

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

DOWN SENDROMLU HASTALARDA ANOMALİ SIKLIĞI VE KARYOTİP İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ALPER AYKANAT

İSTANBUL – 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DOWN SENDROMLU HASTALARDA ANOMALİ SIKLIĞI VE KARYOTİP İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ALPER AYKANAT

DANIŞMAN:
PROF. DR. ABDÜLKADİR BOZAYKUT

DANIŞMAN YARDIMCILARI:
PROF. DR. TANER YAVUZ
UZM. DR. ARDA ÇETİNKAYA
UZM. DR. BAHAR ÖZCABI

İSTANBUL – 2017

ÖNSÖZ

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e

Uzmanlık eğitimim süresi içerisinde yardım ve desteklerini esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimlerini aktararak aldığım eğitime katkıda bulunan saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Tezimin tasarlanması, yürütülmesi ve yazım aşamasında benden desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Taner Yavuz'a, Sayın Uzm. Dr. Arda Çetinkaya'ya, Sayın Uzm. Dr. Bahar Özcabı'ya,

Tüm bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı sağlayan Sayın Uzm. Dr. Feyza Mediha Yıldız'a, Sayın Doç. Dr. R. Gönül Sezer'e, Sayın Prof. Dr. H. Fahri Ovalı'ya, Sayın Prof. Dr. Güner Karatekin'e, Sayın Doç. Dr. Z. Aysu Say'a,

Asistanlığım süresince ilgilerini esirgemeyen kliniğimizin tüm uzmanlarına,

Aldığımız zorlu uzmanlık eğitimi sırasında hep yanımda olan sevgili eşkıdem arkadaşlarım Dr. Hüseyin Üstün'e, Dr. Zeynep Ergenç'e, Dr. Burcu Kocamış'a, Dr. Nurşay Yeniay Süt'e, Dr. Alev Elci'ye ve bu yolda yürüdüğüm tüm diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Dostluğuyla ve deneyimleriyle hep yanımda olmuş olan dayım Uzm. Dr. Kemal Bilgin'e,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sabırları, anlayışları ve deneyimleriyle hep yanımda olan ve üzerimde sonsuz emekleri olan babam Uzm. Dr. Ahmet Aykanat'a ve annem Yasemin Bilgin'e ayrı ayrı sevgilerle teşekkür ederim.

Dr. Alper Aykanat
İstanbul – 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
ÖZET.....	6
ABSTRACT.....	7
KISALTMALAR	8
TABLolar DİZİNİ.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. TANIM.....	11
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	12
2.3. SİTOGENETİK ÖZELLİKLER.....	13
2.3.1. REGÜLER TİP (SERBEST TRİZOMİ).....	14
2.3.2. TRANSLOKASYON TİP	15
2.3.3. MOZAİK TİP	16
2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER	17
2.4.1. NÖROLOJİK, GELİŞİMSEL KOGNİTİF BOZUKLUKLAR	17
2.4.2. DİSMORFİK BULGULAR	18
2.4.2.1. KRANİYOFASYAL BULGULAR	18
2.4.2.2. GÖZ BULGULARI	19
2.4.2.3. MUSKULOSKELETAL BULGULAR.....	19
2.4.3. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI.....	19
2.4.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GİS) ANOMALİLERİ	20
2.4.5. KONJENİTAL VE KAZANILMIŞ HİPOTİROİDİLER.....	21

2.4.6. HEMATOLOJİK VE ONKOLOJİK BOZUKLUKLAR	21
2.4.7. İMMÜNOLOJİK BOZUKLUKLAR	22
2.4.8. SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI.....	23
2.4.9. DİĞER KLİNİK ÖZELLİKLER.....	23
2.5. TANISAL YÖNTEMLER	24
2.5.1. ANTENATAL YÖNTEMLER	24
2.5.1.1. BİRİNCİ TREMESTER TARAMA TESTİ	24
2.5.1.2. İKİNCİ TREMESTER TARAMA TESTİ.....	25
2.5.1.3. SERBEST DOLAŞAN FETAL DNA TESTİ.....	25
2.5.1.4. AMNİYOSENTEZ YOLUYLA KARYOTİP ANALİZİ	25
2.5.2. POSTNATAL YÖNTEMLER	25
2.5.2.1. DİSMORFİK BULGULAR.....	25
2.5.2.1. KARYOTİP ANALİZİ.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. GEREÇ.....	27
3.2. YÖNTEM	27
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	42

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Down Sendromu, orta – ağır düzeyde kognitif ve entelektüel yetersizliğin günümüzdeki genetik temelli en sık nedenidir. Nöro – gelişimsel ve kognitif bozuklukların yanı sıra konjenital kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem anomalileri vb. gibi yan hastalıkların sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. Bu çalışmada Down Sendromlu hastalarda konjenital kalp hastalığı ve gastrointestinal anomali sıklığının saptanması, ilgili anomalilerin birbiri ve karyotip farklılıkları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesindeki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Poliklinikleri'ne Ocak 2012 – Aralık 2015 yılları arasında ayaktan başvurmuş olan 0 – 17 yaş aralığındaki Down Sendromlu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta dosyalarından edinilen bilgiler tez verilerine aktarılmıştır ve Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 programı ile analiz edilmiştir. Çalışmamız, Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.07.2015 tarihinde onaylanmıştır. (Karar no: 113)

Bulgular:

Çalışma kapsamına alınan hastaların son başvuru anında yaşları 0 – 17 aralığındaydı. Yaşlarına göre ortanca değeri 3 idi. İki yüz seksen altı hastanın %55,2'si (n = 158) erkek ve %44,8'i (n = 128) kadın cinsiyetteydi. Down Sendromu karyotiplerine göre incelendiğinde; %94,1'inin (n = 269) Regüler Tip, %4,9'unun (n = 14) Translokasyon Tip, %1'inin (n = 3) Mozaik Tip olduğu bulunmuştur. Konjenital kalp hastalığı varlığına göre incelendiğinde; %48,3'ünün (n = 138) konjenital kalp hastalığı ile dünyaya geldiği bulunmuştur. En sık 3 konjenital kalp hastalığı sırasıyla VSD, ASD ve Komplet AVSD olarak bulunmuştur. Hastalar GİS anomalisi varlığına göre incelendiğinde; %7,7'sinin (n = 22) GİS anomalisi ile dünyaya geldiği, %92,3'ünün GİS açısından normal olduğu bulunmuştur. En sık 3 GİS anomalisi sırasıyla Duodenal Atrezi, Anorektal Atrezi ve Hirschsprung Hastalığı olarak bulunmuştur. Karyotip analizi ile konjenital anomali türü ve sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Sonuç:

Var olan, yaşam ömrü giderek uzayan ve sayısı giderek artan Down Sendromlu hastaların tıbbi ve sosyal açıdan yönetimleri modern yaşamımızda önemli bir unsur haline gelmiştir. Hastalığı daha iyi anlamak, tıbbi pratiği daha ileri götürmek ve zamana göre değişimleri daha iyi yönetebilmek için Down Sendromlu hastaların karyotip özelliklerini, konjenital ve edinsel yan hastalıklarını bilmek önemlidir. Çalışmamız; Down Sendromu'nun karyotip özelliklerini, eşlik eden konjenital kalp hastalıklarını, konjenital GİS anomalilerini inceleyerek ülkemiz verilerine ışık tutması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler:

Down Sendromu, Karyotip, Konjenital Kalp Hastalığı, Gastrointestinal Anomali

ABSTRACT

Introduction and Objectives:

Down Syndrome is the most common cause of moderate to severe cognitive and intellectual impairment on genetical basis. Beside neuro - developmental and cognitive impairment, side illnesses like congenital heart disease and gastrointestinal anomalies are seen more frequently when compared to normal individuals. In this study, it is aimed to quantify the prevalence of congenital heart disease and gastrointestinal anomalies, and the relation between them and with different karyotype subgroups in patients with Down Syndrome.

Materials and Methods:

Health records of patients with Down Syndrome aging 0 - 17 who referred to Children's Health and Disease Policlinics of Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital between January 2012 – December 2015 were examined retrospectively. Information acquired from the patient records were transferred to thesis data and were analyzed with the program Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0. Our study was ethically approved by The Ethical Committee of Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital at 24.07.2015. (decree: 113)

Results:

Patients who were included to the study were 0 – 17 years old. Median for age was 3 years old. Of 286 patients, 55.2% (n = 158) were male and 44.8% (n = 128) were female. When examined according to Down Syndrome karyotype, it was found that 94.1% (n = 269) were Regular Type, 4.9% (n = 14) were Translocation Type, 1% (n = 3) were Mosaic Type. When examined according to congenital heart disease; it was found that 48.3% were born with a congenital heart disease. Most common 3 congenital anomalies were VSD, ASD and Complete AVSD respectively. When examined according to gastrointestinal anomaly; it was found that 7.7% were born with a gastrointestinal anomaly. Most common 3 gastrointestinal anomaly were Duodenal Atresia, Anorectal Atresia and Hirschsprung Disease respectively. No relation with statistical significance could be found between karyotype analysis, congenital anomaly type and prevalence.

Conclusion:

Medical and social management of existing, life – time lengthening and increasing number of Down Syndrome patients became an important medical and social issue in our modern living. It is important to know the karyotypic features, congenital and acquired side illnesses of Down Syndrome for a better understanding of the disease, to take medical practice further and to manage the changes by time. Our study gains importance by examining the karyotypic features, congenital heart diseases and gastrointestinal anomalies of Down Syndrome in respect to the profile within our country.

Keywords:

Down Syndrome, Karyotype, Congenital Heart Disease, Gastrointestinal Anomaly

KISALTMALAR

AFP: Alfa – Fetoprotein

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloid Lösemi

AMKL – M7: Akut Megakaryositik Lösemi

ASD: Atriyal Septal Defekt

AVSD: Atriyoventriküler Septal Defekt

E3: Konjuge Olmayan Estriol

EA – TÖF: Esofagus Atrezi – Trakeoesofajiyal Fistül

EKO: Ekokardiyografi

GİS: Gastrointestinal Sistem

IQ: Intelligence Quotient (Zeka Katsayısı)

PAPP – A: Pregnancy – Associated Plasma Protein A (Gebelik İlişkili Plasma Protein A)

SD: Standard Deviation (Standart Sapma)

ST4: Serbest T4 (Serbest Tetraiodotironin, Tiroksin)

SPSS: Statistical Package for Social Sciences (Veri Giriş Programı)

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

VSD: Ventriküler Septal Defekt

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1: Hastaların yaşlara göre dağılımı.....	29
Tablo 4.2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı	30
Tablo 4.3: Hastaların karyotiplerine göre dağılımı	30
Tablo 4.4: Hastaların Down Sendromu tiplerine göre dağılımı	30
Tablo 4.5: Regüler Tip Down Sendromu olan hastaların dağılımı	31
Tablo 4.6: Translokasyon Tip Down Sendromu olan hastaların dağılımı.....	31
Tablo 4.7: Hastaların konjenital kalp hastalığı varlığına göre dağılımı	31
Tablo 4.8: Konjenital kalp hastalığı olan hastaların kalp anomalilerine göre dağılımı - 1.....	32
Tablo 4.9: Konjenital kalp hastalığı olan hastaların kalp anomalilerine göre dağılımı - 2.....	32
Tablo 4.10: Konjenital kalp hastalığı varlığı ve cinsiyet ile ilişkisi.....	33
Tablo 4.11: Konjenital kalp hastalığı olan kadın hastaların dağılımı	33
Tablo 4.12: Konjenital kalp hastalığı olan erkek hastaların dağılımı	34
Tablo 4.13: Hastaların GİS anomalisi varlığına göre dağılımı.....	34
Tablo 4.14: GİS anomalisi olan hastaların GİS anomalilerine göre dağılımı.....	34
Tablo 4.15: GİS anomalisi varlığı ve cinsiyet ile ilişkisi	35
Tablo 4.16: GİS anomalisi olan kadın hastaların dağılımı.....	35
Tablo 4.17: GİS anomalisi olan erkek hastaların dağılımı.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Down Sendromu, 21. otozomal kromozomda ayrılma kusuru, translokasyon ve benzer spektrumdaki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Günümüzde orta – ağır düzeyde kognitif ve entelektüel yetersizliğin genetik temelli en sık nedenidir. (1 – 3)

Normal bireylerle karşılaştırıldığında, tüm nöro – gelişimsel basamaklar gecikir ve bu gecikmeler yaşamın daha ilk aylarından itibaren belirginleşir. Down Sendromlu hastalarda Intelligence Quotient (IQ) (Zekâ Katsayısı) düzeyleri genellikle 70'nin altında seyretmektedir. Yüksek beyin fonksiyonları, ifadeli ve anlamlı dil becerisi, aksiyel tonus, gövde – baş kontrolü ve ince motor kabiliyetler normal bireylere oranla belirgin olarak zayıftır. (1 – 4)

Down Sendromlu hastalarda konjenital kalp hastalıkları (Atriyovenriküler Septal Defekt (AVSD), Atriyal Septal Defekt (ASD), Ventriküler Septal Defekt (VSD), Fallot Tetralojisi, vb.), gastrointestinal sistem anomalileri (Duodenal Atrezi, Esofagus Atrezi – Trakeoesofajiyal Fistül, Hirschsprung Hastalığı, Anal Atrezi, vb.), konjenital ve kazanılmış özellikteki hipotiroidiler, hematolojik ve immünolojik bozukluklarının görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 4 – 7)

Eşlik eden anomaliler Down Sendromlu hastaların büyüme – gelişmesini etkilemekte, hastanın klinik seyrini ve sağ kalımını önemli ölçüde değiştirmekte, aile ve sağlık çalışanları üzerindeki yükü artırmaktadır. (1 – 7) Ülkemizde ve dünyada Down Sendromu'na eşlik eden anomaliler üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olup; anomalilerin türü, dağılımı, sıklığı, ağırlığı, yöresel özellikleri ve karyotip farklılıklarına göre değişkenliği incelenmiştir.

Bu çalışma Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesindeki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'ne 2012 – 2015 yılları arasında ayaktan başvurmış olan Down Sendromlu 0 – 17 yaş aralığındaki hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

Amacımız;

- 1) Down Sendromlu hastalarda konjenital kalp hastalığı ve gastrointestinal anomali sıklığının saptamak,
- 2) İlgili anomalilerin birbiri ve karyotip farklılıkları ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Down Sendromu, orta – ağır düzeyde kognitif ve entelektüel yetersizliğin günümüzdeki genetik temelli en sık nedenidir. Yirmi birinci kromozomda ayrılma kusuru ve benzer spektrumdaki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. (1 – 3)

Down Sendromu'na ait ilk bilimsel tanımlamalar, ağır zekâ geriliği bulunan çocuklarla ilgili çalışmaların öncüsü kabul edilen Fransız hekim Édouard Séguin tarafından 1846 yılında yapılmıştır. (2, 4) Daha sonrasında İngiliz hekim John Langdon Haydon Down tarafından 1866 yılında yayınlanan raporda “Mongolian Zekâ Geriliği” olarak tanımlanmıştır. (8) Fransız Hekim Jerome Lejeune tarafından 1959 yılında 21. kromozom kusuru olduğu ortaya çıkarılmıştır ve “Trizomi 21” olarak da anılmaya başlanmıştır. (9) Günümüz tıp terminolojisinde “Down Sendromu” olarak adlandırılmaktadır.

Nörolojik, gelişimsel ve kognitif bozukluklar hastalığın majör bulgularıdır ve tüm hastalarda görülür. İleri beyin fonksiyonları, dil becerisi, aksiyel tonus, gövde – baş kontrolü ve ince motor kabiliyetler normal bireylere oranla belirgin olarak zayıftır. (1 – 4, 10) Bununla birlikte kognitif becerilerin ve nörogelişimsel basamakların tamamı hasta bazında aynı oranda ve aynı yoğunlukta etkilenmeyebilir. Gündelik yaşam aktivitelerini genellikle kendi başlarına yerine getirebilseler bile kompleks hayat kararlarında ve yüksek motor beceri gerektiren eylemlerde bir bakıcı ve/veya vasiye ihtiyaç duyarlar. (1 – 4, 10 – 13)

Down Sendromlu hastalarda karakteristik dismorfik bulgular, klinik belirtiler, konjenital ve kazanılmış anomaliler görülür. Hasta bazında değişkenlikler bulunmakla birlikte; majör özelliklerdeki benzerlikler Down Sendromu'nun tanınması ve fark edilmesine imkân tanımaktadır.

Dismorfik ve klinik bulgular içerisinde epikantus, Simian çizgisi, protrude dil, küçük ağız, burun kökü basıklığı, küçük ve displastik kulaklar, kısa boyun, ensede deri bolluğu, eklem hiperfleksibilitesi, ayak 1. ve 2. parmakları arasında “Sandalet Açıklığı”, brakisefali, küçük eller, kalın parmaklar ve yenidoğan döneminde daha belirgin olan hipotoni gösterilebilir. (1, 2, 7)

Konjenital kalp hastalıkları (AVSD, ASD, VSD, Fallot Tetralojisi, vb.) başta olmak üzere, gastrointestinal sistem (GİS) anomalileri (Duodenal Atrezi, Esofagus Atrezi – Trakeoesofajiyal Fistül [EA – TÖF], Hirschsprung Hastalığı, Anal Atrezi, vb.), konjenital ve kazanılmış özellikteki hipotiroidilerin sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1 – 7, 14 – 19)

Hematolojik bozukluklar ve malignensiler, Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus, görme ve işitme problemleri, immünolojik bozukluklar, konvülziyonlar, kalça displazileri Down Sendromlu hastalarda görülen diğer bozukluklar arasında yer almaktadır. (1, 2, 4, 20 – 23) Servikal C1 Vertebra'da hiza kusuru görülebilir ve bu durum boyun hareketlerinde

hiperekstansiyon ile spinal kord hasarı yaratabilir. (1, 24) Etkilenmiş erkek bireylerin çoğunluğu steril olmakla birlikte, bazı dişi bireyler çoğalma yetisi gösterebilir. (1)

Psikiyatrik ve davranışsal problemler normal bireylere oranla daha sık görülür. Dikkat ve ilgi eksikliği, otizm spektrum bozuklukları, depresyon gibi duygudurum bozuklukları, özellikle 4. dekat sonrası Alzheimer – benzeri demans tabloları bu hastalarda zamanla oluşabilecek ve/veya komplike hale gelebilecek bozukluklardandır. Agresif davranışlar ve kendine zarar verme dürtüleri sık olmamakla birlikte bazı hastalarda görülebilir. (1, 25 – 27)

Ortalama hayat beklentisi 55 – 60 yaş aralığındadır. Tüm yaş gruplarında mortalitenin en önemli sebebi olarak alt solunum yolu enfeksiyonları gösterilmektedir. Erken çocukluk ve adolesan dönemde konjenital kalp hastalıkları; erişkin dönemde hematolojik malignansiler ve senil tip kardiyovasküler hastalıklar ön plana çıkmaktadır. (1, 4, 28 – 31)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Farklı kaynaklarda tüm canlı doğumlarda görülme sıklığı yaklaşık 1:700 – 1:1000 aralığında bulunmuştur. (1, 29, 32 – 35) Prenatal tetkikler ile saptanmış Down Sendromu vakaları da dahil edilince sıklık yaklaşık olarak 2 katına çıkmaktadır. Bu durumun sebebi; gebeliğin erken dönemlerinde yaşanan fetal kayıplar ve aile istemiyle yapılan gebelik sonlandırılmalarıdır. (1, 29, 40)

Dünya verilerine bakıldığında, tüm canlı doğumlarda görülme sıklığı Nelson Textbook Of Pediatrics (20. Baskı) verilerine göre 1:733 (1), Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1:1000 (32), Amerika'nın lokal verilerine göre 1:700 (33 – 35), Avrupa'nın lokal verilerine göre 1:900 (29) olarak verilmektedir. Dünyada yaklaşık 6 milyon Down Sendromlu birey olduğu tahmin edilmektedir. (32)

Ülkemiz verilerine bakıldığında, tüm canlı doğumlarda görülme sıklığı 1:800 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yaklaşık 100.000 Down Sendromlu birey olduğu ve her yıl yaklaşık 1500 Down Sendromlu bebeğin canlı olarak dünyaya geldiği tahmin edilmektedir. (2)

Maternal yaştaki artışlar ile Down Sendromlu bebek dünyaya getirme olasılığı ve sıklığı artmaktadır. (1, 4, 32 – 39) Anne yaşında 30 yaşa kadar lineer, yavaş ve düzenli bir artış izlenirken; 30 yaş üzerinde logaritmik artışlar izlenir. (1, 4, 32 – 39) Canlı olarak Down Sendromlu bebek dünyaya getirme olasılığı anne yaşı 25 iken 1:1100, 30 iken 1:900, 35 iken 1:350 ve 45 iken 1/25 olarak bulunmuştur. (1, 37 – 39)

İleri paternal yaş, gestasyon döneminde annenin geçirdiği viral enfeksiyonlar ve ebeveynlerde gonadların radyasyona maruz kalması da sıklığı artıran etkenler arasında gösterilmektedir ancak bu etkenler ile sıklık arasındaki ilişki zayıf olup ek çalışmalara ihtiyaç vardır. (1)

Dünya genelinde yıllar içerisinde Down Sendromu'nun genel görülme sıklığı artmıştır. (14, 28, 29, 40, 79) Yıllar içerisinde 35 yaş üzeri doğum yapan annelerin oranı artmış; sonuç olarak da Down Sendromu gibi kromozomal ayrılma kusurlarının genel görülme sıklığı artmıştır. Prenatal tanı yöntemleri iyileşmiş, tarama programları yaygınlaşmış; sonuç olarak da Down Sendromu tanısı koyulabilirliği kolaylaşmış ve artmıştır. (14, 28, 29, 40, 79)

Down Sendromu'nun genel görülme sıklığındaki artışa rağmen, canlı doğumda görülme sıklığı yıllar boyu benzer olarak kalmıştır. (14, 28, 29, 40, 79) Prenatal tanı yöntemleri iyileşmiş, tarama programları yaygınlaşmış; sonuç olarak da prenatal dönemde aile isteğiyle ve tıbbi nedenlerle terminasyon oranları artmıştır. (7, 14, 28, 29, 40, 79)

Ortalama hayat beklentisi 1949'dan bugüne 12 yaştan 55 – 60 yaşa kadar yükselmiştir. (1, 28 – 35, 41 – 44) Bu durumun sebebi olarak tıp alanında son 50 yılda meydana gelen ilerlemeler ve konjenital kalp hastalığı olan hastaların ilk 1 yaştaki yönetimindeki iyileşmeler gösterilmektedir. Yıllar içerisinde prenatal ve postnatal tanı teknikleri yaygınlaşmış, hastane ve yoğun bakım hizmetleri iyileşmiş, pediatrik ve cerrahi bilgi kapsamı genişlemiş, sağlık çalışanları ve ailelerdeki farkındalık artmıştır. Bu sayede ilk 1 yaştaki sağ kalım başta olmak üzere tüm yaş gruplarında sağ kalım ve hayat kalitesi artmıştır. (1, 28 – 35, 42 – 44)

Tüm yaş gruplarında mortalitenin en sık ve en önemli sebebi alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. İzole olarak incelendiğinde erken çocukluk ve adolesan dönemde konjenital kalp hastalıkları; erişkin dönemde hematolojik malignansiler ve senil tip kardiyovasküler hastalıklar diğer önemli etkenler olarak ön plana çıkmaktadır. (1, 14 – 16, 28 – 35, 42 – 44)

2.3. SİTOGENETİK ÖZELLİKLER

Normal bireylerdeki hücrelerde 44 adet otozomal, 2 adet sex kromozomu olmak üzere 46 adet kromozom bulunur. Hücrelerdeki genetik materyal diploid (2n) (çift) sayıdadır ve hem anneden hem babadan alınan birer adet kopyayı içerir. Sitogenetik dilinde erkek bireyler “46, XY” ve dişi bireyler “46, XX” olarak ifade edilir. (1, 2, 4, 45, 46)

Sonraki nesillere genetik materyali aktarabilmek için evrimsel süreçte farklılaşmış olan ve haploid (n) (tek) sayıda genetik materyal içeren germinal hücreler oluşmuştur. Gonadlarda meydana gelen ve matür germinal hücrelerin oluşmasını sağlayan bu özel süreç gametogenez olarak adlandırılır. Antenatal dönemde başlar, mitoz ve mayoz bölünmeleri içerir ve dişi ve erkek bireyde farklı şekillerde seyreder. (45, 46)

Öncül hücreler olarak kabul edilen primordiyal germ hücreleri (2n) farklılaşarak dişi bireylerde oogonium (2n) ve erkek bireylerde spermatogonium (2n) haline gelir. (45, 46)

Oogoniumlar (2n) mitotik bölünmeler gerçekleştirerek birincil oositler (2n) haline gelir. Birincil oositler (2n), 2 aşamalı olan mayoz bölünmenin 1. evresine girerler ve doğum anından itibaren profaz 1 evresinde duraksarlar. Adolesan dönemden itibaren başlayarak aylık sirkadyen paternler halinde birer adet birincil oosit (2n) mayoz bölünmenin 1. evresini tamamlar. Mayoz bölünmenin 1. evresi sonucunda kromozom materyali haploid (n) sayıya iner ve ikincil oosit (n) oluşur. İkincil oosit (n) mayoz bölünmenin 2. evresine girer ancak metafaz 2 evresinde duraksar. Ovulasyon işlemi gerçekleşir ve ikincil oosit (n) gonaddan atılır. Bu dönemde sperm hücresi ile döllenirse mayoz bölünmenin 2. evresini tamamlar ve ootid (n) haline gelir. Ootid (n) farklılaşmasını tamamlar, matür hücre olan ovum (n) halini alır. Ovum (n) içindeki genetik materyal ile sperm aracılığıyla transfer edilen genetik materyalin füzyonu sonucunda zigot (2n) oluşur ve döllenme işlemi tamamlanmış olur. (45, 46)

Spermatogoniumlar ($2n$) mitotik bölünmeler göstererek birincil spermatosit ($2n$) haline gelir ancak adolesan döneme kadar mayoz bölünmeye uğramazlar. Spermatogoniumlar ($2n$) adolesan dönemden itibaren mayoz bölünmenin 1. evresine girerler. Mayoz bölünmenin 1. evresi sonucunda kromozom materyali haploid (n) sayıya iner ve ikincil spermatositler (n) oluşur. İkincil spermatositler (n) mayoz bölünmenin 2. evresine girerler ve sonucunda spermatidler (n) oluşur. Spermatidler (n) farklılaşmalarını tamamlarlar ve matür hücre olan sperm halini alırlar. Dişi birey tarafından oluşturulan ikincil oositler (n) ile döllenerek devamında zigotu ($2n$) oluştururlar. (45, 46)

Zigot ($2n$) mitotik bölünmeler gerçekleştirerek embriyoyu oluşturur ve gestasyon sağlanır.

Gametogenez süreci sırasında, zigot oluşumu sırasında ve zigot oluşuktan sonra 21. otozomal kromozomda ayrılma kusuru, translokasyon ve benzer spektrumdaki bozukluklar nedeniyle Down Sendromu ortaya çıkmaktadır. (1, 2, 4, 47 – 52)

Down Sendromlu hastalar sitogenetik özellikler açısından 4 ana başlık altında incelenebilir. Aşağıda başlıklar halinde ve yaklaşık görülme sıklıkları ile verilmiştir: (1, 2, 4, 47 – 55, 61, 78, 82, 83)

- Regüler Tip (Serbest Trizomi) (%94 – 95)
- Translokasyon Tip (%3 – 4)
- Mozaik Tip (%1 – 2)
- Nadir Tipler (%1'den az)
 - Parsiyel Trizomi
 - İzokromozomlar
 - Ring Kromozomlar
 - Kromozom anomalisi bulunamayan

Down Sendromu'nun sitogenetik alt gruplarının sıklığı, yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada benzer şekilde bulunmuştur. Dünya verileri ve ülkemiz verileri kendi içinde ve birbirleri ile sıklık açısından uyumludur. (1, 2, 4, 47 – 55, 61, 78, 82, 83)

Fenotip değerlendirmesi ile Down Sendromlu hastaların sitogenetik özelliklerini saptamak, tahmin etmek ve birbirinden ayırmak mümkün değildir. Bununla birlikte Down Sendromlu hastaların karakteristik bulguları, bu hastaların klinik olarak tanınmasına ve fark edilmesine imkân tanısa da, istisnasız tüm hastalara karyotip analizi ile kesin tanı konulmalıdır ve sitogenetik tiplendirme yapılmalıdır. Karyotip analizi sonrasında hastalara genetik danışmanlık sağlanmalıdır ve sonraki gebelikler açısından aile bilgilendirilmelidir. (1, 2, 4, 32 – 37, 47 – 55, 61, 78, 82, 83)

2.3.1. REGÜLER TİP (SERBEST TRİZOMİ)

Normal bireylerde gametogenez süresince geçirilen mayoz bölünme basamaklarında ve zigot çoğalması süresince geçirilen mitoz bölünme basamaklarında kromozomal ayrışma (disjunction) meydana gelir ve kromozomlar farklı kutuplara göçer. Bu sayede hücresel bölünme tamamlandıktan sonra hücrelerin olması gereken kromozom sayıları korunmuş olur. (1, 45 – 55)

Regüler Tip Down Sendromu'nda kromozomal ayrışma basamaklarından birinde hata meydana gelir ve 21. kromozomda ayrılma kusuru (non – disjunction) oluşur. Bireyde nihai durumda “serbest” halde 3 adet 21. kromozom ve toplamda 47 adet kromozom bulunur. (1, 47 – 55)

Sitogenetik dilinde bu hastaların kromozom analizleri erkek bireylerde “47, XY, +21” ve dişi bireylerde “47, XX, +21” olarak ifade edilir. (1, 47 – 55)

Regüler Tip Down Sendromu, tüm Down Sendromu karyotipleri içerisinde yaklaşık %94 – 95 sıklıkla görülür ve en sık olanıdır. (1, 2, 4, 47 – 55)

Regüler Tip Down Sendromlu hastalarda 21. kromozomda ayrılma kusuru yaklaşık %95 – 98 sıklıkla mayoz bölünme sırasında ve yaklaşık %2 – 5 sıklıkla mitoz bölünme sırasında gerçekleşir. Mayoz bölünme kaynaklı ayrılma kusurlarının yaklaşık %90 – 95'i maternal kaynaklıdır ve sıklıkla mayoz 1'de gerçekleşir. Mayoz bölünme kaynaklı ayrılma kusurlarının yaklaşık %5 – 10'u paternal kaynaklıdır mayoz bölünmenin hem 1. hem 2. evresinde gerçekleşebilir. (1, 56 – 66)

Maternal mayoz kaynaklı ayrılma kusurlarının sıklığı ve olasılığı, maternal yaştaki artışlar ile belirgin olarak artar. (1, 60 – 66) Bu durumun sebebi olarak en kabul gören hipotez, oogenezin duraklamaları ve zamanlaması üzerine kurulu hipotezdir. Oositlerde doğum sonrası puberteye kadar olan mayoz 1'deki duraklama, aylık sirkadyen olarak birer oositin mayoz 1'i tamamlayıp yeniden mayoz 2'de duraklaması, bu sırada diğer oositlerin mayoz 1'de duraklamaya devam etmesi, duraklama ve bölünmeye devam etme sırasında mayotik elemanların degradasyonunun olabileceği ve ayrışma hataları oluşturabileceği, zamana yaygın olarak çevresel etkenlerin oluşturduğu hasarın oositlerde birikebileceği ve kromozomal hasarı artırabileceği üzerinde görüşler öne sürülmüştür. (1, 60 – 66)

Paternal mayoz kaynaklı ayrılma kusurlarının sıklığı ve olasılığı ile paternal yaş arasındaki ilişki zayıftır ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır. (1, 66 – 69)

Mitotik kaynaklı ayrılma kusurlarının sıklığı ve olasılığı ile parental yaş arasındaki ilişki zayıftır ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır. (58, 61, 62, 65)

2.3.2. TRANSLOKASYON TİPİ

13., 14., 15., 21., ve 22. kromozomların “p” kolları evrimsel süreçte zayıf işleve sahip olarak kodlanmıştır. Bu nedenle yoğun öneme sahip genetik bilgi içermezler ve bu kromozomların “p” kolları çok kısadır. “p” kolundaki bu kısalık, kromozomun aynı ucunun sentromer bölgesine çok yakın olması sonucunu doğurur ve genetik materyali kopyalama sırasında oluşabilecek kusurlara elverişli hale getirir. (1, 70 – 74)

Kromozomal kopyalama sırasında oluşan kusurlar nedeniyle bahsi edilen kromozomlar birbiri üzerine transloke (taşınma) olabilir. Taşınma sonrasında birbirlerinin sentromer bölgelerinden veya “q” kollarının üzerlerinden füzyona uğrayabilir ve bu 2 kromozomun “p” kolları kaybedilebilir. Füzyon sonrasında 2 ayrı kromozom materyali artık tek kromozom olarak

davranır ve serbest halde 2 ayrı kromozom görülmez. Bu şekilde oluşan translokasyonlar “Robertsonian Translokasyon” olarak adlandırılır. (1, 70 – 74)

Robertsonian Translokasyon sonucunda “p” kolları kaybedilmiş olsa da “p” kolları üzerinde yoğun işleve sahip genetik bilgi olmadığı için fenotipik yansımalar olmaz. (1, 70 – 74)

Translokasyon gerçekleştikten ve döllenme sağlandıktan sonra “q” kolları kaynaklı olarak eksik veya ekstra genetik materyal elde edilmemişse, bu durum “Dengeli Translokasyon” adını alır ve bireyde nihai durumda 46 yerine 45 adet kromozom bulunur. Bu durum toplumda 1:1000 sıklıkla 45, XX ve 45, XY karyotipleri ile görülmektedir. (1, 70 – 74)

Translokasyon gerçekleştikten ve döllenme sağlandıktan sonra “q” kolları kaynaklı olarak eksik veya ekstra genetik materyal elde edilirse, bu durum “Dengesiz Translokasyon” adını alır ve sonucunda monozomiler ve trizomiler oluşur. (1, 70 – 74)

Robertsonian Translokasyon ile 21. kromozom odaklı olarak oluşan trizomiler Translokasyon Tip Down Sendromu olarak adlandırılır. En sık 14. kromozom ile olmak üzere; 13., 15., 21. veya 22. kromozomlar üzerine fazladan bir adet 21. kromozom materyalinin eklenmesi ile oluşur. Bireyde nihai durumda normal sayıda yani 46 adet kromozom bulunur. (1, 70 – 74)

Sitogenetik dilinde kromozom analizlerinin ifadeleri aşağıdaki örnekler ile açıklanmıştır:

- Erkek hastada, 14. ve 21. kromozomlar arasında translokasyon olduysa ve kromozomların “q” kollarının sentromer bölgesine denk gelen ekson 10 bölgesinden füzyon yaşandıysa, “46, XY, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21” olarak ifade edilir.
- Kadın hastada, 21. kromozomlar arasında translokasyon olduysa ve kromozomların “q” kollarının sentromer bölgesine denk gelen ekson 10 bölgesinden füzyon yaşandıysa, “46, XX, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21” olarak ifade edilir.

Translokasyon Tip Down Sendromu, tüm Down Sendromu karyotipleri içerisinde yaklaşık %3 – 4 sıklıkla görülür. (1, 2, 4, 47 – 55)

Diğer tiplerden farklı olarak anne yaşıyla korelasyon göstermez. (1, 2, 4, 47 – 55)

Translokasyonlar de novo veya kalıtsal olarak gelişebilir. Anne ve babada translokasyon varsa, tekrarlama olasılığı normal bireylere oranla artmıştır. Ebeveynlerden birinde translokasyon (21 ; 21) varsa, sonraki çocuklarda Down Sendromu tekrarlama olasılığı 100%’dür. Tüm bu nedenler ışığında, anne ve babanın da karyotip tayini mutlaka yapılmalı ve detaylı genetik danışma verilmelidir. (1, 2, 4, 47 – 55, 70 – 72)

2.3.3. MOZAİK TİP

Mozaisizm, bir hastalığın hücresel düzeyde veya doku düzeyinde heterojen şekilde eksprese edilmesi anlamına gelmektedir.

Zigot oluşumu sonrasında mitotik bölünmelerle hücreler çoğalırken meydana gelen kromozomal kopyalama kusurları ile meydana gelir. Bu durumun sonucu olarak etkilenmiş bireylerde farklı sitogenetik özelliklerde 2 veya daha çok hücresel seri bulunur. Genetik

mutasyonun veya kromozomal anomalinin bireydeki farklı hücrelerde varlığı/yokluğu veya farklı ekspresyonu nedeniyle fenotip farklılıkları ortaya çıkmaktadır. (1, 70 – 74)

Mozaik Tip Down Sendromlu hastalarda hücrelerin bir kısmı normal olup 46 kromozoma sahip iken, diğer kısmı 3 adet 21. kromozom materyaline sahiptir. (1, 70 – 74)

Sitogenetik dilinde kromozom analizlerinin ifadeleri aşağıdaki örnekler ile açıklanmıştır:

- Erkek hastada, kromozomal analiz sırasında 60 hücre sayılmış ve bu hücrelerin 58 tanesi sitogenetik olarak normal özellikte, 2 tanesi sitogenetik olarak Down Sendromu karyotipindeyse “46, XY [58] // 47, XY, +21 [2]” olarak ifade edilir.
- Kadın hastada, kromozomal analiz sırasında 50 hücre sayılmış ve bu hücrelerin 46 tanesi sitogenetik olarak normal özellikte, 4 tanesi sitogenetik olarak Down Sendromu karyotipindeyse “46, XX [46] // 47, XY, +21 [4]” olarak ifade edilir.

Mozaik Tip Down Sendromu, tüm Down Sendromu karyotipleri içerisinde yaklaşık %1 – 2 sıklıkla görülür. (1, 2, 4, 47 – 55)

Mozaik Tip Down Sendromlu hastalarda fenotipik özelliklerin diğer tiplere göre daha hafif olabileceği yönünde çalışmalar olsa da bu görüşün desteklenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. (1, 2, 4, 47 – 55, 70 – 74)

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

2.4.1. NÖROLOJİK, GELİŞİMSEL KOGNİTİF BOZUKLUKLAR

Nörolojik, gelişimsel ve kognitif bozukluklar hasta bazında farklılıklar göstermekle birlikte tüm Down Sendromlu hastalarda görülür. (1 – 4, 11 – 13, 25, 37, 43, 61, 70)

Büyüme hızında gerilik tüm yaş dönemlerinde görülmekle birlikte, özellikle 6 ay – 3 yaş aralığı ve puberte döneminde daha belirgindir. Nihai boy normal bireylere göre kısalmıştır. (erkek bireylerde ortalama 160 cm, kadın bireylerde ortalama 145 cm) Tüm bu nedenlerle, büyümenin değerlendirilmesinde Down Sendromlu hastalara özgü büyüme eğrileri kullanılmaktadır. (1 – 4, 11 – 13, 25, 37, 43, 61, 70, 93)

Normal bireylerle karşılaştırıldığında, tüm nöro – gelişimsel basamaklar (gülümseme, dönme, oturma, sıralama, yürüme, konuşma, idrar – gaita kontrolü vs.) gecikir ve bu gecikmeler yaşamın daha ilk aylarından itibaren belirginleşir. IQ düzeyleri genellikle 70’in altında seyretmektedir. Yüksek beyin fonksiyonları (anlama, kavrama, karar verme, matematik, hafıza, vs.), ifadeli ve anlamlı dil becerisi, aksiyel tonus, gövde – baş kontrolü ve ince motor kabiliyetler normal bireylere oranla belirgin olarak zayıftır. (1 – 4, 11 – 13, 25, 37, 43, 61, 70)

Down Sendromlu hastalar kompleks hayat kararlarında ve yüksek motor beceri gerektiren eylemlerde bir bakıcı ve/veya vasiye ihtiyaç duyarlar. Bununla birlikte, öğrenme performansları genellikle iyidir ve sosyal gelişimleri görece korunmuştur. Erken yaşlardan itibaren başlayan özel eğitim programları ve fizik tedavi uygulamaları sayesinde Down

Sendromlu hastalar gündelik yaşam aktivitelerini belli ölçülerde kendi başlarına yerine getirebilir hale gelebilirler. (1 – 4, 11 – 13, 25, 37, 43, 61, 70)

Psikiyatrik ve davranışsal problemler normal bireylere oranla daha sık görülür ve Down Sendromlu hastalardaki genel sıklık yaklaşık 18 – 38%’dir. Bununla birlikte, kognitif – entelektüel yetersizlik ile seyreden diğer etiyolojilerdekine oranla daha nadir görülür. Dikkat ve ilgi eksikliği, otizm spektrum bozuklukları, depresyon gibi duygudurum bozuklukları, özellikle 4. dekat sonrası Alzheimer – benzeri demans tabloları bu hastalarda zamanla oluşabilecek ve/veya komplike hale gelebilecek bozukluklardandır. Agresif davranışlar ve kendine zarar verme dürtüleri nadiren görülebilir. Hasta bazında farklılıklar göstermekle birlikte, psikiyatrik ve davranışsal problemler özel eğitim programları ve psiko – farmatik tedavilere iyi yanıt vermektedir. (1 – 4, 11 – 13, 25, 37, 43, 61, 70)

Nöronal ağın gelişimsel varyasyonları nedeniyle konvülziyonların görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. Yapılan çalışmalarda sıklığı %5 – 8 olarak bulunmuştur. Hasta kontrolleri sırasında aileler bilgilendirilmelidir ve hastalar gereklilik halinde ileri tetkik ve değerlendirme için Çocuk Nöroloji Uzmanı’na yönlendirilmelidir. (1, 4, 12, 13, 70, 75)

2.4.2. DİSMORFİK BULGULAR

Down Sendromu özellikle yenidoğan dönemindeki tipik yüz görünümü, her yaşta gözlenebilen karakteristik dismorfik bulguları nedeniyle kolayca tanınabilir. Genetik özelliklerin her hastada aynı oranda fenotipe yansımaması nedeniyle vaka bazında bulgular değişebilir. Her hastada her bulgu görülmeyebilir veya başta görülmeyip hastanın gelişim sürecinde sonradan ortaya çıkabilir. (1, 2, 4, 7, 70)

Dismorfik bulgular 3 ana başlık altında incelenebilir:

- Kraniyofasyal Bulgular
- Göz Bulguları
- Muskuloskeletal Bulgular

2.4.2.1. KRANİYOFASYAL BULGULAR

- Küçük burun ve burun kökü basıklığı
 - Midfasyal hipoplazi
 - Küçük ağız ve kısa sert damak
 - Protrude dil
 - Küçük displastik kulaklar
 - Brakisefali
 - Hafif mikrosefali
- (1, 2, 4, 7, 37, 70)

2.4.2.2. GÖZ BULGULARI

- Oblik palpebral fissürler
 - Mongoloid göz aksı
 - Epikantus
 - İriste Brushfield Lekeleri
 - Strabismus
 - Esotropia (iç şaşılık)
 - Katarakt
 - Pitozis
 - Ektropion
 - Nistagmus
 - Nazolakrimal kanal darlıkları
- (1, 2, 4, 7, 22, 37, 70, 76)

2.4.2.3. MUSKULOSKELETAL BULGULAR

- Simian çizgisi
 - Sandalet açıklığı
 - Kısa parmaklar
 - Klinodaktili ve kısa 5. Parmak birlikteliği
 - Kısa boyun, ensede deri bolluğu
 - Pelvik displazi ve kalça instabilitesi
 - İki meme başı arasında mesafenin uzun olması
 - Servikal 1. Vertebra’da (C1) hiza kusuru
 - Atlantoaksiyel instabilite
 - Eklem hiperfleksibilitesi
- (1, 2, 4, 7, 23, 24, 37, 70, 77)

2.4.3. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Down Sendromlu hastalarda konjenital kalp hastalıklarının görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 2, 4, 7, 14, 15, 32, 34, 37, 53, 61, 79, 80 – 82, 84)

Dünya verilerine bakıldığında Down Sendromlu hastalarda en az bir adet konjenital kalp hastalığı görülme oranı Nelson Textbook Of Pediatrics (20. Baskı) verilerine göre %50 (1), Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre %40 – 45 (32), Amerika’nın lokal verilerine göre %50 (4, 34, 61), Avrupa’nın lokal verilerine göre %40 – 55 (7, 14, 53, 79), Latin ve Güney Amerika’nın lokal verilerine göre %50 – 60 (80, 81) ve Asya’nın lokal verilerine göre yaklaşık %57 (84) olarak bulunmuştur. Dünya verilerine bakıldığında, lokal olarak kendi içinde sıralama değişkenlik göstermekle birlikte, en sık görülen 3 konjenital kalp hastalığı ASD, VSD ve AVSD olarak bulunmuştur. (1, 4, 7, 14, 34, 53, 61, 79, 80, 81, 84)

Ülkemiz verilerine bakıldığında, Down Sendromlu hastalarda en az bir adet konjenital kalp hastalığı görülme oranı %40 – 50 (2, 15, 37, 82) olarak bulunmuştur. Kendi içinde sıralama

değişkenlik göstermekle birlikte, en sık görülen 3 konjenital kalp hastalığı ASD, VSD ve AVSD olarak bulunmuştur. (15, 37, 82)

Konjenital kalp hastalıkları genel olarak ve AVSD özelinde ele alındığında kadın bireylerde erkek bireylere göre daha sık görülmektedir. (7, 78, 79, 82) İzole olarak diğer konjenital kalp hastalıkları ele alındığında aynı ilişki gösterilememiştir. Maternal sigara tüketimi ve maternal obezite varlığı, konjenital kalp hastalığı sıklığını artıran etkenler arasında gösterilmektedir ancak bu durum ek çalışmalarca desteklenmelidir. (79) Maternal yaş, karyotip farklılıkları ile konjenital kalp hastalığı varlığı arasındaki ilişki zayıf olup ek çalışmalara ihtiyaç vardır. (78, 79)

Konjenital kalp hastalığının varlığı ve niteliği, Down Sendromlu hastaların genel sağ kalımını ve yaşam kalitesini etkileyen en önemli unsurdur. Down Sendromu tanısı konan her yenidoğan bebeğe ekokardiyografik değerlendirmeye konjenital kalp hastalığı taraması yapılmalıdır. (4, 7, 14, 79, 82, 83, 87)

Geçtiğimiz 50 yılda hastane ve yoğun bakım hizmetlerinde ilerlemeler meydana gelmiş, konjenital kalp hastalığı olan Down Sendromlu hastaların pre-op ve post-op dönemdeki bakım kalitesi artmıştır. Cerrahi bilgi ve beceri kapsamı progresif olarak artmış, cerrahi işlemin yapılabilirliği kolaylaşmış ve cerrahi işlemin başarısı artmıştır. Tüm bu nedenlerle, ilk 1 yaştaki sağ kalım başta olmak üzere tüm yaş gruplarında sağ kalım ve hayat kalitesi artmıştır. (1, 7, 14, 28 – 35, 42 – 44, 79, 82, 85, 86)

2.4.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GİS) ANOMALİLERİ

Down Sendromlu hastalarda GİS anomalisi görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 4, 7, 19, 32, 34, 37, 53, 61)

Dünya verilerine bakıldığında tüm Down Sendromlu hastalarda GİS anomasi görülme oranı Amerika'nın lokal verilerine göre %6 – 12 (4, 19, 34, 61), Avrupa'nın lokal verilerine göre %6 – 7 (7, 53) olarak bulunmuştur. Dünya verilerine bakıldığında, en sık görülen GİS anomalisi Duodenal Atrezi olarak bulunmuştur ve ilk 3'te değişen sıralamada Anorektal Atreziler ve Hirschsprung Hastalığı yer almaktadır. (7, 19)

Avrupa verilerine bakıldığında Down Sendromlu hastalarda GİS anomalilerinin genel olarak erkek bireylerde daha sık görüldüğü bulunmuştur (7) ancak Amerika verileri bu bilgiyi destekler nitelikte değildir. (19) Konu üzerine ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizdeki literatüre bakıldığında, konu üzerine kapsamlı çalışma bulunamamıştır.

2.4.5. KONJENİTAL VE KAZANILMIŞ HİPOTİROİDİLER

Down Sendromlu hastalarda konjenital ve kazanılmış hipotiroidilerin görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 4, 17, 18, 37, 83, 88 – 92)

Konjenital hipotiroidiler normal bireylere oranla 30 – 40 kat daha sık görülmektedir. Artan yaş ile birlikte kazanılmış özellikteki klinik hipotiroidi, kompanse hipotiroidi ve otoimmün hipotiroidilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Bu durumun sebebi olarak yaşa bağımlı olarak artan tiroid otoantikorları ve immün sistemdeki defektler sorumlu tutulmuştur. (1, 4, 17, 18, 37, 83, 88 – 92)

Dünya verilerine bakıldığında tüm Down Sendromlu hastalarda konjenital hipotiroidi görülme oranı Amerika'nın lokal verilerine göre %1 (4), Avrupa'nın lokal verilerine göre %7 (88), Asya'nın lokal verilerine göre %3,6 (89) olarak bulunmuştur.

Ülkemiz verilerine bakıldığında tüm Down Sendromlu hastalarda konjenital hipotiroidi görülme oranı % 1,8 (92) olarak bulunmuştur.

Ülkemiz dahil pek çok ülkede tüm yenidoğan bebeklere topuk kanı ve/veya serum kanı örnekleri ile konjenital hipotiroidi taraması yapılmaktadır. Amerikan Pediyatri Akademisi tarama programından bağımsız olarak tüm Down Sendromlu hastalarda yenidoğan döneminde, 1. ve 6. ayda, 1 yaşında ve 1 yaşından itibaren senede 1'er kez olmak üzere tiroid fonksiyon testlerinin rutin kontrolünü önermektedir. (4)

2.4.6. HEMATOLOJİK VE ONKOLOJİK BOZUKLUKLAR

Down Sendromlu hastalarda hematolojik bozuklukların görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 4, 20, 37, 94 – 99)

Hematolojik malignansiler normal bireylere oranla daha sık görülmektedir. (1, 4, 20, 37, 94 – 99) Dünya verilerine göre genel sıklığı %1 olarak bulunmuştur. (4, 97 – 99) Hematolojik malignansiler Down sendromlu çocuklarda görülen tüm kanserlerin %97'sini, Down sendromlu tüm hastalarda görülen tüm kanserlerin %60'ını oluşturmaktadır. (1) İlk 5 yaşta yaşamın diğer dönemlerine göre daha sık görülmektedir ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı azalmaktadır. (1, 4, 20, 37, 94 – 99) Down Sendromlu hastalarda normal bireylere göre 5 yaş altında Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) olma riski 40 kat ve Akut Miyeloid Lösemi (AML) olma riski 150 kat artmıştır. (20) Tüm yaş gruplarında en sık görülen lösemi tipi ALL'dir. (20, 37, 94 – 99) Özellikle 5 yaş altında, yaşamın diğer dönemlerine göre, AML görülme sıklığı ve AML alt tipi olan Akut Megakaryositik Lösemi (AMKL – M7) görülme sıklığı artmıştır. (20, 37, 94 – 99)

Hastaların 10%'unda antenatal dönemde veya yenidoğan döneminde “Geçici Miyeloproliferatif Hastalık” olarak adlandırılan durum görülebilmektedir. (1, 4, 20, 37, 94 – 99) Hasta bazında özelliği ve yoğunluğu değişebilmekle birlikte; etkilenen hastalarda lökoz, sitopeniler, periferik kanda blastik hücreler, hepatosplenomegali, asit, kalp yetmezliği görülebilir. Çoğunlukla yaşamın ilk 3 ayında kendiliğinden remisyona girer ve nadiren sebaat eder. Bazı hastalarda bulgular görece daha ağır seyredebilir, yaşamı tehdit eder boyuta

gelebilir ve fatal seyredebilir. Şiddetli formlarında konjenital lösemilerden ayrımı zordur. (1, 4, 20, 37, 94 – 99) Pre – lösemik bir bozukluk olduğu düşünülmektedir ve etkilenen hastaların %10 – 30’unda ilerleyen dönemlerde lösemi transformasyonu görülebilmektedir. Lösemi transformasyonu olan hastaların neredeyse tamamında AMKL – M7 transformasyonu görülmektedir. (20, 94 – 99)

Eritrositer seri anormalliklerinin görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 4, 20, 37, 94, 99) Yenidoğan döneminden itibaren yaşamın tüm dönemlerinde eritrositer seride makrositoz eğilimi vardır. Bu durum, olası anemiler ve hematolojik malignansilerin saptanması ve değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Yenidoğan döneminde konjenital kalp hastalığı olmamasına rağmen yüksek hematokrit düzeyleri görülebilir. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi yaşamın ilerleyen dönemlerinde normal bireylere oranla artmıştır. (1, 4, 20, 37, 94, 99) Amerikan Pediatri Akademisi tüm Down Sendromlu hastalarda yenidoğan döneminde, 1 yaşında ve 1 yaşından itibaren senede 1’er kez olmak üzere rutin hemogram kontrolü önermektedir. (4)

Trombositoz veya trombositopeni görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır ancak genellikle sebaat etmez ve selim seyirlidir. (1, 20, 99)

Lösemilerin sık görülmesine rağmen solid tümörlerin görülme sıklığı normal bireylere oranla azalmıştır. (1, 37, 94)

2.4.7. İMMÜNOLOJİK BOZUKLUKLAR

Down Sendromlu hastalarda immünolojik bozuklukların görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 4, 37, 94, 99, 100)

Lenfositler serinin sayı ve fonksiyonlarındaki bozuklukların görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır:

- T ve B lenfositlerin total ve izole alt grup sayılarında azalma,
- PPD gibi T lenfosit fonksiyonlarını ölçen testlerin duyarlılığında azalma,
- Spesifik olarak immünglobulin G4 ve immünglobulin M seviyelerinde azalma,
- Timus büyüklüğünde küçülme ve korteks kalınlığında azalma görülebilmektedir. (1, 4, 37, 94, 99, 100)

Granülositer serinin sayı ve fonksiyonlarındaki bozuklukların görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır:

- Apoptozis miktarlarında artma,
- Yaşam sürelerinde kısalma,
- Sayılarında azalma,
- Kemotaksi kabiliyetlerinde azalma,
- Mikrobisidal aktivitelerinde azalma görülebilmektedir. (1, 4, 37, 94, 99, 100)

Lökosit sayı ve fonksiyon bozuklukları nedeniyle özellikle üst ve alt solunum yolları enfeksiyonları başta olmak üzere tüm enfeksiyonların görülme sıklığı normal bireylere oranla

artmıştır. Enfeksiyonlar normal bireylere oranla daha ağır geçer ve uzun sürede iyileşme eğilimlidir. Hospitalizasyon, morbidite ve mortalite oranları yüksektir. (1, 4, 37, 94, 99, 100)

2.4.8. SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Down Sendromlu hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 2, 4, 37, 99 – 101)

Yassı yüz yapısı, dismorfik kafatası ve immünolojik bozukluklar nedeniyle üst solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. Enfeksiyonlar normal bireylere oranla daha ağır geçer ve uzun sürede iyileşme eğilimlidir. (1, 2, 4, 37, 99 – 101)

Sık geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonları, solunum yollarının yapısal anomalileri, kronik aspirasyon ve immünolojik bozukluklar nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. Enfeksiyonlar normal bireylere oranla daha ağır geçer ve uzun sürede iyileşme eğilimlidir. Hospitalizasyon, morbidite ve mortalite oranları yüksektir. (1, 2, 4, 37, 99 – 101)

Tüm yaş gruplarında mortalitenin en sık ve en önemli sebebi olarak alt solunum yolu enfeksiyonları gösterilmektedir. (1, 14 – 16, 28 – 35, 42 – 44)

2.4.9. DİĞER KLİNİK ÖZELLİKLER

Konjenital veya kazanılmış işitme kayıplarının görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. İşitme kayıpları sensörinöral tipte veya iletim tipi olabilir. Kazanılmış işitme kayıpları genellikle sık olarak geçirilen Seröz Otitis Media ve Akut Otitis Media kaynaklıdır. (1, 2, 4, 21, 37, 99, 102) Amerikan Pediatri Akademisi tüm Down Sendromlu hastalarda yenidoğan döneminde, sonrasında 5 yaşına kadar her 6 ayda 1'er kez, 5 yaşından itibaren senede 1'er kez olmak üzere rutin işitme tarama önermektedir. (4)

Konjenital veya kazanılmış görme kaybı, katarakt ve glokom, refraktif göz kusurları (miyopi, hipermetropi, astigmatizm) ve göz küresi hareket bozukluklarının (strabismus, nistagmus, vb.) görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 2, 4, 22, 37, 76, 99, 103) Amerikan Pediatri Akademisi tüm Down Sendromlu hastalarda yenidoğan döneminde, 1. ve 6. ayda, 1 yaşında 1'er kez; sonrasında 5 yaşına kadar senede 1'er kez, 5 yaşından itibaren 2 senede 1'er kez olmak üzere rutin göz muayenesi önermektedir. (4)

Kranyumdaki yumuşak doku ve kemik yapıların varyasyonları nedeniyle obstrüktif uyku apnesi görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. Süt çocukluğu döneminden başlayarak görülebilir. Disfaji, gastrointestinal şikayetler ve konjenital kalp hastalıkları ile birlikteliği sıktır. Uyku sırasında intermittan ve paroksizmal olarak gelişen apneler neneniyle hipoksi dönemleri meydana gelir ve bu durum var olan nörogelişimsel ve kognitif bozukluklarda kötüleşmeye neden olabilir. (1, 2, 4, 37, 99, 104 – 106)

Eklem hipermobilitesi, ligament gevşekliği ve hipotoni nedeniyle atlantoaksiyel instabilite ve servikal spinal kord hasarı görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. Bu durumun

sonucu olarak boyun ağrısı, postür anormallikleri, pereziler, mesane ve bağırsak inkontinansı görülebilir. (1, 2, 4, 23, 24, 37, 99)

Gelişimsel kalça displazisi, Çölyak Hastalığı, Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus görülme sıklığı normal bireylere oranla artmıştır. (1, 4, 37, 99) Etkilenmiş erkek bireylerin çoğunluğu steril olmakla birlikte, bazı dişi bireyler çoğalma yetisi gösterebilir. (1)

2.5. TANISAL YÖNTEMLER

Down Sendromu tanısının konulmasında kullanılan yöntemler; antenatal dönemde ve postnatal dönemde uygulanabilmesi esasına dayalı olarak 2 ana başlık altında incelenebilir: (1, 36, 37, 40, 70, 99, 107)

- Antenatal Yöntemler
 - Birinci Trimester Tarama Testi
 - İkinci Trimester Tarama Testi
 - Serbest Dolaşan Fetal DNA Testi
 - Amniyosentez yoluyla karyotip analizi
- Postnatal Yöntemler
 - Dismorfik bulgular
 - Karyotip Analizi

Günümüzde tüm gebe kalan kadınlara fetusteki Down Sendromu riskini belirlemek amacıyla antenatal dönemde tarama yapılması önerilmektedir. Birinci Trimester Tarama Testi ve İkinci Trimester Tarama Testi birlikte kullanıldığında güvenilirliğin %95'e çıktığı belirtilmektedir. Antenatal dönemde saptanan yüksek risk veya postnatal dönemde oluşan klinik şüphe varlığında, postnatal dönemde karyotip analizi ile tanı kesinleştirilmelidir. (1, 36, 37, 40, 70, 99, 107)

2.5.1. ANTENATAL YÖNTEMLER

2.5.1.1. BİRİNCİ TREMESTER TARAMA TESTİ

Gestasyonun 11 – 14. haftaları arasında yapılır. Güvenirliliği yaklaşık olarak %87 olarak belirtilmektedir. Fetal Ultrasonografi ile ölçülen Nuchal Translucency (NT) (Ense Kalınlığı); maternal kan örneklemeinden elde edilen Pregnancy – Associated Plasma Protein A (PAPP-A) (Gebelik İlişkili Plasma Protein A) ve Beta Human Corionic Gonadotropin (B – HCG) (İnsan Koryonik Gonadotropin) kullanılarak fetüs ile ilgili risk analizi yapılır. 1:200 üzerinde risk hesaplanması durumunda, aileye 16. haftadan itibaren yapılmak üzere amniyosentez önerilir. (1, 36, 37, 40, 70, 99, 107)

2.5.1.2. İKİNCİ TREMESTER TARAMA TESTİ

Gestasyonun 16 – 18. haftaları arasında yapılır. Maternal kan örneklemesinden elde edilen Alfa – Fetoprotein (AFP), B – HCG, Konjuge Olmayan Estriol (E3) kullanılarak fetüs ile ilgili risk analizi yapılır ve “Üçlü Test” olarak nitelendirilir. Güvenirliliği yaklaşık olarak %70 olarak belirtilmektedir. Güvenirliliği artırmak amacıyla günümüzde bu parametrelere maternal kan örneklemesinden elde edilen İnhibin A da eklenmiştir ve dört parametrenin birlikte kullanıldığı yeni yöntem “Dörtlü Test” adını almıştır. Güvenirliliği yaklaşık olarak %80 olarak belirtilmektedir. 1:200 üzerinde risk hesaplanması durumunda aileye amniyosentez önerilir. (1, 36, 37, 40, 70, 99, 107)

2.5.1.3. SERBEST DOLAŞAN FETAL DNA TESTİ

Gestasyonun 10. haftasından itibaren yapılabilir. Maternal kan örneklemesinden elde edilen, serbest olarak maternal kanda dolaşan fetal DNA’nın saptanması prensibine dayanmaktadır. Fetüs açısından invazif olmayan bir işlem olması ve güvenirliliğinin %98’e varan oranda olması açısından gelecek vaad eden bir yöntem olarak günümüzde uygulanmaktadır. Yeni ve özellikli bir test olması nedeniyle maliyeti yüksektir ve bu durum kullanımını kısıtlamaktadır. (1, 99, 108 – 111)

2.5.1.4. AMNİYOSENTEZ YOLUYLA KARYOTİP ANALİZİ

Gestasyonun 16. haftasından itibaren yapılabilir. Amnios mayisinden yapılan örnekleme sonrasında elde edilen fetüs kaynaklı hücrelerden karyotip analizi yapılması prensibine dayanır. Güvenirliliği %100’e yakın olarak belirtilmektedir. Birinci Trimester Tarama Testi veya İkinci Trimester Tarama testi sonrasında fetüsteki Down Sendromu riski 1:200 üzerinde hesaplanması üzerine aileye önerilir ve gerçekleştirilir. Fetüs açısından invazif bir işlem olması sebebiyle 1:200 oranında abort riski bulunmaktadır. (1, 36, 37, 40, 70, 99, 107)

Günümüzde Down Sendromu açısından antenatal dönemde yapılabilecek tetkikler içerisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. (1, 36, 37, 40, 70, 99, 107)

2.5.2. POSTNATAL YÖNTEMLER

2.5.2.1. DİSMORFİK BULGULAR

Postnatal yöntemler içerisinde kullanılabilir olan dismorfik bulgular, metnin önceki bölümlerinde “2.4. Klinik Özellikler” ana başlığı altında incelenen “2.4.2. Dismorfik Bulgular” alt başlığı altında özetlenmiştir.

2.5.2.1. KARYOTİP ANALİZİ

Hastaların kan örneklemesinden yapılan kısa süreli hücre kültüründen elde edilen metafazlardan GTG bantlaması ile kromozom analizi yapılır. Karyotip analizi sonuçlarına göre hastaların Down Sendromu alt tipi belirlenir ve aileye genetik danışmanlık verilir. Hastanın Down Sendromu tipine göre parental bireylerden de karyotip analizi istenebilir ve bir sonraki çocukta risk analizi yapılabilir. (1, 36, 37, 40, 70, 99, 107)

Günümüzde Down Sendromu açısından postnatal dönemde yapılabilecek tetkikler içerisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. (1, 36, 37, 40, 70, 99, 107)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesindeki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Poliklinikleri'ne Ocak 2012 – Aralık 2015 yılları arasında ayaktan başvurmış olan 0 – 17 yaş aralığında 381 adet Down Sendromlu hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Doğum anından itibaren ve ilgili tarihler arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Poliklinikleri'nde düzenli olarak büyüme, gelişme ve sağlıklı çocuk izlemine yaptırmış olan; Çocuk Kardiyoloji Yan Dal Polikliniği'ne düzenli olarak kalp muayenesine ve ekokardiyografi kontrolüne gelmiş olan; ilgili hastanenin Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda önceden veya ilgili tarihlerde karyotip analizi ile Down Sendromu tanısı konmuş olan 286 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Takiplerine düzenli olarak gelmeyen, tüm takiplerini Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde yaptırmayan, karyotip analizi yapılmamış veya başka hastanede yapılmış olan ve de herhangi nedenle bu süre zarfında takipten çıkmış olan 95 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Başka hastane verileri kullanılmayarak çalışmanın güvenilirliğinin artırılması amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamına alınan hastaların; hastanenin yazılı arşivinde ve veri kayıt programında bulunan dosyalarına retrospektif olarak erişilmiştir ve gerekli bilgiler tez verilerine aktarılmıştır.

Çalışmamız Helsinki Deklerasyon Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.07.2015 tarihinde gerekli onaylar alındı. (Karar no: 113)

3.2. YÖNTEM

Hastanenin yazılı arşivinde ve veri kayıt programında bulunan hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edilen veriler aşağıdaki gibidir:

- İsim, Soyisim
- Doğum tarihi
- Cinsiyet
- Telefon
- Doğum Tartısı
- Doğum Şekli
- Gestasyon Haftası

- Karyotip Analizi sonucu
- Ekokardiyografi raporları
- Serbest T4 (ST4) değerleri
- Tiroid Stimulan Hormon (TSH) değerleri
- Gastrointestinal anomali varlığını ve türünü belgeleyen raporlar

Hastaların genetik özellikleri açısından değerlendirmeleri karyotip analizi ile yapılmıştır. Kan örneklemeinden yapılan kısa süreli hücre kültüründen elde edilen metafazlardan GTG bantlaması ile kromozom analizi yapılmış ve elde edilen karyotip verileri kayıt altına alınmıştır.

Hastaların konjenital kalp hastalığı açısından değerlendirmeleri Çocuk Kardiyolojisi Yan Dal Uzman Doktoru tarafından transtorasik olarak gerçekleştirilen ekokardiyografi (EKO) ile yapılmıştır. Parasternal Uzun Aks, Kısa Aks, Apikal Dört Boşluk, Beş Boşluk görüntüleri eşliğinde; İki Boyutlu EKO, M Mod EKO ve Doppler EKO kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Ölçümler sonucunda atriyumlar, ventriküller, damarsal yapılar ve kalp kapaklarının anatomik ve fonksiyonel özellikleri kayıt altına alınmıştır. Fetal dönemdeki normal fizyolojinin devamı olarak düşünülen Patent Foramen Ovale ve Patent Duktus Arteriosus durumları konjenital kalp hastalığı sınıflaması dışında bırakılmıştır.

Hastaların gastrointestinal anomali açısından değerlendirilmeleri gestasyonun 2. trimesterinde yapılan 2. Düzey Ultrasonografi, doğum sonrası rutin olarak yapılan yenidoğan muayenesi, klinik şüphe varlığında çekilen düz karın grafisi, batin ultrasonografisi ve baryumlu gastrointestinal pasaj grafisi, Çocuk Cerrahisi Konsültasyonu ve geçirilmiş cerrahi kayıtları ile yapılmıştır.

Çalışma kapsamına alınan hastaların bilgileri, tez verileri olarak veri kayıt programına aktarılmıştır ve istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma sırasında elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Sıklık, Oran) yanı sıra; iki değişken arasındaki ilişkinin analizi için Ki – Kare Testi ve olgu sayıları sebebiyle normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher Exact Test kullanıldı.

4. BULGULAR

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesindeki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Poliklinikleri'ne Ocak 2012 – Ocak 2016 yılları arasında 0 – 17 yaş aralığında 381 adet Down Sendromlu hasta ayaktan başvurmuştur. Doğum anından itibaren ve ilgili tarihler arasında düzenli olarak takiplerini yaptıran 286 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan hastaların son başvuru anında yaşları 0 – 17 aralığındaydı. Hastaların yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde; ortanca değeri 3 olarak bulunmuştur. Hastaların %8'i (n = 23) 0 – 1 yaş aralığında, %14,7'si (n = 42) 1 yaşında, %15,7'si (n = 45) 2 yaşında, %19,2'si (n = 55) 3 yaşında, %10,5'i (n = 30) 4 yaşında, %7,3'ü (n = 21) 5 yaşında, %6,6'sı (n = 19) 6 yaşında, %2,1'i (n = 6) 7 yaşında, %3,8'i (n = 11) 8 yaşında, %2,1'i (n = 6) 9 yaşında, %3,8'i (n = 11) 10 yaşında, %2,1'i (n = 6) 11 yaşında, %1,4'ü (n = 4) 13 yaşında, %0,3'ü (n = 1) 14 yaşında, %0,3'ü (n = 1) 15 yaşında, %0,7'si (n = 2) 16 yaşında, %1'i (n = 3) 17 yaşındaydı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Hastaların yaşlara göre dağılımı		
Yaş	N	%
0 - 1	23	8,0
1	42	14,7
2	45	15,7
3	55	19,2
4	30	10,5
5	21	7,3
6	19	6,6
7	6	2,1
8	11	3,8
9	6	2,1
10	11	3,8
11	6	2,1
13	4	1,4
14	1	0,3
15	1	0,3
16	2	0,7
17	3	1,0
Toplam	286	100

Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı incelendiğinde; %55,2'sinin (n = 158) erkek ve %44,8'inin (n = 128) kadın cinsiyette olduğu bulunmuştur. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı		
Cinsiyet	N	%
Erkek	158	55,2
Kadın	128	44,8
Toplam	286	100

Hastaların karyotip analizlerine göre dağılımı incelendiğinde; hastaların %52,8'inin (n = 151) "47, XY, +21", %41,3'ünün (n = 118) "47, XX, +21", %1,4'ünün (n = 4) "46, XX, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21", %1,4'ünün (n = 4) "46, XX, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21", %1'inin (n = 3) "46, XY, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21", %1'inin (n = 3) "46, XY, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21" ve %1'inin (n = 3) Mozaik karyotipte olduğu bulunmuştur. En sık karyotip "47, XY, +21" olarak bulunmuştur. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Hastaların karyotiplerine göre dağılımı		
Karyotip	N	%
47, XY, +21	151	52,8
47, XX, +21	118	41,3
46, XX, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21	4	1,4
46, XX, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21	4	1,4
46, XY, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21	3	1,0
46, XY, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21	3	1,0
Mozaik Karyotip	3	1,0
Toplam	286	100

Hastaların Down Sendromu tiplerine göre dağılımı incelendiğinde; hastaların %94,1'inin (n = 269) Regüler Tip Down Sendromu, %4,9'unun (n = 14) Translokasyon Tip Down Sendromu, %1'inin (n = 3) Mozaik Tip Down Sendromu olduğu bulunmuştur. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4: Hastaların Down Sendromu tiplerine göre dağılımı		
Karyotip	N	%
Regüler Tip Down Sendromu	269	94,1
Translokasyon Tip Down Sendromu	14	4,9
Mozaik Tip Down Sendromu	3	1,0
Toplam	286	100

Regüler Tip Down Sendromlu hastalar kendi grubu içerisinde incelendiğinde; hastaların %56,1'inin (n = 151) "47, XY, +21", %43,9'unun (n = 118) "47, XX, +21" karyotipte olduğu bulunmuştur. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Regüler Tip Down Sendromu olan hastaların dağılımı		
Karyotip	N	%
47, XY, +21	151	56,1
47, XX, +21	118	43,9
Toplam	269	100

Translokasyon Tip Down Sendromlu hastalar kendi grubu içerisinde incelendiğinde; hastaların %28,6'sının (n = 4) "46, XX, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21", %28,6'sının (n = 4) "46, XX, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21", %21,4'ünün (n = 3) "46, XY, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21", %21,4'ünün (n = 3) "46, XY, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21" karyotipte olduğu bulunmuştur. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Translokasyon Tip Down Sendromu olan hastaların dağılımı		
Karyotip	N	%
46, XX, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21	4	28,6
46, XX, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21	4	28,6
46, XY, rob (14 ; 21), (q10 ; q10), +21	3	21,4
46, XY, rob (21 ; 21), (q10 ; q10), +21	3	21,4
Toplam	14	100

Hastalar konjenital kalp hastalığı varlığına göre incelendiğinde; hastaların %48,3'ünün (n = 138) konjenital kalp hastalığı ile dünyaya geldiği, %51,7'sinin (n = 18) kardiyak açıdan normal olduğu bulunmuştur. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7: Hastaların konjenital kalp hastalığı varlığına göre dağılımı		
Kalp Hastalığı Durumu	N	%
Kalp Hastalığı Var	138	48,3
Kalp Hastalığı Yok	148	51,7
Toplam	286	100

Konjenital kalp hastalığı olan hastaların kalp anomalilerine göre gruplanarak dağılımı incelendiğinde; hastaların %41,3'ünde (n = 57) VSD, %21,7'sinde (n = 30) ASD, %18,1'inde (n = 25) AVSD, %9,4'ünde (n = 13) Fallot Tetralojisi, %8'inde (n = 11) Konjenital Kapak Hastalıkları, %1,4'ünde (n = 2) Aort Koarktasyonu bulunmuştur. En sık konjenital kalp hastalığı VSD olarak bulunmuştur. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Konjenital kalp hastalığı olan hastaların kalp anomalilerine göre dağılımı - 1		
Kalp Hastalığı	N	%
VSD	57	41,3
ASD	30	21,7
AVSD (Komplet)	25	18,1
Fallot Tetralojisi	13	9,4
Konjenital Kapak Hastalıkları	11	8,0
Aort Koarktasyonu	2	1,4
Toplam	138	100

Konjenital kalp hastalığı olan hastaların kalp anomalilerine göre genel dağılımı incelendiğinde; hastaların %23,2'sinde (n = 32) Perimembranöz VSD, %21,7'sinde (n = 30) Sekundum ASD, %18,1'inde (n = 25) Komplet AVSD, %9,4'ünde (n = 13) Muskuler İnlet Tip VSD, %9,4'ünde (n = 13) Fallot Tetralojisi, %8'inde (n = 11) Muskuler Apikal Tip VSD, %2,9'ünde (n = 4) Mitral Kapak Yetmezliği, %2,2'sinde (n = 3) Aortik Kapak Yetmezliği, %1,4'ünde (n = 2) Biküspid Aortik Kapak, %1,4'ünde (n = 2) Aort Koarktasyonu, %1,4'ünde (n = 2) Valvüler Tip Pulmoner Stenoz, %0,7'sinde (n = 1) Muskuler Outlet Tip VSD bulunmuştur. En sık konjenital kalp hastalığı Perimembranöz VSD olarak bulunmuştur. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9: Konjenital kalp hastalığı olan hastaların kalp anomalilerine göre dağılımı - 2		
Kalp Hastalığı	N	%
VSD (Perimembranöz)	32	23,2
ASD (Sekundum)	30	21,7
AVSD (Komplet)	25	18,1
VSD (Muskuler, İnlet)	13	9,4
Fallot Tetralojisi	13	9,4
VSD (Muskuler, Apikal)	11	8,0
Mitral Kapak Yetmezliği	4	2,9
Aortik Kapak Yetmezliği	3	2,2
Biküspid Aortik Kapak	2	1,4
Aort Koarktasyonu	2	1,4
Pulmoner Stenoz (Valvüler)	2	1,4
VSD (Muskuler, Outlet)	1	0,7
Toplam	138	100

Hastaların konjenital kalp hastalığı varlığı ile cinsiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde; kadın hastaların %51,6'sının (n = 66), erkek hastaların %45,6'sının (n = 72) konjenital kalp hastalığı ile dünyaya geldiği bulunmuştur ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. (p = 0,31) (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: Konjenital kalp hastalığı varlığı ve cinsiyet ile ilişkisi			
Cinsiyet	Kalp Hastalığı Var (N, %)	Kalp Hastalığı Yok (N, %)	Toplam (N, %)
Kadın	66 (51,6)	62 (48,4)	128 (100)
Erkek	72 (45,6)	86 (54,4)	158 (100)
Toplam	138 (48,3)	148 (51,7)	286 (100)

(p = 0,31)

Konjenital kalp hastalığı olan kadın hastaların, kalp anomalilerine göre gruplanarak dağılımı incelendiğinde; hastaların %45,5'inde (n = 30) VSD, %25,8'inde (n = 17) ASD, %13,6'sında (n = 9) AVSD, %10,6'sında (n = 7) Konjenital Kapak Hastalıkları, %3'ünde (n = 2) Fallot Tetralojisi, %1,5'inde (n = 1) Aort Koarktasyonu bulunmuştur. Kadın cinsiyette en sık konjenital kalp hastalığı VSD olarak bulunmuştur. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Konjenital kalp hastalığı olan kadın hastaların dağılımı		
Kalp Hastalığı	N	%
VSD	30	45,5
ASD	17	25,8
AVSD (Komplet)	9	13,6
Konjenital Kapak Hastalıkları	7	10,6
Fallot Tetralojisi	2	3,0
Aort Koarktasyonu	1	1,5
Toplam	66	100

Konjenital kalp hastalığı olan erkek hastaların, kalp anomalilerine göre gruplanarak dağılımı incelendiğinde; hastaların %37,5'inde (n = 27) VSD, %22,2'sinde (n = 16) AVSD, %18,1'inde (n = 13) ASD, %15,3'ünde (n = 11) Fallot Tetralojisi, %5,6'sında (n = 4) Konjenital Kapak Hastalıkları, %1,4'ünde (n = 1) Aort Koarktasyonu bulunmuştur. Erkek cinsiyette en sık konjenital kalp hastalığı VSD olarak bulunmuştur. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: Konjenital kalp hastalığı olan erkek hastaların dağılımı		
Kalp Hastalığı	N	%
VSD	27	37,5
AVSD (Komplet)	16	22,2
ASD	13	18,1
Fallot Tetralojisi	11	15,3
Konjenital Kapak Hastalıkları	4	5,6
Aort Koarktasyonu	1	1,4
Toplam	72	100

Hastalar GİS anomali varlığına göre incelendiğinde; hastaların %7,7'sinin (n = 22) GİS anomali ile dünyaya geldiği, %92,3'ünün (n = 264) GİS açısından normal olduğu bulunmuştur. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: Hastaların GİS anomali varlığına göre dağılımı		
GİS Anomali Durumu	N	%
GİS Anomali Var	22	7,7
GİS Anomali Yok	264	92,3
Toplam	286	100

GİS anomali olan hastaların GİS anomalilerine göre gruplanarak dağılımı incelendiğinde; hastaların %40,9'unda (n = 9) Duodenal Atrezi, %27,3'ünde (n = 6) Anorektal Atrezi, %13,6'sında (n = 3) Hirschsprung Hastalığı, %9,1'inde (n = 2) Duodenal Web, %4,5'inde (n = 1) Anüler Pankreas, %4,5'inde (n = 1) Esofagus Atrezi - Trakeoesofajiyal Fistül (EA – TÖF) bulunmuştur. En sık GİS anomali Duodenal Atrezi olarak bulunmuştur. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14: GİS anomali olan hastaların GİS anomalilerine göre dağılımı		
GİS Anomali	N	%
Duodenal Atrezi	9	40,9
Anorektal Atrezi	6	27,3
Hirschsprung Hastalığı	3	13,6
Duodenal Web	2	9,1
Anüler Pankreas	1	4,5
EA – TÖF	1	4,5
Toplam	22	100

Hastaların GİS anomali varlığı ile cinsiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde; kadın hastaların %4,7'sinin (n = 6), erkek hastaların %10,1'inin (n = 16) GİS anomali ile dünyaya geldiği bulunmuştur ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. (p = 0,11) (Tablo 4.15)

Tablo 4.15: GİS anomalisi varlığı ve cinsiyet ile ilişkisi			
Cinsiyet	GİS Anomalisi Var (N, %)	GİS Anomalisi Yok (N, %)	Toplam (N, %)
Kadın	6 (4,7)	122 (95,3)	128 (100)
Erkek	16 (10,1)	142 (89,9)	158 (100)
Toplam	22 (7,7)	264 (92,3)	286 (100)

(p = 0,11)

GİS anomalisi olan kadın hastaların, GİS anomalilerine göre gruplanarak dağılımı incelendiğinde; hastaların %50'sinde (n = 3) Duodenal Atrezi, %33,3'ünde (n = 2) Anorektal Atrezi, %16,7'sinde (n = 1) EA – TÖF bulunmuştur. Kadın cinsiyette en sık GİS anomalisi Duodenal Atrezi olarak bulunmuştur. (Tablo 4.16)

Tablo 4.16: GİS anomalisi olan kadın hastaların dağılımı		
GİS Anomalisi	N	%
Duodenal Atrezi	3	50,0
Anorektal Atrezi	2	33,3
EA - TÖF	1	16,7
Toplam	6	100

GİS anomalisi olan erkek hastaların, GİS anomalilerine göre gruplanarak dağılımı incelendiğinde; hastaların %37,5'inde (n = 6) Duodenal Atrezi, %25'inde (n = 4) Anorektal Atrezi, %18,8'inde (n = 3) Hirschsprung Hastalığı, %12,5'inde (n = 2) Duodenal Web, %6,3'ünde (n = 1) Anüler Pankreas bulunmuştur. Erkek cinsiyette en sık GİS anomalisi Duodenal Atrezi olarak bulunmuştur. (Tablo 4.17)

Tablo 4.17: GİS anomalisi olan erkek hastaların dağılımı		
GİS Anomalisi	N	%
Duodenal Atrezi	6	37,5
Anorektal Atrezi	4	25,0
Hirschsprung Hastalığı	3	18,8
Duodenal Web	2	12,5
Anüler Pankreas	1	6,3
Toplam	16	100

Hastaların karyotip analizleri ile konjenital kalp hastalığı varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($p \ggg 0,05$)

Hastaların karyotip analizleri ile GIS anomalisi varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($p \ggg 0,05$)

Hastaların konjenital kalp hastalığı varlığı ile GIS anomalisi varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($p \ggg 0,05$)



5. TARTIŞMA

Down Sendromu, orta – ağır düzeyde kognitif ve entelektüel yetersizliğin günümüzdeki genetik temelli en sık nedenidir. Yirmi birinci kromozomda ayrılma kusuru ve benzer spektrumdaki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. (1) Dünya ve ülkemizdeki kaynaklarda tüm canlı doğumlarda görülme sıklığı yaklaşık 1:700 – 1:1000 aralığında bulunmuştur. (1, 2, 29, 32 – 35) Dünyada yaklaşık 6 milyon (32), ülkemizde yaklaşık 100.000 (2) Down Sendromlu birey olduğu tahmin edilmektedir.

Yıllar içerisinde ortalama anne yaşında yükselme nedeniyle kromozomal ayrılma kusurlarının genel görülme sıklığı artmıştır. Prenatal ve postnatal tanı yöntemleri yaygınlaşmış; kromozomal hastalıkların tanı konulabilirliği artmıştır. Sonuç olarak dünyada ve ülkemizde Down Sendromu'nun genel görülme sıklığı artmıştır. (14, 28, 29, 40, 79) Tıp alanında özellikle son 50 yılda meydana gelen ilerlemeler sayesinde ilk 1 yaştaki sağ kalım başta olmak üzere tüm yaş gruplarında sağ kalım ve hayat kalitesi artmış; ortalama hayat beklentisi 1949'dan bugüne 12 yaştan 55 – 60 yaşa kadar yükselmiştir. Sonuç olarak hem pediatrik hem de erişkin yaş gruplarında Down Sendromlu hastalar geniş yaş yelpazesinde ve çeşitlilikte görülebilir hale gelmiştir. (1, 28 – 35, 42 – 44)

Var olan, yaşam ömrü giderek uzayan ve sayısı giderek artan Down Sendromlu hastaların tıbbi ve sosyal açıdan yönetimleri modern yaşamımızda önemli bir unsur haline gelmiştir. Down Sendromlu hastalarda nöro – gelişimsel basamakların ve kognitif fonksiyonların normal bireylere oranla gecikmesi ve geriden takip etmesi; gündelik yaşam aktivitelerini tek başlarına yerine getirebilmeleri ve topluma birey olarak kazandırılabilmesi açısından özel eğitim programları ve fizik tedavi uygulamalarını gündeme getirmiştir. (1 – 4, 11 – 13, 25, 37, 43, 61, 70) Nöro – gelişimsel ve kognitif bozuklukların yanı sıra Down Sendromlu hastalarda konjenital kalp hastalıkları, GİS anomalileri, konjenital ve kazanılmış özellikteki hipotiroidiler, hematolojik ve immünolojik bozukluklar, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, görme ve işitme ile ilgili yapısal ve fonksiyonel bozukluklar, uyku düzensizlikleri, obstrüktif uyku apnesi, artropatiler, Çölyak Hastalığı, Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus normal bireylere oranla daha sık görülmektedir. (1, 2, 4, 7, 14, 15, 17 – 24, 32, 34, 37, 53, 61, 79 – 84, 88 – 92, 94) Hem nöro – gelişimsel bozukluklar, hem de tüm sistemleri içeren yan hastalıklar Down Sendromlu hastalarda önemli derecede morbidite ve mortalite oluşturmaktadır. (1, 28 – 35, 42 – 44)

Tüm bu bilgiler ışığında incelendiğinde; toplumda tüm canlı doğumlarda yaklaşık 1:700 – 1:1000 gibi görece sık bir oranda görülmesi; genel görülme sıklığının, sağ kalım oranlarının ve ortalama yaşam beklentisinin dünya genelinde artması; tüm hastalarda görülen nöro – gelişimsel ve kognitif bozukluklar; dünyanın farklı bölgelerinde sıklık ve temel özellikler anlamında farklılıklar gösteren ve tüm sistemleri içeren geniş yelpazede yan hastalıklarla olan birlikteliği; konjenital kalp hastalıkları başta olmak üzere tüm yan hastalıkların morbidite ve mortaliteye olumsuz etkileri nedeniyle Down Sendromu yaklaşık 150 senedir en çok incelenen kromozomal hastalıklardan biridir. (1, 2, 4, 7, 14, 15, 17 – 24, 32, 34, 37, 53, 61, 76, 79 – 84, 88 – 92, 94 – 106)

Dünyada ve ülkemizde yapılmış olan çok sayıda çalışmada Down Sendromu'nun genel sıklığı ve yıllar içerisindeki değişimi; temel karyotip ve ailevi geçiş özellikleri; eşlik eden konjenital anomaliler ve bunların türü, dağılımı, sıklığı, ağırlığı, yöresel özellikleri ve karyotip farklılıklarına göre değişkenliği incelenmiştir. (1, 2, 4, 7, 14, 15, 17 – 24, 32, 34, 37, 53, 61, 76, 79 – 84, 88 – 92, 94 – 106) Tüm bu çalışmalar sayesinde Down Sendromu ile ilgili bilgi kapsamı genişlemiş; hastalığın temel özellikleri ve yan unsurları daha iyi anlaşılır ve yönetilebilir hale gelmiş, sağlık çalışanları ve toplumdaki genel farkındalık artmış, yıllar içerisinde hastalık ve yan unsurlarının değişimleri daha saptanabilir ve uyum sağlanabilir hale gelmiş, Down Sendromlu hastaların gündelik yaşama kazandırılabilirliği artmış ve morbidite ve mortalitede iyileşmeler olmuştur. (1, 4, 7, 28 – 35, 37, 41 – 44, 61, 99) İlk 1 yaştaki sağ kalım başta olmak üzere tüm yaş gruplarında sağ kalım ve hayat kalitesi artmış; ortalama hayat beklentisi 1949'dan bugüne 12 yaştan 55 – 60 yaşa kadar yükselmiştir. (1, 28 – 35, 41 – 44)

Çalışmamız; Down Sendromu ile ilgili bilgilere katkıda bulunması; dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalara ek veriler sunması; ülkemizdeki karyotip özellikleri, eşlik eden konjenital kalp hastalıkları ve GIS anomalilerini incelemesi ve bunların nitelik ve niceliklerine ışık tutması açısından önem taşımaktadır.

Down Sendromu'nun tanısının karyotip analizi ile kesinleştirilmesi ve sitogenetik alt gruplarının tayini ailelere genetik danışmanlık verilebilmesi, bir sonraki gebelikler açısından planlama yapılabilmesi ve epidemiyolojik çalışmalara veri tabanı oluşturabilmesi açısından önemlidir. Fenotip değerlendirmesi ile Down Sendromlu hastaların sitogenetik özelliklerini saptamak, tahmin etmek ve birbirinden ayırmak mümkün değildir. Bu nedenle istisnasız tüm hastalara karyotip analizi ile kesin tanı konulmalıdır ve sitogenetik tiplendirme yapılmalıdır. (1, 2, 4, 32 – 37, 47 – 55, 61, 78, 82, 83)

Dünya ve ülkemiz verilerine bakıldığında Down Sendromu'nun sitogenetik alt gruplarının görülme oranları Regüler Tip (Serbest Trizomi) %94 – 95, Translokasyon Tip %3 – 4, Mozaik Tip %1 – 2 olarak bulunmuştur. Dünya verileri ve ülkemiz verileri kendi içinde ve birbirleri ile sıklık açısından uyumludur. (1, 2, 4, 47 – 55, 61, 78, 82, 83) Çalışmamız verilerine bakıldığında sitogenetik alt grupların görülme oranları Regüler Tip (Serbest Trizomi) %94,1, Translokasyon Tip %4,9, Mozaik Tip %1 olarak bulunmuştur. Bu durum dünyadaki ve ülkemizdeki diğer çalışmalarda bulunan oranlar ile uyumludur.

Konjenital kalp hastalığının varlığı ve niteliği, Down Sendromlu hastaların genel sağ kalımını ve yaşam kalitesini etkileyen en önemli unsurdur. (4, 7, 14, 79, 82, 83, 87) Geçtiğimiz 50 yılda konjenital kalp hastalıklarıyla ilgili dahili ve cerrahi bilgi kapsamı progresif olarak artmış, cerrahi işlemin yapılabilirliği kolaylaşmış ve cerrahi işlemin başarısı artmıştır. Hastane ve yoğun bakım hizmetlerinde meydana gelen ilerlemeler sayesinde konjenital kalp hastalığı olan Down Sendromlu hastaların pre-op ve post-op dönemdeki bakım kalitesi artmıştır. Bu sayede ilk 1 yaştaki sağ kalım başta olmak üzere tüm yaş gruplarında sağ kalım ve hayat kalitesi artmıştır. (1, 7, 14, 28 – 35, 42 – 44, 79, 82, 85, 86) Konjenital kalp hastalığı, Down Sendromlu hastalarda tüm yaş gruplarında en sık mortalite nedeni olmaktan çıkmıştır ve yerini alt solunum yolu enfeksiyonlarına bırakmıştır. (1, 14 – 16, 28 – 35, 42 – 44)

Dünya verilerine bakıldığında Down Sendromlu hastalarda en az bir adet konjenital kalp hastalığı görülme oranı Nelson Textbook Of Pediatrics (20. Baskı) verilerine göre %50 (1), Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre %40 – 45 (32), Amerika'nın lokal verilerine göre %50

(4, 34, 61), Avrupa'nın lokal verilerine göre %40 – 55 (7, 14, 53, 79), Latin ve Güney Amerika'nın lokal verilerine göre %50 – 60 (80, 81) ve Asya'nın lokal verilerine göre yaklaşık %57 (84) olarak bulunmuştur. Ülkemiz verilerine bakıldığında Down Sendromlu hastalarda en az bir adet konjenital kalp hastalığı görülme oranı %40 – 50 (2, 15, 37, 82) olarak bulunmuştur. Çalışmamız verilerine bakıldığında en az bir adet konjenital kalp hastalığı görülme oranı %48,3 olarak bulunmuştur. Bu durum dünya ve ülkemizdeki diğer çalışmalarda bulunan %40 – 60 oranı ile uyumludur.

Dünya verilerine bakıldığında sıralama kendi içinde değişkenlik göstermekle birlikte, Down Sendromlu hastalarda görülen en sık 3 konjenital kalp hastalığı ASD, VSD ve AVSD olarak bulunmuştur. (1, 4, 7, 14, 34, 37, 53, 61, 79, 80, 81, 84) Sıralama yöresel olarak ve çalışma zamanlamasına göre farklılık göstermektedir. Amerika'nın lokal verilerine göre VSD (78), Latin ve Güney Amerika'nın lokal verilerine göre ASD (81), Asya'nın lokal verilerine göre ASD (84) en sık konjenital kalp hastalığı olarak bulunmuştur. Avrupa verilerinde de kendi içinde değişkenlik vardır. Avrupa'nın genelini kapsayan EUROCAT çalışmasına göre ASD (7), İngiltere'nin lokal verilerine göre AVSD (14) en sık kalp hastalığı olarak bulunmuştur. İsveç'in lokal verilerine göre 1992 – 2012 sene aralığında doğan Down Sendromlu hastalarda AVSD en sık konjenital kalp hastalığı olarak bulunmasına rağmen, sadece 2010 – 2012 sene aralığında doğan Down Sendromlu hastalar ele alındığında VSD en sık konjenital kalp hastalığı olarak bulunmuştur. (79) Ülkemiz verilerine bakıldığında sıralama kendi içinde değişkenlik göstermekle birlikte, Down Sendromlu hastalarda görülen en sık 3 konjenital kalp hastalığı ASD, VSD ve AVSD olarak bulunmuştur. (15, 37, 82) Nişli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AVSD (15), Kuzucu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VSD (82) en sık konjenital kalp hastalığı olarak bulunmuştur. Çalışmamız verilerine bakıldığında en sık görülen 3 konjenital kalp hastalığı sırasıyla VSD, ASD ve Komplet AVSD olarak bulunmuştur. Bu durum dünya ve ülkemizdeki diğer çalışmalar ile uyumludur. Çalışmamızda en sık görülen konjenital kalp hastalığı VSD olarak bulunmuştur. Bu durum Amerika'nın ve İsveç'in lokal verileri (78, 79) ve Kuzucu ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan çalışma (82) ile uyumlu olup, bahsedilen diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Tüm bu bilgiler ışığında dünyada ve ülkemizde daha çok vaka sayısı olan, daha geniş yöresel özellikleri içeren, daha uzun zaman aralıklarına yayılmış olan ve zamana göre değişimleri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Dünya ve ülkemiz verilerine bakıldığında Down Sendromlu hastalarda konjenital kalp hastalıklarının genel olarak kadın bireylerde daha sık görüldüğü bulunmuştur. (7, 78, 79, 82) Çalışmamız verilerine bakıldığında konjenital kalp hastalıkları kadın bireylerde daha sık olarak görülmüştür ancak bu durum istatistiksel bir anlam göstermemiştir. ($p = 0,31$)

GİS anomalileri yenidoğan dönemi başta olmak üzere yaşamın tüm dönemlerinde tekrarlayan cerrahi işlem gerekliliği, hastane ve yoğun bakım yatışları, kilo alımında yavaşlama, büyüme ve gelişmede gerilikler ve yaşam kalitesindeki düşüşler ile yakın olarak ilişkilidir. (1, 4, 7, 19, 32, 34, 37, 53, 61) Dünya verilerine bakıldığında Down Sendromlu hastalarda GİS anomalisi görülme oranı Amerika'nın lokal verilerine göre %6 – 12 (4, 19, 34, 61), Avrupa'nın lokal verilerine göre %6 – 7 (7, 53) olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki literatüre bakıldığında, konu üzerine kapsamlı çalışma bulunamamıştır. Çalışmamız verilerine bakıldığında GİS anomalisi görülme oranı %7,7 olarak bulunmuştur. Bu durum dünyadaki diğer çalışmalarda bulunan %6 – 12 oranı ile uyumludur.

Dünya verilerine bakıldığında, en sık görülen GİS anomalisi Duodenal Atrezi olarak bulunmuştur ve ilk 3'te değişen sıralamada Anorektal Atreziler ve Hirschsprung Hastalığı yer almaktadır. (7, 19) Ülkemizdeki literatüre bakıldığında, konu üzerine kapsamlı çalışma bulunamamıştır. Çalışmamız verilerine bakıldığında sırasıyla en sık görülen 3 GİS anomalisi Duodenal Atrezi, Anorektal Atreziler ve Hirschsprung Hastalığı olarak bulunmuştur. Bu durum dünyadaki diğer çalışmalar ile uyumludur.

Avrupa verilerine bakıldığında Down Sendromlu hastalarda GİS anomalilerinin genel olarak erkek bireylerde daha sık görüldüğü bulunmuştur (7) ancak Amerika verileri bu bilgi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterememiştir. (19) Ülkemizdeki literatüre bakıldığında, konu üzerine kapsamlı çalışma bulunamamıştır. Çalışmamız verilerine bakıldığında GİS anomalileri erkek bireylerde daha sık olarak görülmüştür ancak bu durum istatistiksel bir anlam göstermemiştir. ($p = 0,11$)

Dünya ve ülkemiz verilerine bakıldığında, karyotip farklılıkları ile konjenital kalp hastalığı varlığı arasındaki ilişki net olarak ifade edilememiştir ve ek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. (78, 79) Çalışmamız verilerine bakıldığında karyotip farklılıkları ile konjenital kalp hastalığı varlığı arasında istatistiksel anlam gösteren bir ilişki bulunamamıştır.

Dünya ve ülkemiz verilerine bakıldığında, karyotip farklılıkları ile GİS anomalisi varlığı arasındaki ilişki net olarak ifade edilememiştir ve ek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Çalışmamız verilerine bakıldığında karyotip farklılıkları ile GİS anomalisi varlığı arasında istatistiksel anlam gösteren bir ilişki bulunamamıştır.

6. SONUÇ

Down Sendromu; nöro – gelişimsel gerilik, kognitif bozukluklar ve geniş yelpazede eşlik eden yan hastalıklar nedeniyle yaklaşık 150 senedir en çok incelenen kromozomal hastalıklardan biridir. Yıllar boyu yapılan çalışmalar nezdinde artan bilgi birikimi ve farkındalık sayesinde Down Sendromlu hastaların sağ kalım ve yaşam kalitesi önemli derecede artmıştır. Var olan, yaşam ömrü giderek uzayan ve sayısı giderek artan Down Sendromlu hastalar geniş yaş yelpazesinde ve çeşitlilikte görülebilir hale gelmiştir.

Hastalığı daha iyi anlamak, tıbbi pratiği daha ileri götürmek ve zamana göre değişimleri daha iyi yönetebilmek için Down Sendromlu hastaların karyotip özelliklerini, konjenital ve edinsel yan hastalıklarını bilmek önemlidir. Dünyada ve ülkemizde daha çok vaka sayısı olan, daha geniş yöresel özellikleri içeren, daha uzun zaman aralıklarına yayılmış olan ve zamana göre değişimleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız; Down Sendromu'nun karyotip özelliklerini, eşlik eden konjenital kalp hastalıklarını, konjenital GİS anomalilerini inceleyerek ülkemiz verilerine ışık tutması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1) Bacino CA, Lee B. Chapter 80: Cytogenetics. Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition 2016; 604 – 626.
- 2) Ulusal Down Sendromu Derneği. Down Sendromu Bilgi Rehberi. Son Güncelleme: Şubat 4, 2017. ulusaldown.com
- 3) Määttä T et al. Mental Health, Behaviour And Intellectual Abilities Of People With Down Syndrome. Down Syndrome Research and Practice 2011; 1: 37 – 43.
- 4) Bull MJ, Committee On Genetics. Clinical Report – Health Supervision For Children With Down Syndrome. Pediatrics 2011; 128 (2): 393 – 406.
- 5) Torfs CP, Christianson RE. Anomalies In Down Syndrome Individuals In A Large Population – Based Registry. American Journal Of Medical Genetics 1998; 77: 431 – 438.
- 6) Wiseman FK, Alford KA, et al. Down Syndrome – Recent Progress And Future Prospects. Human Molecular Genetics 2009; 18 (R11): 75 – 83.
- 7) Morris JK, Garne E, et al. Major Congenital Anomalies In Babies Born With Down Syndrome: A EUROCAT Population – Based Registry Study. American Journal Of Medical Genetics 2014; 164 (A): 2979 – 2986.
- 8) Down JLH. Observations On An Ethnic Classification Of Idiots. London Hospital Clinical Lecture Reports 1866; 3: 259 – 262.
- 9) Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Les Chromosomes Humains En Culture De Tissus. Comptes Rendus De L'Académie Des Sciences 1959; 248: 602 – 603.
- 10) Wisniewski, K.E. Down Syndrome Children Often Have Brain With Maturation Delay, Retardation Of Growth, And Cortical Dysgenesis. American Journal of Medical Genetics 1990; 7: 274 – 281.
- 11) Roizen NJ, Paterson D. Down's syndrome. Lancet. 2003; 361: 1281 – 1289.
- 12) Schieve L, Boulet S, et al. Health Of Children 3 To 17 Years Of Age With Down Syndrome In The 1997 – 2005. National Health Interview Survey. Pediatrics 2009; 123 (2): 253 – 260.
- 13) Fidler DJ, Nadel L. Education And Children With Down Syndrome: Neuroscience, Development, And Intervention. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews 2007; 13 (3): 262 – 271.

- 14) Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular Abnormalities In Down's Syndrome: Spectrum, Management And Survival Over 22 Years. *Archives Of Disease In Childhood* 2012; 97: 326 – 330.
- 15) Nişli K, Öner N, ve arkadaşları. Congenital Heart Disease In Children With Down's Syndrome: Turkish Experience Of 13 Years. *Acta Cardiologica* 2008; 63 (5): 585 – 589.
- 16) Dennis J, Archer N, et al. Recognising Heart Disease In Children With Down Syndrome, *Archives Of Disease In Childhood Educational Edition* 2010; 95: 98 – 104.
- 17) Murphy J, Philip M, et al. Thyroid Dysfunction In Down's Syndrome And Screening For Hypothyroidism In Children And Adolescents Using Capillary TSH Measurement. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2008; 21 (2): 155 – 163.
- 18) Gibson PA, Newton RW, et al. Longitudinal Study Of Thyroid Function In Down's Syndrome In The First Two Decades. *Archives Of Disease In Childhood* 2005; 90 (6): 574 – 578.
- 19) Freeman SB, Torfs CP, et al. Congenital Gastrointestinal Defects In Down Syndrome: A Report From The Atlanta And National Down Syndrome Projects. *Clinical Genetics* 2009; 75: 180 – 184.
- 20) Webb D, Roberts I, et al. Haematology Of Down Syndrome. *Archives Of Disease In Childhood* 2007; 92 (F): 503 – 507.
- 21) Schott SR. Down Syndrome: Common Otolaryngologic Manifestations. *American Journal Of Medical Genetics*. 2006; 142 (C3): 131 – 140.
- 22) Berk AT, Saatçi AO, ve arkadaşları. Ocular Findings In 55 Patients With Down's Syndrome. *Ophthalmic Genetics* 1996; 17 (1): 15 – 19.
- 23) Juj H, Emery H. The Arthropathy Of Down Syndrome: An Undiagnosed And Under – Recognized Condition. *Journal Of Pediatrics* 2009; 154: 234 – 238.
- 24) Nader – Sepahi A, Casey A, et al. Symptomatic Atlantoaxial Instability In Down Syndrome. *Journal of Neurosurgery* 2005; 103 (3): 231 – 237.
- 25) Dykens EM. Psychiatric And Behavioral Disorders In Persons With Down Syndrome, Mental Retardation And Developmental Disabilities *Research Reviews* 2007; 13: 272 – 278.
- 26) Van Gameren – Oosterom HBM, et al. Problem Behavior Of Individuals With Down Syndrome In A Nationwide Cohort Assessed In Late Adolescence. *Journal of Pediatrics* 2013; 163: 1396 – 1401.
- 27) Hanney M, Prashar V, et al. Memantine For Dementia In Adults Older Than 40 Years With Down's Syndrome (MEADOWS): A Randomized, Doubleblind, Placebo – Controlled Trial. *Lancet* 2012; 379: 528 – 536.

- 28) Bittles AH, Bower C, et al. The four ages of Down syndrome. *European Journal Of Public Health* 2006; 17 (2): 221 – 225.
- 29) Irving C, Basu A, et al. Twenty – Year Trends In Prevalence And Survival Of Down Syndrome. *European Journal Of Human Genetics* 2008; 16: 1336 – 1340.
- 30) Garrison MM, Jeffries H, et al. Risk Of Death For Children With Down Syndrome And Sepsis, *Journal Of Pediatrics* 2005; 147: 748 – 752.
- 31) Weijerman ME, Van Furth M, et al: Prevalence, Neonatal Characteristics, And First – Year Mortality Of Down Syndrome: A National Study. *Journal Of Pediatrics* 2008; 152: 15 – 19.
- 32) World Health Organisation Genomic Resource Centre. Genes And Human Disease: Down Syndrome. Son Güncelleme: Şubat 4, 2017.
<http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index1.html>
- 33) Parker SE, Mai CT, et al. Updated National Birth Prevalence Estimates For Selected Birth Defects In The United States, 2004 – 2006. *Birth Defects Research, Part A: Clinical And Molecular Teratology* 2010; 88 (12): 1008 – 1016.
- 34) U.S. Department Of Health And Human Services, Centers For Disease Control And Prevention. Birth Defects: Down Syndrome. Son Güncelleme: Şubat 4, 2017.
<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/data.html>
- 35) National Down Syndrome Society. Down Syndrome: Down Syndrome Facts. Son Güncelleme: Şubat 4, 2017. www.ndss.org/Down-Syndrome/Down-Syndrome-Facts
- 36) American Congress Of Obstetricians And Gynecologists. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstetrics And Gynecology* 2016; 127 (5): e123 – e137.
- 37) Tüysüz B, Çocuk Genetik Hastalıkları Derneği. Down Sendromu. Son Güncelleme: Şubat 4, 2017. www.cocukgenetik.com/Down-Sendromu-
- 38) Hook EB. Rates Of Chromosome Abnormalities At Different Maternal Ages. *Obstetrics And Gynecology* 1981; 58: 282 – 285.
- 39) Hook EB, Cross PK, et al. Chromosomal Abnormality Rates At Amniocentesis And In Live-Born Infants. *Journal Of American Medical Association (JAMA)* 1983; 249: 2034 – 2038.
- 40) Loane M, Morris JK, et al. Twenty-Year Trends In The Prevalance Of Down Syndrome And Other Trisomies In Europe: Impact Of Maternal Age And Prenatal Screening. *European Journal Of Medical Genetics* 2013; 21: 27 – 33.
- 41) Penrose LS. The Incidence Of Mongolism In The General Population. *Journal Of Mental Science* 1949; 95: 685 – 688.

- 42) Glasson EJ, Sullivan SG, et al. The Changing Survival Profile Of People With Down's Syndrome: Implications For Genetic Counselling. *Clinical Genetics* 2002; 62: 390 – 393.
- 43) Bittles AH, Glasson EJ. Clinical, Social And Ethical Implications Of Changing Life Expectancy In Down Syndrome. *Developmental Medicine And Child Neurology* 2004; 46: 282 – 286.
- 44) Baum RA, Nash PL, et al. Primary Care Of Children And Adolescents With Down Syndrome: An Update. *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care* 2008; 38: 235 – 268.
- 45) Guyton AC, Hall JE. Reproductive And Hormonal Functions Of Male. *Guyton And Hall Textbook Of Physiology* 11th Edition 2006; 996 – 1010.
- 46) Guyton AC, Hall JE. Female Physiology Before Pregnancy And Female Hormones. *Guyton And Hall Textbook Of Physiology* 11th Edition 2006; 1011 – 1026.
- 47) Castellvi – Bel S, Mila M. Genes Responsible For Nonspecific Mental Retardation. *Molecular Genetics And Metabolism* 2001; 72: 104 – 108.
- 48) Chiurazzi P, Oostra BA. Genetics Of Mental Retardation. *Current Opinion In Pediatrics* 2000; 12: 529 – 535.
- 49) Mutton D, Alberman E, et al. Cytogenetic And Epidemiological Findings In Down Syndrome, England And Wales 1989 To 1993. *Journal Of Medical Genetics* 1996; 33: 387 – 394.
- 50) Biselli J, Goloni – Bertollo E, et al. Cytogenetic Profile Of Down Syndrome Cases Seen By A General Genetics Outpatient Service In Brazil. *Down Syndrome Education Online* 2008; doi:10.3104/reports.2010
- 51) Mandava S, Koppaka N, et al. Cytogenetic Analysis Of 1572 Cases Of Down Syndrome: A Report Of Double Aneuploidy And Novel Findings 47,XY, t(14;21)(q13;q22.3)mat,+21 And 45,XX,t(14;21) In An Indian Population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2010; 14 (4); 499 – 504.
- 52) Alberman E, Mutton D. Cytological And Epidemiological Findings In Trisomies 13, 18, And 21: England And Wales 2004 – 2009. *American Journal Of Medical Genetics* 2012; 158 (A5): 1145 – 1150.
- 53) Stoll C, Alembik Y. Study Of Down Syndrome In 238,942 Consecutive Births. *Annales de Genetique* 1998; 41 (1): 44 – 51.
- 54) Alp MN, Oral D, ve arkadaşları. Down Sendromu Öntanılı 584 Olguda Sitogenetik Çalışma. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34 (4): 283 – 289.
- 55) Yüce H, Özbey Ü, ve arkadaşları. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalında 2000 – 2005 Yılları Arasında Saptanan Down Sendromlu

Olguların Periferik Kan Sitogenetik Analiz Sonuçları Ve Klinik Değerlendirmeleri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 2006; 20 (4): 289 – 291.

- 56) Antonarakis SE, Down Syndrome Collaborative Group. Parental Origin Of The Extra Chromosome In Trisomy 21 As Indicated By Analysis Of DNA Polymorphisms. New England Journal Of Medicine 1991; 324: 872 – 876.
- 57) Antonarakis SE, Petersen MB, et al. The Meiotic Stage Of Nondisjunction In Trisomy 21: Determination By Using DNA Polymorphisms. American Journal Of Human Genetics. 1992; 50 (3): 544 – 550.
- 58) Antonarakis SE, Avramopoulos D, et al. Mitotic Errors In Somatic Cells Cause Trisomy 21 In About 4.5% Of Cases And Are Not Associated With Advanced Maternal Age. Nature Genetics 1993; 3: 146 – 149.
- 59) Yoon PW, Freeman SB, et al. Advanced Maternal Age And The Risk Of Down Syndrome Characterized By The Meiotic Stage Of Chromosomal Error: A Population – Based Study. American Journal Of Human Genetics 1996; 58: 628 – 633.
- 60) Machatkova M, Brouckova M, et al. QF – PCR Examination Of Parental And Meiotic Origin Of Trisomy 21 In Central And Eastern Europe. Journal Of Histochemistry And Cytochemistry 2005; 53 (3): 371 – 373.
- 61) Sherman SL, Allen EG, et al. Epidemiology Of Down Syndrome. Mental Retardation And Developmental Disabilities Research Reviews 2007; 13: 221 – 227.
- 62) Freeman SB, Allen EG, et al. The National Down Syndrome Project: Design And Implementation. Public Health Reports 2007; 122 (1): 62 – 72.
- 63) Gómez D, Solsona E, et al. Origin of trisomy 21 in Down syndrome cases from a Spanish population registry. Annales De Génétique 2000; 43 (1): 23 – 28.
- 64) Vranekovic J, et al. Down Syndrome: Parental Origin, Recombination, And Maternal Age. Genetic Testing And Molecular Biomarkers 2012; 16 (1): 70 – 73.
- 65) Allen EG, Freeman SB, et al. Maternal Age And Risk For Trisomy 21 And Assessed By The Origin Of Chromosome Nondisjunction: A Report From The Atlanta And National Down Syndrome Projects. Human Genetics 2009; 125 (1): 41 – 52.
- 66) Sherman SL, Freeman SB, et al. Risk Factors For Nondisjunction Of Trisomy 21. Cytogenetic And Genome Research 2005; 111 (3 – 4): 273 – 280.
- 67) Fisch H, Hyun G, et al. The Influence Of Paternal Age On Down Syndrome. The Journal Of Urology 2003; 169 (6): 2275 – 2278.
- 68) Dzurova D, Pikhart H. Down Syndrome, Paternal Age And Education: Comparison Of California And The Czech Republic. BMC Public Health 2005; 5 (1): 69.

- 69) Girirajan S. Parental – Age Effects In Down Syndrome. Journal Of Genetics 2009; 88 (1): 1 – 7.
- 70) Weremowicz S. Congenital Cytogenetic Abnormalities. Son Güncelleme: Ağustos 24, 2016. [https://www.uptodate.com/contents/congenital-cytogenetic-abnormalities?source=see_link§ionName=Trisomy%2021%20\(Down%20syndrome\)&anchor=H9#H9](https://www.uptodate.com/contents/congenital-cytogenetic-abnormalities?source=see_link§ionName=Trisomy%2021%20(Down%20syndrome)&anchor=H9#H9)
- 71) Schrijver I, Zehnder JL, et al. Chromosomal Translocations, Deletions And Inversions. Son Güncelleme: Haziran 3, 2016. https://www.uptodate.com/contents/chromosomal-translocations-deletions-and-inversions?source=see_link
- 72) Scott DA, Lee B. Chapter 78: The Genetic Approach In Pediatric Medicine. Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition 2016; 584 – 587.
- 73) Scott DA, Lee B. Chapter 79: The Human Genome. Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition 2016; 588 – 593.
- 74) Scott DA, Lee B. Chapter 80: Patterns Of Genetic Transmission. Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition 2016; 593 – 604.
- 75) Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, et al. Seizure Frequency And Characteristics In Children With Down Syndrome. Brain And Development 2001; 23: 375 – 378.
- 76) Coats DK, Brady McCreery KM, et al. Nasolacrimal Outflow Drainage Anomalies In Down's Syndrome. Ophthalmology 2003; 110 (7):1437 – 1441.
- 77) Brockmeyer D. Down Syndrome And Craniovertebral Instability: Topic Review And Treatment Recommendations. Pediatric Neurosurgery 1999; 31 (2): 71 – 77.
- 78) Freeman SB, Bean LH, et al. Ethnicity, Sex, And The Incidence Of Congenital Heart Defects: A Report From The National Down Syndrome Project. Genetics In Medicine 2008; 10 (3): 173 – 180.
- 79) Bergström S, Carr H, et al. Trends In Congenital Heart Defects In Infants With Down Syndrome. Pediatrics 2016; 138 (1): e20160123.
- 80) Figueroa JDR, Magana BDP, et al. Heart Malformations In Children With Down Syndrome. Pediatric Cardiology 2003; 56 (9): 894 – 899.
- 81) Bermudez BEBV, Medeiros SL, et al. Down Syndrome: Prevalance And Distribution Of Congenital Heart Disease In Brazil. Sao Paulo Medical Journal 2015; 133 (6): 521 – 524.
- 82) Kuzucu A, Vidinlisan S, ve arkadaşları. Down Sendromunda Kalp Hastalığı Sıklığının Ve Ekokardiyografik Bulguların Değerlendirilmesi. Genel Tıp Dergisi 2008; 18 (3): 105 – 110.

- 83) Mıhçı E, Akçurin G, ve arkadaşları. Down Sendromlu Çocuklarda Konjenital Kalp Hastalıkları Ve Tiroid Anormalliklerinin Değerlendirilmesi. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2010; 10: 440 – 445.
- 84) Kim MA, Lee YS, et al. Prevalence Of Congenital Heart Defects Associated With Down Syndrome In Korea. Journal Of Korean Medical Science 2014; 29 (11): 1544 – 1549.
- 85) McElhinney DB, Wernovsky G. Outcomes Of Neonates With Congenital Heart Disease. Current Opinion In Pediatrics 2001; 13: 104 – 110.
- 86) Tennant PW, Pearce MS, Bytell M, et al. 20 – Year Survival Of Children Born With Congenital Anomalies: A Population – Based Study. Lancet 2010; 375: 649 – 656.
- 87) Ghaffar S, Lember MS, et al. Trisomy 21 And Congenital Heart Disease: Effect Of Timing Of Initial Echocardiogram. Clinical Pediatrics 2005; 44: 39 – 42.
- 88) Iugetti L, Predieri B, et al. Ten – Year Longitudinal Study Of Thyroid Function In Children With Down's Syndrome. Hormone Research In Paediatrics 2014; 82 (2): 113 – 121.
- 89) Unachak K, et al. Thyroid Functions In Children With Down's Syndrome. Journal Of The Medical Association Of Thailand 2008; 91 (1): 56 – 61.
- 90) Graber E, Chacko E, et al. Down Syndrome And Thyroid Function. Endocrinology Metabolism Clinics Of North America 2012; 41 (4): 735 – 745.
- 91) Cebeci AN, Güven A, ve arkadaşları. Profile Of Hypothyroidism In Down's Syndrome. (Down Sendromu'nda Hipotiroidi Profili) Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology 2013; 5: 116 – 120.
- 92) Tüysüz B, Beker B. Thyroid Dysfunction In Children With Down Syndrome. (Down Sendromlu Çocuklarda Tiroid Disfonksiyonu) Acta Paediatrica 2001; 90: 1389 – 1393.
- 93) Tüysüz B, Gökner NT, ve arkadaşları. Growth Charts of Turkish Children With Down Syndrome. (Down Sendromlu Türk Çocuklarında Büyüme Eğrileri) American Journal Of Medical Genetics Part A 2012; 158 (A): 2656 – 2664.
- 94) Dixon N, Kishnani PS, et al. Clinical Manifestations Of Hematologic And Oncologic Disorders In Patients With Down Syndrome. American Journal Of Medical Genetics Part C: Seminars In Medical Genetics 2006; 142 (C3): 149 – 157.
- 95) Zipursky A, Brown E, et al. Leukemia And/Or Myeloproliferative Syndrome In Neonates With Down Syndrome. Seminars In Perinatology 1997; 21 (1): 97 – 101.
- 96) Tubergen DG, Bleyer A, et al. Chapter 495: The Leukemias. Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition 2016; 2437 – 2444.
- 97) Lange B. The Management Of Neoplastic Disorders Of Haematopoiesis In Children With Down's Syndrome. British Journal Of Haematology 2000; 110: 512 – 524.

- 98) Malinge S, Izraeli S, et al. Insights Into The Manifestations, Outcomes, And Mechanisms Of Leukemogenesis In Down Syndrome. *Blood* 2009; 113 (12): 2619 – 2628.
- 99) Ostermaier KK. Down Syndrome: Clinical Features And Diagnosis. *Son Güncelleme: Kasım* 23, 2015. https://www.uptodate.com/contents/down-syndrome-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=down%20syndrome%20Immunology&selectedTitle=2~150
- 100) Ram G, Chinen J. Infections And Immunodeficiency In Down Syndrome. *Clinical And Experimental Immunology* 2011; 164: 9 – 16.
- 101) McDowell KM, Craven DI. Pulmonary Complications Of Down Syndrome During Childhood. *Journal Of Pediatrics* 2011; 158 (2): 319 – 325.
- 102) Shott SR, Joseph A, et al. Hearing Loss In Children With Down Syndrome. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology* 2001; 61 (3): 199 – 205.
- 103) Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic Abnormalities In Children With Down syndrome. *Journal Of Pediatric Ophthalmology And Strabismus* 2009; 46: 76 – 82.
- 104) Shott SR, Amin R, et al. Obstructive Sleep Apnea: Should All Children With Down Syndrome Be Tested? *Archives Of Otolaryngology Head And Neck Surgery* 2006; 132: 432 – 436.
- 105) Carter M, McCaughey E, et al. Sleep Problems In A Down Syndrome Population. *Archives Of Disease In Childhood* 2009; 94: 308 – 310.
- 106) Breslin J, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome And Cognition In Down Syndrome. *Developmental Medicine And Child Neurology* 2014; 56 (7): 657 – 664.
- 107) Cicero S, Bindra R, et al. Integrated Ultrasound And Biochemical Screening For Trisomy 21 Using Fetal Nuchal Translucency, Absent Fetal Nasal Bone, Free β - HCG And PAPP – A At 11 To 14 Weeks. *Prenatal Diagnosis* 2003; 23: 306 – 310.
- 108) Nicolaides KH, Wright D, et al. First – Trimester Contingent Screening For Trisomy 21 By Biomarkers And Maternal Blood Cell – Free DNA Testing. *Ultrasound In Obstetrics And Gynecology* 2013; 42: 41 – 50.
- 109) Papageorgiou EA, Karagrigoriou A, et al. Fetal – Specific DNA Methylation Ratio Permits Noninvasive Prenatal Diagnosis Of Trisomy 21. *Nature Medicine* 2011; 17: 510 – 514.
- 110) Chiu RWK, Akolekar R, et al. Non - Invasive Prenatal Assessment Of Trisomy 21 By Multiplexed Maternal Plasma DNA Sequencing: Large Scale Validity Study. *British Medical Journal* 2011; 342: c7401.

- 111) Ehrich M, Deciu C, et al. Noninvasive Detection Of Fetal Trisomy 21 By Sequencing Of DNA In Maternal Blood: A Study In A Clinical Setting. American Journal Of Obstetrics And Gynecology 2011; 204 (3): 205.e1 – 205.e11.

