

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DOWN SENDROMLU BİREYLERDE ATLANTO-  
AKSİYEL EKLEM İNSTABİLİTESİ VE  
SENDROMA ÖZGÜ DİĞER KLİNİK  
BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. NİLÜFER ÖĞÜN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2006

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DOWN SENDROMLU BİREYLERDE ATLANTO-  
AKSİYEL EKLEM İNSTABİLİTESİ VE  
SENDROMA ÖZGÜ DİĞER KLİNİK  
BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. NİLÜFER ÖĞÜN

Danışman Öğretim Üyesi: Yrd. Doç. Dr. ÖZLEM GİRAY

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
TABLO DİZİNİ	4
ŞEKİL DİZİNİ	4
GRAFİK DİZİNİ	4
KISALTMALAR	5
ÖZET	6-7
SUMMARY	8-9
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10-11
1.1 Giriş	10
1.2 Amaç	11
2.GENEL BİLGİLER	12-30
2.1 Trizomi tanımı ve sınıflandırılması	12
2.2 Down sendromu hakkında genel bilgiler	13
2.3 Atlanto-aksiyel eklem ve atlanto-aksiyel instabilite	22
2.4 Down sendromu ile ilişkili diğer patolojiler	29
3.MATERYAL VE METOD	31
4.SONUÇLAR	32-36
5.TARTIŞMA	37-46
5.1 Atlanto-aksiyel instabilite	37
5.2 Down sendromunda atlanto-aksiyel instabilite ve konjenital kalp defektleri birlikteliği	41
5.3 Down sendromlu hastalarda AAİ ve oküler patolojilerin birlikteliği	43
5.4 Down sendromlu hastalarda AAİ ve hipotroidi birlikteliği	44
6. KAYNAKLAR	46-51

## TABLO DİZİNİ

Tablo No	Başlık	Sayfa No
I	Down sendromu gelişiminde yer aldığı tahmin edilen genler	17
II	Down sendromu karakteristik özellikleri	20–21
III	Non-travmatik atlanto-aksiyel eklem instabilite nedenleri	23
IV	Hastaların fenotipik özellikleri	32
V	AAİ ve göz bulguları birlikteliği	34
VI	AAİ ve kardiyak patoloji	36
VII	AAİ ve hipotroidi	36
VIII	Down sendromu ve kardiyak tutulum	41
IX	Down sendromunda sık rastlanan oküler problemler	43

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil No	Başlık	Sayfa No
1	Down sendromunda fenotipik değişkenliği açıklayan hipotez	17
2	Atlanto-aksiyel eklem ve eklemi destekleyen ligamentler	23–24
3	Atlanto-aksiyel eklem hareketleri (normal ve instabil eklem)	24
4	ADİ ve NKG	26
5	Asemptomatik C1–2 instabilite hastalarında tedavi algoritması	28
6	Semptomatik atlanto-aksiyel instabiliteli Down sendromlu hastalarda tedavi algoritması	29

## GRAFİK DİZİNİ

Grafik No	Başlık	Sayfa No
I	Çalışma grubundaki hastalarda saptanan oküler bulgular	34
II	Çalışma grubundaki hastalarda saptanan kardiyak defektler	35

## KISALTMALAR

C-1	Birinci servikal vertebra
C-2	İkinci servikal vertebra
ASD	Atrial septal defekt
VSD	Ventriküler septal defekt
PDA	Patent duktus arteriosus
TOF	Fallot tetroljisi
AVSD	Atrioventriküler septal defekt
PFO	Patent foramen ovale
PS	Pulmoner stenoz
AAİ	Atlanto-aksiyel instabilite
ADİ	Atlanto-dental interval
NKG	Nöral kanal genişliği
MR	Magnetik rezonans
BT	Bilgisayarlı tomografi
GÖR	Gastro-özefageal reflü
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut myeloblastik lösemi
Kr	Kromozom
T <sub>4</sub>	Tiroksin

## ÖZET

### **Down Sendromlu Bireylerde Atlanto-aksiyel Eklem İnstabilitesi ve Sendroma Özgü Diğer Klinik Bulgularla İlişkisinin Araştırılması**

Dr. Nilüfer Öğün, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

**Amaç:** Down sendromu tanısıyla izlenen hastalarda atlanto-aksiyel eklem instabilite değerlendirmesi ve sendromda görülme sıklığı artan diğer klinik özelliklerle atlanto-aksiyel instabilite birlikteliğinin araştırılması.

**Metod:** Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik Genetik Bölümü izleminde olan Down sendromlu hastalar arasında rastgele 50 olgu seçilerek retrospektif olarak düzenlendi. Hastaların dosyaları incelenerek demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, göz ve pediyatrik kardiyoloji konsültan değerlendirmeleri ve laboratuvar çalışmaları sonuçları kaydedildi. Atlanto-aksiyel eklem instabilitesi ile sendromda görülebilen patolojiler arasında yer alan kardiyak defektler, hipotiroidi ve göz patolojileri birlikteliği değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaşları altı ay ile 10 yaş arasında değişen 50 Down Sendromlu hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması  $7,55 \pm 4,56$  yaş olup, %74'ü (n=37) beş yaş ve üzerindedir. Hastaların %60'ı neonatal periyotta tipik fenotipik özellikleri ile, geri kalanı ise enfeksiyon, kilo alamama, motor ve mental gelişme basamaklarında gerilik gibi sorunlarla başvurduklarında tanı almışlardır. Tanı yaşı ortalama 4.82 ay (SH:0.97) olarak tespit edildi. Fenotipik özellikleri ile Down sendromu tanısı almış her hastaya kromozom analizi yapıldı ve hastaların %90'ı komplet trizomi 21 (n=45), %10'u ise translokasyon tipi Down sendromu olarak tespit edildi. Ortalama anne yaşı  $30,3 \pm 6,21$  yaş olup, ileri anne yaşı hastaların sadece %24'ünde (n=12) saptandı. Kraniofasial dismorfik bulgular dışında, hastaların %22'sinde (n=11) göz patolojileri, %44'ünde (n=22) kardiyak defektler, %8'inde (n=4) atlanto-aksiyel instabilite (AAİ) ve %20'sinde (n=10) hipotiroidi tespit edildi.

AAİ saptanan dört hastada motor ve mental gelişim basamakları, çalışmaya alınan diğer hastalara göre ileri derecede geri idi. Bu hastaların hiçbirisinde instabilite nedeni olabilecek

kranio-vertebral bölge kemik gelişim anomalisi saptanmadı. Beyin cerrahisi bölümüne yönlendirilen hastaların izlemi esnasında cerrahi müdahale gerekmedi. Atlanto-aksiyel instabilitesi de olan bir hastanın, kardiyak defekt ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle tıbbi müdahale uygulanmadan evinde eksitus olduğu öğrenildi.

İnstabilite saptanan dört hastanın sadece birinde hipotiroidi vardı ve hipotiroidi ile AAİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmadı ( $p=1,0$ ).

Çalışma grubunda en sık saptanan kardiyak defekt ASD idi. AAİ saptanan dört hastanın üçünde (%75) konjenital kalp defektleri (VSD, ASD ve triküspit yetersizliği) tespit edildi. Kardiyak defekti olup AAİ tespit edilmeyen hasta oranı ise %41 idi. Bu popülasyonda AAİ ve konjenital kalp defekti birlikteliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. ( $p=0,30$ ).

Hastaların %22 sinde; konjonktivit ( $n=3$ ), refraksiyon kusurları ( $n=3$ ), katarakt ( $n=3$ ), glokom ( $n=1$ ) ve nistagmus ( $n=1$ ) şeklinde göz bulguları rapor edildi. AAİ saptanan hastaların %75'inde fonksiyonel tedavi gerektiren göz bulguları tespit edilirken, %17,4 hastada ise göz bulgusu olmasına rağmen AAİ mevcut değildi. Bu iki antite arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,029$ ).

**Sonuç:** Atlanto-aksiyel instabilite bu popülasyonda %8 oranında saptandı. İnstabilite ile göz bulguları birlikteliği anlamlı olarak daha sık saptanırken; hipotroidi ve kalp defektleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Down Sendromu, atlanto-aksiyel instabilite, kalp defektleri, hipotroidi, göz bulguları

## SUMMARY

### **Evaluating of atlanto-axial instability and comparing with other clinical findings peculiar to syndrome at down syndrome individuals**

Nilüfer Ögün MD, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İzmir

**Subject:** Evaluation of atlanto-axial instability and investigation of togetherness with other more frequent clinical features at down syndrome individuals

**Methods:** Study was designed retrospectively in 50 patients choosed randomly from Down syndrome patients attending Dokuz Eylul University, Department of Pediatrics Clinical Genetics section. Patients' files were reviewed and demographic characteristics, physical examination findings, reports of department of eye and pediatrics cardiology consultations and laboratory findings were recorded. Togetherness of presence of atlanto-axial joint instability with cardiac defects, hypothyroidism and eye findings included in syndrome characteristics was evaluated.

**Results:** 50 Down syndrome patients, ages ranged between 6 months and 30 years, had been included in the study. Median of age was  $7,55\pm 4,56$  and %74 were 5 and older. %60 of patients had been taken diagnosis with phenotypic characteristics at neonatal period and others had been taken at admission a doctor for infection, un-gaining weight and loose out head kontrol. Diagnostic age was also determined about 4,82 months (SH:0.97). All patients whom had been taken diagnosis of Down syndrome with phenotypic characteristics, had been done analysis of chromosome and %90 complete trisomy 21 (n=45), %10 translocation type Down syndrome had been detected. Advanced mother age was appointed at % 24 of patients (n=12). Most frequent physical examination finding in patients was craniofacial findings. Eye findings in % 22 (n=11), cardiac defects in %44 (n=22), atlanto-axial instability in %8 (n=4) and hypothyroidism in % 20 (n=10) of patients were determined. At none of the patients with AAI, developmental cranio-vertabral bone anomaly had not been determined. Four patients with AAI had more motor mental retardation according to other patients in study. None of the



patients with AAI had been required surgery. It was learnt that a patient with AAI who could not get the medical intervention, had been exitus at home because of cardiac defects and lung infection.

Only one of the four patients who had AAI, had hypothyroidism and there was not a statistically significant relationship between hypothyroidism and AAI ( $p=1,0$ ).

Most frequent cardiac defect was ASD at patients and VSD, ASD and insufficient of tricuspid valve were determined at three of four patients with AAI, in cardiac evaluation. While % 75 of AAI patients had cardiac findings, ratio of patients with cardiac symptoms who had not AAI was %41. However, difference between this two ratio was not statistically significant ( $p=0,30$ ). At % 22 of patients; eye findings like conjunctivitis ( $n=3$ ), refraction fault ( $n=3$ ), glaucoma ( $n=1$ ) and nystagmus ( $n=1$ ) were been reported. While %75 of patients with AAI had eye findings, %17,4 of patients had eye symptoms but not had AAI. The difference between two state was statistically significant ( $p=0,029$ ).

**Conclusion:** While togetherness of atlanto-axial instability with eye findings were determined significantly more frequent, there were no statistically significant frequency with hypothyroidism and cardiac defects.

**Key Words:** Down syndrome, atlanto-axial instability, cardiac defects, hypothyroidism, ocular findings

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

### 1.1Giriş

Trizomi 21 veya Down sendromu ilk kez 1846'da Edouard Onesimus Seguin tarafından tanımlanmış, ancak ilk yazılı verilerle 1866'da John Langdon Down tarafından literatüre kazandırılmıştır (1). Görülme sıklığı, 1:750–1000 yenidoğandır ve insanlarda bilinen kromozomal hastalıklar arasında en sık görülenidir (2). Fenotipik özellikleri ve ilişkili sistemik malformasyonları ile kolaylıkla tanınabilmekle beraber hastalar arasında çeşitli klinik varyasyonlar mevcuttur. Tipik yüz ve kranium görünümü (kranio-fasiyal dismorfizm), değişen derecede mental retardasyon, hipotoni, konjenital kalp defektleri, gastrointestinal problemler, immün yetersizlik gibi bulguların dışında, %10–20 oranında saptanan servikal (atlanto-aksiyel eklem) instabilite sendromun başlıca özelliklerindedir (3).

Atlanto-aksiyel instabilite (AAİ) veya atlanto-aksiyel subluksasyon, birinci ve ikinci servikal (C–1, C–2) vertebra arasındaki eklemden (atlanto-aksiyel eklem) artmış mobilite olarak tanımlanabilir. Bu antite nadir saptanmasına rağmen major travma ile letal sonuçlanabilmektedir (4). İnstabilite travma dışı nedenlerle nadiren ortaya çıkmaktadır. Ancak 1960'lı yıllardan itibaren yani sendrom tanımlandıktan yaklaşık yüz yıl sonra, Down sendromlu bireylerde instabilite insidansının genel popülasyona göre artmış olduğu bildirilmiştir (5).

Tanı, 'fleksiyon-ekstansiyon boyun radyografisinde' genişlemiş anterior atlanto-odontoid aralık ölçümleri yapılarak konulabilir. Tanı almış olguların sadece %1–2'sinde semptom ve pozitif nörolojik muayene bulguları saptanabilmektedir (6). Atlanto-aksiyel instabilitenin asemptomatik, hafif formunun yanı sıra medulla spinalis yaralanmasına yol açabilecek subluksasyon kadar ağır formları da bulunmaktadır. Bu nedenle ideal olan, tüm Down sendromlu bireylerde atlanto-aksiyel instabilite değerlendirmesinin yapılmasıdır.

## 1.2 Amaç

Bilindiği üzere Down sendromu karakteristik bulgular ve eşlik eden sistemik patolojiler ile kolaylıkla tanınmasına rağmen, bu bulguların tümü her hastada mevcut olmamakta, yani hastalar arasında klinik varyasyonlar bulunmaktadır. Hastaların intellektüel kapasitelerinin sınırlı olması izlem esnasında saptanabilecek problemlerin oluşturacağı semptomları maskeleyebilmekte ve tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle bu çalışma, kliniğimizde Down sendromu tanısıyla takip edilen olgularda atlanto-aksiyel eklem instabilite değerlendirmesine ek olarak, konjenital kardiyak defektler, oftalmolojik patolojiler ve hipotroidi gibi sendromda görülme sıklığı artan diğer klinik problemlerin instabilite ile birlikteliğini araştırmak üzere planlanmıştır. Böylece instabilite açısından risk taşıyan bireyleri belirleyerek, ciddi morbidite ve hatta mortaliteye yol açma potansiyeli olan bir antitenin optimal takip ve erken sağaltımına katkıda bulunabilecek verilere ulaşabilmek hedeflenmiştir. Sendromla ilişkili ve görülme oranı yüksek patolojilerin birlikteliğinin araştırılması, klinik önem ve risk gruplarının belirlenmesi dışında, sendromun moleküler patolojisini aydınlatmak için yapılacak çalışmaların yönlendirilmesinde de önem kazanmaktadır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Trizomi tanımı ve sınıflandırılması

Trizomi (herhangi bir kromozomun tamamının ya da bir parçasının fazladan bir üçüncü kopyasının olması) mayotik ya da mitotik “non-disjunction” (ayrılmama) nedeniyle oluşan ve insan embriyolarında en sık görülen genetik anomalidir. Trizomiler dört kategoride toplanabilir.

- I. Tam kromozom trizomileri
- II. Parsiyel trizomiler
- III. Mikrotrizomiler
- IV. Tek gen ya da tek fonksiyonel genomik elementlerin triplikasyonu

**Tam kromozom ya da komplet trizomiler;** mayotik ya da mitotik “non-disjunction” sonucu ile oluşan ve insanlarda en sık görülen kromozom anomalisidir ( $\approx$  % 0,3–0,5 canlı doğum). Spontan abortusların büyük çoğunluğunda da tespit edilebilmektedir. Örneğin, trizomi 21 spontan abortuslarda 1:43; trizomi 16 ise 1:13 oranında saptanmaktadır.

**Parsiyel ya da segmental trizomiler;** bir kromozomal banttadan daha büyük (genellikle 5 Mb dan fazla) genomik bölgeyi içerir ve tam kromozom trizomilerinden daha az sıklıktadır. Genellikle mayoz bölünme sırasında dengesiz anormal ayrılma sonucu oluşur.

**Mikrotrizomiler;** genomik segmentin parsiyel trizomisi olarak tanımlanır ve 3-5 Mb dan daha kısadır. Rutin kromozom analizlerinde saptanamaz. Segmental duplikasyon olarak ta bilinmektedir. Günümüzde mikrotrizomilerin gerçek insidansı bilinmemektedir. Çoğu mayoz bölünme esnasında dengesiz cross-over sonucu oluşur. Onyedinci kromozom mikrotrizomisi (17p12) sonucu Charcot-Marie-Tooth Tip IA hastalığı oluşmaktadır.

**Tek gen ya da tek fonksiyonel genomik bölge triplikasyonu;** sadece bir genin ya da bir fonksiyonel genomik elementin duplikasyonu da patolojiden sorumlu olabilir.

Kliniğe yansıyan ve insanlarda en sık görülen (1:750 canlı doğum) trizomi tipi Down sendromu yani 21.kromozomun tam (komplet) trizomisi (2).

## 2.2 Down sendromu hakkında genel bilgiler

Down sendromu, ilk kez 1846'da Edouard Onesimus Seguin tarafından tanımlanmıştır ancak, ilk yazılı bilgiler zekâ özürlü çocuklar için bir bakım evinin müdürü olarak çalışan John Langdon Down tarafından 1866 yılında sunulmuştur. John Langdon Down mental retarde çocuklar arasında davranış ve fizik bulgular bakımından belirgin farklılıklar gösteren bu hastaları "mongoloid idiotlar" diye tarif etmiştir (1).

Down sendromunun kromozomal anormalliklere bağlı olabileceği fikri ilk kez 1930 yılında Waardenberg ve Bleyer tarafından ileri sürülmüş ve 1959 yılında çalışmalarını birbirinden habersiz olarak sürdüren iki ayrı bilim adamı; Jerome Lejeune ve Patricia Jacobs tarafından kanıtlanmıştır (7-9). Down sendromu vakalarının kromozom analizlerinde, %95 oranında mayotik "non-disjunction" sonucu oluşan komplet trizomi 21, %4 oranında translokasyon ve %1 oranında da mozaikizm saptanmıştır (10). Komplet trizomi 21 saptanan hastaların anne ve baba somatik hücre kromozom yapısı normal olup, gametogenez esnasında oluşan "non-disjunction" nedeniyle hastada 47 kromozom saptanırken, translokasyon tipi Down sendromunda serbest halde bulunan iki adet 21. kromozoma ek olarak 14, 21 ve nadiren de 22. kromozoma transloke olmuş üçüncü bir 21 kromozom bulunmaktadır. En sık rastlanan translokasyon 14q ve 21q arasındadır. Bu tip vakaların çoğu gametogenez sırasında 'de novo' oluşurken, vakaların yaklaşık %10'unda ebeveynlerden biri transloke olmuş kromozomu dengeli olarak taşımaktadır. Mozaik tipte ise post-zigotik bölünme hatası sonucu normal ve trizomik hücre dizileri bir arada bulunur, ancak klinik tablo genellikle benzer şekildedir (11).

Trizomi 21 de ekstra kromozom 21'in hangi parental orijinden olduğu, aile ve Down sendromlu çocuktan alınan DNA örneklerinde polimorfik DNA belirteçleri kullanılarak tespit edilebilmektedir. Sentromere yakın DNA belirteçleri ayrılma hatasının olduğu mayoz evresini gösterir. Dörtüzdenden fazla ailede yapılan çalışmalarda;

I. Trizomi 21'e yol açan mayotik hatanın büyük oranda maternal orijinli olup, sadece %5 nin spermatogenez sırasında oluştuğu,

II. Maternal mayoz hatalarının büyük çoğunluğunun (%76–80) mayoz I sırasında oluştuğu ve bu bölünme hatalarının ortalama anne yaşıyla ilişkili olduğu (ortalama anne yaşı: 32 yaş–çalışılan popülasyonun ortalama anne yaşı 27 yaş) ve bu özelliğe sahip hastaların tüm serbest trizomi 21 vakaları içinde %67–73 oranında saptandığı,

III. Maternal mayoz II hataları %20–24 oranında saptanıp, bunun tüm serbest trizomi 21 vakalarının %18–20'si olduğu; bu durumun yine ileri anne yaşı ilişkili olarak saptandığı, (anne yaşı bir çalışmada 31,4 yaş, diğerinde 34,1 yaş idi),

IV. Nadiren paternal mayoz II esnasında oluşan “non-disjunction”ın sorumlu olduğu,

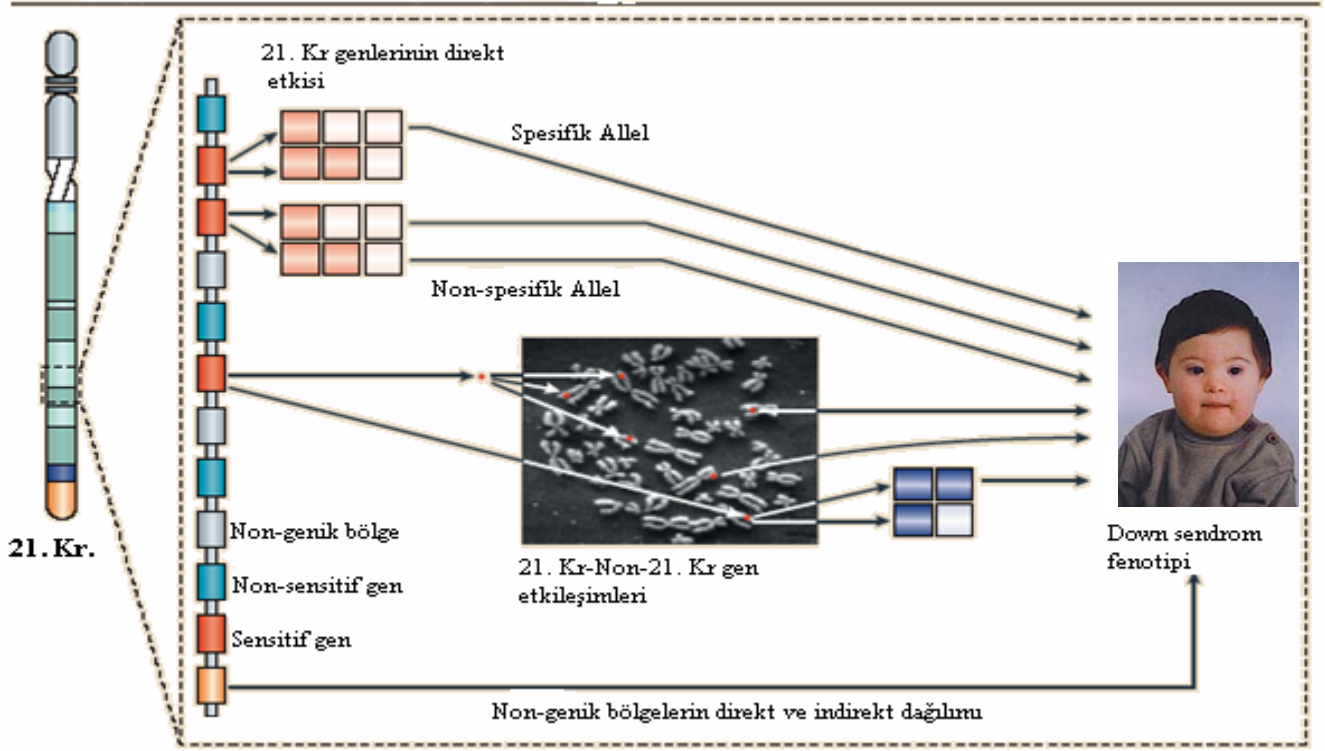
V. %5 vakada ekstra kromozom 21'in mitotik hata ile oluştuğu ve bunun da ileri anne yaşı ile ilişkili olmadığı saptanmış (12).

Otozomal kromozomların en küçüğü ve insan genomunun %1–1,5'u olan 21. kromozom üzerindeki tüm genlerin aşırı ekspresyonlarının bu sendromun oluşması için gerekli olup olmadığı, fenotipik etki yaratmayan ve iyi tolere edilebilen gen aşırı ekspresyonlarının var olup olmadığı, kromozom üzerinde yer alan kaç tane genin sendromla ilişkili olduğu ve hangilerinin ekspresyonunda artış olduğu konusunda halen çeşitli tartışmalar bulunmaktadır. Down sendromunda saptanan çoğu fenotipik özelliğin insidansının ve mevcut klinik sorunların şiddetinin değişkenliği ve sendromda saptanması muhtemel özelliklerin hiç birisinin sendroma spesifik olmadığı bilinmektedir (13).Yapılan çalışmalarda sendromun, kromozomun uzun kolunda (q) taşıdığı genlerin (21q-33,5 Mb üzerinde 225 gen) ya da non-genomik bölgelerin aşırı ekspresyonu sonucu oluştuğu, kromozomun kısa kolunun (p) ribozomal RNA genleri ve diğer tekrar dizelerini içerdiği saptanmıştır. Sendrom özelliklerinden sorumlu tutulan genler konusunda (Down sendromu için kritik bölge–DSCR 21q22.3) çalışmaların halen devam ettiği bilinmektedir.

Sendromda fenotipik variabilitenin (klinik bulguların çeşitliliği) mekanizmasını açıklayan hipotez şekil 1’de gösterilmiştir. Yirmibirinci kromozom üzerindeki genler; üç kopyası fenotipik etkiden sorumlu doz duyarlı genler ve fenotiple ilişkisi olmayan- doz duyarlı olmayan genler şeklinde iki kategoride toplanabilir. Bu durum, protein-kodlayan genler ve RNA–kodlamayan genler (mikro RNA genleri) için de geçerlidir. Fenotip üzerine bazı doz-duyarlı genlerin etkisi allele özgü olabilir. Yani kalitatif ve amino-asit varyasyonlu ya da kantitatif ve gen ekspresyon seviyesinde çeşitlilik gösteren allellerin bazı kombinasyonları fenotipi oluşturur, bazıları ise sessiz kalmaktadır. Protein miktarının ya da total transkripsiyon bilgisinin fenotip oluşumundaki etkisi, üç allelin kombinasyonundan ortaya çıkan total transkript/protein seviyesinin belli bir değere ulaşmasıyla mümkün olabilmektedir. Eğer üç allelin kombinasyonu bu değere ulaşmazsa, ilişkili fenotip ortaya çıkmayacaktır.

Doz-duyarlı genlerin etkisi, fenotipe direkt ya da indirekt etkiyle de ortaya çıkabilir. İndirekt etki, 21. kromozom gen ya da gen ürünlerinin, 21. kromozom dışındaki genler ya da gen ürünleriyle etkileşimi sonucu olabilmektedir. Bu etkileşim de yine allele-özgü olabilir; Sadece 21. kromozomda olmayan genlerin allellerinin bazı kombinasyonları (açık ve koyu mavi) da spesifik fenotiplerden sorumlu olabilir. Bu nedenle kişisel genetik altyapı fenotipik varyasyondan sorumludur.

Sonuç olarak, 21. kromozom üzerindeki fonksiyonel genomik bölgelerin triplikasyonu gibi, non-genik sekansların triplikasyonu da sendrom fenotipinden sorumlu olabilir. Moleküler mekanizma üzerinde halen bilinmeyenler mevcuttur.



Şekil 1. Down sendromunda fenotipik değişkenliği açıklayan hipotez

21. kromozom üzerinde bulunan genlerin trizomi nedeniyle aşırı ekspresyonları dokuların gelişim, matürasyon ve yaşlanmaları üzerinde farklı etkilere neden olmaktadır. Down sendromlu bireylerde görülme sıklığı artan ve sendromla ilişkili 80'in üzerinde klinik özellik rapor edilmiştir (11–17). Yirmibirinci kromozom üzerinde bulunan en az 16 farklı genin mitokondriyal enerji üretimi ve reaktif oksijen ürünlerinin metabolizmasında görev yaptığı, çeşitli çalışmalarda Down sendromlu hastalarda mitokondriyal disfonksiyon ile Alzheimer hastalığı arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Capone ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 21. kromozom üzerinde bulunan en az 10 farklı genin, aşırı ekspresyonları sonucu, santral sinir sistemi yapı ve fonksiyonlarını düzenlemede ve hatta Down sendromunun nöropatogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (18).



21. kromozom üzerinde bulunan ve sendromun klinik özellikleriyle ilişkili olabildiği düşünülen genlerin bir kısmı tablo I de gösterilmiştir (18,19).

Tablo I. Down sendromu gelişiminde yer aldığı tahmin edilen genler

<b>Genler</b>	<b>Gen isimleri</b>	<b>Bulgular</b>
<b>SOD1</b>	Süperoxide dismutase 1	Erken yaşlanma ve bağışıklık sistemi bozuklukları
<b>COL6A1</b>	Collagen 6 Alfa1	Kalp anomalileri
<b>ETS2</b>	Erythroblastosis2	İskelet anomalileri ve lösemi
<b>CAF1A</b>	Chromatin assembly factor 1A	DNA sentezinde hatalar
<b>CBS</b>	Sistation $\beta$ sentaz	DNA metabolizması ve tamirinde bozukluk
<b>DYRK</b>	Dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase	Zekâ geriliği
<b>CRYA1</b>	Alpha 1-crystallin	Katarakt
<b>GART</b>	Glycinamide Phosphoribosylformyltransferase	DNA sentezi ve tamirinde hatalar, beyin gelişimi: prenatal serebellum gelişimi
<b>SIM2</b>	Single-minded homolog 2 (Drosophila)	Beyin gelişimi, senkronize hücre bölünmesi
<b>DYRK1A</b>	Dual-specificity tyrosine- (Y)-phosphorylation regulated kinase 1A	Beyin gelişimi ve hücre bölünmesi sırasında hücre-siklusu kinetiğinin regülasyonu:
<b>PCP4</b>	Purkinje cell protein 4	Beyin gelişimi ? Fonksiyonu tam bilinmiyor, ama beyinde ve özellikle serebellumda bulunmaktadır.
<b>DSCAM</b>	Down syndrome cell adhesion molecule	Beyin gelişimi ve konjenital kalp hastalıkları için olası aday gen: Beynin tüm moleküler bölgelerinde bulunur ve sinir sistemi gelişimi sırasında aksonal gelişimde rolü olduğuna inanılır.
<b>GRIK1</b>	Glutamate receptor, ionotropic, kainite 1	Nöronal kayıp? Fonksiyonu bilinmiyor, fetal ve erken post-natal hayatta korteksde bulunur, çoğu korteksin piramidal hücrelerinde konsantredir.
<b>APP</b>	Amyloid beta (A4) precursor protein (protease nexin-II)	Alzheimer tip nöropati: spastisite, sinir gelişimi ve nöroproteksiyon
<b>S100B</b>	S100 calcium binding protein, beta (neural)	Alzheimer tip nöropati: glial çoğalımı uyarır.

Down sendromu prevalansı 1:750–1000 olarak bildirilmiş olup, ülkemizde görülme sıklığına ait kesin veriler bulunmamaktadır.

Sendrom klinik varyasyonlar dâhilinde, karakteristik özellikleri ve ilişkili sistemik malformasyonlarıyla kolayca tanınabilmektedir. Sendroma ait problemlerle mücadelede sendromun ve oluşturduğu klinik problemin erken tanısı çok önemlidir. Özellikle mevcut somatik ve intellektüel gelişimi olumsuz yönde etkileyebilecek hipotiroidi, konjenital kalp defektleri, otolojik ve oftalmolojik sorunlara erken müdahale hastaların tedavisinde daha olumlu yanıtlar alınmasını sağlamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde sendromun prenatal tanısı için yapılan değerlendirmeler (prenatal tarama testleri ve prenatal tanı tetkikleri) sınırlı olup, pek çok vaka postnatal periyotta tanı almaktadır. Yenidoğan döneminde sendrom özelliklerinin tanımlanmasındaki güçlük tanıda gecikmelerin başlıca nedeni olmaktadır (20). Hall ve ark. Down sendromlu yenidoğanların klinik özellikleri arasında hipotoni, zayıf Moro refleksi, eklem hiperfleksibilitesi, kalın ense deri katlantısı, basık yüz profili, yukarı eğimli palpebral fissürler, aurikula anomalileri, pelvis displazisi ve beşinci parmak orta falanksında displazi ve simian çizgisi gibi özelliklere dikkat çekmişlerdir. Daha büyük yaşta Down sendromlu çocukların klinik değerlendirmeleri sonucunda ise vakaların çoğunluğunda mongoloid yüz görünümü, hipotoni, kulak abnormaliteleri, epikantus, basık yüz ve simian çizgisi gibi bulgular ön plandadır (21).

Down sendromlu bir yenidoğan mutlaka konjenital kalp defektleri, otolojik ve oftalmolojik patolojiler açısından değerlendirilmelidir (18). Down sendromlu hastaların yaklaşık yarısı konjenital kalp defektleriyle doğmaktadır. En sık saptanan konjenital kalp defektleri atrioventriküler septal defekt (Down sendromlu yenidoğanların %45'i), ventriküler septal defekt (%35), izole sekundum tipi atrial septal defektler (%8), izole persistan patent duktus arteriozus (%7), izole Fallot tetralojisi (%4) ve diğer lezyonlardır (%1). Ciddi kalp hastalıklarının semptom ve bulguları bu hastalarda saptanmayabilir ya da pulmoner vasküler rezistansın artmasına bağlı olarak maskelenebilir. Bu nedenle genel kanı tüm Down sendromlu yenidoğanların ekokardiyografik değerlendirmesinin yapılması yönündedir. Yine Down sendromlu adolesan ya da genç erişkinlerde öncesinde kardiyak bir patoloji olmaksızın mitral valv prolapsusu (%46) ve aort yetersizliği (%17) gelişebilmektedir. Bu nedenle de

otorler klinik olarak kardiyak valvüler hastalığın belirti ve bulgularına sahip Down sendromlu genç erişkinlerde tekrar kardiyak değerlendirme gerekliliği üzerinde hemfikirdirler (18,22-25)

İşitme kaybının değerlendirilmesi, intellektüel gelişimi etkilemesi nedeniyle çok önemlidir. Down sendromlu hastaların %38–78'i bu probleme sahip olabilmekte ve hastalarda işitme kaybı iletim tipi, sensörinöral veya miks tip şeklinde saptanabilmektedir. Tekrarlayan otitis media ve seröz otitin medikal tedavileri yanı sıra cerrahi önlemler (ventilasyon tüpü uygulaması, adenotonsillektomi) pek çok hasta için özellikle iletim tipi işitme kaybının önlenmesi için gerekli olabilmektedir. İşitme cihazları ve kohlea implantı gibi tedaviler konuşma terapileriyle kombine edilerek uygulandığında daha olumlu yanıtlar elde edilmektedir.

Down sendromlu infantlarda konjenital katarakt, glokom ve diğer konjenital oküler anomalilerin tespiti için doğumdan sonra veya ilk altı aylık dönem içinde oftalmolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Oftalmolojik hastalıkların sıklığı yaşla beraber artmakla beraber, hastaların yaklaşık %38'inde bir yaş altında, %58'inde ise 5–12 yaş arasında tespit edilmektedir. En sık refraksiyon kusurları (%35–76), strabismus (%27–57) ve nistagmus (%20) saptanmakla beraber, ileri yaşlarda saptanabilecek diğer oküler patolojiler için hastaların yıllık göz kontrolleri önerilmektedir (22, 23,26).

Gastroözefageal reflü ve buna bağlı aspirasyon pnömonileri, Hirsprung hastalığı, duodonal atrezi, inguinal, diafragma ve umbilikal herniler, konstipasyon, rektum prolapsusu, obesite, Çölyak hastalığı ve diğer gastrointestinal sistem bulgularının sıklığı sendromla ilişkili olarak genel popülasyona göre artmaktadır. Hirsprung hastalığı, duodonal atrezi dışındaki diğer problemler çocukluk çağı dışında herhangi bir zaman da da gelişebilmektedir. Inguinal ve umbilikal herniler, diafragma hernileri rektum prolapsusu gibi problemlerin konnektif doku laksitesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (27).

Down sendromlu bireylerde genel popülasyona göre görülme sıklığı artan diğer bazı klinik problemlerin (artritler, atlanto-aksiyel eklem instabilitesi, diabetes mellitus, lösemi, obstruktif uyku apne sendromu, ve konvülziyonlar) tanımlanması; hastaların bu yönde dikkatli ve ayrıntılı değerlendirilmesi, morbidite artışını engelleyecektir (22,23,27).

Sendromda sık saptanan klinik özellikler tablo II’de gösterilmektedir (3,10,22).

Tablo II. Down sendromu karakteristik özellikleri

<b>DOWN SENDROMU KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ</b>	
<b>KRANİOFASİYAL ÖZELLİKLER</b>	
Brakisefali	Mikrosefali
Geniş ve geç kapanan fontanel	Açık metopik suture
Düz oksiput	Basık yüz (flat face)
Hipoplastik burun kemiği	Düz burun köprüsü
Çekik gözler	Çenede maloklüzyon
Dar ve kısa damak	Parsiyel anodonti, malforme dişler
Protrude dil	Retrognati
Kısa boyun	Kalın ense deri katlantısı
<b>OTOLOJİK BULGULAR</b>	
Küçük, kıvrımlı kulaklar	İletim tipi işitme kaybı
Kronik otitis	Kronik mastoiditis
<b>GÖZ BULGULARI</b>	
Epikantus	Yukarı eğimli palpebral fissür
İriste Brushfield lekeleri	Doğumsal veya akkiz katarakt
Rekürren keratitis	Keratokonus
Strabismus	Refraksiyon kusurları
Blefaritis	Nazolakrimal kanal stenozu
Konjonktivitis	Psödopapil ödem
<b>KARDİYOVASKÜLER SİSTEM</b>	
Endokardiyal yastık defektleri	VSD
ASD	PDA
TOF	Pulmoner stenoz
<b>GASTROİNTESTİNAL SİSTEM</b>	
Duodenal stenoz/atrezi	Hiatus hernisi
GÖR	İmperfore anüs

Trakeoözefajial fistül	Meckel divertikülü
Omfalosele	Hirschsprung hastalığı
Rektum prolapsusu	Umbilikal herni
<b>HEMATOLOJİ</b>	
Lökomooid reaksiyon	Lösemi: ALL, AML, megakaryositik lösemi
Geçici anormal myelopoezis	Myelodisplastik sendromlar
<b>İSKELET SİSTEMİ</b>	
Atlanto-aksiyel instabilite	Hipoplastik iliak kanatlar
Sığ asetabulum	Eklem laksitesi
Kısa ve künt eller	Klinodaktili
5.parmak orta falanks hipoplazisi	Simian çizgisi
<b>SANTRAL SİNİR SİSTEMİ</b>	
Mental retardasyon	Hipotoni
Erken veya geç başlangıçlı nöbetler	Davranış problemleri
Alzheimer hastalığı	Otizm benzeri sendrom
<b>ENDOKRİN SİSTEM</b>	
Hipotroidi	Diabetes mellitus
Fertilite problemleri	
<b>DERİ</b>	
Kserosis	Lokalize hiperkeratotik lezyonlar
Alopesi areata	Folikülit
Vitiligo	Abse formasyonu
Rekürren deri enfeksiyonları	
<b>İMMÜN SİSTEM</b>	
Sellüler immünite disfonksiyonu	

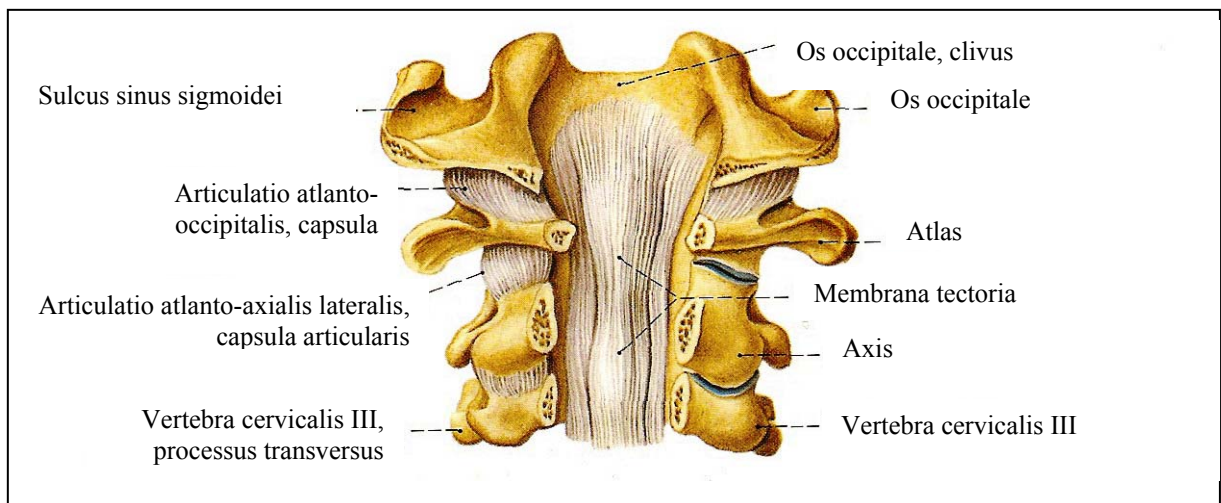
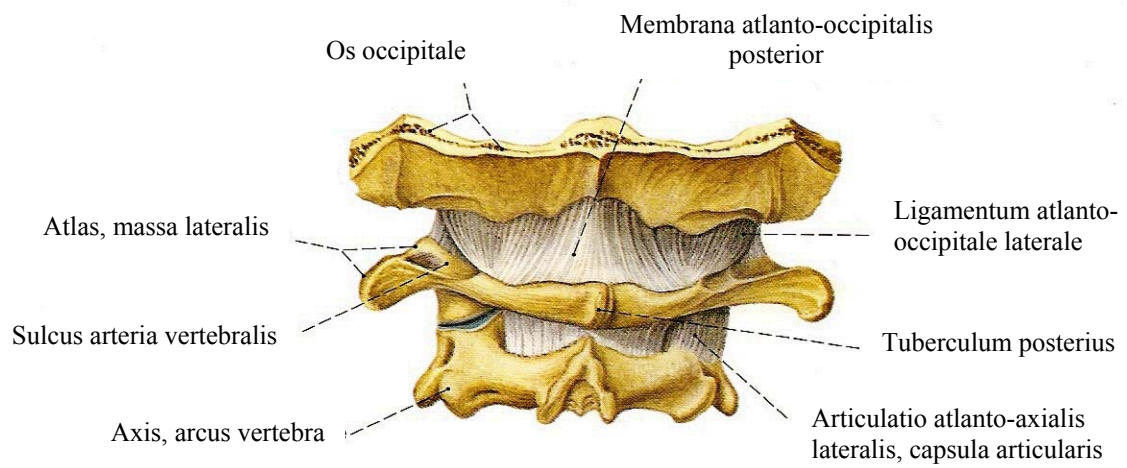
Down sendromu multisistemik klinik özellikler içermektedir. Bu çerçevede en çok mortalite veya ciddi morbidite yaratacak nedenler; konjenital kalp defektleri, aspirasyon pnömonisi, immün yetersizlik gibi nedenlerle meydana gelen tekrarlayan pulmoner

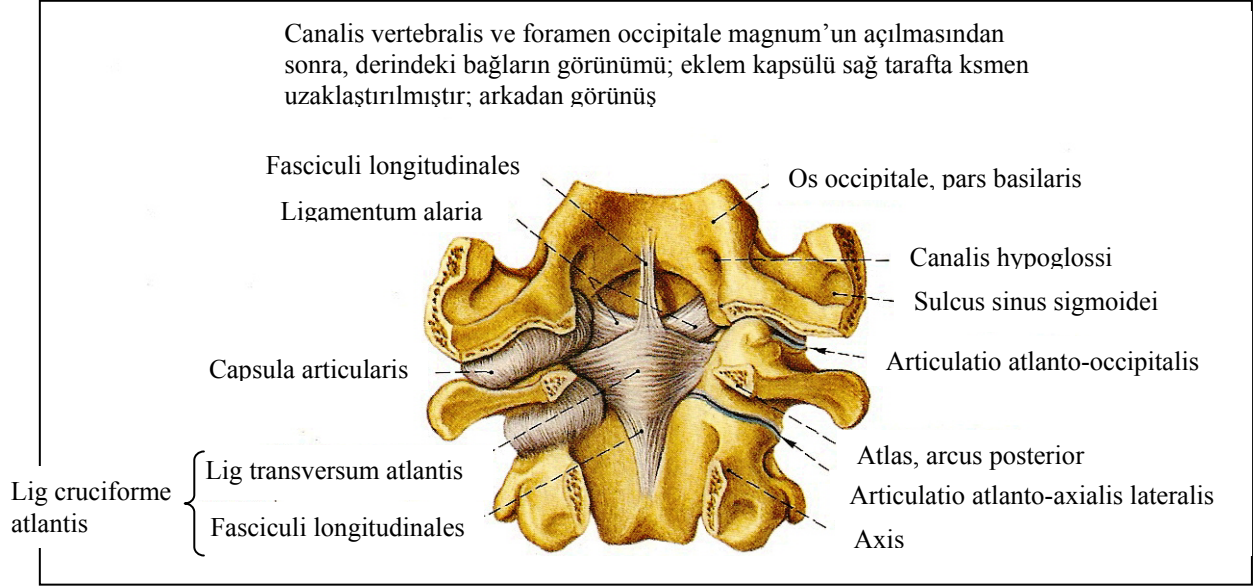
enfeksiyonlar, intestinal malformasyonlar, atlanto-aksiyel eklem subluksasyonu, diabetes mellitus, uyku apne sendromu, malignite, konvülsiyon, malnütriyon olarak sıralanabilir (28). Çalışmamızda Down sendromunda iskelet sistemi bulgularından, spinal kord yaralanmasına neden olarak ciddi morbidite ve hatta mortalite nedeni olabilecek atlanto-aksiyel eklem instabilitesinin değerlendirilmesi ve sendroma özgü diğer klinik özelliklerle birlikteliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

### **2.3. Atlanto-aksiyel Eklem ve Atlanto-aksiyel İnstabilite**

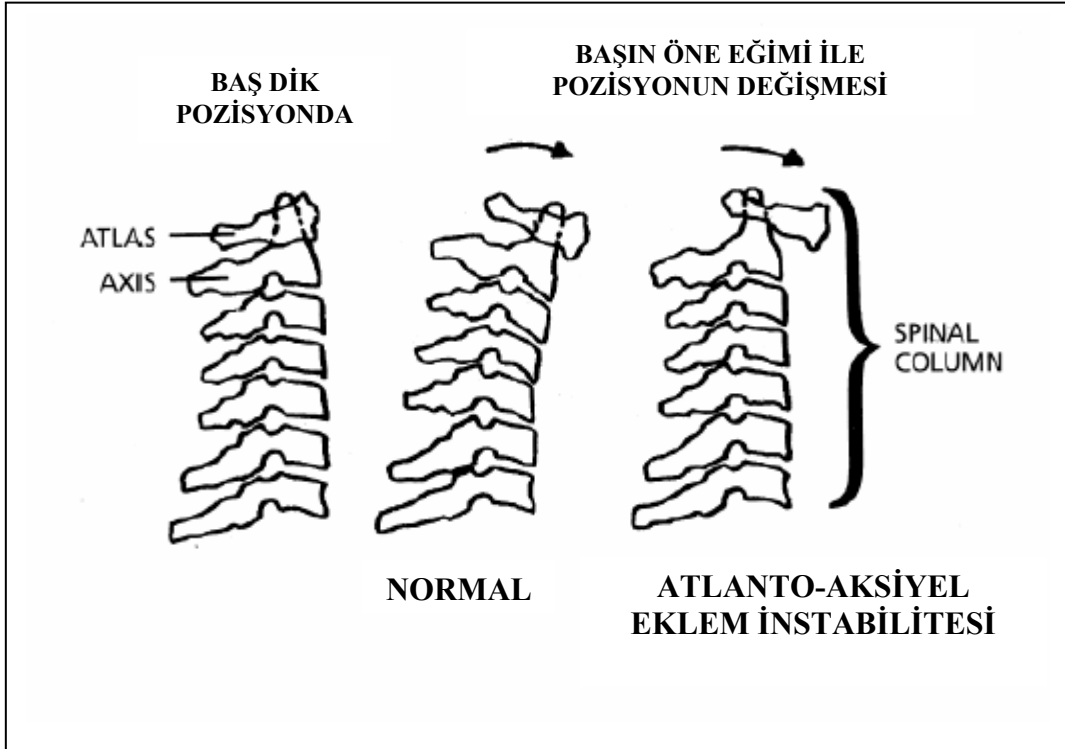
Oksipito-servikal eklem (kraniyo-vertebral kompleks); oksiput, atlas (C-1) ve axis (C-2)'in oluşturduğu oldukça fonksiyonel bir eklem kompleksidir. Bu kompleksi etkileyen konjenital ya da gelişimsel anomaliler, nöral baskı ve vasküler bozukluklar ile sonuçlanabilmekte ve anormal BOS sıvı dinamiğine neden olabilmektedirler. Embriyolojik gelişim esnasında ilk servikal sklerotomdan oksipital kondüller, C-1 vertebra, C-2 nin odontoid çıkıntısının büyük bir kısmı gelişir. Normal atlanto-occipital eklem fleksiyon-ekstansiyon hareketleri dışında lateral boyun hareketlerine de izin verir. Horizontal translasyon ve aksiyel rotasyon hareketleri ihmal edilebilir seviyede kısıtlıdır. Eklem kemik yapısı sıg yüzeyler şeklinde olup, oksipital kondüllerin büyüklüğü ve C-1 üst eklem yüzeyinin derinliğinin de bireysel varyasyonlar gösterdiği dikkate alınacak olursa, eklem yüksek mobilitesine karşın stabilitesinin sağlanması için kuvvetli ligamentöz yapılar gerekmektedir (29).

Oksipito-atlantal stabilite, major (kapsüler ligament ve onu destekleyen anterior ve posterior atlanto-oksipital membranlar, tectorial ligament) ve minör (alar ve apikal ligament) destek yapılarla sağlanmaktadır. Bir başka ifadeyle intraspinal ligamentler stabilitede major role sahipken, ekstraspinal ligamentler de intraspinal ligamentleri desteklemektedir. Tectorial membran ve ekstraspinal ligamentler eklem fleksiyon-ekstansiyon hareketini kısıtlarken, alar ligament de lateral fleksiyonu kısıtlamaktadır. Oksipito-atlantal eklem, 25<sup>0</sup> fleksiyon-ekstansiyon, 5<sup>0</sup> lateral fleksiyon ve 5<sup>0</sup> aksiyel rotasyon yapabilirken; atlanto-aksiyel eklem 20<sup>0</sup> fleksiyon-ekstansiyon, 5<sup>0</sup> lateral fleksiyon ve 40<sup>0</sup> aksiyel rotasyon yapabilmektedir (29,30). Şekil 2 atlanto-aksial eklemi destekleyen ligamentleri, şekil 3 ise normal ve instabil eklem hareketlerini şematize olarak göstermektedir (31).





Şekil 2. Atlanto-aksiyel eklem ve eklemi destekleyen ligamentler



Şekil 3. Atlanto-aksiyel eklem hareketleri (normal ve instabil eklem)



Bu bölgedeki instabilite genellikle travma nedeniyle oluşurken, Down sendromu gibi daha nadir travma dışı atlanto-aksiyel eklem instabilite nedenleri de gösterilmiştir (Tablo III) (32).

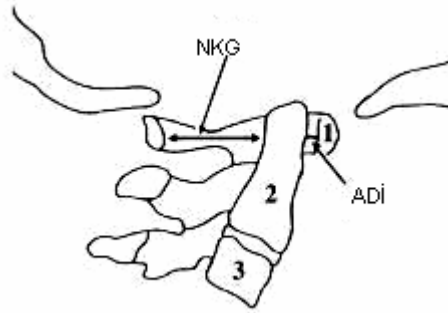
**Tablo III. Non-travmatik atlanto-aksiyel eklem instabilite nedenleri**

Ankilozan spondilit	Serebral palsi
Romatoid artrit	Metotropik displazi
Miks konnektif doku hastalıkları	Grisel sendromu
Kranio-vertebral bölge tüberkülozu	Dermoid/epidermoid kist
Servikal vertebra gelişimsel anomalileri	Konjenital skolyoz
Servikal myelopati	Anevrizmal kemik kisti
Baş-boyun enfeksiyonları	Sialidozis
Pitüiter adenoma (klivius erozyonu)	Morquio sendromu
Osteogenesis imperfekta	Larsen sendromu
Nörofibromatozis	Dwarfism
Spondiloepifizyal displazi kongenita	Kondrodisplazia punktata
Psödoakondroplazi	Kartilaj-hair hiperplazia
Steroid tedavisi	

Down sendromunda atlanto-aksiyel eklem instabilite insidansı değişik çalışmalarda %10–30 oranında bildirilmiştir (30). Sendromda atlanto-aksiyel eklem instabilitesinin nedenleri tam olarak anlaşılmasa da, ligamentöz laksite veya servikal vertebra kemik gelişim anomalilerinin ya da her ikisini birden içeren patolojilerin instabiliteye yol açtığı düşünülmektedir (33). Peuschel ve Scola, Down sendromlu hastalarda kollajen metabolizmasındaki intrinsik defektin jeneralize ligament laksitesine yol açtığını savunmaktadırlar (34). Bu teoriden yola çıkarak sendrom özellikleri içinde görülme sıklığı normal populasyona göre artmış olan ve bu mekanizmayla açıklanabilecek bazı klinik antitelerin instabilite ile birlikteliğinin araştırılması çalışmamızda amaçlanmıştır. Bunlar; kardiyak defektler, göz bulguları ve hipotoniye arttırarak instabiliteye yol açabilen hipotroididir.

Os odontoideum, ossiculum terminale, odontoid displazi, kondiler hipoplazi, atlantal hipoplazi gibi kraniyovertebral bileşkeye ait kemik patolojileri instabilite nedeni olarak rapor edilmiştir (5).

Atlanto-aksiyel instabilite değerlendirmesi radyografik olarak çeşitli metodlara dayandırılarak yapılabilmektedir. 1987’de, Pueschel ve Scola Down sendromlu 404 hastada radyografik değerlendirme sonucunda, direkt radyografide atlanto-dental interval (ADİ) ve nöral kanal genişliği (NKG) arasında iyi bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. ADİ, C-1’in anterior kolunun posterior yüzeyinden densin anterior yüzeyine olan uzaklık olarak tanımlanır. NKG ise densin posterior yüzeyinden C-1’in posterior kolunun anterior yüzeyine olan uzaklık olarak tanımlanır (Şekil 4) (5,30).



Şekil 4: ADİ ve NKG

Pratikte, fleksiyon-ekstansiyon lateral boyun grafisinde anterior atlanto-odontoid aralık ölçümü 15 yaşından küçük çocuklarda 4 mm, 15 yaş üstündeki kişilerde 3 mm'nin üzerinde ise instabilite tanısı konur. Direkt grafi dışında plöridireksiyonel tomografi, pre- ve post-traksiyon MRI, BT ve dinamik teknikler ile de instabilite değerlendirmesi yapılabilir (34). Otörler, rutin olarak instabilite değerlendirmesi için servikal düz grafilerde ADİ ve NKG nin ölçülmesini ve oksipital servikal instabilite saptandığında, aktivite kısıtlanmadan ve cerrahi planlanmadan önce MRI çekilmesini önermişlerdir (30).

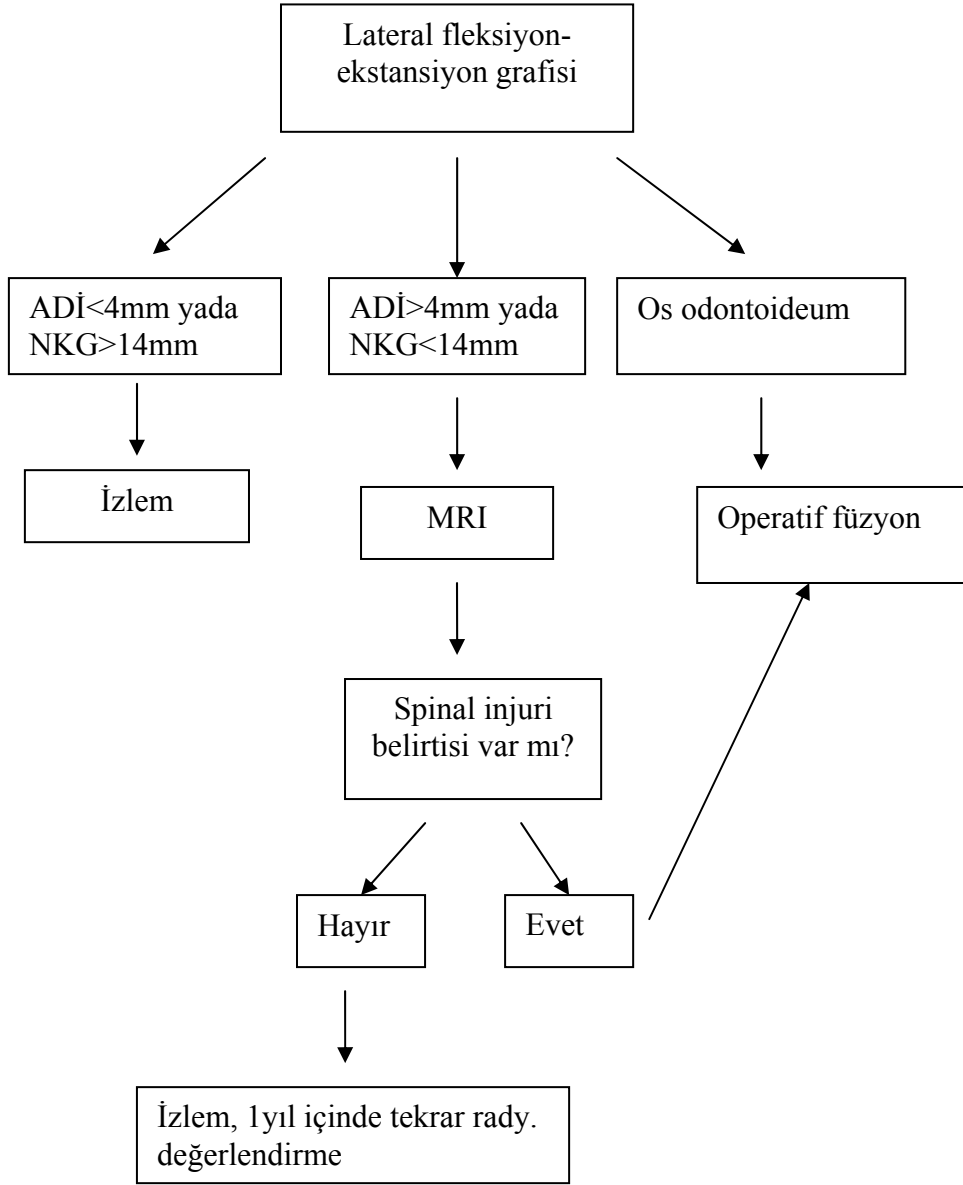
Kraniyo-vertebral instabilite semptomlarının başlangıcı akut ya da kronik olabilir (36). Oksipital ya da servikal ağrı, boyun hareketlerinde kısıtlanma, tortikollis, güçsüzlük, yürüme

güçlüğü, çabuk yorulma, baş kontrolünde zorluk, koordinasyon kaybı, duyu kusuru ilk semptomlar olabilir. Ancak hastaların intellektüel kapasitelerinin kısıtlı olması semptomları dile getirmede güçlük oluşturabilmektedir. Bu nedenle fizik muayenede spastisite, hiperrefleksi, klonus, quadriparezi, atrofi, ataksi, babinski pozitifliği ve diğer üst motor nöron semptom ve bulgularına dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu bulgular bazen aylar-yıllar boyunca stabil kalırken, nadiren de olsa parapleji, hemipleji, quadripleji ya da ölüme neden olabilir (33). Duyu kusurları ve alt kranial sinir defisitleri daha nadir olarak posterior servikal kompresyon ya da servikomedüller bileşke kompresyonu oluştuğunda ortaya çıkmaktadır. Akut travmatik servikomedüller bası sonucunda kardiyopulmoner arrest söz konusu olabilmektedir. Bu tip ciddi nörolojik sekel ihtimaline rağmen Down sendromlu çocuklarda servikal omurganın muayenesi ve radyolojik incelemesi varolan diğer problemlerin yanında sıklıkla ihmal edilen konulardan biridir. Yaş gruplarına göre vakalar incelendiğinde literatürde yer alan en küçük atlantoaksiyel instabiliteli vaka 16 aylıktır. Bu nedenle Down sendromlu çocukların tanıdan hemen sonra rutin takiplerine nörolojik muayene ve radyolojik takip de eklenmelidir (37,38).

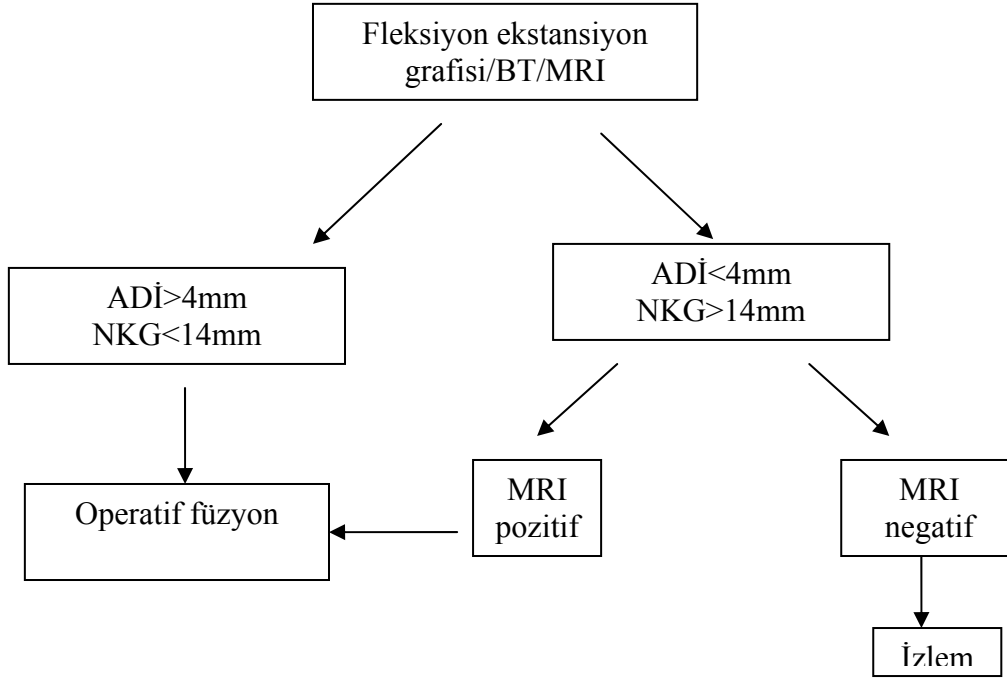
İnstabilite tedavisinde iki tedavi algoritması, klinik olasılıklar için sunulmuştur. İlki, asemptomatik C1–2 instabilite hastaları için olup, şekil 5’de gösterilmiştir. Atlanto-aksiyel subluksasyonlu hastalarda spinal kord hasarını ekarte etmek ve hangi hastanın operasyona gitmesine karar verebilmek için MRI önerilir. Pozitif MRI bulguları, subakut - kronik kord kompresyonları ya da travmayı gösteren sinyal değişikliklerini (T2 sekansda artmış sinyal) içerir.

Diğer klinik olasılık, daha az komplikasyonlu, semptomatik C1–2 instabiliteli hastaları içerir. Bu algoritim şekil 6’da verilmiştir. Yine, subluksasyon için düz grafi istenir. Eğer subluksasyon varsa ve MRI pozitifse, operasyon endikedir. Sublukse olmamış ve semptomatik olan hasta grubunda ise MRI incelemesi faydalı olacaktır. Eğer MRI pozitifse operasyon, negatifse gözlem gereklidir (30).

Şekil 5. Asemptomatik C1-2 instabilite hastalarında tedavi algoritması



Şekil 6. Semptomatik atlanto-aksiyel instabiliteli Down sendromlu hastalarda tedavi algoritması



#### 2.4. Down sendromunda AAİ ve diğer klinik özelliklerin birlikteliği

Sendrom karakteristikleri tanımlandıktan sonra bunlar arasındaki olası ilişkiler pek çok çalışmanın ilgi odağı olmuştur. Bu çalışmalarla elde edilen verilere dayanılarak riskli hastalar tanımlanmaya çalışılmış ve klinisyenin hastaların yaşam konforlarını arttırmaya yönelik önlemleri almasını sağlayacak verilere ulaşılmaya çalışılmıştır. Davies ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 21. kromozom üzerinde bulunan Col6A1 (Collagen 6 Alfa1) ve DSCAM (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule) isimli genlerdeki mutasyonlarla konjenital kardiyak defektler ve oküler patolojilerin ilişkili olduğunu bildirmiştir. Col6A1 pek çok oküler dokunun komponenti olan tip VI kollajen kodlanmasında rol oynamaktadır. DSCAM ise vizüel yolağı da içeren sinir sistemi içinde ekspresse edilmektedir. Beyin gelişimi esnasında aksonal gelişim ve myelinizasyon regülasyonunda da rol oynadığına inanılır. Bir diğer çalışmada Bromham ve ark. myopi ve nistagmus saptanan Down sendromlu

çocuklarda kalp defektleri saptanma sıklığının anlamlı olarak arttığını bildirmiştir. (39). Bu çalışmada Down sendromlu hastalarda intrinsik kollajen defekti hipotezine dayanarak atlanto-aksial instabilite ile göz bulguları, kardiyak defektler ve hipotroidi birlikteliğini araştırdık.

### 3.MATERYAL VE METOD

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik Genetik Bölümü izleminde olan hastalar arasından retrospektif olarak düzenlendi. Çalışmaya, Down sendromu tanısı almış 50 hasta dâhil edildi. Hastaların 25'i erkek, 25'i kız olup yaşları altı ay ile 10 yaş arasında değişmekteydi (ortalama yaş  $7,55\pm 4,56$  yaş). Her hastanın genetik dosyası incelenerek hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı, anne-baba yaşı, motor mental gelişim basamakları, doğum şekli), karyotip incelemesi, fizik muayene bulguları, göz ve kardiyolojik değerlendirmeleri, pediatrik radyolog tarafından değerlendirilen AAİ ölçümleri, tiroid hormon seviyeleri kaydedildi. Atlanto-aksiyel instabilite değerlendirmesi için hastaların servikal lateral nötral, fleksiyon ve ekstansiyon grafisinde pediatrik radyolog tarafından atlanto-dental interval ve nöral kanal genişliği ölçümleri yapıldı ve anterior atlanto-odontoid aralık ölçümü 15 yaşından küçük çocuklarda 4 mm, 15 yaş üstündeki kişilerde 3 mm'nin üzerinde ise instabilite tanısı konuldu. Sendrom özellikleri içinde yer alan atlanto-aksiyel eklem instabilite değerlendirmesi ile kardiyak defektler, hipotroidi ve göz bulguları birlikteliği araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme Windows SPSS 13.5 programı kullanılarak yapıldı. Parametreler Fisher's Exact Test kullanılarak değerlendirildi ve  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.SONUÇLAR

Retrospektif olarak düzenlenen çalışmada, 25'i erkek 25'i kız toplam 50 hastanın verileri ele alındı. Hastaların yaşı 6 ay–10 yaş arasında (ortalama  $7,55\pm 4,56$  yaş) olup, tanı yaşı ortalama 4,82 ay (SH=0.97) idi. Hastaların tanıları doğumda fenotipik özelliklere bağlı olarak %38 (n=19), hiperbilirubinemi nedeniyle yenidoğan döneminde başvuru esnasında %22 (n=11), enfeksiyon %22 (n=11), kilo alamama, motor ve mental gelişme basamaklarında gecikme gibi nedenlerle başvuru sonrası %16 (n=8) ve 1 kişi de göz problemi nedeniyle başvurduğu göz hekiminin muayenesi sonucu konulmuştu. Yenidoğan dönemi dışında tanı evde veya yardımcı sağlık personeli eşliğinde hastanede doğum yapılmasına ya da neonatal dönemde dismorfik bulguları tanımlamada zorluğa bağlanabilir. Hastalarda en sık saptanan fizik muayene bulgusu tipik kraniofasial dismorfik bulgular idi. Hastaların en sık saptanan fenotipik özellikleri ve fizik muayene bulguları tablo IV de gösterilmiştir.

Tablo IV. Hastaların Fenotipik özellikleri

Fenotip ve Muayene Bulguları	Hasta Sayısı	Oran (%)
Mongoloid yüz görünümü	43	86
Hipotoni	38	76
Epikantus	36	72
Kulak anomalileri	32	64
Basık yüz görünümü (flat facies)	26	52
Hipertelorizm	24	48
Üfürüm	22	44
Brakidaktili	18	36
Simian çizgisi	16	32
Eklem laksitesi	16	32
Burun kökü basıklığı	16	32
Umbilikal herni	5	10
İnmemiş/retraktıl testis	3	6
Katarakt	3	6
Nistagmus	1	2



Fenotipik özellikleri ile Down sendromu tanısı almış her hastaya kromozom analizi yapıldı ve aileye sonraki gebelikler için genetik danışma ve sendrom hakkında detaylı bilgi verildi. Hastaların kromozom analizleri sonucunda %90 komplet trizomi 21 (n=45), %10 translokasyon tipi Down sendromu tespit edildi. Literatürde %1 oranında belirtilen mozaik form çalışmaya katılan hastalarda tespit edilmedi. Bunun nedeni çalışma grubunun sınırlı sayısı olarak düşünüldü.

Ortalama anne yaşı  $30,3\pm 6,21$  yaş olup ileri anne yaşı (35yaş ve üzeri) hastaların %24'ünde (n=12) saptandı. Hastaların hiçbirinde prenatal tanı mevcut değildi. Hastaların % 76'sı normal spontan vajinal doğum, %24'ü sezeryan ile doğmuş, 10 hastada (%20) zor ve müdahaleli doğum ve doğum komplikasyonları (mekonyum boyalı doğum, asfiktik doğum) saptanmıştı. Hastaların %10'u prematür, %86'sı term ve % 4'ü postmatür olarak dünyaya gelmişti. İstabilite saptanan hastaların ikisi vajinal yolla, ikisi ise mükerrer sezeryan ve postmatürite nedeniyle sezeryan ile dünyaya gelmişlerdi. Hastaların doğum şekli ve AAİ arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (Fisher's Exact test  $p=0,27$ ). AAİ saptanan dört hastanın hiçbirinde prematürite mevcut değildi.

AAİ değerlendirmesi için fleksiyon-ekstansiyon lateral boyun grafisinde ADİ ölçümleri pediatrik radyolog tarafından yapıldı. 50 hastanın dördünde ADİ ölçümleri 4 mm üzerinde saptanarak atlanto-aksiyel instabilite (AAİ) tanısı aldı ve beyin cerrahisi bölümüne yönlendirildi, izleme alınan hastaların hiçbirisinde cerrahi müdahale gerekmedi. AAİ saptanan hastaların üçü kız biri erkekti. Bu hastaların motor ve mental gelişim basamakları, çalışmaya alınan diğer hastalara göre ileri derecede geri idi.

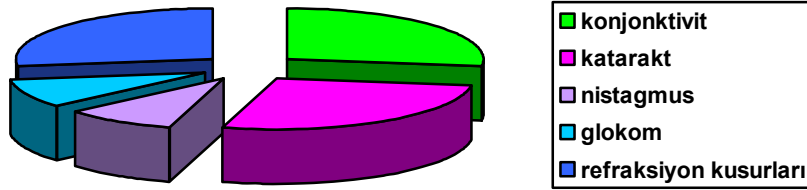
AAİ tespit edilen hastaların en küçüğü üç yaşında, diğerleri ise altı, sekiz ve on yaşında idi. Amerikan Pediatri Akademisi 1995'te yayımladığı, özel olimpiyatlara ve bilhassa riskli spor aktivitelerine katılacak Down sendromlu sporcuların, herhangi bir nedenle operasyonu planlanan Down sendromlu hastaların AAİ açısından değerlendirmesi için radyografik değerlendirmeyi zorunlu kılmış, radyolojik değerlendirme yaşını ise ortalama 5–6 yaş olarak belirlemiştir (4). Literatürde AAİ saptanan en küçük vakanın 16 aylık olması nedeniyle çalışma grubunda yer alan beş yaş altı 13 hastaya da radyografik değerlendirme yapılmıştır. Bu hastalardan en küçüğü ise altı aylıktır.

Hastaların hiçbirinde AAİ nedeni olabilecek kraniyo-vertebral bölge kemik gelişimsel anomalilerine rastlanmadı.

Hastaların göz ve kardiyolojik değerlendirmesi göz hastalıkları ve pediatrik kardiyoloji bölümlerince gerçekleştirildi.

Fonksiyonel tedavi gerektiren göz bulguları hastaların % 22'sinde (n=11) saptandı. Bunlar konjunktivit %6, refraksiyon kusurları %6, katarakt %6, nistagmus %2 ve glokom %2 şeklinde rapor edildi (Grafik I).

**Grafik I. Çalışma grubunda saptanan oküler problemler**



Glokom tespit edilen bir hastanın göz hekimi tarafından fenotipik özellikleri ile tanı konularak bölümümüze yönlendirildiği ve öncesinde tanı almadığı öğrenildi. AAİ saptanan hastaların %75'inde göz bulguları (katarakt, kırma kusuru) tespit edilirken, %17,4 hastada ise göz bulgusu olmasına rağmen AAİ mevcut değildi (Tablo V). AAİ ve göz bulguları birlikteliği istatistiksel olarak anlamlıydı (Fisher's Exact Test p=0,029).

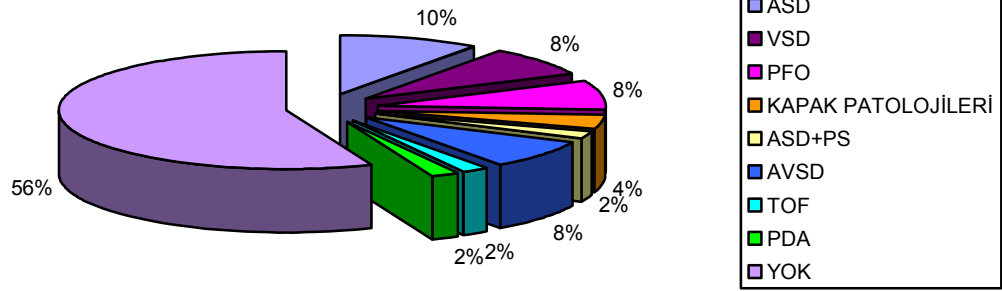
Tablo V. AAİ ve göz bulguları birlikteliği

AAİ	Göz bulguları				TOPLAM	
	VAR		YOK		SAYI	%
	SAYI	%	SAYI	%		
Var	3	75.0	1	25.0	4	100.0
Yok	8	17.4	38	82.6	46	100.0
<b>TOPLAM</b>	<b>11</b>	<b>22</b>	<b>39</b>	<b>78</b>	<b>50</b>	<b>100.0</b>

Fisher's Exact Test p=0,029

Kardiyak defektler populasyon içinde %44 (n=22) oranında saptandı. Bunlar tek defektler (ASD, VSD, PFO, AVSD, kapak yetersizlikleri) ve çoklu defektler şeklinde (AVSD+PDA, ASD+PS, TOF) şeklinde rapor edildi (Grafik II). Kardiyak cerrahi tedavi, beş hastada gerekli oldu. AAI saptanan dört hastadan biri olan ve VSD nedeniyle takip edilen bir hasta akciğer enfeksiyonu nedeniyle üç yaşında iken evinde tıbbi müdahale edilemeden eksitus olduğu aile tarafından bildirildi.

**Grafik II.Çalışma grubundaki hastalarda saptanan kardiyak defektler**



AAİ saptanan hastaların %75'inde sendromla ilişkili kardiyak bulgu saptanırken (ASD, VSD, kapak yetmezliği), kardiyak defekti olup AAI saptanmayan Down Sendromlu hasta oranı çalışma grubunda %41 olarak tespit edildi (Tablo VI). Bu iki oran arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (Fisher's Exact test. p=0,30).

Tablo VI. AAI ve kardiyak patoloji

AAI	Kardiyak patoloji				TOPLAM	
	VAR		YOK			
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
Var	3	75.0	1	25.0	4	100.0
Yok	19	41.3	27	58.7	46	100.0
<b>TOPLAM</b>	<b>22</b>	<b>44</b>	<b>28</b>	<b>56</b>	<b>50</b>	<b>100.0</b>

Fisher's Exact Test p=0,30

Down Sendromunda en sık rastlanan endokrin anomali olan hipotiroidi bu çalışmada 11 hastada yani hastaların %22 sinde saptanarak tedaviye alındı. Bu oran literatürde verilen oranlarla (%10–40) ile uyumlu bulunmuştur (31). AAİ birlikteliği açısından değerlendirildiğinde ise sadece bir hastanın (AAİ tespit edilen hastaların %25'i) hipotroidi nedeniyle tedavi gördüğünü ve hipotroidi saptanıp AAİ saptanmayan hastaların popülasyonda %19,6 olduğu tespit edildi (Tablo VII). AAİ ve hipotroidi arasında istatistiksel olarak bir korelasyon saptanmadı (Fisher's Exact Test p=1.00). Çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasının bunda katkısı olabileceği düşünüldü.

Tablo VII. AAİ ve hipotroidi

AAI	Hipotroidi				TOPLAM	
	VAR		YOK		SAYI	%
	SAYI	%	SAYI	%		
Var	1	25	3	75	4	100.0
Yok	9	19.6	37	80.4	46	100.0
<b>TOPLAM</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>80</b>	<b>50</b>	<b>100.0</b>

Fisher's Exact Test p=1.00

## 5.TARTIŞMA

Down sendromu, insanlarda bilinen kromozomal hastalıklar arasında en sık görülen, çeşitli klinik varyasyonlar dahilinde fenotipik özellikleri ve ilişkili sistemik malformasyonları ile kolaylıkla tanınabilen ve multisistemik değerlendirme gerektiren bir antidedir. Sendromun olmazsa olmaz bulgusu olan ve değişik derecede saptanabilen mental retardasyon dışında, sendromla ilişkili ancak hastaların tümünde gözlenmeyen önemli morbidite ve mortalite nedenleri sendrom tanımlandığı günden itibaren pek çok araştırmacının ilgi konusu olmuştur. Çalışmada hasta grubunun tanımlayıcı verileri dışında, belki de çoğu klinisyen tarafından sendromda var olan sorunlar içinde ihmal edilebilen ancak ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen AAİ ile yine sendromda görülme sıklığı artan oküler patolojiler, konjenital kalp defektleri ve hipotiroidi gibi problemlerin birliktelikleri araştırılmıştır.

### **Atlanto-aksiyel instabilite**

Atlanto-aksiyel instabilite kemik ya da ligament anomalileri sonucu atlas ve aksis arasındaki eklemden aşırı mobilite olarak tanımlanabilir. İnstabil eklemden en sık rastlanan abnormaliteler transvers ligament ve odontoid süreçtedir. Transvers ligament ve faset eklemin kapsülü atlanto-aksiyel eklemin anteroposterior translasyon hareketini kısıtlayarak stabilite sağlanmasında primer role sahiptir. Kadavra çalışmalarında transvers ligamentin lateral güçlerden ziyade anteroposterior güçlere daha dayanıklı olduğunu göstermiştir (40).

AAİ çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. En sık neden bölgenin travmasıdır. Travma dışı AAİ nedenleri ise aşağıda açıklanmıştır.

**1.Romatoid artrit**, bazen sadece üst servikal vertebra tutulumu ile belirti verebilir. Romatoid süreç özellikle apofizeal eklemin eklem kıkırdağını etkileyerek, romatoid pannus oluşumu ve ilişkili inflamasyon nedeniyle transvers ve alar ligamentleri ve eklem kapsülünü zayıflatarak instabilite nedeni olabilir.

**2.Üst solunum yolu ve baş-boyun enfeksiyonları:** Özellikle rotatuar subluksasyon üst solunum yolu, baş-boyun enfeksiyonları ve baş-boyun cerrahisinden sonra meydana gelebilmektedir. Grisel sendromu çevre yumuşak doku inflamasyonu ile ilişkili olarak atlanto-aksiyel subluksasyon oluşumudur. Etiyoloji ve patoanatomisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Parke ve ark. periodontal venöz pleksus ile faringovertebral venlerin bağlantılarını göstermiş ve bu yolla yayılımı ve lokal inflamasyonun sorumlu olduğunu bildirmiştir.

**3. Konjenital anomaliler ve sendromlar:** Down sendromu, konjenital skolyozis, osteogenesis imperfekta, nörofibromatozis, Morquio sendromu, Larsen sendromu, spondiloepifizeal displazia konjenita, kondrodizplazia punktata, metatropik displazia, Kniest sendromu daha nadir, ancak AAİ ile ilişkili sendromlardır. Ayrıca odontoid anomalileri (aplazi, hipoplazi, duplikasyon v.s) AAİ nedenleri arasında yer almaktadır.

**4. Tümörler,** aksisin gövdesinde patolojik fraktür meydana getirerek AAİ'ye neden olabilirler (4,6,30,40).

Diğer daha nadir nedenler Tablo III de belirtilmiştir.

Down Sendromlu hastalarda AAİ sıklığının arttığını 1961 yılında ilk kez Spitzer ve ark bildirmiş, 1965 yılında Tishler ve Martel Down Sendromunda AAİ yi ilk kez rapor etmişlerdir (5,40). Otörler AAİ yi birinci ve ikinci servikal (C-1, C-2) vertebra arasındaki eklemden (atlanto-aksiyel eklem) artmış mobilite olarak tanımlamış ve hastaların çok az bir kısmı semptomatik olduğu için ayrıntılı nörolojik muayene ve radyografik değerlendirmenin önemini vurgulamışlardır (4,6,22,28-30).

Down sendromlu hastalarda instabilite insidansının;

- 1) Çalışılan popülasyona (pediatrik ve yetişkin popülasyonlar, tek merkezli ve çok merkezli çalışmalar),
- 2) Kullanılan görüntüleme yöntemine (düz radyografi, BT, MR),
- 3) İnstabiliteyi değerlendirme metoduna (Atlanto-dental aralık (ADI), nöral kanal genişliği (NKG),
- 4) X-ray de kullanılan magnifikasyon katsayısına,
- 5) Radyografide görülen kemik anomalilerine, bağlı olarak %10-30 oranında saptandığı bildirilmektedir (30). Bizim çalışmamızda bu oran literatür verilerinden daha düşük saptanmıştır. Bu sonuç çalışma grubunda hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Hastaların gerek hipotoni, rehabilitasyonu, gerekse sosyalleşmeleri açısından spor aktivitelerine katılmasının teşvik edilmesi önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi 1995'te

yayımladığı, özel olimpiyatlara ve bilhassa riskli spor aktivitelerine katılacak Down sendromlu sporcuların AAİ açısından değerlendirmesi için radyografik değerlendirmeyi zorunlu kılmış, radyolojik değerlendirme yaşını ise ortalama 5–6 yaş olarak belirlemiştir(4). Çalışma grubunda beş yaş altında değerlendirmeye alınan 13 hasta bulunmaktadır. Ancak literatürde 16 aylık instabilite vakalarının bulunması ve ilgili bildirinin 1995'ten sonra tekrar gözden geçirilmemesi, böylesi önemli bir antitenin daha erken taranması fikrini gündeme getirmiştir (37,38). Bizim çalışmamızda instabilite saptanan en küçük hasta üç yaşında idi.

Sendromda atlanto-aksiyel eklem instabilitesinin nedenleri tam olarak anlaşılmasa da ligamentöz laksite veya servikal vertebra kemik gelişim anomalilerinin ya da her ikisini birden içeren patolojilerin instabiliteye yol açtığı düşünülmektedir (32). Peuschel ve Scola, Down sendromlu hastalarda kollajen metabolizmasındaki intrinsik defektin jeneralize ligament laksitesine yol açtığını savunmaktadırlar (33). Prognoz açısından bakıldığında ise ligament laksitesinin yaşla beraber iyileşebildiği dolayısı ile takip döneminde AAİ saptanan vakalarda daha sonraki yıllarda instabilitenin düzeldiği de belirtilmiştir (42). Semine ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş ile ligament laksitesini arasında belirgin bir negatif korelasyon olduğu ve ligament laksitesi bulunan vakaların sekiz yaşından küçük vakalar olduğu gösterilmiştir (36). Yine Marcos Matos tarafından yapılan bir çalışmada jeneralize ligament laksite prevalansı %61,2, AAİ prevalansı %22,5 olarak bildirmiş ve istatistiksel bir ilişki olmadığını savunmuştur (42). Semine ve ark.'nın çalışmasında ligamentöz laksite oranı daha da yüksek (%76,5) olarak bildirilmiştir (38). Hasta grubunda Down sendromu dışında atlanto-aksiyel eklem instabilitesine eğilim yaratacak travma veya travma dışı nedenlerle birliktelik saptanmamıştır. Tablo III te de belirtilen non-travmatik atlanto-aksiyel eklem instabilitesi yaratacak ve diğerlerine oranla daha sık saptanabilen serebral palsi, baş boyun enfeksiyonları, steroid tedavisi, iskelet displazisi, skolyoz, anatomik kemik gelişim defektleri gibi patolojiler hastaların hiçbirinde mevcut değildi.

Akondroplazi-hipokondroplazi ile Down sendromu birlikteliği literatürde vaka raporu şeklinde ve çok nadir antiteler olarak bildirilmiştir (43). Çocuk ve adölesan yaş grubundaki Down sendromlu hastaların yaklaşık %1-2'sinde juvenil idiyomatik artrit benzeri artropatiler tariflenmiş ve bu hastalarda semptomların başlama yaşı 3.3 yaş (3 ay-9 yaş) olarak rapor edilmiştir. Böylesi hastalarda servikal vertebra, patella ve diğer eklem dislokasyonları, artritli

hastaların %55'inde hastalıkla ilişkili olarak bildirilmiştir (43). Çalışma grubundaki hastalarda artropati saptanmamıştır.

Pratik olarak, nötral ve fleksiyon-ekstansiyon lateral boyun grafisinde anterior atlanto-odontoid aralık ölçümü 15 yaşından küçük çocuklarda 4 mm, 15 yaş üstündeki kişilerde 3 mm'nin üzerinde saptanması durumunda AAİ tanısı konulur. Direkt grafi dışında plöridireksiyonel tomografi, pre- ve post-traksiyon MR, BT ve dinamik teknikler ile de instabilite değerlendirmesi yapılabilir (35). 1992'de Pueschel ve ark tarafından, yapılan bir çalışmada direkt grafi ile ADİ ölçümleri yapılarak atlanto-aksiyel instabilite saptanan 20 hastada BT bulguları değerlendirilmiş, bu verilerde, BT de ADİ ölçümlerinin düz grafiden daha az duyarlı bir yöntem olduğunu bildirmiştir (45). 1993'de, kanal genişliğinin MR ile ölçüldüğü tek çalışmada, White ve ark 17 Down sendromlu hastada, direkt grafide ADİ ve NKG ölçmüş, MR'da subaraknoid aralık çap ölçümleri ile NKG arasında anlamlı korelasyon olduğunu ama ADİ ile anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir (46). Tüm bu veriler eşliğinde otörler, rutin olarak instabilite değerlendirmesi için servikal düz grafilerde ADİ ve NKG nin ölçülmesini ve oksipital servikal instabilite saptandığında, aktivite kısıtlanmadan önce MR çekilmesini önermişlerdir (30).

Atlanto-aksiyel instabilite büyük oranda asemptomatik seyretmekte, semptomatik olgularda oksipital ya da servikal ağrı, boyun hareketlerinde kısıtlanma, tortikollis, güçsüzlük, yürüme güçlüğü, çabuk yorulma, baş kontrolünde zorluk, koordinasyon kaybı, duyu kusuru saptanabilmektedir. Hastaların fizik muayenelerinde spastisite, hiperrefleksi, klonus, quadriparezi, atrofi, ataksi, babinski pozitifliği ve diğer üst motor nöron semptom ve bulguları saptanabilir. Bu bulgular bazen aylar-yıllar boyunca stabil kalırken, nadiren de olsa parapleji, hemipleji, quadripleji ya da ölüme neden olabilir (33). Duyu kusurları ve alt kranial sinir defisitleri daha nadir olarak posterior servikal kompresyon ya da servikomedüller bileşke kompresyonu oluştuğunda ortaya çıkmaktadır. Akut travmatik servikomedüller bası sonucunda kardiyopulmoner arrest söz konusu olabilmektedir. İnstabilite saptanan dört asemptomatik hasta izleme alınmış ve hiç birinde beyin cerrahisi bölümünce cerrahi tedavi endikasyonu konulmamıştır.

Sonuç olarak Down sendromunda AAİ sıklığının artma nedenlerini açıklayacak olası genetik, anatomik veya biyomekanik nedenlerin halen tam olarak açıklanamadığı



görülmektedir. Görülme sıklığı ve oluşturabileceği morbidite riski açısından klinisyenler dışında Down sendromlu hastaların ebeveynleri, özel eğitim ve rehabilitasyonlarından sorumlu ekip elemanlarının da bu konu hakkında bilgili olmaları erken sağıaltım konusunda önemli olacaktır.

### **Down sendromunda atlanto-aksiyel instabilite ve konjenital kalp defektleri birlikteliğı**

Çocuklar Down sendromu ile doğduklarında, konjenital kardiyak malformasyonların yaşamın ilk iki yılında mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Major mortalite nedenleri konjestif kalp yetersizliğı, sepsis, pulmoner enfeksiyonlar ve pulmoner hipertansiyondur. Pulmoner hipertansiyon özellikle AVSD li hastalarda erken yaşlarda gelişerek survival üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Down sendromlu hastaların %40-60'ında konjenital kalp defektleri saptanmaktadır. Sendrom ile ilişkili konjenital kardiyak defektler tablo VIII de gösterilmiştir (24).

**Tablo VIII:** Down sendromu ve kardiyak tutulum

Tek defektler	İlişkili defektler
PDA	VSD+PDA
VSD	ASD+PDA
ASD	ASD+VSD
AVSD	AVSD+PDA
Çift girişli ventrikül	VSD+ASD+PDA
Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi	VSD+Eibstein anomalisi
Büyük arterlerin transpozisyonu	
Kardiyak tümör	

Down sendromunda konjenital kalp defektlerinin tipini genetik faktörler, spesifik embriyolojik mekanizmalar ve hücre özelliklerinin belirlediğı düşünölmektedir (47). Ayrıca hastalarda konjenital kalp defektinin coğrafik bölgelere göre de farklılık gösterdiği saptanmıştır. Amerika ve Avrupa'da AVSD en yaygın malformasyon iken, Asya'da VSD; Latin Amerika'da da ASD olarak rapor edilmiştir (25). Böylesi farklılığın tam nedeni anlaşılamamıştır. Özellikle PDA insidansının Meksika, Peru ve Kolombiya'da daha fazla

olmasının nedeninin araştışıcılar deniz seviyesinden yükseklik ve düşük parsiyel oksijen basıncı olduğunu öne sürmüşlerdir (24). Yirmibirinci kromozom üzerinde bulunan ve adhezyon proteini geni olan DSCAM, kollajenVI (COL6A1 ve COL6A2 genleri), kalsinörin yolu modülatör geni DSCR ve diğer bazı genlerin fetal kalp gelişimi üzerinde etkili oldukları ve Down sendromlu bireylerde aşırı ekspresyonlarının kardiyak defektlere yol açtığı düşünülmektedir (48).

Down sendromlu hastaların yaklaşık yarısı kalp defektiyle doğmaktadır, ancak ciddi kalp hastalıklarının semptom ve bulgularının saptanmaması yada pulmoner vasküler rezistansın artmasına bağlı olarak maskelenmesi nedeniyle sadece fizik muayene ile tanı koymak güçtür. Tumban ve ark. yaptığı bir çalışmada Down sendromlu 81 yenidoğanın %53'ünde sadece fizik muayene ile, %44 ne teleradyografi ile, %44 ne ise eko ile tanı konmuştur (49). Bu nedenle genel kanı tüm Down sendromlu yenidoğanların ekokardiyografik değerlendirmesinin yapılması yönündedir. Yine Down sendromlu adölesan ya da genç erişkinlerde öncesinde kardiyak bir patoloji olmaksızın mitral valv prolapsusu (%46) ve aort yetersizliği (%17) gelişebilmektedir. Bu durumdan şüphe edilen her hasta da tekrar kardiyak değerlendirme gerekmektedir (18,22-25).

Çalışma grubundaki 50 hastanın 22 sinde (%44) konjenital kalp defektleri (Grafik 2) ve bu hastaların üçünde de AAİ saptanmıştır. AAİ saptanan hastaların %75 nde kardiyak patolojiler tespit edilirken, kalp tutulumu olmasına rağmen AAİ saptanmayan hasta oranı ise %41 olarak tespit edilmiş ve belki de çalışmaya alınan hasta sayısının sınırlı olmasına bağlı olarak AAİ ve kardiyak defektler arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır. AAİ ve konjenital kalp defektleri birlikteliği literatürde de vaka bazında bildirilmiştir. 1991 de DeLeon ve ark. intrakardiyak cerrahi sırasında jeneralize miyoklonik nöbet geçiren ve postoperatif dönemde beyin ölümü gerçekleşen iki infant vakada post mortem yapılan değerlendirmede atlanto-aksiyel instabilite nedeniyle perioperatif baş ve boyun pozisyonuna bağlı olarak spinal kanal hasarı tespit edildiğini bildirmişlerdir (50).

Sonuç olarak Down sendromunda konjenital kalp defektleri ve AAİ ilişkisini ortaya koyabilecek geniş çaplı araştışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Her iki antitenin de klinisyen tarafından doğru ve erken tanısının, tedavi ve sağkalımı ciddi derecede etkilediği aşıkardır.

## Down sendromlu hastalarda AAİ ve oküler patolojilerin birlikteliği

Sendromu ilk rapor eden otör olan John Langdon Down, hastaların tipik göz bulgularını tanımlarken gözlerin diğer bireylere göre daha oblik yerleşimli, internal kantusun normalden daha geniş ve palpebral fissürün ise daha dar olduğunu belirtmiştir. Eksternal oküler manifestasyonlara ek olarak Down sendromlu bireylerde strabismus, nistagmus, keratokonus, katarakt, iris hiperplazisi ve refraksiyon kusurları gibi sorunlara normal popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır. Defektlerin insidansı ile şiddeti değişkendir ve oküler problemlerin Down sendromlu bireylerin neden bazılarında görülüp bazılarında görülmediği bilinmemektedir. En sık rastlanan oküler defektler tablo IX da gösterilmiştir (51).

**Tablo IX.** Down sendromunda sık rastlanan oküler problemler

---

Strabismus %20	Hipermetropi %40
Miyopi %14	Astigmatizm %30
Nistagmus %10	Katarakt %1
Keratokonus %15	Konjunktivitis
Brushfield lekeleri	Glokom
Nasolakrimal kanal tıkanıklığı	Kronik üveit (bilateral)
Retinal ayrılma (bilateral)	Retinoblastom (bilateral)

---

Bizim hasta grubumuzda ise % 22 oranında (n=11) oküler problem tespit edilmişti. Bunlar; konjunktivit, refraksiyon kusurları, katarakt, nistagmus ve glokom şeklindeydi (Grafik1). Down sendromlu infantlarda özellikle konjenital katarakt ve glokom gibi diğer konjenital anomalilerin tespiti için doğumdan sonra veya ilk altı aylık dönem içinde oftalmolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Oftalmolojik hastalıkların sıklığı yaşla beraber artmakla beraber hastaların yaklaşık %38 nde bir yaş altında, %58'nde ise 5–12 yaş arasında oküler problemler tespit edilmektedir. En sık refraksiyon kusurları (%35–76), strabismus (%27–57) ve nistagmus (%20) saptanmakla beraber ileri yaşlarda saptanabilecek diğer oküler patolojiler için hastaların yıllık göz kontrolleri önerilmektedir (22,23,26)

AAİ saptanan hastalarımızda görülen göz patolojileri, katarakt ve çeşitli derecelerde kırma kusurları idi. Davies ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 21 kromozom üzerinde bulunan Col6A1 (Collagen 6 Alfa1) ve DSCAM (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule) isimli genlerdeki mutasyonlarla konjenital kardiyak defektler ve oküler patolojilerin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak AAİ ve oküler defektlerin ortak genetik mekanizması hakkında bir veriye rastlanmamıştır. Bu çalışmada fonksiyonel tedavi gerektirecek oküler problemler ve AAİ birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı sıklıkta bulunduğu tespit edilmiştir. Buna dayanarak hasta izlemi esnasında oküler problemi olan Down sendromlu hastaların ayrıntılı nörolojik muayene ve radyografik değerlendirmesinin, instabilitenin doğuracağı morbiditeyi önlemede önemli olduğu sonucu çıkmaktadır. Bu konuda daha büyük çapta araştırmalara ihtiyaç vardır.

### **Down sendromlu hastalarda AAİ ve hipotroidi birlikteliği**

Tiroid hormonlarının santral sinir sistemi için özellikle nöronal migrasyon ve diferansiyasyon, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, nörotransmitter sekresyon ve sentezi, miyelinizasyon ve nöronal hücrelerde gen ekspresyon regulasyonu gibi çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Down Sendromlu çocuklarda özellikle Hashimoto tiroiditi ve tiroid disgenezisi gibi hastalıklar normal popülasyona göre daha sık saptanmaktadır (52). Down sendromu ve tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen bu disfonksiyonun nasıl oluştuğuna dair halen bilinmeyenler mevcuttur (53). Down Sendromlu hastalarda saptanan nörolojik abnormaliteler ve özellikle hipotoni, tiroid hormon yetersizlikleriyle ilişkili olarak agreve olabilmektedir. Ayrıca hipotroidi semptomlarının yavaş gelişmesi ve Down sendromuna ait bulgularla ayırımının zor olması nedeniyle Down sendromu tanısı alan hastalar doğumda, altı aylıkken ve daha sonra yılda bir kez T<sub>4</sub> ve TSH hormon seviyeleriyle taranmalıdır (54). Pek çok çalışmada Down sendromunda hipotiroidi sıklığı %10–39 oranında bildirilmiştir (23). Bu çalışmada ise benzer şekilde 50 hastanın 11'nde yani %22'nde hipotiroidi saptanmış ve tedaviye alınmıştır. Bu hastaların sadece bir tanesinde AAİ tespit edilmiş olup popülasyonda AAİ ve hipotiroidi birlikteliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak Down sendromu nedeniyle izlenen 50 hasta üzerinde yaptığımız araştırmada AAİ saptanan hastalarda göz bulgularının istatistiksel olarak anlamlı olarak daha

fazla olduğunu tespit ettik. Diğer parametrelerde (kardiyak defektler ve hipotroidi) anlamlı korelasyon saptamadık. Bunun nedeni çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olması olarak düşünülebilir. Bu konuda etyopatogenezi açıklayabilecek olası genetik, anatomik, biyomekanik mekanizmalarla daha geniş çaplı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Sendromla ilişkili ve görülme oranı yüksek patolojilerin birlikteliğinin araştırılması, klinik önem ve risk gruplarının belirlenmesi dışında, sendromun moleküler patolojisini aydınlatmak için yapılacak çalışmaların yönlendirilmesinde de önem kazanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Berg JM, Korossy M. Down syndrome before Down: A retrospect. *Am. J. Med Genet* 2001;102:205–211.
2. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET. Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nat rev Genet* 2004;5:725–738.
3. Maina PK, Milind S.T, Mamta N. Down Syndrome: Clinical profile from India. *Arch Med Res* 2004;35:31–35.
4. Atlantoaxial instability in Down syndrome: subject review. American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. *Pediatrics* 1995;96:151–154.
5. Spitzer R, Rabinowitch JY, Wybar KC. A study of the abnormalities of the skull, teeth and lenses in mongolism. *Can Med Assos J* 1961;84:567–672.
6. Ali FE., Al-Bustan MA. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *Int Orthop* 2006;30:284–289.
7. Waardenburg JP, Bleyer A, Carter K. Early conjectures that Down syndrome is caused by chromosomal nondisjunction. *Bulletin Of The History Of Medicine* 2002;76:528–563.
8. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med* 1959;143:256–265.
9. Jacobs PA, Baikie AG. The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet*.1959;1:710.
10. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 190685, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> accessed (31/08/2006).

11. Gardiner K, Davisson M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research in to Down syndrome. *Genome Biol* 2000;1:review0002.
12. Antonarakis SE, Lewis JG, Adelsberger PA. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 using DNA polymorphism analysis. *New Eng J Med* 1991;324:872–876.
13. Roper JR, Reeves RH. Understanding the basis for Down Syndrome Phenotypes. *PLoS Genet* 2006;2:e50.
14. Shapiro BL, Whither. Down Syndrome Critical regions? *Hum genet* 1997;99:421–423.
15. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000;405:311–319.
16. Roizen N. Down syndrome: Progress in research. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7:38–44.
17. Reeves RH. Down syndrome mouse models are looking up. *Trends Mol Med* 2006;12:237–240.
18. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281–1289.
19. Patterson D. The Integrated Map Of Human Chromosome 21. In: *Etiology And Pathogenesis Of Down Syndrome*, Wiley-Liss, 1995, p 43–55.
20. Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down Syndrome: Clinical Profile From India. *Arch Med Res* 2004;35:31–35.
21. Jones KL. Down syndrome (Trisomy 21 syndrome). In: *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 5th ed. Philadelphia, PA,USA: W. B. Saunders Co.;1997. pp. 8–13.
22. Van Allen M, Fung J, Jurenka S. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1999;89:100–110.

23. Smith D. Health Care Management of Adults with Down Syndrome. *Am Fam Physician* 2001;64:1031–1038.
24. Figueroa R, Magana BP. Heart malformation in Down syndrome. *Ped Card* 2003;9:894-899.
25. Vida V, Barnoya J, Larrazabal LA. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young* 2005;15:286–290.
26. Liza-Sharmini AT, Azla ZN. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. *Singapore Med J* 2006;47:14.
27. Roizen NJ. Down syndrome and associated medical disorders; Mental retardation and developmental disabilities. *Research Reviews* 1996;2:85-89.
28. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman J M. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002;359:1019–1025.
29. Rosenbaum DM, King AH. Atlantooccipital instability in Down Syndrome. *AJR* 1986; 146: 1269-1272.
30. Brockmeyer D. Down Syndrome and Craniovertebral Instability. *Pediatr Neurosurg* 1999;31:71–77.
31. Putz R, Papbst R. Sobotta. *İnsan Anatomisi Atlası*. 20. Basım 2. cilt: 17–18.
32. Werne S, Kraus D. Atlanto-occipital hypermobility. *Acta Orthop Scand* 1997; (suppl23)
33. Marcos AM. Atlantoaxial instability and ligamentous hyperlaxity in Down Syndrome. *Acta Ortop Bras* 2005;13:165-167.



34. Peuschel SM, Scola F. Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: Epidemiologic, radiographic and clinical studies. *Pediatrics* 1987;80:555–560.
35. Menezes AH, Ryken TC, Brockmeyer DL: Abnormalities of the Craniocervical Junction In Down's Syndrome. In McLone DG (ed): *Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System*, 4th Edition, (March, 1999); 395–409.
36. Alvarez N, Rubin L. Atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. A clinical radiological survey. *Appl Res Ment Retard* 1986;7:67–78.
37. Harley EH, Collins MD. Neurologic sequelae secondary to atlantoaxial subluxation in Down Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:159–165.
38. Semine AA, Ertel AN, Goldberg MJ, Bull MJ. Cervical spine instability in children with Down syndrome (trisomy 21). *J Bone Joint Surg Am* 1978;60:649–652.
39. Bromham NR, Woodhouse JM, Cregg M, Webb E, Fraser WI. Heart defects and ocular anomalies in children with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1367–1368.
40. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA, Esbaita EY. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *Int Orthop* 2006;30:284–289.
41. Tishler J, Martel W. Dislocation of the atlas in mongolism: Preliminary report. *Radiology* 1965;84:904–906.
42. Masuda K, Iwasaki M, Seichi A, Kitagawa T, Nakajima S, Kawaguchi H, Ohnishi I, Nakamura K. Cervical myelopathy in an adult due to atlantoaxial subluxation associated with Down Syndrome: case study. *J Orthop Sci* 2003;8:227–231.
43. Sanchez O, Guerra D, Nastasi J, Escalona J. Achondroplasia and Down syndrome in the same patient: Report of a case. *Invest Clin* 1999;40:143–154.

44. Ihnat DHK, McIlvain-Simpson G, Conard K, Scott CI, Singesen BH. Inflammatory arthropathies in children with chromosomal abnormalities. *J Rheumatol* 1993;20:742–746.
45. Pueschel SM, Moon AC, Scola FH. Computerized tomography in persons with Down syndrome and atlantoaxial instability. *Spine* 1992;17:735–737.
46. White KS, Ball WS, Prenger EC, Patterson BJ, Kirks DR. Evaluation of the craniocervical junction in Down syndrome: Correlation of measurements obtained with radiography and MR imaging. *Radiology* 1993;186:377–382.
47. Ferencz CH, Neill C. Congenital cardiovascular malformations association with chromosome abnormalities; an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989;114:79–86.
48. Chi-Ming L, Meirong G. Cell type-specific over-expression of chromosome 21 genes in fibroblasts and fetal hearts with trisomy 21. *BMC Med Genet* 2006;7:24.
49. Tubinan TRJ, Shields MU, Craig BG, Mulholland HC, Nevin NC. Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *Br Med J* 1991;302:1425–1427.
50. DeLeon SY, Ilbawi MN. Perioperative spinal canal narrowing in patients with Down's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1325–1328.
51. Pueschel SM. Ocular Disorders in Children with Down Syndrome. *Down Syndrome: Research and Practice* 1993;3:129–132.
52. Oliveira AT, Carlos A, Calliari LE. Evaluation of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2002;78: 295–300.
53. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child* 2005;90:574–578.

54. Prasher VP. Reliability of diagnosing clinical hypothyroidism in adults with Down syndrome. *Aust N Z J Dev Disabil* 1995;20:223–233.