

# Down Sendromu ve Trombositopeni

Belma SAYGILI KARAGÖL \*, Arda KARAGÖL \*\*

## Down Sendromu ve Trombositopeni

Down sendromu, birçok doğumsal anomalilerle birlikte hematolojik bozuklukların eşlik edebildiği genetik bir hastalıktır. Lösemi benzeri geçici proliferatif bozukluk, lösemi insidansında artış, izole trombositopeni ve trombositoz gibi değişik hematolojik bozukluklar Down sendromunda sıklıkla gözlenmektedir. Down sendromunda görülen trombositopeninin etiolojisi tam olarak bilinmemekte ve bu konu ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu makalede Down sendromu kliniğinin trombositopeni ve diğer hematolojik parametreler üzerine etkisinin değerlendirilerek, Down sendromu ve trombositopeni yaklaşımında gerekli bilgilerin vurgulanması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Down sendromu, trombositopeni

Çocuk Dergisi 2011; 11(3):97-101

## Down Syndrome and Thrombocytopenia

Down syndrome is a genetic disorder associated with various congenital anomalies and hematologic abnormalities. Various hematologic disorders such as transient leukemia-like proliferative disorders, increased incidence of leukemia, isolated thrombocytopenia and thrombocytosis were observed in Down syndrome. The etiology of thrombocytopenia in Down syndrome is not exactly known and there are limited data about this subject. In this review, we aimed to evaluate the impact of the clinics of Down syndrome on thrombocytopenia and other hematologic parameters so as to emphasize necessary information related to the approach to Down syndrome and thrombocytopenia.

**Key words:** Down syndrome, thrombocytopenia

J Child 2011; 11(3):97-101

## DOWN SENDROMU

Down sendromu, bütün malformasyon sendromları arasında en iyi bilinen ve en sık görülen sendromdur. Hastalıkla ilgili 100'den fazla klinik bulgu belirtilmiştir. Genetik kökenli mental geriliklerin en önemli nedenlerindedir. Mental retardasyonlu hastaların % 15'i trizomi 21 tanısı almıştır. Trizomi 21 gebeliklerinin % 65 ile % 80'inin spontan abortus ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Genel olarak Trizomi 21 sendromunun prevalansının 1/650 canlı doğumda olduğu bilinmektedir. Ancak, bu prevalans değişik populasyonlara göre 1/600 ile 1/2000 arasında değişmektedir. İleri yaş annelerden doğan bebeklerde risk artmaktadır. Otuz üç yaş altı annelerin bebeklerinde prevalans 0.9/1000; 35-38 yaş arasında 2.8/1000; 44 yaş üzerindeki annelerin bebeklerinde ise bu oran 38/1000 olarak bulunmuştur <sup>(1)</sup>. Bu nedenle de 35 yaş üzerindeki gebeliklerde prenatal

**Alındığı tarih:** 14.07.2011

**Kabul tarihi:** 02.11.2011

\* Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

\*\* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Belma Saygılı Karagöl, Mesa Koru Sitesi Mimoza A Blok No: 14 Çayyolu, Ankara

**e-posta:** belmakaragol@gmail.com

tanı konma endikasyonu bulunmaktadır.

Down sendromu ilk olarak 1866 yılında Langdon Down tarafından "mongolien gerilik" olarak tanımlanmıştır. Lejeune ve ark. 1959 yılında, Down sendromunun ekstra G grubu kromozomla ilişkili olduğunu ve sayısal bir kromozomal anomaliden kaynaklandığını göstermiştir. Daha sonra da translokasyon tip ve mozaik tip Down sendromu tanıları rapor edilmiştir <sup>(1,2)</sup>. Sitogenetik olarak; Down sendromlu hastalarda % 95 oranında 21. kromozom trizomisi görülürken, % 4-5 oranında translokasyon, % 2-4 oranında da mozaikizm görülmektedir. Serbest trizomide total kromozom sayısı 47'dir ve üç tane 21. kromozom vardır. Translokasyon tipindeki Down sendromunda total kromozom sayısı 46'dır. Ancak, serbest halde bulunan iki 21. kromozoma ek olarak 14, 21 ve ender olarak 22. kromozoma transloke olmuş üçüncü bir 21. kromozom bulunmaktadır. En sık rastlanan translokasyon 14q ve 21q arasındadır <sup>(1,3)</sup>. Mozaik tipteki Down sendromlu çocuklarda ise postzigotik bölünme hatası sonucu normal ve trizomik hücre dizileri bir arada bulunmaktadır. Klinik olarak Down sendromu tanısını koymak zor olmamakla birlikte klinik fenotipi gösteren tüm çocuklarda sitogenetik

inceleme yapılması gerekli görülmektedir.

Down sendromunda klinik diagnostik kriterler yenidoğan dönemi için Hall tarafından 10 ortak klinik bulgu olarak belirtilmiştir: Hipotoni (% 80), zayıf Moro refleksi (% 85), eklemlerin hiperekstensibilitesi (% 80), ensede fazla deri kıvrımı (% 80), düz yüz profili (% 90), çekik palpebral fissürler (% 80), anormal kulak yapıları (% 60), pelvis displazileri (% 70), 5. parmakta brakidaktili (% 60) ve Simian çizgisi (% 45). Bu bulguların en az dördünü Hall bütün hastalarında, altı ve daha fazlasını ise hastalarının % 89'unda pozitif bulmuştur<sup>(1)</sup>. Yenidoğan döneminde tipik yüz görünümü dışında en önemli bulgu hipotonidir. Daha sonraki yaşlarda gelişme geriliği ve öğrenme güçlüğü giderek belirginleşir. Trizomi 21 sendromlu çocuk ve erişkinlerde ise klinik bulgular; mikrosefali (% 50), düz nasal köprü (% 61), düz oksiput (% 76), yukarı çekik palpebral fissürler (% 79), epikantal katlantı (% 48), Brushfield lekeleri (% 53), şaşılık (% 22), nistagmus (% 11), displastik kulaklar (% 53), açık ağız yapısı (% 61), makroglossi (% 43), dilin dışarıda durması (% 42), diş bozukluğu (% 71), kısa kalın boyun (% 53), düz meme başları (% 56), pektus ekskavatum (% 10), pektus karinatum (% 8), lumbar kifoz (% 11), diastazis rekti (% 82), umbilikal herni (% 5), küçük penis (% 70), kriptoorşidizm (% 21), küçük skrotum (% 37), kısa ve geniş eller (% 70), brakidaktili (% 67), klinodaktili (% 59), kısa 5. parmak (% 59), 5. parmak orta falanks displazisi (% 60), ayak 1. ve 2. parmak arasının geniş olması (% 50) ve hiperfleksibilite (% 62) olarak belirtilebilir<sup>(1-3)</sup>.

Bu hastalarda mental gerilik % 95 oranında tabloya eşlik etmektedir. Domino ve Newman, IQ ile fiziksel stigmatlar arasında sistematik bir ilişki olmadığını göstermiştir<sup>(4)</sup>. Tipik olarak bu hastalardaki IQ oranının 30 ile 50 arasında olduğu rapor edilmiştir. Golden ve Pashayan ise ebeveynlerin eğitim düzeyinin Down sendromlu çocukların IQ seviyesinde bir faktör olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada; yüksekokul mezunu ebeveynlerin çocuklarında IQ oranının 50 (ort.32-74), yalnızca temel eğitim almış ebeveynlerin çocuklarında ise 35.6 (ort.0-45) olarak bulunmuştur<sup>(5)</sup>.

Gastrointestinal malformasyonlar hastaların % 10-18'inde görülmektedir. Bulgular; trakeoözefagal fistül, pilor stenozu, duodonal atrezi, annuler pankreas, Hirschsprung hastalığı ve imperfore anüs şeklinde olmak-

tadır<sup>(1)</sup>. Knox ve Bense hastaların % 8'inin gastrointestinal anomaliler nedeni ile öldüklerini rapor etmiştir<sup>(6)</sup>.

Down sendromunda immun yetmezlik infeksiyonlara artmış yatkınlık, neoplazi özellikle de lösemi gelişme insidansında artış, otoantikör gelişimi ve erken yaşlanma sıklığı ile ilişkilidir<sup>(7)</sup>. Tiroid antijenlerine karşı otoantikör gelişimi yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Hipotiroidizm bu hastalarda artmış sıklıkta (% 5) görülürken, hipertiroidizm daha az oranda bildirilmiştir<sup>(8)</sup>.

Doğumsal kalp hastalıkları Down sendromlu hastalarda % 40-50 oranında görülmekte ve bu hastalardaki ölüm oranlarının % 35'ini konjenital kalp anomalileri oluşturmaktadır. Bu hastalıklar arasında; atriyoventriküler septal defekt, izole ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, Fallot tetralojisi ve diğer kompleks kardiyak anomaliler sayılabilir. Atriyo-ventriküler septal defektler tüm kardiyak anomalilerin % 40-47'si, izole ventriküler septal defekt % 40'ı, Fallot tetralojisi % 7, atriyal septal defekt % 10, patent duktus arteriyozus % 3 gibi bir sıklıkta görülmektedir. Buna karşılık, büyük arterlerin transpozisyonu ve aort koarktasyonu Down sendromlu hastalarda genel populasyona göre daha az sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Konjenital kalp defektli Down sendromlu hastalardaki yüksek mortalite oranının sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu veya sistemik düzeydeki pulmoner hipertansiyona bağlı olduğu gösterilmiştir<sup>(1,9)</sup>.

Konjenital hematolojik bozukluklar Down sendromunda sıklıkla gözlenmektedir. Lösemi benzeri geçici proliferatif bozukluk, lösemi insidansında artış, izole trombositopeni ve trombositoz gibi değişik hematolojik bozukluklar olabilmektedir. Akut lösemi genel populasyona göre Down sendromlu çocuklarda 14 kat daha fazla oranla ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık; ALL/AML oranı genel populasyonla benzerdir. Lösemi insidansındaki artış, özellikle de megakaryoblastik lösemisinin Down sendromu ile ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Down sendromlu yenidoğan bebeklerde yüksek lökosit sayısı, periferik kanda anormal blast artışı, anemi, trombositopeni ve hepatosplenomegali ile karakterize hematolojik bozukluk olabilmektedir. Bu bozukluk, "geçici myeloproliferatif bozukluk" olarak tanımlanmakta ve günler-haftalar içerisinde kemoterapi uygulanmadan kendiliğinden gerileme ile sonuçlanmaktadır. Ancak,

geçici myeloproliferatif bozukluğu olan Down sendromlularda yaşamın ilk yıllarında % 20-30 oranında tipik lösemi gelişme riskleri olması nedeni ile bu hastalara yakın izlem gerekmektedir <sup>(1,3,10)</sup>.

## TROMBOSİTOPENİ

Trombositler kemik iliği ve diğer dokularda megakaryositlerden sentezlenen 2-4 mikron çapında, çekirdek içermeyen disk şeklindeki kan hücreleridir <sup>(3)</sup>. Ortalama hacimleri 7-10 fl'dir ve eritrositlerden 14 kez daha küçüktürler. Fetal trombosit sayısı, lineer olarak gestasyon haftası ile birlikte artar; 15. haftada 187000/mm<sup>3</sup> iken, bu sayı 40. haftada 274.000/mm<sup>3</sup> olur <sup>(11)</sup>. Periferik dolaşımdaki normal trombosit sayısı 150.000-450.000 /mm<sup>3</sup> kadardır. Dolaşan trombositlerin sayısı major olarak trombopoetin (TPO) tarafından düzenlenir. Trombopoetin reseptörü, c-mpl, progenitor hücreler gibi trombositlerin yüzeyinde yer alır. Trombopoetin düzeyi trombosit sayısı ve megakaryosit kütleleri ile ters orantılıdır. Buna bağlı olarak; azalmış kemik iliği megakaryopoezi gibi trombositopenik durumlarda, trombopoetin düzeyi en yüksek seviyelerde bulunurken, artmış trombosit üretiminde kanda değişik düzeylerde tespit edilmektedir <sup>(12)</sup>. Trombositlerin yaşam süreleri 10-14 gündür. Trombositler pıhtılaşmada önemli rol oynarlar. Damar

yaralanmasıyla zedelenen bölgeye toplanan trombositler adhezyon ve agregasyon sonucu trombosit tıkaçını oluştururlar. Trombositlerin endotele adhezyonu, yaralanmış dokudan kollajenin açığa çıkması ile başlar. Trombositlerden açığa çıkan ADP ve tromboksan, trombosit agregasyonunu sağlamlaştırır. Serotonin ve histamin de trombositlerden açığa çıkan ve lokal vazokonstriksiyon yapan maddelerdir. Trombositlerin birbirine GPIIb/IIIa reseptörü yoluyla bağlanması sonucu trombosit plağı oluşur. Bu etkileşim sırasında fibrinojen ve von Willebrand faktör de rol alır. Trombositlerin aktivasyonu sırasında trombosit membranından arazişonik asit de salgılanır ve bunun metabolitleri trombosit granüllerinin salınımını başlatır. Bu süreç daha fazla sayıda trombositin olaya katılmasıyla devam eder ve sonuçta fibrin pıhtısı oluşur <sup>(3)</sup>.

Trombositopeni genel olarak bütün yaş gruplarında trombosit sayısının mm<sup>3</sup>'de 150.000'in altında olması olarak kabul edilmektedir. Ciddi trombositopeni ise trombosit sayısının 50.000/mm<sup>3</sup> altında olmasıdır <sup>(11)</sup>. Trombositopeni, trombositlerin 1) yetersiz yapımına, 2) aşırı yıkımına, 3) dalak gibi bir organda göllenerek dolaşımdan çekilmelerine (sekestrasyon) bağlı olabilir <sup>(11-14)</sup> (Tablo 1).

Tablo 1. Çocukluk çağı trombositopenilerinin etiyolojik sınıflaması.

TROMBOSİTOPENİ		
1. Yıkım artışı	2. Yapım bozuklukları	3. Anormal dağılım
<b>İmmunolojik nedenler</b> İdiyopatik trombositopenik purpura İlaçlar İnfeksiyonlar Aşırı kan transfüzyonu sonrası Otoimmün veya lenfoproliferatif bozukluklar Neonatal immün trombositopeni Alerji ve anafilaksi Posttransplant trombositopeni <b>İmmünolojik olmayan nedenler</b> Kronik mikroanjyopatik hemolitik anemi Hemolitik üremik sendrom Trombotik trombositopenik purpura Kardiyopulmoner baypas ve protez <b>Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)</b> <b>Kasabach-Merritt sendromu</b> <b>Neonatal trombositopeniler</b> Fototerapi Perinatal aspirasyon sendromları Persistan pulmoner hipertansiyon Polistemi Metabolik bozukluklar Exchange transfüzyon sonrası <b>Glomerüler hastalıklar</b> <b>Preeklampsi</b> <b>Anöploid (Trizomi 18,13,21)</b>	<b>Konjenital bozukluklar</b> TAR sendromu Fanconi aplastik anemisi Bernard-Soulier sendromu Wiskott-Aldrich sendromu May-Hegglin anomali <b>Metabolik bozukluklar</b> Metilmalonik asidemi İzovalerik asidemi Ketotik glisinemi <b>Aplastik anemi</b> <b>Kemik iliği infiltrasyonları</b> <b>Nutrisyonel eksiklikler</b> (Demir, vit B12 ve folik asit)	Hipersplenizm Hipotermi

Çocuklarda trombositopeni nedeni olabilen ilaçlar da tanımlanmıştır. İlaça bağlı trombositopeniler, trombositler üzerine ilacın direkt toksik etkisi ya da ilacın megakaryositlere zarar vererek trombosit yapımını azaltmasıyla ortaya çıkar. Difenilhidantoin, karbamazepin gibi antikonvulzif ilaçlar, rifampisin ve trimetoprim-sülfametaksazol, altın tuzları, penisilamin, kinidin ve heparin trombositopeni yapabilen ilaçlardır <sup>(15)</sup>.

Trombositopeninin değerlendirilmesinde klasik olarak ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit yüzündeki antikorların gösterilmesi kullanılmakta iken, artık trombosit üretiminin fizyolojik regülatörü kabul edilen plazma trombopoetin konsantrasyonunun ölçümü, kemik iliği megakaryosit konsantrasyonu ve retiküle platelet sayısının bilinmesi yeni metodlar olarak kabul edilmektedir. Geniş MPV genç plateletlerin bir ölçümü olarak, artmış retiküle platelet yüzdesi ise hem genç plateletlerin direkt ölçümünde hem de artmış platelet turnoverını göstermede kullanılır <sup>(13)</sup>.

Trombositopeni tedavisinde; genel olarak trombosit sayısı 50.000/mm<sup>3</sup> üstünde olan ve kanama bulgularının olmadığı, stabil hastalarda transfüzyon önerilmemektedir. Buna karşılık; trombosit sayısı 50.000/mm<sup>3</sup> altında ise hastanın genel durumu stabil olsa bile hemoraji riski nedeni ile profilaktik transfüzyon yapılması uygun bulunmaktadır. Major aktif pulmoner hemoraji, makroskopik hematüri veya intraventriküler kanama bulguları varlığında ise trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup> altında ise kesinlikle transfüzyon önerilmektedir <sup>(16)</sup>.

### Down Sendromu ve Trombositopeni

Down sendromuna eşlik edebilen hematolojik bozukluklar arasında; (1) geçici lösemi benzeri proliferatif bozukluk, (2) artmış lösemi insidansı, (3) izole trombositopeni ve (4) trombositoz yer almaktadır <sup>(17)</sup>.

Down sendromlu yenidoğanların % 10'unda anemi, trombositopeni, artmış beyaz küre sayısı ve blast ile birlikte giden ve klonal anomaliler nedeni ile konjenital lösemiden ayırt edilemeyen bir tablo görülür. Blast tiplendirmesi yapıldığında bunların megakaryoblastik özellikler taşıdıkları görülür. Bu durum; geçici anormal myelopoezis, geçici lösemik reaksiyon veya geçici myeloproliferatif hastalık olarak

adlandırılmaktadır. Bu hastalar genellikle 3 ay içerisinde kemoterapiye gerek kalmadan kendiliğinden düzelmektedir. Ancak, yenidoğan döneminde geçici myeloproliferatif hastaların geçiren vakaların 1/4'ünde akut myelositer lösemi (AML) gelişme riski vardır <sup>(10)</sup>. Down sendromlu olgularda geçici myeloproliferatif bozukluğun prenatal olarak tanımlandığı vakalar da literatürde rapor edilmiştir <sup>(18)</sup>. İki yüz yirmi altı Down sendromlu yenidoğan bebeğin yaşamın brinci haftasındaki hematolojik bozukluklarının değerlendirildiği bir çalışmada da trombositoz, trombositopeni, polistemi, nötrofili ve geçici myeloproliferatif bozukluğun bu olgularda sıklıkla rapor edildiği ve Down sendromlu her yenidoğan bebekte tam kan sayımının gerçekleştirilmesi gerektiği bildirilmiştir <sup>(19)</sup>.

Down sendromlu çocuklar yaşamlarının ilk 5 yılında yaşlılarına göre 50 kat artmış lösemi insidansına sahiptirler. Bu olasılık, 5-10 yaşları arasında 10-15 kat fazladır. Otuz yaşından sonra ise Down sendromlu olmayanlar ile eşitlenen oranda lösemi görülür. Down sendromunda özellikle AML riski artmıştır. AML gelişen vakaların % 10-20'sinde geçici myeloproliferatif hastalık öyküsü vardır. Bu hastalar küçük yaşlarda tanı alırken, başlangıçtaki beyaz küre sayıları da 100.000/mm<sup>3</sup> altındadır. Bu hastalarda görülen AML, sıklıkla Akut megakaryoblastik lösemi formunda olmakta ve AML M7 subgrubu olarak tanımlanmaktadır. 1980'li yılların başında yapılan çalışmalarda Down sendromlu AML'li çocuklarda prognozun Down sendromlu olmayanlara göre daha kötü olduğu bildirilmişken, artık Down sendromlu AML'li çocukların yaşam şanslarının Down sendromu olmayan çocuklara göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu çocuklardaki remisyon oranı % 90 olarak belirtilmektedir <sup>(10)</sup>. Erişkin Down sendromlu olgular hematolojik bozukluklar açısından değerlendirildiğinde ise, lökopeni, makrositoz ve trombositopeni gibi minör bozuklukların bu olgularda yaygın olduğu ve miyelodisplastik sendromun da Down sendromunun bir komplikasyonu olarak ortaya çıktığı ve bunun için destek tedavisinin gerekli olduğunu vurgulayan çalışmalar da mevcuttur <sup>(20)</sup>.

Down sendromunda görülen trombositopeninin etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu trombositopeninin, geçici myeloproliferatif bozukluk ve akut lösemi gelişiminde de tanımlanan megakaryositik disregülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Kater

ve ark.'nın <sup>(17)</sup> 28'i Down sendromlu 49 opere konjenital kardiyak defektli hastada yaptıkları çalışmada; Down sendromlu hastaların trombosit sayılarının ancak posoperatif 6. günde 100.000/mm<sup>3</sup> düzeyine ulaşırken, Down sendromlu olmayan hastalarda trombosit sayısının kardiyak cerrahi sonrası 0. günde 100.000/mm<sup>3</sup> üzerine çıktığı gösterilmiştir. Buna ek olarak; Down sendromlu hastalarda görülen trombositopeninin platelet stimule edici faktör olan trombopoetin sentezinde kardiyak cerrahi sonrası kısa süreli bir azalmaya bağlı olabileceği de belirtilen hipotezler arasındadır <sup>(17)</sup>. Down sendromlu yenidoğan bebeklerde TPO düzeyleri ile trombosit sayısı ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada da, % 58 oranında trombositopeni tespit edilmiş ve ortalama TPO düzeylerinin yenidoğan dönemi içerisinde Down sendromlu olmayan kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, trombositopenik ve non-trombositopenik Down sendromlu bebekler arasında da TPO konsantrasyonu açısından anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır <sup>(21)</sup>.

## SONUÇ

Down sendromu, birçok doğumsal anomalilerle birlikte hematolojik bozuklukların eşlik edebildiği genetik bir hastalıktır. Lösemi benzeri geçici proliferatif bozukluk, lösemi insidansında artış, izole trombositopeni ve trombositoz gibi değişik hematolojik bozukluklar Down sendromunda sıklıkla gözlenmektedir. Down sendromunda görülen trombositopeninin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; bu trombositopeninin, geçici myeloproliferatif bozukluk ve akut lösemi gelişiminde de tanımlanan megakaryositik disregülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar dikkate alındığında, Down sendromu kliniğinin hematolojik parametreler üzerine etkisinin olduğu ve bu durumun geniş kapsamlı çalışmalar eşliğinde aydınlatılması gerektiği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. **Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam Raoul CM.** Syndromes of the Head and Neck. Fourth Edition, Oxford Üniversty Press, 2001; pp 35-41.
2. **Rozien NJ, Patterson D.** Down's Syndrome. *The Lancet* 2003;361:1281-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X)
3. **Victor C. Vaughan, Iris F. Litt.** Growth and Development. Nelson Textbook of Pediatrics. Eds: RE Behrman, RM Kliegman, WE Nelson, 17th Edition, Wb Saunders Company, Philadelphia 2003; pp. 1697
4. **Domino G, Newman D.** Relationship of physical stigmata to intellectual subnormality in mongoloids. *Am J Ment Defic* 1964;69:541-7.
5. **Golden W, Pashayan HM.** The effect of parental education on the eventual mental development of non-institutionalized children with Down's Syndrome. *J Pediatr* 1976;89:604-5.
6. **Knox GE, ten Bense RW.** Gastrointestinal malformations in Down's Syndrome. *Minn Med* 1972;542-44. PMID:4260710
7. **Requena-Silla Y, Rosenfield C, Miller L.** Antiphospholipid antibodies and Down Syndrome: a case series. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002;24(7):575-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200210000-00018> PMID:12368700
8. **Sare Z, et al.** Prevalence of Thyroid disorder in Down's Syndrome. *Clin Genet* 1978;14:154-8. PMID:151610
9. **Derbent M, Tokel K.** Congenital Heart Defects In Patients With Down Syndrome. Focus on Down Syndrome Research 2004;83-6.
10. **Kuşkonmaz B, Çetin M.** Down Sendromunda AML. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004;26:397.
11. **Sola MC, Rimsza LM.** Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Pediatr Suppl* 2002;438:66-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb02907.x>
12. **Tekin M, Kemahlı S.** Trombopoetin ve trombopoiez. *TEJM* 2002;22:1-5.
13. **Rajantie J, Javela K, Jouts-Korhonen L, Kekomaki R.** Chronic thrombocytopeni of childhood: use of non-invasive methods in clinical evaluation. *Eur J Haematol* 2004;72:268-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2004.00215.x> PMID:15089765
14. **Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL.** Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology* 2004;9:390-404. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2004.1.390> PMID:15561694
15. **Cantez T, Dindar A.** Siyanozlu doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 3. baskı, 2. cilt, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002;961-5.
16. **Murray NA.** Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Suppl* 2002;438:74-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb02908.x>
17. **Kater AP, Prins MH, Rosenstiel IA, Ottenkamp J, Peters M.** Transient thrombocytopenia after cardiac surgery in infants with Down Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(2):170-1. <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-199903000-00017> PMID:10206467
18. **Kim GJ, Lee ES.** Prenatal diagnosis of transient abnormal myelopoiesis in a Down syndrome fetus. *Korean J Radiol* 2009;10(2):190-3. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2009.10.2.190> PMID:19270866 PMID:2651437
19. **Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD.** Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A* 2007;143(1):42-50. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31442> PMID:17163522
20. **McLean S, McHale C, Enright H.** Hematological abnormalities in adult patients with Down's syndrome. *Ir J Med Sci* 2009;178(1):35-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-008-0223-2> PMID:19020924
21. **Matsubara K, Nigami H, Yura K, Inoue T, Isome K, Fukaya T.** Serum thrombopoietin level and thrombocytopenia during the neonatal period in infants with Down's syndrome. *J Perinatol* 2010;30(2):98-102. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2009.120> PMID:19675574