu stenoz	1 (0,4)
Pulmoner Yetmezlik	
Var	2 (0,8)
Yok	246 (99,2)
<i>AORT KAPAK ANOMALİLERİ</i>	
Aort Yetmezliği	
Var	7 (2,8)
Yok	246 (97,2)
Aort Koarktasyonu	
Var	6 (2,3)
Yok	242 (97,6)
Biküspid Aort	
Var	1 (0,4)
Yok	247 (99,6)
Aort Kapak Prolapsusu	
Var	3 (1,2)
Yok	245 (98,8)
<i>MİTRAL KAPAK ANOMALİLERİ</i>	
Mitral Yetmezlik	
Var	17 (6,8)
Yok	231 (93,2)
Mitral Kapak Prolapsusu	
Var	7 (2,8)
Yok	242 (97,2)
Mitral Darlık	
Var	1 (0,4)
Yok	248 (99,6)
Mitral Kleft	
Var	1 (0,4)
Yok	247 (99,6)
<i>TRİKÜSPİT KAPAK ANOMALİLERİ</i>	
Triküspid Yetmezliği	
Var	17 (6,8)
Yok	231 (93,2)
Triküspid Valve Prolapsusu	
Var	1 (0,4)
Yok	247 (99,6)

Tablo 4.20. (Devam) Down sendromlu bireylerin konjenital kalp hastalıklarının Değerlendirilmesi (n=248).

<i>DİĞER ANOMALİLER</i>	
PDA	
Var	63 (25,3)
Yok	186 (74,7)
Fallot Tetralojisi	
Var	8 (3,2)
Yok	240 (96,8)
Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül	
Var	6 (2,4)
Yok	242 (97,6)
Persistan Sol Superior Vena Cava	
Var	2 (0,8)
Yok	246 (99,2)

*: Sütun yüzdesi

4.17. Down Sendromu Bireylerde Uyku Apnesi

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 81'inin (%30,6) uyku apnesini düşündürecek şikayeti olup polisomnografi tetkiki 68 bireyde (%25,7) yapılmış, 65'inde (%95,6) polisomnografi sonuçlarına göre uyku apnesi saptanmış, üçünde (%4,4) saptanmamıştır. Polisomnografi yapılan Down sendromlu bireylerin (n=68) 40'ında (%59) uyku apnesini düşündürür şikayetler görülürken 28'inde (%41) herhangi bir şikayet görülmemiştir. Polisomnografi sonucunda uyku apnesi tanısı koyulan Down sendromlu bireylerin (n=65) 23'ünde (%35,3) santral tip uyku apnesi, 18'inde (%27) obstrüktif uyku apnesi, 13'ünde (%20) mikst tip uyku apnesi, 10'unda (%15,3) hipopnelerle giden uyku apnesi, birindeyse (%1,5) pozisyonel tip uyku apnesi saptanmıştır (Tablo 4.21).

Çalışmaya dahil olan Down sendromlu bireylerden polisomnografi yapılarak uyku apne derecesi verisine ulaşılanlardan (n=62) 17'sinin hafif (%27,4), 14'ünün (%22,6) orta ve 31'inin (%50) ağır olduğu saptanmıştır. Bunun yanısıra bir kişide (%1,5) hipoventilasyon tespit edilmiştir. REM döneminde apne-hipopne indeksi (AHI) verisine ulaşılan 62 Down sendromlu bireyin ortalama AHI değeri 36,1, ortanca AHI değeri 24,3 olarak bulunmuştur. Non-REM AHI değerine ulaşılan 64 Down sendromlu bireyin ortalama değer 14,3, ortanca değer 5,9 olarak bulunmuştur. Total AHI değerine ulaşılan 65 Down sendromlu bireyin ortalama total AHI değeri 17,4 iken ortanca değer 9,9 olarak bulunmuştur. Minimum oksijen satürasyonu değerine ulaşılan 63 Down sendromlu bireyin ortalama değeri 82,9, ortanca değeri 85 olarak bulunmuştur. Ortalama oksijen satürasyonu değerlerine ulaşılan 61 Down sendromlu

bireyin ortalama oksijen satürasyon değeri 94,5, ortanca değeri 95 olarak saptanmıştır. Down sendromlu uyku apnesi hastalarının yenidoğan dönemi TSH düzeyleri uyku apnesi olmayanlara göre (n=2) istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede düşük saptanmıştır (p<0,01). Buna karşın, sT4 ve sT3 değerleri ve uyku apnesi arasında ilişki kurulamamıştır. Çalışmamızda otitis media öyküsü ile uyku apne varlığı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (p=0,02).

Tablo 4.21. Down sendromlu bireylerde uyku apnesi varlığı ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi (n=251).

	n (%)*
Uyku Apnesi (n=81)	
Hipopne	10 (12,3)
Obstrüktif Tip	18 (22,3)
Santral Tip	23 (28,5)
Mixed Tip	13 (16,0)
Pozisyonel Tip	1 (1,2)
Şikâyet Varlığı (PSG yok)	13 (16,0)
Yok	3 (3,7)
Uyku Apnesi Şikâyeti Varlığı (n=68)	
Var	40 (58,8)
Yok	28 (41,2)
Polisomnografi Testi (n=251)	
Var, Pozitif	65 (25,9)
Var, Negatif	3 (1,2)
Polisomnografi Testi Yok	183 (72,9)
Polisomnografi Testi Zamani (ay) (n=66)	
Ortalama±ss	49,5±41,5
Ortanca (min-max)	41 (1-203)
REM Apne-Hipopne İndeksi Sonucu (AHI) (n=62)	
Ortalama±ss	36,1±32,7
Ortanca (min-max)	24,3 (0-164,1)
Non-REM AHI Sonucu (n=64)	
Ortalama±ss	14,3±30,6
Ortanca (min-max)	5,9 (0,2-219,9)
Total AHI Sonucu (n=65)	
Ortalama±ss	17,4±29,1
Ortanca (min-max)	9,9 (0,8-202,2)
Apne Derecesi (n=64)	
Hafif	17 (26,6)
Orta	14 (21,9)
Ağır	31 (48,4)
Yok	2 (3,1)
Hipoventilasyon Varlığı (n=65)	
Var	1 (1,5)
Yok	64 (98,5)
Minimum Saturasyon (n=63)	
Ortalama±ss	82,9±10,6
Ortanca (min-max)	85 (20-94)
Ortalama Saturasyon (n=61)	
Ortalama±ss	94,5±2,5
Ortanca (min-max)	95 (81-98)

*: Sütun yüzdesi

4.18. Down Sendromlu Bireylerde İmmünolojik Parametreler

Down sendromlu bireylerin tam kan sayımı, immünglobulin ve lenfosit alt grup değerleri (CD19, CD4, CD8, CD16-56) incelenmiş ve referans değerlere göre değerlendirilmiştir. Hastanemize başvurmadan önce hipogamaglobulinemisi olup, immünglobulin replasmanı dış merkezde başlanmış olan Down sendromlu bireylerin tanılarında, bu bireylerin hastanemizde yapılan klinik değerlendirmeleri sonrasında koyulan tanıları dikkate alınmıştır. İmmünglobulin için Tezcan ve arkadaşlarının 1996 yılında yayımladığı referans değerler (64), lenfosit alt grup değerleri içinse Shearer ve arkadaşlarının 2003 yılında yayımladığı referans değerler (65) kullanılmıştır.

4.18.1. Down Sendromlu Bireylerde İmmünoglobulin Düzeyleri

Çalışmaya dahil edilen 264 Down sendromlu bireyin 26'sının (%9,8) serum immünglobulin A (IgA), immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G (IgG) düzeyleri değerlendirilmiş, altısında (%23,1) IgA eksikliği, 10'unda (%38,5) IgM eksikliği ve sekizinde (%30,3) IgG eksikliği saptanmıştır. Hipogamaglobulinemisi olan Down sendromlu bireylerin (n=26) dördünde (%15,3) IgG ve IgM eksikliği birlikteliği, birinde (%3,8) IgA ve IgM eksikliği birlikteliği, ikisindeyse (%7,6) IgA, IgM ve IgG eksikliği birlikteliği saptanmıştır (Tablo 4.21).

4.18.2. Down Sendromlu Bireylerde Lenfosit Alt Grup Düzeyleri

Lenfosit alt grupları incelenen Down sendromlu 23 bireyin 15'inde (%65,2) CD19+ B lenfosit eksikliği, üçünde (%13) CD4+ T lenfosit eksikliği ve birinde (%4,3) CD16/56+ NK hücre eksikliği olduğu görülmüştür. Lenfosit alt gruplarında düşüklük saptanan her bireyin CD19+ B lenfosit sayısının da düşük olduğu görülmüştür. CD4+ T hücre ve CD16/56+ NK hücre eksikliği görülen bireyler birbirinden farklı olup CD8+ T hücre eksikliği olan herhangi bir bireye rastlanmamıştır (Tablo 4.22).

4.18.3. Down Sendromlu Bireylerde Lenfopeni

Down sendromlu 264 bireyin 248'inin (%93,9) lenfosit değerlerine ulaşılmış, 80'inin (%32,3) en az bir tam kan sayımında lenfopeni (<3 yaşta 3000/μl, 3< yaşta <1500/μl) bulgusu olduğu saptanmıştır. Lenfopeni saptanan 80 Down sendromlu

bireyin birinde metimazol kullanımı, diğer birinde ise maternal antikor saptanmıştır (%2,5) (Tablo 4.22).

4.18.4. Down Sendromlu Bireylerde Nötropeni

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden 248'inin (%93,9) yapılan tam kan sayımında nötrofil değerleri (sayı ve yüzde) incelenmiş, 50'sinin (%20,1) en az bir tam kan sayımında nötropeni (<1 yaşta <1000/ μ l, 1 < yaşta <1500/ μ l) bulgusu olduğu saptanmıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Down Sendromlu Bireylerin İmmünolojik Durumlarının Değerlendirilmesi, (n=264)

	n (%)*
İmmünolojik Parametre Bozukluğu (n=248)**	
Var	118 (47,6)
Yok	130 (52,4)
Lenfopeni (n=248)	
Var	80 (32,3)
Yok	168 (67,7)
Nötropeni (n=248)	
Var	50 (20,1)
Yok	198 (79,9)
Hipogamaglobulinemi veya agamaglobulinemi (n=93)	
Var	13 (14)
Yok	80 (86)
Serum IgM Düşüklüğü (n=26)	
Var	10 (38,5)
Yok	16 (61,5)
Serum IgG Düşüklüğü (n=26)	
Var	8 (30,8)
Yok	18 (69,2)
Serum IgA Düşüklüğü (n=26)	
Var	6 (23,1)
Yok	20 (76,9)
CD19-CD4-CD8-CD16/56 eksikliği (n=23)	
Var	15 (65,2)
Yok	8 (34,8)
CD19 Eksikliği (n=23)	
Var	15 (65,2)
Yok	8 (34,8)
CD4 Eksikliği (n=23)	
Var	3 (13)
Yok	20 (87)
CD8 Eksikliği (n=23)	
Var	0
Yok	23 (100)

4.19. Down Sendromlu Bireylerde Otitis Media

Down sendromlu 264 bireyin 198'inin (%75) otitis media geçirme öyküsü ile ilgili verisine ulaşılmış olup 25'inin (%12,6) hayatında en az bir kez otitis media geçirdiği, 17'sinin (%8,5) efüzyonlu otitis media geçirdiği saptanmıştır (Tablo 23).

4.20. Down Sendromlu Bireylerde İşitme Kaybı

Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 229'unun (%86,7) işitme kaybı ile ilgili verisine ulaşılmış, 32'sinde (%14) işitme kaybı olduğu saptanmıştır. İşitme kaybı saptanan 32 Down sendromlu bireyin 19'unda (%59,3) işitme kaybının unilateral veya bilateral olduğu verisine ulaşılmış, 14'ünde (%73,7) bilateral, beşinde (%26,3) unilateral işitme kaybı olduğu görülmüştür.

İşitme kayıpları iletim tipi işitme kaybı, sensinöral işitme kaybı ve mikst tip işitme kaybı olarak gruplandırıldığında işitme kaybı olan Down sendromlu bireylerin (n=32) 18'inin (%56,2) işitme kaybı tipi verisine ulaşılmış, buna göre 14 hastada (%77,77) iletim tipi işitme kaybı, üç hastada (%16,67) sensinöral tip işitme kaybı ve bir hastada (%5,56) mikst tip işitme kaybı olduğu görülmüştür (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Down sendromlu bireylerde otitis media ve işitme kaybı (n=229).

Otitis Media Öyküsü (n=198)	
Var	25 (12,6)
Yok	173 (87,4)
İşitme Kaybı Öyküsü (n=229)	
Var	32 (14)
Yok	197 (86)
İşitme Kaybı Taraf Özelliği (n=32)	
Unilateral	5 (26,3)
Bilateral	14 (73,7)

4.20.1. Down Sendromlu Bireylerde Pnömoni

Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 248'inin (%94) pnömoni geçirme öyküsü ile ilgili verilerine ulaşılmış, 82'sinin (%33,1) en az bir kez pnömoni geçirdiği görülmüştür. Hastalar sebep ve yaştan bağımsız olarak birden fazla pnömoni geçirdiyse “tekrarlayan pnömoni” olarak, tek bir pnömoni varlığında hastanede yatış sırasında ve/veya operasyon sonrası pnömoni durumunda “post operatif/hastane kaynaklı pnömoni” olarak, yenidoğan döneminde pnömoni geçirme durumunda “yenidoğan pnömonisi” olarak gruplandırılmıştır. Bir kez pnömoni geçiren ancak

yenidoğan döneminde olup olmadığı veya hastane yatışı-operasyon zamanı bilinmeyen hastalar “kaynak belirtilmemiş pnömoni” olarak gruplanmıştır. Geri kalan grup yenidoğan dışı dönemde pnömoni grubuna dahil edilmiştir. Buna göre Down sendromlu bireylerin 31’inde (%12,5) “tekrarlayan pnömoni”, 18’inde (%7,3) “yenidoğan dışı dönemde pnömoni”, dokuzunda (%3,6) “post operatif” veya “hastane kaynaklı pnömoni”, sekizinde (%3,2) “yenidoğan döneminde pnömoni”, 19’unda (%7,7) ise “kaynağı belirtilmemiş pnömoni” saptanmıştır. Dört Down sendromlu birey yenidoğan döneminde hastane kaynaklı veya post operatif pnömoni geçirdiğinden her iki gruba da dahil edilmiştir. Bir kez pnömoni geçirme öyküsü olan ve bu yenidoğan dönemi dışında olan 35 Down sendromlu bireyin pnömoni geçirme zamanı incelenmiş ve minimum değer 1,5 ay, maksimum değer 82 ay, ortalama değer 24,8 ay olarak bulunmuştur.

Down sendromlu konjenital kalp hastalarının %16,4’ünde, olmayanların ise %4,5’inde tekrarlayan pnömoni gözlenmiştir. Konjenital kalp hastalığı varlığına göre tekrarlayan pnömoni gözlenme sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Buna göre konjenital kalp hastalığı olan Down sendromlu bireylerin daha sık tekrarlayan pnömoni geçirdiği saptanmıştır ($p=0,025$).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti’nin Konjenital Kalp Hastalıkları sınıflamasına göre (63) KKH 0-1. sınıf olanların %5,7’sinde ve 2-3. Sınıf olanların ise %17,2’sinde tekrarlayan pnömoni gözlenmiştir. Buna göre tekrarlayan pnömoni gözlenme sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p=0,02$) (Tablo 23).

İncelenen bireylerde lenfopeni, nötropeni, hipogamaglobulinemi veya lenfosit altı grup değerinde anormallik olması immünolojik parametre bozukluğu olarak kaydedilmiştir. Buna göre immünolojik parametre bozukluğu ve hipogamaglobulineminin tekrarlayan pnömoniyle ilişkisi anlamlı saptanmıştır ($p=0,003$, $p=0,011$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Down sendromlu bireylerin pnömoni geçirme durumunun değerlendirilmesi (n=248)

Parametreler	n (%)*
Pnömoni Öyküsü (n=248)	
Var	82 (33,1)
Yok	166 (66,9)
Tekrarlayan Pnömoni Öyküsü (n=248)	
Var	31 (12,5)
Yok	217 (87,5)
Yenidoğan Dönemi Dışı Pnömoni Öyküsü (n=248)	
Var	18 (7,3)
Yok	230 (92,7)
Post-operatif veya Hastane Kaynaklı Pnömoni Öyküsü (n=248)	
Var	9 (3,6)
Yok	242 (97,6)
Yenidoğan Pnömonisi Öyküsü (n=248)	
Var	8 (3,2)
Yok	240 (96,8)
Kaynak Belirtilmemiş Pnömoni Öyküsü (n=248)	
Var	19 (7,7)
Yok	229 (92,3)

Tablo 4.25. Down sendromlu bireylerde konjenital kalp hastalığı varlığı ve sınıfı ile tekrarlayan pnömoni ilişkisi (n=248).

	Tekrarlayan Pnömoni Yok n=207	Tekrarlayan Pnömoni Var n=31	p*
KKH, n (%)			0,025
Yok	64 (95,5)	3 (4,5)	
Var	143 (83,6)	28 (16,4)	
KKH Sınıf, n (%)			0,020
0-1	82 (94,3)	5 (5,7)	
2-3	125 (82,8)	26 (17,2)	

*: Continuity Correction Ki-kare Testi

Tablo 4.26. Down sendromlu bireylerin tekrarlayan pnömoni öyküsüne göre immünolojik durumlarının değerlendirilmesi (n=248).

	Tekrarlayan Pnömoni Yok	Tekrarlayan Pnömoni Var	p
İmmunolojik Parametre Bozukluğu, n(%)	n=217	n=31	0,003*
Yok	122 (93,8)	8 (6,2)	
Var	95 (80,5)	23 (19,5)	
Lenfopeni, n (%)	n=217	n=31	0,304*
Yok	150 (89,3)	18 (10,7)	
Var	67 (83,8)	13 (16,3)	
Nötropeni, n(%)	n=208	n=31	1,000*
Yok	165 (86,8)	25 (13,2)	
Var	43 (87,8)	6 (12,2)	
Hipogamaglobulinemi/agamaglobulinemi, n(%)	n=71	n=22	0,011**
Yok	65 (81,3)	15 (18,7)	
Var	6 (46,2)	7 (53,8)	
IgA Eksikliği, n(%)	n=12	n=14	1,000**
Yok	9 (45)	11 (55)	
Var	3 (50)	3 (50)	
IgM Eksikliği, n(%)	n=12	n=14	0,422**
Yok	6 (37,5)	10 (62,5)	
Var	6 (60)	4 (40)	
IgG Eksikliği, n(%)	n=12	n=14	0,683**
Yok	9 (50)	9 (50)	
Var	3 (37,5)	5 (62,5)	
CD19-CD4-CD8-CD16/56 eksikliği, n(%)	n=11	n=12	0,400**
Yok	5 (62,5)	3 (37,5)	
Var	6 (40)	9 (60)	
CD19 Eksikliği, n(%)	n=11	n=12	0,400**
Yok	5 (62,5)	3 (37,5)	
Var	6 (40)	9 (60)	
CD4 Eksikliği, n(%)	n=11	n=12	0,590**
Yok	9 (45)	11 (55)	
Var	2 (66,7)	1 (33,3)	
CD16/56 Eksikliği, n(%)	n=11	n=12	0,478**
Yok	10 (45,5)	12 (54,5)	
Var	1 (100)	0	

*: Continuity Correction Ki-kare Testi **: Fisher's Exact Ki-kare Testi

4.20.2. Down Sendromlu Bireylerde Tiroid Hastalıkları

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 255'inde (%96,5) tiroid hastalığı ile ilgili verisine ulaşılmış 95'inde (%37,2) tiroid hastalığı saptanmıştır. Bunların 72'si (%75,7) aşikar hipotiroidi, 14'ü subklinik hipotiroidi (%18,6), altısı (%8) hasta ötiroid sendromu ve dördü (%5,3) Graves hastalığıdır. Graves hastalarının (n=4) birinde hastalık subklinik hipotiroidiyi takiben gelişmiştir. Down sendromlu bireylerden aşikar hipotiroidi olanların (n=72) 59'u (%82) konjenital hipotiroidi, 13'ü (%18) ise edinsel hipotiroididir. Konjenital hipotiroidi vakalarının ikisinde tiroid

hemiagenezisi mevcut olup birinde santral hipotiroidi vardır. Çalışmamızda çölyak otoantikörleri pozitifliği ile edinsel hipotiroidi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=1) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Down sendromlu bireylerin tiroid hastalıkları dağılımının değerlendirilmesi (n=255)

	n (%)
Tiroid Hastalığı, (n=255)	
Var	95 (37,2)
Yok	160 (62,8)
Tiroid Hastalığı Süresi, ay (n=69)	
Ortalama±ss	70±62,5
Ortanca(min-max)	51,7 (1-323)
Hipotiroidi Varlığı (n=255)	
Aşkar Hipotiroidi	72 (28,2)
Sublinik Hipotiroidi	14 (5,5)
Yok	169 (66,3)
Konjenital Hipotiroidi, (n=255)	
Var	59 (23,1)
Yok	196 (76,9)
Edinsel Hipotiroidi, (n=255)	
Var	13 (5,2)
Yok	242 (94,8)
Santral Hipotiroidi, (n=255)	
Var	1 (0,4)
Yok	254 (99,6)
Tiroid Hemiagenezi, (n=255)	
Var	2 (0,8)
Yok	253 (99,2)
Hasta Ötiroid, (n=255)	
Var	6 (2,4)
Yok	249 (97,6)
Graves Hastalığı, (n=255)	
Var	4 (1,6)
Yok	251 (98,4)

*: Sütun yüzdesi

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 32'sinin (%12,1) Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO), Anti-Tiroid Stimulan Hormon (Anti-TSH) ve Anti-Tiroglobulin (Anti-TG) otoantikörleri değerlendirilmiştir. Anti TPO antikör düzeyi değerlendirilen Down sendromlu bireylerin (n=28) üçünde (%10,7), anti-TSH antikör düzeyi değerlendirilen Down sendromlu bireylerin (n=6) ikisinde (%33), anti-TG antikörü değerlendirilen Down sendromlu bireylerin (n=17) ikisinde (%11,8) pozitiflik saptanmıştır. Antikör parametreleri değerlendirilen Down sendromlu bireylerin (n=32) 13'ünün hem anti-TPO hem anti-TG antikörü değerleri, üçünün

(%9,3) hem anti-TPO hem anti-TSH hem de anti-TG antikoru değerlerine bakılmıştır. Her üç antikora da bakılan Down sendromlu bireylerin (n=3) ikisinde (%66,6) Anti TSH antikoru pozitif, birinde negatif olup pozitif olan bireyler Graves hastası iken negatif olan birey hipotiroidi hastasıdır.

Down sendromlu bireylerin (n=264) 249'unun (%94,3) TSH değerine, 247'sinin (%93,5) sT4 değerine, 123'ünün (%46,5) sT3 değerine bakılmıştır. Bu değerler yenidoğan dönemi ve yenidoğan dönemi dışı olarak gruplandırılmıştır. Tiroid fonksiyon testleri alınan bireylerin (n=247) 85'inin (%34,4) yenidoğan döneminde TSH ve sT4 değeri görülmüşken bu sayı sT3 için 39'dur (%13,7). Yenidoğan döneminde ortalama TSH değeri 13,9 mIU/L, ortanca TSH değeri 8,7 mIU/L'dir. Yenidoğan döneminde ortalama sT4 değeri 16,4 pMol/L ortanca sT4 değeri 16,4'dir. Yenidoğan döneminde ortalama T3 değeri 5,2 nMol/L ortanca sT3 değeri 4,4 nMol/L'dir.

Yenidoğan dönemi dışında TSH'nin ortalama ve ortanca değeri 5,5 mIU/L olarak saptanmıştır. Aynı dönemde sT4'ün ortalama değeri 14,4 pMol/L ortanca değeri 13,6 iken pMol/L, bu değerler sT3 için sırasıyla 6,2 nMol/L ve 5,8 nMol/L'dir (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Down sendromlu bireylerin tiroid hastalıklarıyla ilişkili parametrelerinin değerlendirilmesi (n=264)

	n (%)*
Tiroid Otoantikörlerine Bakılma Durumu (n=264)	
Evet	32 (12,1)
Hayır	232 (87,9)
Anti-TSH (AntiTiroid Stimulan Hormon) Reseptör Antikoru (n=6)	
Pozitif	2 (33,3)
Negatif	4 (66,7)
Anti-TPO Antikoru (n=28)	
Pozitif	3 (10,7)
Negatif	25 (89,3)
Anti-Tiroglobulin Antikoru (n=17)	
Pozitif	2 (11,8)
Negatif	15 (88,2)
TSH Değerleri (n=249)	
Ortalama±ss	8,4±11,2
Ortanca(min-max)	5,4 (0,01-100)
sT4 Değerleri (n=247)	
Ortalama±ss	15,1±5,9
Ortanca(min-max)	14,4 (1,2-68,1)
sT3 Değerleri (n=123)	
Ortalama±ss	5,8±3,3
Ortanca(min-max)	5,4 (1,6-33,4)
TSH Değerlerine Bakılma Dönemi (n=249)	
Yenidoğan Dönemi	85 (34,1)
Yenidoğan Dönemi Sonrası*	164 (65,9)
Yenidoğan Döneminde TSH (n=85)	
Ortalama±ss	13,9±16,6
Ortanca(min-max)	8,7 (1,1-100)
Yenidoğan Dönemi Sonrası TSH (n=164)	
Ortalama±ss	5,5±4,9
Ortanca(min-max)	5,5 (0,01-41,3)
Yenidoğan Dönemi sT4 (n=85)	
Ortalama±ss	16,3±5,4
Ortanca(min-max)	16,4 (1,2-28,8)
Yenidoğan Dönemi Sonrası sT4 (n=162)	
Ortalama±ss	14,4±6,0
Ortanca(min-max)	13,6 (2,2-68,1)
Yenidoğan Döneminde sT3 (n=39)	
Ortalama±ss	5,2±2,6
Ortanca(min-max)	4,4 (2,3-17,9)
Yenidoğan Dönemi Sonrası sT3 (n=84)	
Ortalama±ss	6,2±3,6
Ortanca(min-max)	5,8 (1,6-33,4)

*: Sütun yüzdesi

4.21. Down Sendromlu Bireylerde Mikro Besin Parametreleri ile Hematolojik-Onkolojik Bulgular

4.21.1. Down Sendromlu Bireylerin Tam Kan Sayımı Değerleri

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 244'ünün (%92,4) başvuruları sırasındaki hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), beyaz küre (WBC), Nötrofil, Lenfosit ve Trombosit (PLT) değerleri incelenmiştir. Down sendromlu bireyler yenidoğan dönemi (n=73) ve yenidoğan dönemi sonrası (n=171) olarak gruplandırılmıştır. Yenidoğan döneminde ortalama ve ortanca değerler sırasıyla Hb için 17,2 g/dL ve 17,7 g/dL, MCV için 106 fL ve 108,3 fL, WBC için 16305/ μ l ve 9750/ μ L, nötrofil için 9753/ μ L ve 4550/ μ L, PLT için 223452/ μ l ve 186000/ μ l olarak bulunmuştur. Yenidoğan dönemi dışındaki tam kan sayımı değerlerine bakıldığında ortalama ve ortanca değerler Hb için sırasıyla 12,4 g/dL ve 12,4 g/dL, MCV için 87,9 fL ve 87,7 fL, WBC için 7826/ μ L ve 7400/ μ L, Nötrofil için 2957/ μ L ve 2400/ μ L, PLT için 370822/ μ L ve 365000/ μ L olarak bulunmuştur. Değerlendirmeye her Down sendromlu bireyin ilk tam kan sayımı değerleri alınmıştır. İlk kan sayımı dışındaki tam kan sayımı değerleri mikro besin parametreleri, lenfopeni ve nötropeni araştırılırken dikkate alınmıştır (Tablo 4.29).

4.21.2. Down Sendromlu Bireylerde Hematolojik/Onkolojik Hastalıklar

Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 250'sinin (%94,6) hematolojik-onkolojik malignite öyküsü olup olmadığı verisine ulaşılmış, dört bireyde (%1,6) akut miyeloid lösemi, üç bireyde (%1,2) akut lenfoblastik lösemi, bir bireyde (%0,4) tanımlanmamış lösemi, bir bireyde (%0,4) miyelodisplastik sendrom, bir bireyde de (%0,4) Langerhans hücreli histiyositoz saptanmıştır.

Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 114'ünün (%43,1) geçici anormal miyelopoez öyküsü olup olmadığı verisine ulaşılmış, bu bireylerin yedisinin (%6,1) geçici anormal miyelopoez öyküsü olduğu saptanmıştır. Akut miyeloid lösemi öyküsü olan Down sendromlu bireylerden (n=4) birinin (%25) daha önce akut lenfoblastik lösemi, birinin de (%25) geçici anormal miyelopoez öyküsü olduğu görülmüştür. Geçici anormal miyelopoez öyküsü olan Down sendromlu bireylerin (n=7) birinde (%14,3) bu durumu akut miyeloid lösemi takip etmiştir.

Tablo 4.29. Down sendromlu bireylerin tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi (n=244).

	Hb Değerlendirilme Zamanı (n=244)		
	Toplam n=244	Yenidoğan Dönemi n=73 (%29,9)	Yenidoğan Dönemi Sonrası n= 171(%70,1)
Hemoglobin Değeri g/dL (n=244)			
Ortalama±ss	13,8±3,1	17,2±3,1	12,4±1,6
Ortanca(min-max)	13 (7,3-24,7)	17,7 (10,5-24,7)	12,4 (7,3-16,7)
Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) Değeri fL(n=244)			
Ortalama±ss	93,5±12,3	106,7±9,5	87,9±8,4
Ortanca(min-max)	90,7 (59,7-126,5)	108,3 (83,2-126,5)	87,7 (59,7-114,4)
Beyaz Küre (WBC) Değeri /μL (n=241)			
Ortalama±ss	10359±10565	16305±17585	7826±2677
Ortanca(min-max)	7800 (2900-119600)	9750 (3700-119600)	7400 (2900-17600)
Nötrofil Değeri /μL (n=237)			
Ortalama±ss	4907±7501	9753±12530	2957±1759
Ortanca(min-max)	2800 (600-83200)	4550 (600-83200)	2500 (800-10900)
Platelet (PLT) Değeri /μL (n=241)			
Ortalama±ss	326794±147515	223452±146941	370822±124236
Ortanca(min-max)	328000 (271-958000)	186000 (271-852000)	365000 (53000-958000)

4.21.3. Down Sendromlu Bireylerin Mikro Besin Parametreleri

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 90'ının (%34,1) ferritin, 76'sının (%28,7) B12 vitamini, 56'sının (%21,2) folik asit değeri ve 51'inin (%19,3) D vitamini değeri incelenmiştir. Ortalama ve ortanca değerler sırasıyla ferritin için 58,3 ng/mL ve 24,5 ng/mL, B12 vitamini için 344,2 pg/mL ve 309,5 pg/mL, folik asit için 18,5 ng/mL ve 20 ng/mL, vitamin D için 24,2 ng/mL ve 20,8 ng/mL saptanmıştır.

Ferritin değeri ölçülen 90 bireyin 24'ünde (%26,7) ferritin 12 ng/mL ve altı saptanırken 59'unda (%65,6) 12 ng/mL üstü saptanmıştır. Down sendromlu bireylerin yedisinde ölçüm dirençli ateş sürecinde hemofagositoz şüphesinden dolayı yapıldığından bu bireylerin ferritin değerleri değerlendirmeye alınmamıştır.

B12 vitamin düzeyi ölçülen 76 bireyin 15'inde (%19,7) B12 vitamini 200 pg/mL ve altında saptanırken 61'inde (%80,3) B12 vitamini 200 pg/mL üstü saptanmıştır. Folik asit değeri ölçülen 56 bireyin tümünde folik asit düzeyi 5 ng/mL üstü saptanmıştır. D vitamini ölçülen 51 bireyin 24'ünde (%42,8) D vitamini düzeyi 20 ng/mL ve altında saptanırken 27'sinde (%57,2) D vitamini düzeyi 20 ng/mL üstü saptanmıştır.

Referans değerler baz alındığında (66, 67, 68) çalışmadaki Down sendromlu bireylerin %26,7'sinde demir eksikliği, %19,7'sinde B12 vitamini eksikliği, %42,8'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Down sendromlu bireylerin mikro besin parametrelerinin değerlendirilmesi (n=90).

	n(%)
Vitamin B12 Değeri pg/mL (n=76)	
Ortalama±ss	344,2±181,7
Ortanca(min-max)	309,5 (78-1057)
200 pg/mL ve altı	15 (19,7)
200 pg/mL üzeri	61(80,3)
Vitamin D Değeri, ng/mL, (n=56)	
Ortalama±ss	24,2±13,7
Ortanca(min-max)	20,8 (5,3-54,8)
20 ng/mL ve altı	24(42,8)
20 ng/mL ve üzeri	32(57,2)
Folik Asit Değeri, ng/mL, (n=51)	
Ortalama±ss	18,5±7,8
Ortanca(min-max)	20 (5,7-48,3)
Ferritin Değeri, ng/mL, (n=90)	
Ortalama±ss	58,3±110,1
Ortanca(min-max)	24,5 (2,1-601,5)
12 ng/mL ve altı	24 (26,7)
12 ng/mL üzeri	59 (65,6)
Dışlayıcı Neden (12 üzeri)	7 (7,8)

4.21.4. Ferritin ile Eş Zamanlı Ölçülen Tam Kan Sayımı Değerleri

Ferritin değerini değiştirecek diğer faktörlerin gösterilmediği ve demir eksikliği için anlamlı kabul edilen 83 Down sendromlu bireyin 81'inde (%97,5) eş zamanlı olarak hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), beyaz küre (WBC), nötrofil, trombosit (PLT) değerlerinin yanı sıra kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (RDW) ve Mentzer indeksi (MCV/eritrosit) oranlarına bakılmıştır. Katılımcıların bu değerleri ferritin'in 12 ng/mL ve altı ile 12 ng/mL üstü değerlerine göre gruplanmıştır.

Ferritinin 12 ng/L ve altı olduğu durumlardaki eş zamanlı tam kan sayımı tetkiklerinde ortalama ve ortanca değerler sırasıyla Hb için 12,3 g/dL ve 12,6 g/dL, MCV için 80,4 fL ve 82,9 fL, WBC için 7320/μl ve 7100/μl, nötrofil için 3387/μL ve 2450/μL, PLT için 332.250/μL ve 318.000/μL'dir. Mentzer indeksleri (MCV/RBC) göz önüne alındığında bu değerler 17,5 ve 17,9'dur. RDW değerleri sırasıyla %17,1 ve 16,7'dir.

Ferritin değeri 12 ng/mL üzeri olduğu durumlardaki eş zamanlı tam kan sayımı tetkiklerinde ortalama ve ortanca değerler sırasıyla Hb için 12,7 gr/dL ve 12,7 gr/dL,

MCV için 85,3 fL ve 86,2 fL, WBC için 7487/ μ L ve 7100/ μ L, nötrofil için 3228 / μ L ve 2950/ μ L, PLT için 316.245/ μ L ve 303.000/ μ L'dir. Mentzer indeksleri (MCV/RBC) göz önüne alındığında bu değerler 19,7 ve 19,5'tir. RDW değerleri sırasıyla %15,7 ve 15'tir.

Ferritinin 12 ng/mL üzeri olan grup ile 12 ng/mL ve daha az olduğu grup karşılaştırıldığında ilk gruptaki Mentzer indeksi ($p=0,007$) ve MCV ($p=0,005$) değerlerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık Hb, WBC, RDW, nötrofil ve PLT değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Down sendromlu bireylerde ferritin düzeyi 12 ng/mL ve altında olanlar ile 12 ng/L'nin üzerinde olanlarda bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (n=81).

	12 ve altı n=24	12 üzeri n=57	<i>p</i> *
Ferritinle Eş Zamanlı Hb Değerleri g/dL			0,538
Ortalama \pm ss	12,3 \pm 2,1	12,7 \pm 1,9	
Ortanca(min-max)	12,6 (7,4-16,7)	12,7 (7,4-17,7)	
Ferritinle Eş Zamanlı MCV Değerleri fL			0,005
Ortalama \pm ss	80,4 \pm 7,8	85,3 \pm 7,7	
Ortanca(min-max)	82,9 (63,7-91)	86,2 (52,3-97,6)	
Ferritinle Eş Zamanlı WBC Değerleri /μl			0,612
Ortalama \pm ss	7320,8 \pm 2864,6	7487,7 \pm 2727,9	
Ortanca(min-max)	7100 (3800-14000)	7100 (800-14600)	
Ferritinle Eş Zamanlı Nötrofil Değerleri /μl (n=24/56)			0,830
Ortalama \pm ss	3387,5 \pm 2192,1	3228,6 \pm 1714,2	
Ortanca(min-max)	2450 (500-9300)	2950 (300-7800)	
Ferritinle Eş Zamanlı PLT Değerleri /μl			0,535
Ortalama \pm ss	332250 \pm 145199	316245,61 \pm 157443	
Ortanca(min-max)	318000 (41000-853000)	303000 (37000-997000)	
Ferritinle Eş Zamanlı Mentzer İndeksi Değerleri			0,007
Ortalama \pm ss	17,5 \pm 2,5	19,7 \pm 4,3	
Ortanca(min-max)	17,9 (12,8-21,6)	19,5 (7,3-34,0)	
Ferritinle Eş Zamanlı RDW (Eritrosit Dağılım Genişliği) Değerleri % (n=24/56)			0,110
Ortalama \pm ss	17,1 \pm 3,5	15,7 \pm 2,2	
Ortanca(min-max)	16,2 (12,9-28,3)	15,0 (12,7-21,5)	

* Mann-Whitney U Testi

4.22. Down Sendromlu Bireylerde Üriner Anomali

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 249'unun (%94,3) üriner sistem ile ilgili verilerine (anamnez ve görüntüleme sonuçları) ulaşılmış, bunların 29'unda (% 11,6) üriner anomali saptanmıştır. Üriner anomali saptanan Down

sendromlu bireylerin (n=29) 21'inde (%72,4) inmemiş testis, 12'sinde (%41,3) üriner dilatasyon, dördünde (%13,8) renal parankim ekojenite artışı, üçünde (%10,3) hipospadias ve birinde (%0,3) zayıf fallus görülmüştür.

4.23. Down Sendromlu Bireylerde Dermatolojik Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 228'inin (%86,3) cilt bulguları ile ilgili verilerine ulaşılmış, bu bireylerin 11'inde (%4,8) dermatit olduğu saptanmıştır. Dermatit saptanan Down sendromlu bireylerin (n=11) ikisinde (%18,2) atopik dermatit, dokuzunda (%81,8) atopik olmayan dermatit saptanmıştır. Atopik ve atopik olmayan dermatit oranlarının çalışma grubu içindeki (n=228) oranı sırasıyla %3,9 ve %0,9'dur.

4.24. Down Sendromlu Bireylerde Dental Problemler

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerinin (n=264) 212'sinin diş ile ilgili verilerine ulaşılmış, bu bireylerin 19'unda (%9) dental hastalık saptanmıştır.

4.25. Down Sendromlu Bireylerde Oftalmolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 207'sinin (%78,4) göz bulguları ile ilgili verilerine ulaşılmış, bu bireylerin 55'inde (%26,6) göz bulgusu saptanmıştır.

4.26. Down Sendromlu Bireylerde Gastroenterolojik Bulgular

4.26.1 Down Sendromlu Bireylerde Çölyak Hastalığı

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 125'inde (%47,3) takipleri süresince çölyak otoantikörlerine yılda bir kez bakılmış olup bunların 11'inde (%8,8) pozitiflik saptanmıştır. Çölyak otoantikörünün pozitifleşme zamanı ortalama 80,3 aydır. Anti doku transglutaminaz antikoru 118 bireyde bakılmış olup beşinde (%4,2) pozitif, anti gliadin antikoru 34 bireyde bakılmış olup sekizinde (%23) pozitif, anti endomisyal antikoru 31 bireyde bakılmış olup ikisinde (%6,4) pozitif saptanmıştır. Çölyak otoantikörü pozitifliği saptanan 11 bireyin yedisi (%63,6) çocuk gastroenteroloji ve hepatoloji kliniğinde değerlendirilmiş ve hiçbirine endoskopi ve

biyopsi yapılmamıştır. Bu bireylerin hiçbirine kesin çölyak tanısı konulmamış olup glutensiz diyet başlanmamıştır. Çalışma grubumuzda (n=264) yalnızca bir Down sendromlu bireyde çölyak hastalığı tanısı olduğu gözlemlenmiştir. Bu hasta hastanemiz dışında tanı almış olup hastanemizde bakılan çölyak otoantikorları bulunmamaktadır. Çalışmamıza dahil olan Down sendromlu çölyak hastasında eşlik eden tip 1 diyabet ve Graves hastalığı öyküsü de mevcuttur. Çalışmamızda çölyak otoantikorları pozitifliği ile edinsel hipotiroidi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=1) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Down sendromlu bireylerin çölyak hastalığı ile ilişkili bazı laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi (n=264).

	(%)*
Çölyak Otoantikorları (n=125)	
Bakılmış	125 (47,3)
Bakılmamış	139 (52,7)
Çölyak Otoantikorlar Sonucu (n=125)	
Pozitif	11 (8,8)
Negatif	114 (91,2)
Pozitif Otoantikor sonucu Gastroenteroloji Muayenesi (n=11)	
Var**	7 (63,6)
Yok	4 (36,4)
Çölyak Otoantikoru Pozitif Saptanma Zamanı, ay (n=11)	
Ortalama±ss	80,3±75,7
Ortanca(min-max)	56,5 (10-222)
Anti-Gliadin Antikorlar Sonucu (n=34)	
Pozitif	8(23,5)
Negatif	26(76,5)
Anti-Doku Transglutaminaz Antikor Sonucu (n=118)	
Pozitif	5(4,2)
Negatif	113(95,8)
Anti-Endomisyal Antikor Sonucu (n=31)	
Pozitif	2(6,5)
Negatif	29(93,5)
* Sütun yüzdesi	
** Hiçbirine endoskopi veya biyopsi yapılmamıştır	

4.26.2. Down Sendromlu Bireylerde Diğer Gastrointestinal Sistem Bulguları

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 243'ünün (%92) gastrointestinal sistem ile ilgili verisine ulaşılmış olup 91'inde (%37,4) gastrointestinal sistem problemleri saptanmıştır. Gastrointestinal sistem bulgusu olan Down sendromlu bireylerin (n=91) 47'sinde (%51,6) kabızlık, beşinde (%5,5) Hirschsprung hastalığı beşinde (%5,5) hepatomegali, beşinde (%5,5) karaciğer fonksiyon testi

anormalliği, dördünde (%4,4) beslenme problemi ve malnutrisyon, dördünde (%4,4) gastroözefageal reflü hastalığı, dördünde (%4,4) tekrarlayan kusma, dördünde (%4,4) ishal, dördünde (%4,4) hepatosteatoz, üçünde (%3,3) kolestaz, üçünde (%3,3) splenomegali, ikisinde (%2,2) uzamış sarılık, ikisinde (%2,2) kolestatik hepatit, ikisinde (%2,2) safra çamuru, ikisinde (%2,2) anal atrezi, ikisinde (%2,2) özofagus atrezisi, ikisinde (%2,2) laktoz intoleransı, birinde (%1,1) duodenal atrezi, birinde (%1,1) post op striktür ileus, birinde (%1,1) fekaloid, birinde (%1,1) safra kesesi polipi, birinde (%1,1) trakeoözefageal fistül, birinde (%1,1) kolanjit, birinde (%1,1) batın distansiyonu, birinde (%1,1) yutma zorluğu, birinde (%1,1) özofagus motilite bozukluğu, birinde (%1,1) çiğneme bozukluğu saptanmıştır. Genel oranlara bakıldığında Down sendromlu bireylerde (n=243) kabızlık oranı %19,3, Hirschsprung hastalığı oranı %2, kolestaz oranı %1,2, safra çamuru oranı %0,8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda çölyak otoantikörleri pozitifliği ile kabızlık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,2).

Down sendromlu bireylerin (n=264) 10'unda (%3,8) umblikal herni, dördünde (%1,5) Morgagni hernisi olduğu görülmüştür. Bochladek hernisi görülmemiştir (Tablo 4.33).

4.27. Down Sendromlu Bireylerde Metabolik Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) birinde X'e bağlı Adrenolökodistrofi (X-ALD), birinde hiperfenilalaninemi, birinde dislipidemi ve birinde biotidinaz eksikliği de olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.33. Down sendromlu bireylerin bazı ek hastalık dağılımlarının değerlendirilmesi (n=264)

	n (%)*
Gastrointestinal Sistem Hastalığı (n=243)	
Var	91 (37,4)
Yok	152 (62,6)
Göz Hastalığı (n=207)	
Var	55 (26,6)
Yok	152 (73,4)
Üriner Problemler	
Üriner Anomali (n=249)	
Var	29 (11,6)
Yok	220 (88,4)
Üriner Dilatasyon (n=249)	
Var	12 (4,8)
Yok	237 (95,2)
Renal Parankimde Ekojenite Artışı (n=249)	
Var	4 (1,6)
Yok	245 (98,4)
Hipospadias (n=249)	
Var	3(1,2)
Yok	246 (98,8)
Zayıf fallus (n=249)	
Var:	1(0,4)
Yok:	248 (99,6)
Dental Hastalık (n=212)	
Var	19 (9,0)
Yok	193 (91,0)
Davranış Bozukluğu (n=218)	
Var	14 (6,4)
Yok	204 (93,6)
Dermatolojik Hastalık (n=228)	
Atopik Dermatit	2 (0,9)
Atopik Olmayan Dermatit	9 (3,9)
Yok	217 (95,2)
<i>Diyafram ve Karın Duvarı Defektleri</i>	
Ümblikal Herni (n=264)	
Var	10 (3,8)
Yok	254 (96,2)
Morgagni Hernisi (n=264)	
Var	4 (1,5)
Yok	260 (98,5)
<i>Metabolik Problemler</i>	
Metabolik Hastalık (n=264)	
Var	4 (1,5)
Yok	260 (98,5)
Hiperfenilalaninemi (n=264)	
Var	1 (0,8)
Yok	263 (99,2)

Tablo 4.32. (Devam) Down sendromlu bireylerin bazı ek hastalık dağılımlarının değerlendirilmesi (n=264)

X-Geçişli ALD (n=264)	
Var	1 (0,8)
Yok	263 (99,2)
Dislipidemi (n=264)	
Var	1 (0,8)
Yok	263 (99,2)
Biotinidaz eksikliği (n=264)	
Var	1 (0,8)
Yok	263 (263)
*: Sütun yüzdesi	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastanemiz Çocuk Genetik Hastalıkları poliklinik başvurusu ilk kez 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında olan Down sendromlu bireyler retrospektif olarak incelenmiştir. Down sendromlu bireylerin prenatal, natal ve postnatal özelliklerinin yanı sıra Down sendromunda daha önce literatürde tanımlanmış komplikasyonlar ve bu komplikasyonların birbiriyle olan ilişkisi sorgulanmıştır. Down sendromunun komplikasyonlarının sıklığındaki etnik farklılıklar göz önüne alındığında çalışmamız Türk toplumundaki Down sendromlu bireylerin geniş parametrelerle incelenmiş olması açısından önemlidir. Ulaştığımız sonuçların bir kısmı literatür ile uyumludur, bunun yanında etnik farklılıklara bağlı olabilecek sonuç farklılıkları da mevcuttur. Çalışmamızda Down sendromuyla ilgili literatürde daha önce tanımlanmamış konjenital kalp hastalığı sınıfı ve tekrarlayan pnömoni, fototerapi öyküsü ve prematüriteyle ilişkisi, ferritin düşüklüğü ve Mentzer indeksi gibi ilişkiler incelenmiş olup sonuçların ileri araştırmalar için yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Son olarak; çalışmamızın acil hekimi, aile hekimi, pediatrist, çocuk genetik hastalıkları uzmanı, yenidoğan hastalıkları uzmanı, çocuk endokrinoloji uzmanı, çocuk gastroenteroloji uzmanı, gelişimsel pediatrist, çocuk kardiyoloji uzmanı, çocuk immünoloji uzmanı, çocuk göğüs hastalıkları uzmanı, çocuk hematoloji uzmanı, çocuk nöroloji uzmanı, dermatoloji uzmanı, çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı, göz hastalıkları uzmanı, kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı, ortopedist ve çocuk ve yenidoğan cerrahisi uzmanı gibi klinisyen ve cerrahların yanı sıra psikolog, odyolog ve fizyoterapist gibi yardımcı sağlık personelinin de sahadaki Down sendromu farkındalığını arttırmaya katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

5.1. Down Sendromlu Bireylerin Kromozom Anomalisi Tipi

Down sendromu zihinsel yetersizliğin en sık genetik sebebidir. Dismorfik yüz bulguları, yapısal anomaliler, hipotoni ve gelişme geriliği ile karakterizedir. En sıklıkla trizomi 21 (regüler tip) olarak karşımıza çıkan Down sendromunun farklı tipleri (translokasyon tipi, mozaik tip gibi) olabilir. Bull'un (7) 2020 yılında yayımladığı makalede Down sendromunun tipleri arasında en sıklıkla (%96) mayotik ayrılmama sonucu gelişen regüler tip, translokasyon tip (%3-4) ve mozaik tip (%1-2)

görülmüştür. Benzer şekilde çalışmamızda da Down sendromlu bireylerin büyük çoğunluğunda (%97) regüler tip ve daha azalan bir sıklıkla translokasyon tipi (%2,3) ve mozaik tip (%1,5) saptanmıştır. Çalışmamıza dahil olan translokasyon tipi Down sendromlu bireylerin %83'ünün anne babalarına dengeli translokasyon taşıyıcılığı saptanması açısından karyotip analizi yapılmış, ancak hiçbirinde dengeli translokasyon taşıyıcılığı saptanmamıştır.

5.2. Down Sendromlu Bireylerin Doğum Ağırlıkları

Çalışmamızda ortalama doğum ağırlığı 2844 gram, ortanca doğum ağırlığıysa 2900 gram olarak bulunmuştur. Çalışmadaki persantil hesaplaması sırasında Kurtoğlu (61) ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımladığı çalışmanın kaynak alındığı Child Metrics™ uygulaması kullanılmıştır. Stoll ve arkadaşlarının (69) 1990 yılında yayımladığı Down sendromlu bireylerin aile doğum özelliklerinin incelendiği çalışmada ortanca doğum ağırlığı 3041 gram olarak belirlenmiştir. Morris ve arkadaşlarının Down sendromlu bireylerin doğum ağırlıklarını incelediği, 2015 yılında yayımlanan çalışmada 37-42 hafta arası doğan bebeklerin ortanca doğum ağırlıkları erkek bebeklerde 2970 gram, kız bebeklerde ise 2930 gram olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Down sendromlu bebeklerin 38. gestasyonel haftadan sonra genel popülasyona göre belirgin olarak daha düşük kiloda doğduğu saptanmıştır (70). Bu sonuçlar Boghossian ve arkadaşlarının (71) 2012 yılında yayımladığı çalışmayla benzerlik göstermektedir. Bu iki çalışmada da Down sendromlu bireylerin gestasyonel haftaları ve cinsiyetleri göz önüne alınarak büyüme eğrisi oluşturulmuştur (70,71). Çalışmamızda doğum ağırlıkları cinsiyete göre incelenmişken gestasyonel haftaya göre incelenmemiştir, hasta sayısının da az olması nedeniyle böyle bir eğri oluşturulamamıştır.

5.3. Down Sendromlu Bireylerin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Yatış Öyküsü

Çalışmamıza göre Down sendromlu bireylerin %61,6'sının yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış öyküsü vardır ve bu süre ortalama 13,61 gündür. Martin ve arkadaşlarının (72) 2017 yılında yayımladığı çalışmada Down sendromlu bebeklerin %55'inin hemen doğum sonrasında, geri kalanların %87'sinin bebek servisine alınıp ilerleyen dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldığı saptanmıştır. Bu

incelemeye göre yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış öyküsü oranı %94'e varmaktadır. Çalışmamızla sonuçların farklı olmasının sebebi aileden alınan öykü güvenilirliği ve ülkemizdeki yenidoğan yoğun bakım ünitesi azlığı olabilir.

5.4. Down Sendromlu Bireylerin Prematürite Öyküsü

Preterm doğum oranı dünyada %11 iken ülkemizde bu oran %15'tir (73). Jo-Ann K. Brock ve arkadaşlarının (74) Trizomi 21 fetüslerin obstetrik sonuçlarını araştırdıkları Kanada merkezli bir çalışmada preterm doğum oranı %24,1 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada genel popülasyondaki preterm doğum oranının %8,3 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan preterm doğum oranı %29 olup sonuçlar benzerlik göstermektedir. Bununla beraber hastanemize başvuran tüm hastaların preterm doğum öyküsü bilinemediğinden kontrol grubu oluşturulamamıştır.

5.5. Down Sendromlu Bireylerin Neonatal Hiperbilirubinemi Öyküsü

Bahr ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladığı makaleye göre (75) 35+ haftada doğan, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği ve herediter sferositoz tanısı olmayan, direkt antiglobulin testi negatif Down sendromlu bebeklerin ilk 48 saatteki total serum bilirubin değerlerine bakılmış, neonatal hiperbilirubinemi oranı %23,5 olarak saptanmış ve bu hastaların %62,2'si fototerapi almıştır. Bizim çalışmamızda ise neonatal hiperbilirubinemi oranı %47,8'dir ve hiperbilirubinemi öyküsü olan Down sendromlu bebeklerin %97,8'i fototerapi almıştır. Sonuçlar arasındaki bu farklılık örneklem seçimine, ailelerden alınan öykünün güvenilirliğine ve ırksal farklılıklara bağlı olabilir.

5.6. Down Sendromlu Bireylerin Aile Öyküsü

Çalışmamızda Down sendromlu bireylerin %7'sinin ailesinde en az bir kişide Down sendromu öyküsü olduğu verisine ulaşılmıştır. Bunun %27'si kardeş öyküsüdür. Kardeşinde Down sendromu olan bireylerin (n=4) %75'i regüler tip Down sendromudur. Translokasyon tipi Down sendromu olan bireylerin (n=6) %83'ünün anne ve babasından da kromozom analizi yapılmış, dengeli taşıyıcılık saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki Down sendromlu bireylerin anne ve babaları incelendiğinde ortalama anne yaşı 33,6, ortanca baba yaşı ise 36,6'dır. Annelerin %15,5'inde

babaların ise %8,8'inde kronik hastalık olduğu verisine ulaşılmıştır. Annelerin daha önceki düşük öyküleri incelenmiş, ilk gebelik olanlar dahil edilmediğinde Down sendromlu bebek sahibi olmadan önce iki ve daha az düşük öyküsüne sahip anne oranı %32, üç ve daha fazla düşük öyküsüne sahip anne oranıysa %4 olarak bulunmuştur. Stoll ve arkadaşlarının (69) 1990 yılında yayımladığı Down sendromlu bebeklerin aile öykülerinin araştırıldığı bir çalışmada ortanca anne yaşı 30,1, ortanca baba yaşı 32,8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada annelerin %18'inin daha önce bir spontan düşük yaşadığı, iki spontan düşük yaşayanların ise %5 oranında olduğu saptanmıştır.

5.7. Down Sendromu ve Akrabalık Öyküsü

Sayee ve arkadaşının (76) 1998 yılında yayımladığı bir çalışmada Down sendromlu bireylerin anne babalarında birinci ve ikinci derece kuzen olma oranı %17,2 olarak bulunmuş olup çalışmamızda bu oran %14,1 olarak saptanmıştır.

5.8. Down Sendromlu Bireylerin Klinik İzlemi

Çalışmamıza dahil edilen Down sendromlu bireylerin %52,3'ü takibine devam etmekte, %42,3'ü takibine devam etmemekte olup %5,7'si izlemde eksitus olmuştur. Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) Down sendromlu bireylere yönelik 2001 yılı yönergesindeki tetkikler referans alındığında her yaş grubunda kliniğimizdeki izlem ve tetkik edilme oranının hastane içi diğer klinikler ve hastane dışı kliniklere göre yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Buna ek olarak hastaların yaşı ilerledikçe kliniğimize başvurma oranlarının belirgin olarak düşmesi de dikkat çekicidir.

Down sendromlu bireylerin klinik izlem değerlendirmeleri sırasında APA 2001 yönergesinin öykü, sorgulama ve muayene kısmı dahil edilmeyip laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri dikkate alınmıştır. Çalışma grubu 2010 yılından itibaren izlemde olan hastalar olduğundan tüm hastalarda APA 2001 yönergesi kullanılmıştır. Bununla birlikte hastaların büyük kısmının ilk başvurusunun 2011 yılı ve sonrasında olması 2011 ve 2022 yılları APA yönergelerindeki polisomnografi ve lateral servikal grafi önerisinin değişimi nedeniyle önemlidir (58,77,78).

O'Neill ve arkadaşlarının (79) APA 2001 ve 2011 yönergelerine uyum konusunda yaptığı 2018 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre 2001 yönergelerine uyum %83 iken 2011 yönergelerine uyum %67 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada

bizim çalışmamıza benzer olarak 13 yaşından sonra APA uyumu her iki grupta da belirgin azalma göstermiştir.

5.9. Down Sendromu ve Konjenital Kalp Hastalıkları

Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin %71,8'inde konjenital kalp hastalığı saptanmış olup konjenital kalp hastalıklarının görülme sıklığı açısından en sık görülen ilk üç arasında sırasıyla sekundum ASD (%60,1), patent duktus arteriozus (%35,4) ve ventriküler septal defekt (%31,4) yer almaktadır. Atrioventriküler septal defekt sadece %20,2 oranında görülmüş olup Fallot tetralojisinde %4,5'sinde görülmüştür. Tubman ve arkadaşlarının (80) 1991 yılında yayımladığı çalışmaya göre AVSD %38, ASD %21, PDA %18 ve VSD %15 oranında görülmüş, Fallot tetralojisi, aort koarktasyonu ve BAT görülmemiştir. Frid ve arkadaşlarının (81) 1999 yılında yayımladığı çalışmaya göre ise AVSD %47, VSD %33, PDA %9, ASD %8, Fallot tetralojisi %2 ve aort koarktasyonu %1 oranında görülmüş, BAT görülmemiştir. Freeman ve arkadaşlarının (82) 2008 yılında yayımladığı bir çalışmaya göre VSD %43, ASD %42, AVSD %39 ve Fallot tetralojisi %6 oranında görülmüş, aort koarktasyonu, BAT ve PDA görülmemiştir. Stoll ve arkadaşlarının (14) 2015 yılında yayımladığı bir çalışmaya göreyse AVSD %30, ASD %25, VSD %22, aort koarktasyonu %5, PDA %5 ve Fallot tetralojisi %3 oranında görülmüş, BAT görülmemiştir. Ghmaird ve arkadaşlarının (83) 2020 yılında yayımladığı bir çalışmaya göre ASD %81,1, PDA %67,9, VSD %50,9, AVSD %22,6, TOF %9,4, pulmoner stenoz %7,5 ve aort stenozu %1,9 oranında saptanmıştır. Bu farklılık etnik farklılıklara bağlı olabileceği gibi kliniğimizde genetik hastalıklara rutin olarak ekokardiyografi planlanması nedeniyle de olmuş olabilir.

İçeriği tanımlanan ventriküler septal defektler (n=52) kendi arasında incelendiğinde subaortik VSD %25, perimembranöz VSD %25, inlet VSD %19,2, müsküler VSD %15,3 ve malalignment VSD %13,4 oranında saptanmıştır Subaortik VSD Asya kökenli toplumlar haricinde %6 oranı ile en nadir görülen VSD tipidir (84). Perimembranöz VSD %80 ile en yüksek oranda görülen VSD tipiye, müsküler VSD bebeklerde görülen VSD'lerin %20'sini, inlet VSD ise tüm VSD'lerin %8'ini oluşturmaktadır (84). Çalışmamızdaki subaortik VSD oranı (%25) ile Asya toplumlarında görülebilen oran (%30) benzer bulunmuştur. Freeman ve arkadaşlarının

(82) yayımladığı çalışmada içeriği tanımlanan VSD'lerin %35'i perimembranöz, %65'i müsküler VSD'dir.

5.10. Down Sendromu ve İlaç Kullanımı

Hastane verilerine ulaşıldığında en sık (%28) kullanılan ilaç sodyum levotiroksin olup kardiyak ilaçlar kendi içinde değerlendirildiğinde en sık (%18) kullanılan ilaç furosemid olarak karşımıza çıkmıştır. Down sendromlu bireylerdeki ilaç kullanımı ile ilgili yapılan çalışma sınırlıdır. Alexander ve arkadaşlarının (85) Down sendromlu bireyleri morbidite ve aldıkları tedavileri inceledikleri 2015 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre medikasyonlar morbiditelerle paralellik göstermiştir. Erişkinlerin de dahil edildiği bu çalışmada Down sendrolu bireylere en sık reçete edilen ilaçların demans ve hipotiroidi için olduğu görülmüştür. Nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri, hipertansiyon ve kalp yetmezliği için reçete edilen ilaçlar ile beta adrenerjik reseptör blokörlerinin genel popülasyona göre daha nadiren reçete edildiği görülmüştür. Kardiyak ilaçlar ayrıca incelendiğinde konjenital kalp hastalığı riski genel popülasyona göre daha yüksek olduğundan 0-3 yaş arası diüretik kullanımının kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Buna karşın göz ve kulak hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, uyku hastalıkları, epilepsi ve hipotiroidi için ilaç kullanımı her yaş grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

5.11. Down Sendromu ve Gastroenterolojik Bulgular

5.11.1. Down Sendromu ve lyak Otoantikörleri

Çalışmamızda incelenen Down sendromlu bireylerin 125'inde doku transglutaminaz, anti gliadin ve anti endomisyum antikrlerinden en az birine bakıldığı, bunların 11'inde (%8,8) pozitiflik saptandığı anlaşılmıştır. Çölyak otoantikörünün pozitifleşme zamanı ortalama 80,3 ay olarak saptanmıştır. Hastaların yedisinin lyak otoantikör pozitifliği olması nedeniyle gastroenterohepatoloji ve beslenme kliniği tarafından görüldüğü, ancak hiçbirine endoskopi yapılmadığı görülmüştür. Bu nedenle lyak hastalığı tanısı kesin olan hastaya ulaşılamamıştır. Bununla beraber alınan anamnez bilgileri incelendiğinde dış merkezde lyak tanısı

almış bir Down sendromlu çocuğun olduğu, bu çocukta aynı zamanda tip 1 diyabet ve hipertiroidinin de olduğu, bu hastalıklara yönelik dış merkezde tetkik edildiği alınan anamnez bilgilerinden anlaşılmıştır. Marild ve arkadaşlarının (86) 2013 yılında yayımladığı Down sendromu ve çölyak hastalarını içeren bir çalışmada Down sendromlu bireylerin çölyak hastalığı açısından 6 kat artmış riskte olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada Down sendromlu bireylerdeki çölyak hastalığı riski artışının en çok 5 yaş ve sonrasında olduğu görülmüştür ancak 1 yaş altında da yaklaşık 4 kat artmış risk vardır. Bermudez ve arkadaşlarının (31) 2019'da yayımladığı çalışmada Down sendromlu bireylerde gözlenen çölyak hastalığı oranı %1,7'dir. Liu ve arkadaşlarının (32) 2020 yılında yayımladığı çalışmaya göre çölyak hastalığı Down sendromlu bireylerin %9,8'inde mevcuttur. Çölyak hastalığı tanısı alan Down sendromlu bireylerde tarama amaçlı yapılan doku transglutaminaz IgA testi %85,5 oranında pozitif saptanmıştır. Aynı çalışmada çölyak tanısının, semptoma dayalı yaklaşımda taramaya dayalı yaklaşıma göre 2,85 yıl daha geç koyulduğu gösterilmiştir. Kuzey Amerika Gastroenterohepatoloji ve Beslenme Cemiyeti Down sendromlu bireylerin 3 yaşından sonra çölyak hastalığı açısından taranmasını önermektedir ve bahsedilen çalışma da bu öneriye göre yapılmıştır (32). Kliniğimizde çölyak otoantikörlerinin taranmasının sıklıkla 1 yaşından sonra yıllık şekilde yapıldığı saptanmıştır. Hastaların bir kısmı rutin klinik takiplerine devam etmediklerinden çalışmamızdaki çölyak otoantikör saptanması oranı normalden daha az olabilir. Bu duruma ek olarak hastalarımızın hiçbirine endoskopi yapılmadığından çölyak hastalığı tanısı kesin olan hasta oranı beklenenden daha az da olabilir.

5.11.2. Down Sendromu ve Hirschsprung Hastalığı

Çalışmamızda Down sendromlu bireylerdeki Hirschsprung hastalığı oranı %1,9 olarak saptanmıştır. Down sendromlu bireylerdeki Hirschsprung hastalığı oranları genellikle %2 ila %10 arasında bildirilmiştir (31). Bermudez ve arkadaşlarının (31) 2019'da yayımladığı, Down sendromundaki gastrointestinal problemlerin incelendiği bir çalışmada Hirschsprung hastalığı oranı % 0,16 olarak görülmüş olup bu durum rektal biyopsi yapımındaki aksaklıklara ve dolayısıyla normalden az tanı konulmasına bağlanmıştır.

5.11.3. Down Sendromu ve Diğer Gastrointestinal Anormallikler

Çalışmamıza katılan Down sendromlu bireylerin %37,4'ünde en az bir gastroenterolojik probleme rastlanmıştır. Down sendromlu bireylerin %18'inde kabızlık %3,2'sinde kolelityaz, %1,2'sinde kolestaz, %0,8'inde safra çamuru, %0,8'inde özofagus atrezisi, %0,8'inde anal atrezi, %1,6'sında beslenme problemi, %0,4'ünde duodenal atrezi görülmüştür. Bermudez ve arkadaşlarının (31) 2019'da yayımladığı 1207 Down sendromlu bireyin olduğu çalışmada 612 bireyde (%50,7) gastrointestinal hastalık saptanmıştır. Aynı çalışmada Down sendromlu bireylerin %24,8'inde kabızlık, %1,5'inde kolelityaz görülmüştür. Gastrointestinal sistem malformasyonları incelendiğindeyse Down sendromlu bireylerin %10,7'sinde duodenal atrezi, %6'sında anal atrezi ve %0,16'sında özofagus atrezisi görülmüştür. Boechat ve arkadaşlarının (87) Down sendromlu bireylerdeki safra çamuru ve kolelityaz oranlarını incelediği 2007 yılında yayımlanan çalışmaya göre kolelityaz %6,9, safra çamuru %2,2 oranında saptanmıştır. Bu farklılıkların sebebi öykü güvenilirliği, beslenme alışkanlıkları ve ırksal farklılıklar olabilir.

Çalışmamızda çölyak otoantikörleri pozitifliği ile kabızlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,2$). Bunun sebebi çalışma grubumuzda çölyak hastalığı tanısı kesin olan hasta olmaması ve Down sendromlu bireylerde kabızlığın yaygın olması olabilir.

5.12. Down Sendromu ve Muskuloskeletal Anomaliler

Çalışmamızda Down sendromlu bireylerin 50'sine servikal grafi çekilmiş ve altısında (%12) radyolojik olarak anlamlı atlantoaksiyel instabilite saptanmıştır. Grafi çekilen bireylerin anamnez notları incelendiğinde hiçbirinde spinal kord basısı ile ilişkili semptom veya omurga cerrahisi öyküsüne rastlanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireyler 2010-2020 yılları arasında toplanmıştır, ancak APA'nın Down sendromu yönetimi hakkındaki 2001 ve 2011 yıllarındaki yönergelerinde asemptomatik çocuklara atlantoaksiyel instabilite için radyografi çekilmesi konusunda farklı öneriler mevcuttur. APA'nın 2001 yönergelerinde 3- 5 yaşlar arasında direkt grafi önerilirken 2011 yönergelerinde asemptomatik hastalara direkt grafi önerilmemektedir (77, 78). Down sendromlu bireylerdeki asemptomatik atlantoaksiyel instabilite oranları %10-20 arasında değişmektedir (33,34). Elhami Ali

ve arkadaşlarının (33) 15 yaş ve üzeri Down sendromlu bireylerdeki servikal anormallikleri incelediği 2005 yılında yayımlanan bir çalışmada asemptomatik atlantoaksiyel instabilite oranı %18 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada erkeklerdeki anterior atlanto odontoid mesafe kızlarınkine göre hem fleksiyon hem de ekstansiyonda daha fazla bulunmuş, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Morton ve arkadaşlarının (88) 1995 yılında yayımladığı 90 Down sendromlu bireyi içeren Down sendromu ve atlantoaksiyel instabiliteyi araştıran 5 yıllık takip çalışmasına göre 4 yaş ve üzeri çocuklarda %7,7 oranında (yedi hasta) asemptomatik atlantoaksiyel instabilite saptanmıştır. Atlantoaksiyel instabilite hastalarının beş yıllık takibi sonucunda sadece bir hastada spinal kord basısı gelişmiş, o da kulak burun boğaz ameliyatı sonrası olmuştur. Beş yıllık takip ve yenilenen radyografiler sonucunda önceden atlantoaksiyel instabilitesi olmayan Down sendromlu bireylerde yeni gelişen atlantoaksiyel instabilite saptanmamış olup instabilite olan yedi hastanın beşinde instabilite devam etmiştir. Tu ve arkadaşlarının (89) 2018'de yayımladığı manyetik rezonans ve direkt grafinin karşılaştırıldığı bir çalışmada spinal kanal mesafesi ve atlantodental interval ölçümlerinin semptomatik hastalarda daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve bu hastalarda kemik anomalisi insidansı da artmıştır. Çalışmamıza dahil edilen Down sendromlu bireylerin %0,8'inde kalça dislokasyonu ve %1,2'sinde patella dislokasyonu saptanmıştır. Foley ve arkadaşlarının (56) 2019 yılında yayımladıkları çalışmaya göre bu oranlar kalça dislokasyonu için %0,5 patella dislokasyonu için %1,5'tir.

5.13. Down Sendromu ve Diş Hastalıkları

Araştırmamız sonucunda Down sendromlu bireylerin %9'unda dental problem olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Anamnezlerden dental problem öyküsü nadiren elde edilebilmiş, veriler hastanemizin pedodonti ameliyat notları incelendiğinde görülebilmektedir. Ghaith ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımladığı bir çalışmada Down sendromlu bireylerin %57,6'sında diş çürüğü saptanmıştır ve bu sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur, ancak kalıcı dişler söz konusu olduğunda Down sendromlu bireylerde kontrol gruba göre belirgin olarak daha fazla olacak şekilde diş çürükleri yaşamaktadır (90). Goud ve arkadaşlarının (57) 2021 yılında yayımladıkları 6-16 yaş aralığındaki Down sendromlu çocukların ağız hijyeninin araştırıldığı

çalışmada hastalar zihinsel yetersizlik durumları ve yaşlarına göre farklı gruplara ayrılmıştır. Çalışmada kalkül indeksi, gingival indeks ve plak indeksi kullanılmıştır. Altı ila 12 grubundaki tüm indeksler 12-16 yaş arası indekslerden düşüktür, bu da diş problemlerinin yaş arttıkça artacağını göstermektedir. Hastaların %16'sının periodontal hastalık tedavi skoru komplike tedavi ihtiyacını işaret etmektedir. Aynı çalışmada hastaların %14'ünde diş kırığı mevcuttur. Çalışmamızdaki verilerin diğer çalışmalardan farklı olmasının sebebi anamnez ve muayene eksikliği, pedodonti kliniğine başvuru sorunları ve ailelerin ağız ve diş hastalıklarını diğer majör problemler kadar önemsememesine bağlı olabilir.

5.14. Down Sendromlu Bireylerin Mikro Besin Değerleri

Çalışmamızda nutrisyonel parametreleri yansıtması açısından D vitamini, folik asit, ferritin ve B12 vitamini değerleri incelenmiştir. Referans değerler göz önüne alındığında Down sendromlu bireylerin %29'unda ferritin, %42,8'inde D vitamininin ve %19,7'sinde ise B12 vitamininin normalin alt sınır ve/veya altında olduğu görülmüştür. Stagi ve arkadaşlarının (67) 2015 yılında yayımladığı bir çalışmaya göre Down sendromlu bireylerin %93,5'inde D vitamini oranları referans değerlere göre düşüktür. Ülkemizde çocuklardaki D vitamini değerleriyle ilgili birden fazla çalışma mevcuttur. Özhan ve arkadaşlarının (91) 2016 yılında yayımladığı, Türk çocuklarındaki D vitamini düzeyi çalışmasına göre ülkemizdeki D vitamini eksikliği olan çocukların oranı %39'dur.

Down sendromlu bireylerdeki demir eksikliği hakkında yapılmış birden fazla çalışma mevcuttur. Hart ve arkadaşlarının (40) 2020 yılında yayımladığı bir çalışmada demir eksikliği oranı %5,3 olarak saptanmıştır. Otuz altı aydan küçük Down sendromlu bireylerde demir eksikliği oranı %10 iken 36 ayın üzerindeki bireylerde bu oran %4'tür. Dixon ve arkadaşlarının (92) yayımladığı benzer bir çalışmada bu oran %10,8 saptanmış, 12-36 ay altında bu oran %20 iken 36 ay üstündekilerde bu oran %5,6 olarak görülmüştür. Van Der Merwe'nin (93) 2017 yılında yayımladığı Avrupalı çocukların demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin araştırıldığı Türkiye'nin de dahil olduğu çalışmada ülkemizdeki demir eksikliği oranları %3,1 ila %20 arasında değişmektedir.

Down sendromlu çocuklarda B12 vitamini eksikliğiyle ilgili makaleye ulaşamamıştır. Genel popülasyondaki B12 vitamini eksikliği toplumlar arası farklılık göstermektedir. NHANES III çalışmasına göre B12 vitamini eksikliği oranı %0,05'tir (94). Wong ve arkadaşlarının (95) 2022 yılında yayımladığı bir çalışmaya göre Guatemala'da B12 vitamini eksikliği oranı %22,5'tir.

Çalışmamızda folik asit eksikliği olan Down sendromlu bireye rastlanmamıştır. Jory'nin (96) 2022 yılında yayımladığı araştırmada Kanada'da Down sendromlu çocuklarda folik asit eksikliği saptanmamıştır. Ege bölgesindeki çocukların ele alındığı Çolak ve arkadaşları (66) tarafından 2019 yılında yayımlanan çalışmada çocukların %21,7'sinde demir, %8'inde folik asit ve %16,9'unda B12 vitamini eksikliği saptanmıştır. Sonuçlardaki fark ülkelerin sağlık politikalarındaki farklılıklarından ve birtakım sosyoekonomik, beslenme ve ırksal farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

5.15. Down Sendromu ve Dermatit Durumu

Çalışmamızda Down sendromlu bireylerin %0,9'unda atopik dermatit saptanırken %3,9'unda seboroik dermatit saptanmıştır. Down sendromlu bireylerdeki atopik dermatit oranları hakkında farklı sonuçlara ulaşan çalışmalar mevcuttur. Schepis ve arkadaşları (66) 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada atopik dermatit oranını %4,9, seboroik dermatit oranınıysa %6,9 olarak saptamıştır. Kliniğimizde yapılan, Erciş ve arkadaşlarının (97) 2008 yılında yayımladığı Down sendromundaki cilt bulgularını araştıran çalışmaya göre atopik dermatit %1,4, seboroik dermatit ise %30,9 oranında görülmüştür. Bu farklılık çalışmamızda incelenen muayene notlarında cilt bulgularının yeterince dökümanite edilmemesinden kaynaklanmış olabilir.

5.16. Down Sendromu ve Nörolojik Bulgular

5.16.1. Down Sendromu ve Nöbet

Down sendromu ve nöbet ilişkisi hakkında farklı sonuçlara varan çalışmalar mevcuttur. Romano ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptığı bir çalışmada Down sendromlu bireylerdeki nöbet oranı %13 iken (98) Stafstrom ve arkadaşlarının (99) 1991 yılında yaptığı çalışmada saptanan oran %6,4'tür. Goldberg-Stern'in (100) 2001

yılında yayımladığı bir çalışmada 350 Down sendromlu bireyin 28'inde nöbet öyküsü olduğu görülmüştür (%8). Bu 28 Down sendromlu nöbet hastası incelenmiş ve 13'ünde (%47) parsiyel başlangıçlı nöbet, dokuzunda (%32) infantil spazm ve altısında (%21) primer jeneralize tonik klonik nöbet gözlenmiştir. Çalışmamızda nöbet Down sendromlu bireylerin %5,5'inde saptanmıştır. Nöbet öyküsü olan Down sendromlu bireyler incelendiğinde %64,2'sinin tanımlanmadığı, %14,2'sinin jeneralize tonik klonik olduğu, %14,2'sinin de febril nöbet olduğu görülmüştür. Bu farklılık irksal farklılıklara ve özellikle absans nöbetlerin doğası düşünüldüğünde aile farkındalığına ve dolayısıyla öykü güvenilirliğine bağlı olabilir.

5.16.2. Down Sendromu ve Santral Sinir Sistemi Anomalileri

Hastanemize başvuran Down sendromlu bireylerin öykü, kraniyal USG, kraniyal BT ve kraniyal MRG'leri incelendiğinde Down sendromlu bireylerden beşinde (%11,3) ventrikülomegali bulgusu saptandığı anlaşılmıştır. Bu beş Down sendromlu bireyin dördü yalnızca ultrasonografi ile tanı almıştır. Ventrikülomegali saptanan hastaların (n=5) ikisinde (%40) prematürite öyküsü mevcuttur. Prematürite öyküsü olup kraniyal ultrasonografi yapılan 11 bebeğin ikisinde (%18) ventrikülomegali saptanmıştır. Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr) ile doğup kraniyal ultrasonografi yapılan iki bebekte de ventrikülomegali görülmemiştir ancak 1530 gram doğan bir bebeğin kraniyal ultrasonografisinde ventrikülomegali mevcuttur.

Santral sinir sistemi anomalilerini belirlemek amacıyla MRG ve BT raporlarına da başvurulmuş, sadece MRG çekilen hastalarda normal sonuçlar da olmasına rağmen sadece BT çekilen hastalarda normal sonuç gözlenmemiştir. Bu durum MRG'nin elektif durumlarda da çekiliyor olmasına, buna karşılık BT'nin radyasyon yan etkisi nedeniyle sıklıkla daha acil durumlarda çekiliyor olmasına bağlanmıştır.

Hastaların santral sinir sistemi anomalileri Knaap ve arkadaşlarının sınıflandırmasına göre (62) gruplanmış, en sık görülen "sınıf 8", ikinci en sık görülen "sınıf 6" olmuştur. Down sendromlu bireylerde sıklıkla görülen serebral atrofi (21) "sınıf 6" grubuna dahildir, ancak çalışmamızda sınıflamada belirtilmemiş ve patolojik olan bulgular "diğer bulgular" olarak "sınıf 8" grubuna dahil edilmiştir. Knaap ve arkadaşlarının yaptıkları sınıflama sadece MRG ile olmasına rağmen MRG

çekilmemiş fakat USG ve/veya BT çekilmiş 6 hastada sınıflandırılabilir bulgular elde edilmesinden dolayı sınıflama MRG'nin patolojik olduğu 9 hasta değil 15 hasta ile yapılmıştır. Bu sınıflama bildiğimiz kadarıyla Down sendromlu bireylerde ilk kez kullanılmıştır.

Movsas ve arkadaşlarının (47) 2016 yılında yayımladığı, çok düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerde ventrikülomegali araştırıldığı çalışmada çok düşük doğum ağırlığı ile doğan Down sendromlu bebeklerde kraniyal ultrasonografi sonuçlarına göre ventrikülomegali oranı %5,2 olarak görülmüşken Down sendromu olmayan kontrol grubunda bu oran %0,8 olarak saptanmıştır. O'Driscoll ve arkadaşlarının (101) 2011 yılında yayımladığı, korpus kallozum agenezisinin genomik lokuslarının araştırıldığı bir çalışmada 374 hastanın 10'unun (%2,6) Down sendromlu birey olduğu görülmüş, 21q22.2 bölgesindeki duplikasyon ve 21q22.11 bölgesindeki delesyon bu durumdan sorumlu tutulmuştur. Çalışmamızda görüntülemelere göre 2 bireyde (%12,5) korpus kallozum agenezisi görülmüştür. Çalışmamızda regüler olmayan Down sendromlu bireylerin görüntüleme azlığından ötürü kromozom tiplerini karşılaştıran sağlıklı istatistik yapılamamıştır.

5.16.3. Down Sendromu ve Nörogelişimsel Gerilik

Çalışmamıza katılan Down sendromlu çocukların %85,5'inde en az bir alanda nörogelişimsel geriliği olduğu saptanmıştır. Çocukların %67'sinde global gelişim geriliği olup %11,2'sinde yalnızca kaba motor alanında gerilik, %6,5'inde yalnızca dilde gerilik, %0,9'unda yalnızca kişisel sosyal alanda gerilik saptanmıştır. Down sendromlu çocukların hiçbirinde yalnızca ince motor alanında gerilik saptanmamış olmasının yanı sıra %14,4'ünde gelişim basamaklarında gerilik gözlenmemiştir. Bu analizler incelenirken herhangi bir zamandaki gelişim değerlendirmelerine bakılmış, tekrarlayan değerlendirme varlığında en çok geriliğin olduğu değerlendirme baz alınmıştır.

Down sendromu ve nörogelişimsel gerilikle ilgili yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Bütüncül yaklaşım içeren en yakın çalışma olan Sacco ve arkadaşlarının (102) 2020 yılında yayımladığı çalışmada 6-30 ay arasındaki 141 Down sendromlu bebek 6 aylık periyotlarla toplam 3 kez incelenmiş ve her yaşta tipik gelişen çocuğa göre farklılık saptanmıştır. Bu farklılık erken yaşlarda daha azken 12. ayda belirgin

olarak artmış, sonrasında stabil olarak devam etmiştir (102). Malak ve arkadaşlarının (103) 2015 yılında yayımladığı Down sendromlu çocukların motor fonksiyonlarının incelendiği bir çalışmada hastaların sadece %10'unun 3 yaşından önce yürüyebildiği görülmüştür. Aynı çalışmada psikomotor fonksiyon geriliği, beyin matürasyon bozukluğu, kas hipotonisi ve tendon laksitesine bağlanmıştır. Tsao'nun (51) 2017 yılında yayımladığı çalışmaya göre Down sendromlu bireyler, dil ve bilişsel fonksiyonlar ile motor fonksiyonların entegre edildiği bir işlem olan "el yazısı" açısından farklı parametreler kullanılarak incelendiğinde aynı gelişim yaşına sahip bireylerle aynı seviyede, aynı kronolojik yaşa sahip bireylerden ise daha kötü şekilde yazdıkları görülmüştür. Çalışmamızda gelişim testi normal olan çocukların saptanması gelişim testinin ülkemize uygun yapılmış olması veya Down sendromlu çocukların erken değerlendirilmesiyle ilişkili olabilir.

5.16.4. Down Sendromu ve Zihinsel Yetersizlik

Bu çalışmada Down sendromlu bireylerin %4,7'sinde sınırda zihinsel yetersizlik, %38,1'inde hafif dereceli zihinsel yetersizlik, %47,6'sında orta dereceli zihinsel yetersizlik ve %9'unda ağır dereceli zihinsel yetersizlik olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda normal zekada olan Down sendromlu birey saptanmamıştır. Test uyumsuzluğu nedeniyle altı Down sendromlu bireyde psikoloğun klinik kararı temel alınmış olup, objektif testler göz önünde bulundurulduğunda en sık kullanılan test Stanford-Binet ölçeği olmuştur. Goud ve arkadaşlarının (57) 2021 yılında yayımladığı Down sendromlu bireylerin ağız hijyenleriyle ilgili bir çalışmada gruplar zihinsel yetersizlik derecelerine göre hafif, orta ve ağır olarak üç gruba ayrılmış, %52 oranında hafif zihinsel yetersizlik, %32 oranında orta derecede zihinsel yetersizlik ve %17 oranında ağır zihinsel yetersizlik saptanmıştır. Down sendromlu bireylerdeki zihinsel gerileme hayatın ilk yılından itibaren başlamaktadır ve 7-8 yaşlarından itibaren stabil hale gelmektedir. Erişkin hayata geldiklerinde bireyler orta-ağır zihinsel yetersizlikten muzdarip olmaktadır (104).

Down sendromlu bireylerin ilk başvuru ve takip başvuruları sırasında alınan anamnez bilgileri incelendiğinde %77,8'inin özel eğitim aldığı görülmüştür. Özel eğitim alan Down sendromlu bireylerin özel eğitime ortalama 10,1 aylıkken başladıkları gözlenmiştir. Özel eğitim almayanların neden almadığı ile ilgili veriye

ulaşılamamıştır. Ailelerin sosyoekonomik durumları, yeterince bilgilendirilmemeleri ve özel eğitimin ailenin gözünde sağlık hizmetinin temel bir parçası olmaması bu durumu açıklayabilir.

5.16.5. Down Sendromu ve Davranış Bozukluğu

Çalışmamızda Down sendromlu bireylerin yalnızca %6,4'ünde davranış bozukluğu olduğu belirlenmiştir. Dykens ve arkadaşlarının (105) 2002 yılında yayımladığı makalede Down sendromlu bireylerdeki spesifik davranış bozuklukları %53 ile %78 arasında saptanmıştır. Sonuçlardaki bu farklılık Down sendromlu bireylerin klinik izlemleri sırasında davranış bozukluğuna yönelik anne, baba ve Down sendromlu bireyin detaylı bir şekilde sorgulanmamasına veya ailelerden alınan öykünün yeterli olmaması nedeniyle olabilir.

5.16.6. Down Sendromu ve Nörolojik Disfonksiyon

Çalışmaya katılan Down sendromlu bireylerin %15,1'inde nörolojik disfonksiyon gözlenmiştir. Yutma ve/veya çiğneme disfonksiyonu tüm Down sendromlu bireylerin %5,6'sında gözlenmiştir. Anil ve arkadaşlarının (30) 2019 yılında yayımladığı, Down sendromundaki beslenme ve yutma bozukluklarının araştırıldığı bir çalışmada yutma fizyolojisi oral, faringeal ve özofageal olarak gruplanmış, oral fazdaki sorunlar hastalarda %17,6 ile %52,9 oranında gözlenmiştir. Buna karşılık faringeal fazda hastaların %29,4'ü sorun yaşamıştır. Özofageal fazda problem yaşayanlar %11,7 ile %23,5 arasındadır. Bu oranların çalışmamızdaki oranlardan farklı olması bahsedilen çalışmanın dahil ettiği tetkik ve incelemelerin çalışmanın yapıldığı ülkedeki farkındalığın yüksek olmasından kaynaklı olabilir.

5.17. Down Sendromu ve Oftalmolojik Bulgular

Çalışmamıza katılan Down sendromlu bireylerin %26,6'sında göz bulgusu olduğu saptanmıştır. Hastalara yılda bir kez görme muayenesi önerilmesine rağmen birçok hastanın hastanemizdeki göz hastalıkları kliniğinde muayene olmadığı gözlenmiştir. Ulaşılabilen göz hastalıkları muayene notları da detaylandırılmadığından sadece hastalık varlığı hakkında fikir vermiştir. Dış merkezlerde muayene olan hastaların muayene sonuçları anamnez notuna hasta yakınlarından sözel olarak

öğrenildiği şekilde not edilmiştir. Uğurlu ve Altınkurt'un (23) 2019 yılında yayımladığı, 44 Down sendromlu ve 49 kontrol grubu olan 7-14 yaş arası çocukların göz muayenesine dahil edildiği bir çalışmada BCVA (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği) astigmatizm, lens opasitesi, strabismus, Brushfield lekesi, ambliyopi ve optik sinir başı druzeni kontrol grubundan belirgin anlamlı olarak sık bulunmuştur. Bu çalışmada Down sendromlu çocukların %70,5'inde astigmatizm, %36,4'ünde ambliyopi, %29,5'inde miyopi ve %22,7'sinde strabismus saptanmıştır. Aynı ülkede yapılan çalışmalardaki sonuçların farklılığının başlıca sebeplerinin anamnez notlarındaki bilgi eksikliği ve hastaların muayene durumu olduğu düşünülmektedir.

5.18. Down Sendromu ve İşitme Kaybı

Çalışmamıza katılan Down sendromlu bireylerin %14'ünde işitme kaybı olduğu, işitme kaybı olanların %73,6'sında bilateral ve %26,3'ünde unilateral işitme kaybı olduğu saptanmıştır. Down sendromlu bireylerin %77,7'sinde iletim tipi işitme kaybı, %16,6'sında sensörinöral tip işitme kaybı ve %5,5'inde mikst tip işitme kaybı olduğu görülmüştür. Kreicher ve arkadaşlarının (22) 2018 yılında yayımladığı, Down sendromlu 1088 çocukla yapılan bir çalışmada 921 çocukta (%84) en az bir kulakta bir odyogramda işitme kaybı saptanmıştır. Bunların 839'unda (%91) bilateral işitme kaybı saptanmış olup 82'sinde (%9) işitme kaybı unilateraldir. İşitme kaybı yaşayan 1760 kulağın 200'ünde (%11,3) saf iletim tipi, 48'inde (%2,7) saf sensinöral işitme kaybı, 138'inde (%7,8) mikst işitme kaybı ve 83'ünde (%4,7) kombine işitme kaybı saptanmış olup geri kalan 1291 hastada tanımlanamamış işitme kaybı saptanmıştır. İşitme kaybı saptanan 921 hastanın en sık görülen kulak burun boğaz hastalıkları arasında; akut otitis media, kronik otitis media, östaki tüp disfonksiyonu, kolesteatom, kronik rinit, kronik sinüzit ve obstrüktif uyku apnesi yer almaktadır (22). Aynı yıl Nightengale'nin (106) yaptığı araştırmada Down sendromlu bireylerin yaklaşık %25'inde kalıcı işitme kaybı olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada işitme kaybı tipleri değerlendirilmiş ve hastaların %38'inin iletim tipi, %34'ünün sensörinöral tip ve %28'inin mikst tip işitme kaybı olduğu saptanmıştır.

Kliniğimizde yıllık işitme muayenesi önerilmesine rağmen hastaların birçoğu çeşitli nedenlerden dolayı işitme testini ya yaptıramamakta ya da farklı merkezlerde yaptırabilmektedir. Bu nedenle muayene edilen hastaların kulak burun ve boğaz

hastalıkları kliniği muayene notlarına her zaman ulaşamamakta, aileye sözel olarak sorulmaktadır. Bu durum işitme kaybı oranları arasındaki farklılıkları açıklayabilir.

5.19. Down Sendromu ve Otitis Media

Çalışmamıza dahil edilen Down sendromlu bireylerin anamnez notları doğrultusunda %12,6'sında otitis media öyküsü olduğu verisine ulaşılmıştır. Bunların %68'i efüzyonlu otitis mediadır. Literatürde Down sendromlu bireylerdeki otitis media oranları hakkında farklı sonuçlara ulaşan farklı çalışmalar mevcuttur. Maris ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladığı çalışmada Down sendromlu bireylerin efüzyonlu otitis media oranları araştırılmış ve 1 yaş civarında %66,7 oranında olup, 6-7 yaşlar arasındaki ikinci pikine kadar (%60) azalarak %10'a kadar indiği görülmüştür (107). Barr ve arkadaşlarının (108) okul öncesi yaş grubundaki Down sendromlu çocuklardaki efüzyonlu otitis media araştırmasında 1-6 yaşlar arası efüzyonlu otitis media oranı %77,3 olup yaş gruplarına göre oranlar %68 ile %100 arasında değişkenlik göstermiştir. Çalışmamızda elde edilen oranlar literatür ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Çalışmamızda Down sendromlu bireylerin anamnezlerinin alınması sırasında otitis media öyküsünün genellikle sorgulanmadığı, anamnez notlarından bu değerlendirmelerin ya hiç yapılmadığı ya da çok eksik şekilde yapıldığı görülmüştür. Bu durum bazı asemptomatik otitis media hastalarının atlanmasına neden olmuş olabilir. Bunun yanısıra çalışmamıza dahil olan Down sendromlu bireylerin başka merkezlerdeki otitis media tanıları görülemediğinden çalışmamızdaki otitis media oranları literatürdeki çalışmalara göre belirgin olarak düşük saptanmış olabilir.

5.20. Down Sendromu ve Pnömoni

Çalışmamıza katılan Down sendromlu bireylerin %33,1'inde pnömoni öyküsü saptanmış, pnömoni hastalarının %37,8'inde (genelin %12,5'i) tekrarlayan pnömoni olduğu görülmüştür. Santaro ve arkadaşlarının (20) 2020 yılında yayımladığı, Down sendromunda solunum yolu hastalıklarının araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında farklı araştırmalar toplanmıştır. Kapoor ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladığı çalışmaya göre acil servise ayaktan başvuran Down sendromlu bireylerde pnömoni oranı %20 iken Skotko ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımladığı çalışmaya göre bu

oran %36'dır. Kapoor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekrarlayan pnömoni oranı %16 iken Nisihara ve arkadaşlarının 2010 yılında yayımladığı çalışmada bu oran %21'dir (20). Blake ve arkadaşlarının (109) 2020 yılında yayımladığı çalışmaya göre Down sendromlu pnömoni hastaları acil ayaktan başvuru, acil servis ve hastaneye yatırılan hastalar olarak ayrılmış, 229 hastanın 120'si (%52,4) acil servisten, 88'i (%38,4) yatan hastalardan, 21'i de (%9,2) acil ayaktan başvuru bölümünden toplanmıştır.

Çalışmamızda pnömoni tanısı için anamnezler, klinik seyirler ve direkt grafiler incelenmiştir.

Bizim çalışmamızdaki oranlar hem yatan hasta, hem acil serviste görülen hem de ayaktan başvuran hastaları kapsamaktadır. Down sendromlu bireylerin klinikteki değerlendirmeleri sırasında pnömoni geçirme öyküsü açısından nadiren sorgulandığı görülmüştür, bu nedenle sonuçlar gerçekten biraz farklı olabilir. Konjenital kalp hastalıklarının tekrarlayan pnömoni ile ilişkisi bilinmektedir (110). Çalışmamızda konjenital kalp hastalıkları ve sınıfları ile tüm pnömoni tiplerinin sıklığı arasında ilişki sorgulanmamıştır, ancak verilere bakıldığında "sınıf 2" ve "sınıf 3" konjenital kalp hastalığı sıklığının tüm çalışma grubunda oranı %63 olmasına rağmen pnömoni öyküsü olan hastalarda bu oran %76, yenidoğan pnömonileri için %75, toplum kökenli pnömoniler için %58, post operatif veya hastane kaynaklı pnömoniler için %100, kaynak belirtilmemiş pnömoniler için %77 olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda immünolojik parametre bozukluğu, hipogamaglobulinemi ve konjenital kalp hastalığı ile tekrarlayan pnömoni arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup konjenital kalp hastalığı ciddiyeti ile de tekrarlayan pnömoni arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Blake ve arkadaşlarının (109) yayımladığı çalışmaya göre 22 yaşın altındaki Down sendromlu pnömoni hastalarında en sık gözlenen komorbidite %84 ile konjenital kalp hastalıklarıdır. Genel popülasyonda tekrarlayan pnömoni etiyojilerinin araştırıldığı birden fazla çalışma mevcuttur. Çiftçi ve arkadaşlarının (111) 2008 yılında yayımladığı bir çalışmada tekrarlayan pnömoni hastalarında etiyojisi incelenmiş ve immün yetmezlik hastaların %10'unda saptanmışken, konjenital kalp hastalığı hastaların %9'unda gözlenmiştir. Hoving ve arkadaşının (112) yaptığı benzer çalışmada immün yetmezlik hastaların %16'sında, konjenital kalp hastalığı %5'inde, Owayed ve arkadaşlarının (113) yaptığı çalışmada immün

yetmezlik hastaların %10'unda, konjenital kalp hastalığı %9'unda görülmüşken, Lodha ve arkadaşlarının (114) yaptığı çalışmada immün yetmezlik hastaların %16'sında görülmüş, konjenital kalp hastalığı hastaların hiçbirinde görülmemiştir. Çalışmamızda immün yetmezlik tekrarlayan pnömoni hastalarının %74'ünde görülmüşken konjenital kalp hastalığı hastalarının %90'ında görülmüştür. "Sınıf 2" veya "sınıf 3" konjenital kalp hastalığı olan hastalarda tekrarlayan pnömoni oranı %17,2'dir. Sonuçlardaki bu farklılık çalışmamızda genel popülasyoun değil Down sendromlu bireylerin ele alınmasına bağlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla Down sendromlu bireylerin konjenital kalp hastalığı sınıfı ile tekrarlayan pnömoni ilişkisini inceleyen bir çalışma daha önce yapılmamıştır.

5.21. Down Sendromu ve Uyku Apnesi

Down sendromlu çocuklara rutin olarak yapılması önerilen uyku çalışması (58) tarafımızdan takip edilen Down sendromlu çocukların yalnızca %25,7'sine yapılabilmüş, test yapılanlar arasında %95,5 oranında pozitif sonuç saptanmıştır. Çalışmaya katılan uyku apnesi hastalarının %27,4'ünde hafif düzeyde, %22,6'sında orta düzeyde, %50'sinde ağır düzeyde uyku apnesi gözlenmiştir. Uyku çalışması yapılan hastaların yalnızca %58,8'inde uyku apnesi düşündürür şikayetlerin olduğu gözlenmiştir. Uyku çalışması yapılan Down sendromlu bireylerde REM dönemindeki ortalama AHİ değeri 24,3, non-REM AHİ ortalama değeri 5,9, total AHİ ortalama değerinin 9,9 olarak bulunduğu görülmüştür.

Çalışmamızda uyku apnesi varlığı ile konjenital ve edinsel hipotiroidi arasında ilişki kurulamamıştır ancak yenidoğan döneminde alınan TSH değeriyle aralarında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Down sendromlu uyku apnesi hastalarının yenidoğan dönemi TSH düzeyleri uyku apnesi olmayanlara göre (n=2) istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede düşük saptanmıştır (p<0,01). Bu örneklem sayısının azlığına bağlanmıştır. Down sendromlu çocuklara uyku testi genellikle 3 yaş civarı yapılmakta ancak TSH düzeyleri yenidoğan döneminde alınmaktadır. Uyku çalışması sırasındaki TSH değerleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla daha önce yenidoğan dönemi TSH değerleri ile uyku apnesinin araştırıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Takeuchi ve arkadaşlarının (115) 2015 yılında yayımladığı, erişkin uyku apnesi hastalarının dahil olduğu çalışmada TSH düzey yüksekliği apne süresiyle ilişkili bulunmuştur. Bielicki ve arkadaşlarının (116) daha geniş hasta grubunda yaptığı benzer bir çalışmada uyku apnesi hastalarındaki hipotiroidi ve hipertiroidi oranları sırasıyla %4,9 ve %3,8 bulunmuş, TSH, sT4 ve sT3 değerleri ile uyku apnesi arasında ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızda otitis media öyküsü ile uyku apne varlığı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (p=0,02). Gozal ve arkadaşlarının (117) 2008 yılında yayımladığı bir çalışmada tekrarlayan horlaması olan çocuklarda tekrarlayan otitis media oranı horlamayan çocuklara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Otitis media ve uyku apnesi arasında farklı sonuçlara varılan çalışmalar mevcuttur. Dreher ve arkadaşlarının (118) yayımladığı çalışmada effüzyonlu otitis media hastalarında obstrüktif uyku apnesi oranı olmayanlara oranla anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Buna karşın, Huang ve arkadaşlarının (119) 2022 yılında yayımladığı çalışmada effüzyonlu otitis media ile uykuya bozulan solunum arasında belirgin ölçüde ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada effüzyonlu otitis mediası olan hastaların uyku bozukluğu semptom skorları incelendiğinde hastaların %34,5'inde orta ve ağır uyku apnesini telkin eder sonuçlara ulaşılmıştır.

Fan ve arkadaşlarının (38) 2017 yılında yayımladığı bir çalışmada Down sendromlu bireylerde obstrüktif uyku apnesi %78 olarak bulunmuştur. Ortanca AHİ değeri 9,8'dir. Uyku ile ilişkili solunum bozukluğuna katkı sağlayan faktörlerin büyük yaş, yüksek VKİ, oksijen düşme miktarı ve SaO₂ < %88 iken geçirilen süre olduğu görülmüştür. Obstrüktif indeks VKİ, büyük yaş ve VKİ Z skoruyla doğru orantılı saptanmıştır. Santral apne yalnızca 0-3 yaş aralığında yaşla değişim göstermiş ve yaş küçüldükçe sıklığı artmıştır. Hastaların %22'sinde hipoventilasyon saptanmıştır. Hiperkapni indeksleri yaş ve VKİ Z skorlarıyla değişmese de VKİ'nin maksimum CO₂ miktarıyla güçlü birlikteliği vardır.

Hizal ve arkadaşlarının (36) 2022 yılında yayımlanmış olduğu bir çalışmada Çocuk Göğüs Hastalıkları kliniğine 2016-2020 arası başvuran 81 Down sendromlu bireyin polisomnografisi değerlendirilmiş ve 2'si (%2,4) normal, 20'si (%24,7) hafif obstrüktif uyku apnesi, 16'sı (%19,7) orta dereceli obstrüktif uyku apnesi ve 43'ü (%53) ağır obstrüktif uyku apnesi ile uyumlu saptanmıştır. Down sendromlu obstrüktif

uyku apnesi hastalarının %89'unun bakım verenlerinin uyku çalışması yapılana kadar uyku apnesinden habersiz olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre polisomnografi yapılan Down sendromlu çocuklarda hipotiroidizm oranı %48,1'dir (36).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin Down sendromlu çocukların yönetimi için paylaştığı 2001 yönergesi ile 2011 ve 2022 yönergesi arasında uyku çalışması konusunda farklılıklar mevcuttur. 2001 yönergesi semptomların bazı konsültasyon önerirken 2011 yönergesi 4 yaşına kadar, 2022 yönergesi ise 3 ile 4 yaş arasında uyku çalışması yapılmasını önermektedir (58,77,78).

5.22. Down Sendromu ve Hematolojik-Onkolojik Bulgular

5.22.1. Down Sendromlu Bireylerin Tam Kan Sayımı Değerleri

Down sendromlu bireylerin tam kan sayımları önce yenidoğan dönemi ve yenidoğan dönemi dışı olarak ikiye ayrılmış, ferritin değerinin ölçüldüğü tarihe en yakın tam sayımı değerleri ayrıca not edilmiştir.

Martinez-Macias ve arkadaşlarının (120) 2017 yılında yayımladığı Down sendromlu yenidoğanların tam kan sayımı değerlerinin genetik anormalliği olmayan yenidoğanlarla kıyaslandığı çalışmada Down sendromlu yenidoğanların ortalama hemoglobin değeri 18,82 g/dL, MCV değeri 104,9fL, PLT değeri 148.000/ μ l, BK değeri 18.810/ μ l, nötrofil değeri 7.360/ μ L'dir (119). Çalışmamızda bu sonuçlar sırasıyla 17,2 g/dL, 106fL, 223.000/ μ L, 16.300/ μ L ve 9.750/ μ L'dir. Martinez-Macias ve arkadaşlarının (120) yaptığı çalışmada hemoglobin ve MCV kontrol gruba göre yüksek, platelet kontrol gruba göre düşük saptanmış olup çalışmamızda genel popülasyon kullanılmadığından karşılaştırma yapma imkanımız olmamıştır.

Garcia de La Puente ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı, farklı yaş gruplarındaki Down sendromlu bireylerin tam kan sayımlarının incelendiği çalışmaya göre Down sendromlu bireylerde %3,8 oranında anemi, %60,4 oranında MCV yüksekliği, %10,8 oranında lökopeni, %23,5'inde lenfopeni, %3,4'ünde nötropeni saptanmıştır (121). Çalışmamızda lenfopeni oranı %32,3, nötropeni oranı ise %20,1 olarak görülmüştür. Çalışmamızın farklı sonuçlar vermesinin sebebi Garcia de La Puente ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tam kan sayımı değerleri incelenirken hastaların değil örneklerin değerlendirilmesi ve hematolojik-onkolojik, enfeksiyöz ve

kardiyak patolojiler sırasında alınan tam kan sayımı değerlerinin çalışma dışında bırakılması olabilir (121). Bizim çalışmamızda yalnızca enfeksiyöz, hematolojik-onkolojik problemler sırasında alınan değerler dışarda tutulmuştur. Çalışmamızdaki oranlar hasta oranlarıdır.

Çalışmamıza göre ferritin 12 ng/mL üstü olan hastalardaki MCV ve Mentzer indeksi değeri 12 ng/mL ve altı olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmış olup Hb ve RDW değerlerindeki farklılık anlamlı saptanmamıştır. Çalışmadaki bireylerde bilinen başka bir mikrositoz sebebi yoktur. Down sendromlu bireylerde başka bir açıklayıcı sebep yokken MCV değeri 73 fL ve altı veya Mentzer indeksi 15 ve altıysa demir parametrelerinin bakılmasında fayda olabileceği düşünülmüştür. Amerikan Pediatri Akademisi 2022 yılında yayımladığı yönergede öncekilerden farklı olarak Down sendromlu çocukların yıllık kan kontrollerinde tam kan sayımına ek olarak ferritin/CRP veya demir/demir bağlama kapasitesi testlerinin eklenmesini önermiştir (58). Dixon ve arkadaşlarının 2010 yılında yayımladığı, Down sendromlu bireylerdeki demir eksikliğinin araştırıldığı çalışmada düşük MCV'nin demir eksikliği ve demir eksikliği anemisini tahmin etmekteki duyarlılığı %15, spesifitesi %100 iken düşük ferritin için bu değerler sırasıyla %23 ve %100 olarak belirtilmiştir (92). Hart ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladığı benzer bir çalışmada RDW değerinin demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin tek başına en iyi göstergesi olduğu, RDW yüksekliğine ek olarak ferritin düşüklüğünün %100 duyarlılığı olduğu gösterilmiştir (40). İlginç olarak, bizim çalışma grubumuzda ferritin düşüklüğü ve RDW yüksekliği arasında ilişki kurulamamıştır. Bu farklılık hastaların toplanma şekline, ırksal farklılıklara ve beslenmeyle ilişkili olan farklılıklara bağlı olabilir.

5.22.2. Down Sendromu ve Hematolojik Maligniteler

Çalışmamızda akut miyeloid lösemi %1,6, miyelodisplastik sendrom %0,4, geçici anormal miyelopoez %6,1, akut lenfoblastik lösemi %1,2 ve tanımlanmamış lösemi %0,4 oranında saptanmıştır. Saptanan tüm akut miyeloid lösemiler akut megakaryositik lösemi formundadır. Geçici anormal miyelopoez ve akut miyeloid lösemi/miyelodisplastik sendromlar karşılaştırıldığında yalnızca bir (%25) akut miyeloid lösemi hastasının geçici anormal miyelopoez öyküsü olduğu verisine ulaşılmıştır. Bilindiği kadarıyla Down sendromlu bebeklerde geçici anormal

miyelopoez oranı %5-10 olup (122) geçici anormal miyelopoez hastalarının %10 ila %20'si akut miyeloid lösemi geliştirmektedir (123). Çalışmamızda geçici anormal miyelopoez verileri sorgulaması yalnızca hastanemize bu sebeple sevk edilmiş veya izlemde tanı konulmuş hastalarda yapılabilmektedir. Bu sebeple geçici anormal miyelopoez öyküsü olup dış merkezde tanı ve tedavi alan ve hastanemiz izleminde olan hastaların geçici anormal miyelopoez öyküsü suboptimaldir. Geçici anormal miyelopoez hastalarının ve geçici anormal miyelopoez sonrası akut miyeloid lösemi geliştiren hasta oranlarının literatürle uyumlu olmasına rağmen çalışmamızda saptanan akut megakaryositik lösemi hasta sayısı göz önüne alındığında geçici anormal miyelopoez öyküsünün daha sık olması beklenmelidir.

Hill ve arkadaşlarının (124) 2003 yılında yayımladığı İsveç ve Danimarka'daki Down sendromlu bireylerdeki malignitelerin araştırıldığı çalışmada Down sendromlu bireylerde akut lenfoblastik lösemi görülme oranı %0,4 olarak saptanmıştır.

5.23. Down Sendromu ve Tiroid Hastalıkları

Çalışmamızda Down sendromlu bireylerin %36'sında tiroid hastalığı olduğu gözlenmiştir. Bireylerin %23,1'inde konjenital hipotiroidi görülürken %5,2'sinde edinsel hipotiroidi, %1,5'inde ise hipertiroidi saptanmıştır. Edinsel hipotiroidi başlama zamanları ortalama 9,67, ortanca 10,5 aydır (n=6). Çalışmamızda yenidoğan dönemindeki ortanca sT4 değeri 16,4 pg/mL'dir. Pierce ve arkadaşlarının (125) 2017 yılında yayımladığı çalışmada Down sendromlu bireylerin %24'ünde tiroid hastalığı saptanmış; konjenital hipotiroidi oranı %2, subklinik hipotiroidi oranı %10, aşikar hipotiroidi oranı %1, hipertiroidi oranıysa %1,6 olarak saptanmıştır.

Fort ve arkadaşlarının (126) 1984 yılında yayımladığı çalışmada Down sendromlu bireylerde konjenital hipotiroidi riski %1 civarındadır. Aynı çalışmada ortanca sT4 değeri 9,1 pg/m'dir.

Çalışmamızda çölyak otoantikörleri pozitifliği ile edinsel hipotiroidi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=1). Bunun nedeni çalışma grubumuzdaki Down sendromlu bireylerin çölyak otoantikörü pozitif olmasına rağmen kesin çölyak hastalığı tanısı olmaması olabilir.

Hasta grubumuz hakkında dikkat edilmesi gerekenler dış merkezde konjenital hipotiroidi tanısı koyulmuş hastaların sıklıkla tarafımıza sevk edilmesi ve hastalara

daha önce konjenital hipotiroidi tanısı konulduysa düzenli levotiroksin aldıklarından edinsel hipotiroidi tanısı konulamamış olmasıdır. Bir başka önemli ayrıntı anamnezler incelenirken dış merkezde edinsel hipotiroidi tanısı olan hastaların hastalık başlangıç yaşına ulaşamamış olmasıdır, dolayısıyla edinsel hipotiroidi başlama yaşına sadece hastane izlemleri sırasında ulaşılan tiroid fonksiyon testleri sonucunda ulaşılabilmiştir.

5.24. Down sendromu ve Üriner Anomaliler

Çalışmaya katılan Down sendromlu bireylerin %11,6'sında üriner anomali olduğu saptanmıştır. Down sendromlu bireylerin %8,4'ünde inmemeş testis, %4,8'inde üriner dilatasyon, %1,6'sında renal parankim ekojenite artışı, %1,2'sinde hipospadias ve %0,4'ünde zayıf fallus görülmüştür.

Kupferman ve arkadaşlarının (18) 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 1992 ve 2004 yılları arasında New York eyaletinde doğmuş 3832 Down sendromlu çocuk ve 3.411.833 Down sendromlu olmayan çocuk karşılaştırıldığında Down sendromlu çocuklarda anterior üretral darlık, kistik displastik böbrek, hidronefroz, hidroüreter, hipospadias, posterior üretral valv, Prune-Belly sendromu ve renal agenezi oranı belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Üriner anomali oranı Down sendromlu çocuklarda %3,2 olarak saptanırken New York eyaletinin genel popülasyonunda %0,7 olarak saptanmıştır. Üreter yokluğu, üreter atrezisi veya stenozu, vezikoüreteral reflü, çift toplayıcı sistem, mesane boynu obstrüksiyonu, ve üretral mea obstrüksiyonu New York eyaletinin genel popülasyonunda saptanırken Down sendromu grubunda saptanmamıştır. Aynı çalışmada Down sendromlu 3832 çocuğun %1,8'inde hidronefroz, %0,8'inde hipospadias, %0,23'ünde renal agenezi, %0,13'ünde hidroüreter %0,07'sinde kistik böbrek, %0,05'inde posterior üretral valv, %0,02'sinde ektopik böbrek, %0,02'sinde ureteropelvik bileşke obstrüksiyonu, %0,02'sinde Prune-Belly sendromu, %0,02'sindeyse anterior üretral valv (%0,02) saptanmıştır. Sonuçların farklı olmasının sebebi kliniğimizde Down sendromlu bireylere daha sık üriner ultrasonografi çekilmesi olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Down sendromu hem sık görülmesi, hem klinik tanısının diğer genetik anormalliklere göre kolay olması, hem de klinik spektrumunun geniş olması nedeniyle hekimlerin farkındalığını gerektiren bir sendromdur. Bireylerin uygun aralıklarla muayenesi ve sorgulanması, gerekli taramaların ve tetkiklerin yapılması, bunun yanında ailelerin bilinçlendirilmesi mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir.

Down sendromlu bireyler topluma karışabilmekte ve yeterli eğitimle kendi ihtiyaçlarını giderebilmektedirler. Sağlık hizmeti ihtiyaçlarının üzerine düşülmeli ve gerekli ilgi gösterilmelidir.

1. Karyotip analiz sonucu değerlendirilen 260 bireyin 252'sinde (%97) regüler tip, altısında (%2,3) translokasyon tipi, ikisinde (%0,7) mozaik tip saptanmıştır.
2. Translokasyon tipi saptanan altı Down sendromlu bireyin beşinin (%83,3) anne-babasına dengeli taşıyıcılık açısından karyotip analizi yapılmış ancak hiçbirinde dengeli taşıyıcılık saptanmamıştır.
3. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 224'ünün (%84,8) doğum ağırlığı bilgisine ulaşılmış, buna göre doğum ağırlığı ortalaması 2844 gram, ortancası 2900 gram olarak saptanmıştır.
4. Amerikan Pediatri Akademisinin (APA) önerdiği klinik izlem prensiplerine göre yapılan değerlendirmede çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 138'inin (%52,3) düzenli klinik takibe devam ettiği, 111'inin (%42) düzenli klinik takibe gelmediği, 15'inin (%5,7) ise izlemde eksitus olduğu saptanmıştır.
5. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu yenidoğanların (n=71) 43'üne (%60,5) 0-1 ay arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurup kliniğimize başvurmayan Down sendromlu yenidoğanların (n=34) 16'sına (%47) 0-1 ay arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurmayan Down sendromlu yenidoğanların (n=159) ikisine (%1,2) 0-1 ay arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür.
6. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu bireylerin (n=178) 80'ine (%44,9) 1 ay-1 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı

görülmüştür. Hastanemize başvurup kliniğimize başvurmayan veya takibine kliniğimizde devam etmeyen Down sendromlu bireylerin (n=36) dördüne (%11,1) 1 ay-1 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurmayan veya takibine devam etmeyen Down sendromlu bireylerin (n=50) beşine (%10) 1 ay-1 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür.

7. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu bireylerin (n=35) 19'una (%54,2) 1 yaş-5 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurup kliniğimize başvurmayan veya takibine devam etmeyen Down sendromlu bireylerin (n=155) dördüne (%2,6) 1 yaş-5 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür. Hastanemize başvurmayan veya takibine devam etmeyen Down sendromlu bireylerin (n=50) beşine (%10) 1 yaş-5 yaş arası APA önerilerinin uygulandığı görülmüştür.
8. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu bireye (n=1) 5 yaş-13 yaş APA önerilerinin uygulandığı, diğer 263 Down sendromlu bireyin hiçbirine APA önerilerinin uygulanmadığı görülmüştür.
9. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğinde izlenen Down sendromlu bireye 13 yaş-21 yaş APA önerilerinin uygulandığı, diğer 263 Down sendromlu bireyin hiçbirine APA önerilerinin uygulanmadığı görülmüştür.
10. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) annelerinin düşük yapma öyküsü incelendiğinde 253 bireyin (%95,8) verisine ulaşılmış, bunlardan 180'inin (%71,1) annesinin daha önce düşük yapma öyküsü yokken 73'ünün (%28,8) annesinin düşük yapma öyküsü olduğu görülmüştür.
11. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 242'sinin (%91,6) mevcut anamnez bilgileri doğrultusunda prematürite verisine ulaşılmıştır. Buna göre 70'inde (%29) prematürite öyküsü mevcutken 172'sinde (%71) prematürite öyküsünün olmadığı görülmüştür.
12. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden (n=264) 188'inin (%71,2) anamnez ve klinik seyir bilgileri incelenerek hiperbilirubinemi öyküsünün olup olmadığı verisine ulaşılmıştır. Verisine ulaşılan bireylerin (n=188) 88'inin (%46,8) fototerapi aldığı, 100'ünün (%53,2) ise almadığı saptanmıştır.

13. Down sendromlu bireylerde prematürite ve fototerapi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, prematür hastalarda daha fazla fototerapi alma öyküsü olduğu saptanmıştır.
14. Down sendromlu bireylerde yenidoğan dönemmi hemoglobin düzeyiyle fototerapi alma öyküsü arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
15. Çalışmaya dahil edilen 264 Down sendromlu bireyin 194'ünün (%73,4) prenatal tarama testi verisine ulaşılmış, 184'üne en az bir tarama testi yapılmışken 10'una hiçbir tarama testi yapılmamıştır.
16. Prenatal tarama testleri verilerine ulaşılan Down sendromlu bireylerde 173 AUSG, 119 ikili test, 104 üçlü test, dört dördümlü test ve iki cfDNA olduğu görülmüştür.
17. Çalışmaya dahil edilen 264 Down sendromlu bireyin 233'ünün (%88,2) prenatal tanı verisine ulaşılmış olup 15 bireyin (%6,4) prenatal tanısının olduğu görülmüştür. Kayıtlar incelendiğinde 15 bireyin 13'ünün (%86,7) amniyosentez (A/S) ile, ikisininse (%13,3) CVS ile prenatal dönemde tanı aldığı görülmüştür. Prenatal dönemde A/S ve CVS yapılan her bireyin daha önce yapılmış AUSG değerlendirmesi mevcuttur.
18. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 50'sinin (%18,9) lateral servikal grafisine ulaşılmış, altı bireyde (%12) atlantoaksiyel instabilite saptanmıştır.
19. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 29'una (%11) sadece kraniyal USG, 10'una (%4) sadece kraniyal MRG, birine (%0,4) sadece kraniyal BT, birine (%0,4) kraniyal USG ve BT, birine (%0,4) kraniyal MRG ve BT ve ikisine (%0,7) ise her üç tetkikin de yapıldığı görülmüştür.
20. Sadece kraniyal USG yapılan Down sendromlu bireylerin (n=29) 25'inde (%86,2) herhangi bir anormallik saptanmadığı, birinde (%3,4) varyasyon (connatal kist) ve dördünde (%13,7) ventrikülomegali saptandığı görülmüştür. Yalnızca kraniyal BT çekilen bireyde hidrosefali saptanmıştır. Sadece kraniyal MRG çekilen Down sendromlu bireylerin (n=10) altısında (%60) anormallik saptandığı, dördünde (%40) anormallik saptanmadığı, üçünde (%30) ise varyasyon (mega sisterna magna ve sulkus varyasyonu) saptandığı görülmüştür.

21. Yalnızca USG ve BT çekilen bireyde triventriküler hidrosefali saptanmıştır. Yalnızca BT ve MRG çekilen hastada iskemi ve enfarkt bulguları saptanmıştır. USG, BT ve MRG çekilen birey sayısı iki olup ikisinde de sonuç anormaldir.
22. Santral sinir sistemi görüntülemesinde patolojik sonuç saptanan Down sendromlu bireyler (n=15) Knaap ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırmaya göre değerlendirildiğinde üçünde (%20) sınıf 2 anomali, ikisinde (%13,3) sınıf 3 anomali, üçünde (%20) sınıf 4 anomali, birinde (%6,7) sınıf 5 anomali, yedisinde (%46,7) sınıf 6 anomali, birinde (%6,7) sınıf 7 anomali ve dokuzunda (%60) sınıf 8 anomali saptanmıştır.
23. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu 264 bireyin 215'inin (%81,4) nörogelişimsel durum değerlendirmeleri ile ilgili verilere ulaşılabilmektedir. Buna göre bu bireylerin 184'ünün (%85,5) en az bir alanda nörogelişimsel geriliği olduğu saptanmıştır.
24. Down sendromlu 21 bireyin objektif test ve/veya psikolog görüşmesi eşliğinde zihinsel yetersizlik durumları değerlendirilmiş, yapılan test ve klinik psikolog görüşmelerinin sonucuna göre Down sendromlu bireylerin birinde (%4,7) sınırdaki zihinsel yetersizlik, sekizinde (%38,1) hafif dereceli zihinsel yetersizlik, 10'unda (%47,6) orta dereceli zihinsel yetersizlik ve ikisinde (%9,5) ağır dereceli zihinsel yetersizlik saptandığı belirlenmiştir.
25. Down sendromlu 264 bireyin 248'inin (%94) anamnez bilgileri, laboratuvar sonuçları (kardiyak görüntüleme) ve kardiyak operasyon notlarına ulaşılmış, 178 bireyde (%71,8) en az bir konjenital kalp hastalığı olduğu görülmüştür.
26. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireyler arasında en sık gözlenen üç konjenital kalp hastalığı sırasıyla sekondum ASD, PDA ve VSD'dir.
27. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin konjenital kalp hastalıkları Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin yönergelerine göre sıfırdan üçe kadar sınıflanmış, konjenital kalp hastalığı derecesi "0" olan 70 (%28,2), "1" olan 22 (%8,9), "2" olan 114 (%46) ve "3" olan 42 (%16,9) Down sendromlu birey olduğu görülmüştür.
28. Ventriküler septal defekti olan Down sendromlu bireyler (n=56) incelendiğinde; 13'ünde (%23,2) perimembranöz VSD, 13'ünde (%23,2) subaortik VSD, 10'unda (%17,8) inlet VSD, sekizinde (%14,2) müsküler VSD, yedisinde

- (%12,5) malalignment VSD, birinde (%1,7) outlet VSD saptanmış, dördünde (%7,1) ise VSD tanımlanamamıştır.
29. Pulmoner stenozu olan Down sendromlu bireyler (n=20) incelendiğinde; dokuzunda (%45) valvüler stenoz, üçünde (%15) periferik stenoz, birer kişide (%5) subvalvüler stenoz ve çoklu stenoz saptanmış, diğer altısının (%30) stenoz seviyesine ulaşamamıştır.
30. Down sendromlu 264 bireyin 198'inin (%75) otitis media geçirme öyküsü ile ilgili verisine ulaşılmış olup 25'inin (%12,6) hayatında en az bir kez otitis media geçirdiği, 17'sinin (%8,5) efüzyonlu otitis media geçirdiği saptanmıştır.
31. Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 229'unun (%86,7) işitme kaybı ile ilgili verisine ulaşılmış, 32'sinde (%14) işitme kaybı olduğu saptanmıştır. İşitme kaybı olan Down sendromlu bireylerin (n=32) 18'inin (%56,2) işitme kaybı tipi verisine ulaşılmış, buna göre 14 hastada (%77,77) iletim tipi işitme kaybı, üç hastada (%16,67) sensinöral tip işitme kaybı ve bir hastada (%5,56) mikst tip işitme kaybı olduğu görülmüştür.
32. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 81'inin (%30,6) uyku apnesini düşündürecek şikayeti olup polisomnografi tetkiki 68 bireyde (%25,7) yapılmış, 65'inde (%95,6) polisomnografi sonuçlarına göre uyku apnesi saptanmış, üçünde (%4,4) saptanmamıştır. Polisomnografi yapılan Down sendromlu bireylerin (n=68) 40'ında (%59) uyku apnesini düşündürür şikayetler görülürken 28'inde (%41) herhangi bir şikayet görülmemiştir.
33. Çalışmaya dahil olan Down sendromlu bireylerden polisomnografi yapıp, uyku apne derecesi verisine ulaşılanlardan (n=62) 17'sinin hafif (%27,4), 14'ünün (%22,6) orta ve 31'inin (%50) ağır olduğu saptanmıştır.
34. Çalışmamızda otitis media öyküsü ile uyku apne varlığı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (p=0,02).
35. Çalışmaya dahil edilen 264 Down sendromlu bireyin 26'sının (%9,8) serum immünglobulin A (IgA), immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G (IgG) düzeyleri değerlendirilmiş, altısında (%23,1) IgA eksikliği, 10'unda (%38,5) IgM eksikliği ve sekizinde (%30,3) IgG eksikliği saptanmıştır.

36. Lenfosit alt grupları incelenen Down sendromlu 23 bireyin 15'inde (%65,2) CD19+ B lenfosit eksikliği, üçünde (%13) CD4+ T lenfosit eksikliği ve birinde (%4,3) CD16/56+ NK hücre eksikliği olduğu görülmüştür.
37. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin %32,3'ünde en az bir tam kan sayımında lenfopeni, %20,1'inde ise en az bir tam kan sayımında nötropeni saptanmıştır.
38. Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 248'inin (%94) pnömoni geçirme öyküsü ile ilgili verilerine ulaşılmış, 82'sinin (%33,1) en az bir kez pnömoni geçirdiği görülmüştür.
39. Down sendromlu bireylerin 31'inde (%12,5) "tekrarlayan pnömoni", 18'inde (%7,3) "yenidoğan dışı dönemde pnömoni", dokuzunda (%3,6) "post operatif" veya "hastane kaynaklı pnömoni", sekizinde (%3,2) "yenidoğan döneminde pnömoni", 19'unda (%7,7) ise "kaynağı belirtilmemiş pnömoni" saptanmıştır.
40. Çalışmamızda konjenital kalp hastalığı olan Down sendromlu bireylerin daha sık tekrarlayan pnömoni geçirdiği saptanmıştır (p=0,025).
41. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin Konjenital Kalp Hastalıkları sınıflamasına göre (63) KKH 0-1. sınıf olanların %5,7'sinde ve 2-3. Sınıf olanların ise %17,2'sinde tekrarlayan pnömoni gözlenmiştir. Buna göre tekrarlayan pnömoni gözlenme sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (p=0,02).
42. İncelenen bireylerde lenfopeni, nötropeni, hipogamaglobulinemi veya lenfosit altı grup değerinde anormallik olması immünolojik parametre bozukluğu olarak kaydedilmiştir. Buna göre immünolojik parametre bozukluğu ve hipogamaglobulineminin tekrarlayan pnömoniyle ilişkisi anlamlı saptanmıştır (p=0,003, p=0,011).
43. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin (n=264) 255'inde (%96,5) tiroid hastalığı ile ilgili verisine ulaşılmış 95'inde (%37,2) tiroid hastalığı saptanmıştır. Bunların 72'si (%75,7) aşikar hipotiroidi, 14'ü subklinik hipotiroidi (%18,6), altısı (%8) hasta ötiroid sendromu ve dördü (%5,3) Graves hastalığıdır. Graves hastalarının (n=4) birinde hastalık subklinik hipotiroidiyi takiben gelişmiştir.
44. Down sendromlu bireylerden aşikar hipotiroidi olanların (n=72) 59'u (%82) konjenital hipotiroidi, 13'ü (%18) ise edinsel hipotiroididir.

45. Çalışmamızda çölyak otoantikörleri pozitifliği ile edinsel hipotiroidi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1$).
46. Down sendromlu uyku apnesi hastalarının yenidoğan dönemi TSH düzeyleri uyku apnesi olmayanlara göre ($n=2$) istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede düşük saptanmıştır ($p<0,01$). Buna karşın, sT4 ve sT3 değerleri ve uyku apnesi arasında ilişki kurulamamıştır.
47. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin ($n=264$) 90'ının (%34,1) ferritin, 76'sının (%28,7) B12 vitamini, 56'sının (%21,2) folik asit değeri ve 51'inin (%19,3) D vitamini değeri incelenmiştir. Referans değerler baz alındığında çalışmadaki Down sendromlu bireylerin %26,7'sinde demir eksikliği, %19,7'sinde B12 vitamini eksikliği, %42,8'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır.
48. Down sendromlu bireylerin yenidoğan döneminde ortalama ve ortanca değerler sırasıyla Hb için 17,2 g/dL ve 17,7 g/dL, MCV için 106 fL ve 108,3 fL, WBC için 16305/ μ L ve 9750/ μ L, nötrofil için 9753/ μ L ve 4550/ μ L, PLT için 223452/ μ L ve 186000/ μ L olarak bulunmuştur.
49. Down sendromlu bireylerin yenidoğan dönemi dışındaki tam kan sayımı değerlerine bakıldığında ortalama ve ortanca değerler Hb için sırasıyla 12,4 g/dL ve 12,4 g/dL, MCV için 87,9 fL ve 87,7 fL, WBC için 7826/ μ L ve 7400/ μ L, Nötrofil için 2957/ μ L ve 2400/ μ L, PLT için 370822/ μ L ve 365000/ μ L olarak bulunmuştur.
50. Ferritinin 12 ng/L ve altı olduğu durumlardaki eş zamanlı tam kan sayımı tetkiklerinde ortalama ve ortanca değerler sırasıyla Hb için 12,3 g/dL ve 12,6 g/dL, MCV için 80,4 fL ve 82,9 fL, WBC için 7320/ μ L ve 7100/ μ L, nötrofil için 3387/ μ L ve 2450/ μ L, PLT için 332.250/ μ L ve 318.000/ μ L'dir. Mentzer indeksleri (MCV/RBC) göz önüne alındığında bu değerler 17,5 ve 17,9'dur. RDW değerleri sırasıyla %17,1 ve 16,7'dir.
51. Ferritin değeri 12 ng/mL üzeri olduğu durumlardaki eş zamanlı tam kan sayımı tetkiklerinde ortalama ve ortanca değerler sırasıyla Hb için 12,7 gr/dL ve 12,7 gr/dL, MCV için 85,3 fL ve 86,2 fL, WBC için 7487/ μ L ve 7100/ μ L, nötrofil için 3228 / μ L ve 2950/ μ L, PLT için 316.245/ μ L ve 303.000/ μ L'dir. Mentzer

indeksleri (MCV/RBC) göz önüne alındığında bu değerler 19,7 ve 19,5'tir. RDW değerleri sırasıyla %15,7 ve 15'tir.

52. Ferritinin 12 ng/mL üzeri olan grup ile 12 ng/mL ve daha az olduğu grup karşılaştırıldığında ilk gruptaki Mentzer indeksi ($p=0,007$) ve MCV ($p=0,005$) değerlerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.
53. Prematürite öyküsü olan ve olmayan Down sendromlu bireylerde yenidoğan hemoglobin düzeyinin fototerapi alma öyküsüyle ilişki saptanamamıştır (sırasıyla $p=0,31$ ve $p=0,124$).
54. Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 250'sinin (%94,6) hematolojik-onkolojik malignite öyküsü olup olmadığı verisine ulaşılmış, dört bireyde (%1,6) akut miyeloid lösemi, üç bireyde (%1,2) akut lenfoblastik lösemi, bir bireyde (%0,4) tanımlanmamış lösemi, bir bireyde (%0,4) miyelodisplastik sendrom, bir bireyde de (%0,4) Langerhans hücreli histiyositoz saptanmıştır.
55. Çalışmaya katılan 264 Down sendromlu bireyin 114'ünün (%43,1) geçici anormal miyelopoez öyküsü olup olmadığı verisine ulaşılmış, bu bireylerin yedisinin (%6,1) geçici anormal miyelopoez öyküsü olduğu saptanmıştır. Akut miyeloid lösemi öyküsü olan Down sendromlu bireylerden ($n=4$) birinin (%25) daha önce akut lenfoblastik lösemi, birinin de (%25) geçici anormal miyelopoez öyküsü olduğu görülmüştür. Geçici anormal miyelopoez öyküsü olan Down sendromlu bireylerin ($n=7$) birinde (%14,3) bu durumu akut miyeloid lösemi takip etmiştir.
56. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerin ($n=264$) 249'unun (%94,3) üriner sistem ile ilgili verilerine (anamnez ve görüntüleme sonuçları) ulaşılmış, bunların 29'unda (%11,6) üriner anomali saptanmıştır. Üriner anomaliler arasında en sık olanı %72,4 ile inmemiş testistir.
57. Çalışmaya dahil edilen Down sendromlu bireylerden ($n=264$) 125'inde (%47,3) takipleri süresince çölyak otoantikörlerine yılda bir kez bakılmış olup bunların 11'inde (%8,8) pozitiflik saptanmıştır. Çölyak otoantikörünün pozitifleşme zamanı ortalama 80,3 aydır.

7. KAYNAKLAR

1. Korlimarla A, Spiridigliozzi GA. Down Syndrome. Carey JC, Cassidy SB, Battaglia A, Viskochil D, editors. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes. 4th edition. Hoboken: John Wiley & Sons Inc. ; 2021.
2. John Langdon Down 2016, Observations on an Ethnic Classification of Idiots by J. Langdon H. Down, M.D., London, London Hospital Reports, 3:259-262, 1866
3. Neri G, Opitz JM. Down syndrome: comments and reflections on the 50th anniversary of Lejeune's discovery. *Am J Med Genet A*. 2009 Dec;149A(12):2647-54. doi: 10.1002/ajmg.a.33138. PMID: 19921741.
4. Cassidy LM, Maoldúin RÓ, Kador T, Lynch A, Jones C, Woodman PC, Murphy E, Ramsey G, Dowd M, Noonan A, Campbell C, Jones ER, Mattiangeli V, Bradley DG. A dynastic elite in monumental Neolithic society. *Nature*. 2020 Jun;582(7812):384-388. doi: 10.1038/s41586-020-2378-6. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32555485; PMCID: PMC7116870.
5. Wright D. Downs: the history of a disability. New York: Oxford University Press Inc. ; 2011
6. Ataman AD, Vatanoglu-Lutz EE, Yıldırım G. Medicine in stamps: history of Down syndrome through philately. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012 Dec 1;13(4):267-9. doi: 10.5152/jtgga.2012.43. PMID: 24592054; PMCID: PMC3881714.
7. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2344-2352. doi: 10.1056/NEJMr1706537. PMID: 32521135.
8. Canadian Down Syndrome Society. About down syndrome [Internet]. No Date. [Erişim tarihi 10 Kasım 2022]. <https://www.cdss.ca/resources/general-information>
9. The Down Syndrome Medical Interest Group. Demography [Internet]. No Date. [Erişim tarihi 10 Kasım 2022]. <https://www.dsmig.org.uk/information-resources/by-topic/demography/>
10. Down Syndrome Australia. Down syndrome statistics in Australia [Internet]. No Date. [Erişim tarihi 10 Kasım 2022]. <https://www.downsyndrome.org.au/about-down-syndrome/statistics/#>
11. New Zealand Down Syndrome Association. What is Down syndrome [Internet]. No Date. [Erişim tarihi 10 Kasım 2022]. <https://www.nzdsa.org.nz/what-is-ds/>
12. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. Thompson & Thompson genetics in medicine. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Inc. ; 2016.
13. Jones KL, Jones MC, (Author), Del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformation: expert consult. 7th edition Philadelphia: Elsevier Inc. ; 2013.

14. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015 Dec;58(12):674-80. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.003. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26578241.
15. Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and Cyanotic Congenital Heart Diseases. *Indian J Pediatr.* 2018 Jun;85(6):454-460. doi: 10.1007/s12098-017-2454-6. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28963608.
16. Bailliard, F., Anderson, R.H. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 4, 2 (2009). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-2>
17. Versacci P, Di Carlo D, Digilio MC, Marino B. Cardiovascular disease in Down syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Oct;30(5):616-622. doi: 10.1097/MOP.0000000000000661. PMID: 30015688.
18. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2009 Oct;124(4):e615-21. doi: 10.1542/peds.2009-0181. Epub 2009 Sep 14. PMID: 19752083.
19. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2011 Apr;164(1):9-16. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21352207; PMCID: PMC3074212.
20. Santoro SL, Chicoine B, Jasien JM, Kim JL, Stephens M, Bulova P, Capone G. Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: A scoping review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2021 Jan;185(1):286-299. doi: 10.1002/ajmg.a.61924. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073471.
21. Rodrigues M, Nunes J, Figueiredo S, Martins de Campos A, Geraldo AF. Neuroimaging assessment in Down syndrome: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2019 May 20;10(1):52. doi: 10.1186/s13244-019-0729-3. PMID: 31111268; PMCID: PMC6527671.
22. Kreicher KL, Weir FW, Nguyen SA, Meyer TA. Characteristics and Progression of Hearing Loss in Children with Down Syndrome. *J Pediatr.* 2018 Feb;193:27-33.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.053. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174076.
23. Ugurlu A, Altinkurt E. Ophthalmologic Manifestations and Retinal Findings in Children with Down Syndrome. *J Ophthalmol.* 2020 Feb 7;2020:9726261. doi: 10.1155/2020/9726261. PMID: 32089873; PMCID: PMC7029299.
24. Rachel Whooten, MD, Jessica Schmitt, MD and Alison Schwartz, MD *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018 February; 25(1): 61–66. doi:10.1097/MED.0000000000000382.
25. Sakadamis A, Angelopoulou N, Matziari C, Papameletiou V, Souftas V. Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Jan 10;100(2):208-12. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00478-x. PMID: 11750967.
26. Angelopoulou N, Souftas V, Sakadamis A, Matziari C, Papameletiou V, Mandroukas K. Gonadal function in young women with Down syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Oct;67(1):15-21. doi: 10.1016/s0020-7292(99)00123-x. PMID: 10576235.

27. Amr NH. Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. *Acta Biomed.* 2018 Mar 27;89(1):132-139. doi: 10.23750/abm.v89i1.7120. PMID: 29633736; PMCID: PMC6357620.
28. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2018 Jun 16;391(10138):2449-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5. PMID: 29916386; PMCID: PMC6661119
29. Mortimer, G.L., Gillespie, K.M. Early Onset of Autoimmune Diabetes in Children with Down Syndrome—Two Separate Aetiologies or an Immune System Pre-Programmed for Autoimmunity?. *Curr Diab Rep* 20, 47 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01318-8>
30. Anil MA, Shabnam S, Narayanan S. Feeding and swallowing difficulties in children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2019 Aug;63(8):992-1014. doi: 10.1111/jir.12617. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30950140.
31. Bermudez BEBV, de Oliveira CM, de Lima Cat MN, Magdalena NIR, Celli A. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019 Aug;179(8):1426-1431. doi: 10.1002/ajmg.a.61258. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31183986.
32. Liu E, Wolter-Warmerdam K, Marmolejo J, Daniels D, Prince G, Hickey F. Routine Screening for Celiac Disease in Children With Down Syndrome Improves Case Finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Aug;71(2):252-256. doi: 10.1097/MPG.0000000000002742. PMID: 32304557.
33. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA, Esbaita EY. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *Int Orthop.* 2006 Aug;30(4):284-9. doi: 10.1007/s00264-005-0070-y. Epub 2006 Mar 7. PMID: 16525818; PMCID: PMC2532127.
34. Rosenbaum DM, Blumhagen JD, King HA. Atlantooccipital instability in Down syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 1986 Jun;146(6):1269-72. doi: 10.2214/ajr.146.6.1269. PMID: 2939701.
35. Li Z, Celestin J, Lockey RF. Pediatric Sleep Apnea Syndrome: An Update. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Sep-Oct;4(5):852-61. doi: 10.1016/j.jaip.2016.02.022. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27372597.
36. Hizal M, Satirer O, Polat SE, Tural DA, Ozsezen B, Sunman B, Karahan S, Emiralioglu N, Simsek-Kiper PO, Utine GE, Boduroglu K, Yalcin E, Dogru D, Kiper N, Ozcelik U. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: is it possible to predict severe apnea? *Eur J Pediatr.* 2022 Feb;181(2):735-743. doi: 10.1007/s00431-021-04267-w. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34562164; PMCID: PMC8475480.
37. Gipson K, Lu M, Kinane TB. Sleep-Disordered Breathing in Children. *Pediatr Rev.* 2019 Jan;40(1):3-13. doi: 10.1542/pir.2018-0142. Erratum in: *Pediatr Rev.* 2019 May;40(5):261. PMID: 30600274; PMCID: PMC6557418.
38. Fan Z, Ahn M, Roth HL, Li L, Vaughn BV. Sleep Apnea and Hypoventilation in Patients with Down Syndrome: Analysis of 144 Polysomnogram Studies.

- Children (Basel). 2017 Jun 30;4(7):55. doi: 10.3390/children4070055. PMID: 28665356; PMCID: PMC5532547.
39. Lee CF, Lee CH, Hsueh WY, Lin MT, Kang KT. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2018 May 15;14(5):867-875. doi: 10.5664/jcsm.7126. PMID: 29734982; PMCID: PMC5940439.
 40. Hart SJ, Zimmerman K, Linardic CM, Cannon S, Pastore A, Patsiogiannis V, Rossi P, Santoro SL, Skotko BG, Torres A, Valentini D, Vellody K, Worley G, Kishnani PS. Detection of iron deficiency in children with Down syndrome. *Genet Med*. 2020 Feb;22(2):317-325. doi: 10.1038/s41436-019-0637-4. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31417190; PMCID: PMC8039980.
 41. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijjiya N, Crispino JD. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*. 2016 Sep;30(9):1816-23. doi: 10.1038/leu.2016.164. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27285583; PMCID: PMC5434972.
 42. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Oct;11(5):333-41. doi: 10.1007/s11899-016-0338-x. PMID: 27510823; PMCID: PMC5031718.
 43. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Aug;23(4):655-74. doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.009. PMID: 19577163.
 44. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010 Feb;24(1):35-63. doi: 10.1016/j.hoc.2009.11.008. PMID: 20113895.
 45. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatr Int*. 2019 Mar;61(3):222-229. doi: 10.1111/ped.13776. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30593694.
 46. Raveau M, Nakahari T, Asada S, Ishihara K, Amano K, Shimohata A, Sago H, Yamakawa K. Brain ventriculomegaly in Down syndrome mice is caused by *Pcp4* dose-dependent cilia dysfunction. *Hum Mol Genet*. 2017 Mar 1;26(5):923-931. doi: 10.1093/hmg/ddx007. PMID: 28069794.
 47. Movsas, T.Z., Spitzer, A.R. and Gewolb, I.H. (2016), Ventriculomegaly in very-low-birthweight infants with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 58: 1167-1171. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13191>
 48. Altuna,M.;Giménez,S.; Fortea, J. Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 2776. <https://doi.org/10.3390/jcm10132776>
 49. Kurt Eggers, Sabine Van Eerdenbrugh, Speech disfluencies in children with Down Syndrome, *Journal of Communication Disorders*, Volume 71, 2018, Pages 72-84, ISSN 0021-9924,
 50. Kurt Eggers, Sabine Van Eerdenbrugh,Speech disfluencies in children with Down Syndrome,*Journal of Communication Disorders*,Volume 71,2018,Pages 72-84,ISSN 0021-9924,<https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2017.11.001>

51. Tsao R, Moy E, Velay JL, Carvalho N, Tardif C. Handwriting in Children and Adults With Down Syndrome: Developmental Delay or Specific Features? *Am J Intellect Dev Disabil.* 2017 Jul;122(4):342-353. doi: 10.1352/1944-7558-122.4.342. Erratum in: *Am J Intellect Dev Disabil.* 2017 Nov;122(6):fmi. PMID: 28654414.
52. Rork, JF, McCormack, L, Lal, K, Wiss, K, Belazarian, L. Dermatologic conditions in Down syndrome: A single-center retrospective chart review. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37: 811– 816. <https://doi.org/10.1111/pde.14214>
53. Rork, JF, McCormack, L, Lal, K, Wiss, K, Belazarian, L. Dermatologic conditions in Down syndrome: A single-center retrospective chart review. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37: 811– 816. doi.org/10.1111/pde.14214
54. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology.* 2002;205(3):234-8. doi: 10.1159/000065859. PMID: 12399669.
55. Madan, V., Williams, J. and Lear, J.T. (2006), Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clinical and Experimental Dermatology*, 31: 623-629. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02164.x>
56. Foley C, Killeen OG. *Arch Dis Child* 2019;104:482–487. doi:10.1136/archdischild-2018-315751
57. Goud, E. V. Soma Sekhar¹; Gulati, Saakshi²; Agrawal, Akriti³; Pani, Pooja⁴; Nishant, K⁵; Pattnaik, Samarjeet J.⁶; Gupta, Shivam⁷.. Implications of Down's syndrome on oral health status in patients: A prevalence-based study. *Journal of Family Medicine and Primary Care: November 2021 - Volume 10 - Issue 11 - p 4247-4252* doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_885_21
58. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, et al; AAP Council on Genetics. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics.* 2022;149(5):e2022057010
59. Huang, T., Gibbons, C., Rashid, S. et al. Prenatal screening for trisomy 21: a comparative performance and cost analysis of different screening strategies. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 713 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03394-w>
60. Sheets KB, Crissman BG, Feist CD, Sell SL, Johnson LR, Donahue KC, Masser-Frye D, Brookshire GS, Carre AM, Lagrave D, Brasington CK. Practice guidelines for communicating a prenatal or postnatal diagnosis of Down syndrome: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns.* 2011 Oct;20(5):432-41. doi: 10.1007/s10897-011-9375-8. Epub 2011 May 27. PMID: 21618060.
61. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM, Akın MA, Çoban D, Gökoğlu S, Baştuğ O. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012 Sep;4(3):132-9. doi: 10.4274/jcrpe.693. Epub 2012 May 4. PMID: 22664362; PMCID: PMC3459161.
62. Classification of Congenital Abnormalities of the CNS

63. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554. PMID: 32860028.
64. Tezcan İ, Berkel Aİ, Ersoy F, Sanal Ö. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde türbimetrik yöntemle bakılan serum immünglobülin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996; 39: 649-656
65. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, Wara DW, Douglas SD, Luzuriaga K, McFarland EJ, Yogev R, Rathore MH, Levy W, Graham BL, Spector SA; Pediatric AIDS Clinical Trials Group. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Nov;112(5):973-80. doi: 10.1016/j.jaci.2003.07.003. PMID: 14610491).
66. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 33 (2) 61-64, 2007
67. Ayfer Çolak, Merve Zeytinli Akşit, Neşe Şimşek, Pınar Bilgi, Murat Anıl. Iron, Folate and Vitamin B12 Status of Children and Adolescents: Single Center Study in the Aegean Region. *J Dr Behcet Uz Child Hosp*. 2019; 9(3): 183-190
68. Stagi S, Lapi E, Romano S, Bargiacchi S, Brambilla A, Giglio S, Seminara S, de Martino M. Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:896758. doi: 10.1155/2015/896758. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25685147; PMCID: PMC4320854.
69. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiology of Down syndrome in 118,265 consecutive births. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:79-83. doi: 10.1002/ajmg.1320370715. PMID: 2149980.
70. Morris JK, Cole TJ, Springett AL, Dennis J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implications for clinical practice. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167A(12):3070-5. doi: 10.1002/ajmg.a.37366. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26407756; PMCID: PMC4950055.
71. Boghossian NS, Horbar JD, Murray JC, Carpenter JH; Vermont Oxford Network. Anthropometric charts for infants with trisomies 21, 18, or 13 born between 22 weeks gestation and term: the VON charts. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb;158A(2):322-32. doi: 10.1002/ajmg.a.34423. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22246859; PMCID: PMC3646092.
72. Martin T, Smith A, Breatnach CR, Kent E, Shanahan I, Boyle M, Levy PT, Franklin O, El-Khuffash A. Infants Born with Down Syndrome: Burden of Disease in the Early Neonatal Period. *J Pediatr*. 2018 Feb;193:21-26. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.046. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29174996.
73. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, Sari FN, Karatekin G, Ozdemir R, Altunhan H, Cetinkaya M, Ozcan B, Ozkiraz S, Calkavur S, Tekgunduz KS, Tastekin A, Ozlu F, Mutlu Ozyurt B, Ozdemir A, Cetinkaya B, Demirelli Y, Koklu E, Celik U, Tarakci N, Armangil D, Okulu E,

- Narter F, Mutlu B, Mert MK, Bulbul A, Asker HS, Uygur O, Uslu IS, Ertugrul S, Aydemir C, Celik HT, Kucuktasci K, Arslan S, Ergin H, Zenciroglu A, Yurttutan S, Orman A, Tuncer O, Yasa B, Acunas B, Takci S, Gokmen Z, Ozkan H, Comert S, Ustun N, Mutlu M, Bayraktar BT, Bilgin L, Tuzun F, Aydemir O, Gursoy T, Akdag A, Memisoglu A, Can E, Terek D, Beken S, Turan O, Guzoglu N, Ors R, Kale Y, Hekimoglu B, Aylanc H, Eroglu F, Sahin S, Konak M, Sarici D, Kilic I, Hakan N. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019 Dec 18;14(12):e0226679. doi: 10.1371/journal.pone.0226679. PMID: 31851725; PMCID: PMC6919617.
74. Brock JK, Walsh JD, Allen VM. The Effect of Fetal Trisomy 21 on Adverse Perinatal Obstetrical Outcomes in Nova Scotia, 2000-2019. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021 May;43(5):583-588. doi: 10.1016/j.jogc.2020.09.019. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33229281.
 75. Bahr TM, Henry E, Hulse W, Baer VL, Prchal JT, Bhutani VK, Christensen RD. Early Hyperbilirubinemia in Neonates with Down Syndrome. *J Pediatr*. 2020 Apr;219:140-145. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.12.039. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32014279.
 76. Sayee R, Thomas IM. Consanguinity, non-disjunction, parental age and Down's syndrome. *J Indian Med Assoc*. 1998 Nov;96(11):335-7. PMID: 10218319.
 77. Marilyn J. Bull, Tracy Trotter, Stephanie L. Santoro, Celanie Christensen, Randall W. Grout, THE COUNCIL ON GENETICS; Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics* May 2022; 149 (5): e2022057010. 10.1542/peds.2022-057010
 78. Marilyn J. Bull, the Committee on Genetics; Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics* August 2011; 128 (2): 393-406. 10.1542/peds.2011-1605
 79. O'Neill ME, Ryan A, Kwon S, Binns HJ. Evaluation of Pediatrician Adherence to the American Academy of Pediatrics Health Supervision Guidelines for Down Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2018 Sep;123(5):387-398. doi: 10.1352/1944-7558-123.5.387. PMID: 30198765.
 80. Tubman TR, Shields MD, Craig BG, Mulholland HC, Nevin NC. Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *BMJ*. 1991 Jun 15;302(6790):1425-7. doi: 10.1136/bmj.302.6790.1425. PMID: 1829969; PMCID: PMC1670107.
 81. Frid C, Drott P, Lundell B, Rasmussen F, Annerén G. Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. *J Intellect Disabil Res*. 1999 Jun;43 (Pt 3):234-41. doi: 10.1046/j.1365-2788.1999.00198.x. PMID: 10392609.
 82. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Sherman SL. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008 Mar;10(3):173-80. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181634867. PMID: 18344706.

83. Ghmaird A, Alrashidi T, Alqahtani Y S, et al. (October 24, 2020) Types and Distribution of Congenital Heart Defects in Pediatric Patients with Down's Syndrome: A Retrospective Study. *Cureus* 12(10): e11133. DOI 10.7759/cureus.11133
84. Dakkak W, Oliver TI. Ventricular Septal Defect. [Updated 2022 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-
85. Alexander M, Petri H, Ding Y, Wandel C, Khwaja O, Foskett N. Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Mar;58(3):246-54. doi: 10.1111/dmcn.12868. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26282180.
86. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):237-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.087. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23399451.
87. Boëchat MC, Silva KS, Llerena JC Jr, Boëchat PR. Cholelithiasis and biliary sludge in Downs syndrome patients. *Sao Paulo Med J*. 2007 Nov 1;125(6):329-32. doi: 10.1590/s1516-31802007000600005. PMID: 18317602.
88. Morton RE, Khan MA, Murray-Leslie C, Elliott S. Atlantoaxial instability in Down's syndrome: a five year follow up study. *Arch Dis Child*. 1995 Feb;72(2):115-8; discussion 118-9. doi: 10.1136/adc.72.2.115. PMID: 7702371; PMCID: PMC1511025.
89. Tu A, Melamed E, Krieger MD. Dynamic MRI in the Evaluation of Atlantoaxial Stability in Pediatric Down Syndrome Patients. *Pediatr Neurosurg*. 2019;54(1):12-20. doi: 10.1159/000495788. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30677764.
90. Ghaith B, Al Halabi M, Khamis AH, Kowash M. Oral Health Status among Children with Down Syndrome in Dubai, United Arab Emirates. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2019 May-Jun;9(3):232-239. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_396_18. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31198694; PMCID: PMC6559046.
91. B Ozhan, H Evrengul, S Yılmaz Agladioglu, Ümit Yasar, S Demır, Vitamin D Status of Children in a University Hospital in West Turkey, *HK J Paediatr (new series)* 2016;21:251-256
92. Dixon NE, Crissman BG, Smith PB, Zimmerman SA, Worley G, Kishnani PS. Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2010 Dec;157(6):967-971.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.06.011. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20650467; PMCID: PMC2988945.
93. van der Merwe LF, Eussen SR. Iron status of young children in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1663S-1671S. doi: 10.3945/ajcn.117.156018. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070549; PMCID: PMC5701725.
94. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):10-7. doi: 10.1067/mpd.2001.112160. PMID: 11148506.

95. Wong E, Molina-Cruz R, Rose C, Bailey L, Kauwell GPA, Rosenthal J. Prevalence and Disparities in Folate and Vitamin B12 Deficiency Among Preschool Children in Guatemala. *Matern Child Health J.* 2022 Jan;26(1):156-167. doi: 10.1007/s10995-021-03257-6. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637065; PMCID: PMC8770614.
96. Jory J. Red cell folate status among a subset of Canadian children with Down Syndrome post-fortification. *J Intellect Disabil Res.* 2022 May;66(5):471-482. doi: 10.1111/jir.12925. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35266234.
97. Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet.* 1996 Nov;50(5):317-20. doi: 10.1111/j.1399-0004.1996.tb02381.x. PMID: 9007317.
98. Romano C, Tiné A, Fazio G, Rizzo R, Colognola RM, Sorge G, Bergonzi P, Pavone L. Seizures in patients with trisomy 21. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:298-300. doi: 10.1002/ajmg.1320370758. PMID: 2149964.
99. Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore HE, Wisniewski KE. Seizures in children with Down syndrome: etiology, characteristics and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1991 Mar;33(3):191-200. doi: 10.1111/j.1469-8749.1991.tb05108.x. PMID: 1827417.
100. Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, Hickey F, Bare M, Gadoth N, Degrauw TJ. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev.* 2001 Oct;23(6):375-8. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00239-x. PMID: 11578846.
101. O'Driscoll MC, Black GC, Clayton-Smith J, Sherr EH, Dobyns WB. Identification of genomic loci contributing to agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet A.* 2010 Sep;152A(9):2145-59. doi: 10.1002/ajmg.a.33558. PMID: 20683985.
102. Sacco S, Bouis C, Gallard J, Pichot A, Blondiaux E, Marey I, Dorison N, Sturtz F, Cieuta-Walti C, Ravel A, Mircher C. Psychomotor development in infants and young children with Down syndrome-A prospective, repeated measure, post-hoc analysis. *Am J Med Genet A.* 2022 Mar;188(3):818-827. doi: 10.1002/ajmg.a.62587. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34863019.
103. Malak R, Kostiukow A, Krawczyk-Wasielewska A, Mojs E, Samborski W. Delays in Motor Development in Children with Down Syndrome. *Med Sci Monit.* 2015 Jul 1;21:1904-10. doi: 10.12659/MSM.893377. PMID: 26132100; PMCID: PMC4500597.
104. Lukowski AF, Milojevich HM, Eales L. Cognitive Functioning in Children with Down Syndrome: Current Knowledge and Future Directions. *Adv Child Dev Behav.* 2019;56:257-289. doi: 10.1016/bs.acdb.2019.01.002. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30846049.
105. Dykens EM, Shah B, Sagun J, Beck T, King BH. Maladaptive behaviour in children and adolescents with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2002 Sep;46(Pt 6):484-92. doi: 10.1046/j.1365-2788.2002.00431.x. PMID: 12354319.

106. Nightengale E, Yoon P, Wolter-Warmerdam K, Daniels D, Hickey F. Understanding Hearing and Hearing Loss in Children With Down Syndrome. *Am J Audiol*. 2017 Sep 18;26(3):301-308. doi: 10.1044/2017_AJA-17-0010. PMID: 28854301.
107. Maris M, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. A cross-sectional analysis of otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2014 Oct;173(10):1319-25. doi: 10.1007/s00431-014-2323-5. Epub 2014 May 10. PMID: 24816633.
108. Barr E, Dungworth J, Hunter K, Mcfarlane M, Kubba H. The prevalence of ear, nose and throat disorders in preschool children with Down's syndrome in Glasgow. *Scottish Medical Journal*. 2011;56(2):98-103. doi:10.1258/smj.2011.011036
109. Blake JM, Estrada Gomez D, Skotko BG, Torres A, Santoro SL. Pneumonia and respiratory infection in Down syndrome: A 10-year cohort analysis of inpatient and outpatient encounters across the lifespan. *Am J Med Genet A*. 2021 Oct;185(10):2878-2887. doi: 10.1002/ajmg.a.62355. Epub 2021 May 31. PMID: 34056836.
110. Neeraj Kumar Jat, D.K. Bhagwani, Namita Bhutani, Urvashi Sharma, Ram Sharma, Raju Gupta, Assessment of the prevalence of congenital heart disease in children with pneumonia in tertiary care hospital: A cross-sectional study, *Annals of Medicine and Surgery*, Volume 73, 2022, 103111, ISSN 2049-0801, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103111>.
111. Ciftçi E, Güneş M, Köksal Y, Ince E, Doğru U. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a university hospital. *J Trop Pediatr*. 2003 Aug;49(4):212-5. doi: 10.1093/tropej/49.4.212. PMID: 12929881.
112. Hoving MF, Brand PL. Causes of recurrent pneumonia in children in a general hospital. *J Paediatr Child Health*. 2013 Mar;49(3):E208-12. doi: 10.1111/jpc.12114. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23438187.
113. Owayed AF, Campbell DM, Wang EEL. Underlying Causes of Recurrent Pneumonia in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(2):190-194. doi:10.1001/archpedi.154.2.190
114. R Lodha, M Puranik, UCM Natchu and SK Kabra Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India *Acta Pediatr* 91: 1170± 1173. 2002
115. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R, Hohchi N, Suzuki H. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath*. 2015 Mar;19(1):85-9. doi: 10.1007/s11325-014-0966-0. Epub 2014 Mar 13. Erratum in: *Sleep Breath*. 2015 May;19(2):751. PMID: 24622960.
116. Bielicki P, Przybyłowski T, Kumor M, Barnaś M, Wiercioch M, Chazan R. Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2016;878:67-71. doi: 10.1007/5584_2015_180. PMID: 26542600.

117. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Dayyat E, Kheirandish E. Prevalence of recurrent otitis media in habitually snoring school-aged children. *Sleep Med.* 2008 Jul;9(5):549-54. doi: 10.1016/j.sleep.2007.08.002. Epub 2007 Oct 24. PMID: 17921061; PMCID: PMC2527176.
118. Alfred Dreher, MD (presenter); Martin Patscheider; Thomas Braun, Pediatric Obstructive Sleep Apnea and Otitis Media with Effusion, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 145(2S)
119. Chien-Chia Huang, Pei-Wen Wu, Cheng-Hsun Chiu, Ta-Jen Lee, Chyi-Liang Chen, Assessment of sleep-disordered breathing in pediatric otitis media with effusion, *Pediatrics & Neonatology*, Volume 63, Issue 1, 2022, Pages 25-32, ISSN 1875-9572, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.06.013>.
120. Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, González-Cruz J, Quiles-Corona M, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, Orozco-Vela M, Silva-Cruz R, Velarde-Rivera F, Corona-Rivera JR. Descriptive study of the complete blood count in newborn infants with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017 Apr;173(4):897-904. doi: 10.1002/ajmg.a.38097. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28168815.
121. García de la Puente, S., Flores-Arizmendi, K.A., Guerrero-Tapia, Y.Y. et al. Blood cytology in children with down syndrome. *BMC Pediatr* 22, 387 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03450-8>
122. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, Pekrun A, Macakova-Reinhardt K, Reinhardt D. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood.* 2008 Mar 15;111(6):2991-8. doi: 10.1182/blood-2007-10-118810. Epub 2008 Jan 8. PMID: 18182574; PMCID: PMC2265448.
123. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Oct;11(5):333-41. doi: 10.1007/s11899-016-0338-x. PMID: 27510823; PMCID: PMC5031718.
124. Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, et al. Mortality and Cancer Incidence Among Individuals With Down Syndrome. *Arch Intern Med.* 2003;163(6):705–711. doi:10.1001/archinte.163.6.705
125. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome^[SEP]. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(3):170-178. doi: 10.1159/000457952. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28259872; PMCID: PMC5483988.
126. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr.* 1984 Apr;104(4):545-9. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80544-2. PMID: 6231357.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1853

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 15 ARALIK 2020 SALI
Toplantı No : 2020/20
Proje No : GO 20/1166(Değerlendirme Tarihi: 15.12.2020)
Karar No : 2020/20-94

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek KİPER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Eda UTİNE ile birlikte çalışacakları ve Dr. Dorukcan ALKAN'ın uzmanlık tezi olan, GO 20/1166 kayıt numaralı, "*Down Sendromlu Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi: 20 Yıllık Tecrübe*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2000- 01 Ocak 2020 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 16 Aralık 2020-16 Aralık 2021 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Başkan)	7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)
2. Prof. Dr. G. Burçay AYDIN	(Üye)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTİK	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
4. Prof. Dr. Ayşe Kim İŞLER	(Üye)	10. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESKİN	(Üye)	11. Av. Serap MORALIOĞLU	(Üye)
6. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)		

EK-2. Hasta Takip Formu