



DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARDA UYKU APNE SENDROMU VE AĞIZ DİŞ SAĞLIĞI

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ORAL HEALTH IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

Arş. Gör. Dr. Müesser Ahu DURHAN*

Prof. Dr. İlknur TANBOĞA*

Makale Kodu/Article code: 2658
Makale Gönderilme tarihi: 11.03.2016
Kabul Tarihi: 29.04.2016

ABSTRACT

Down Sendromu (DS) (Trizomi 21) yeni doğanın mental ve fiziksel retardasyonunu içeren yaygın kromozom anomalilerinden biridir. Down Sendrom'lu bireylerde; birçok sağlık sorunu doğrudan veya dolaylı olarak meydana gelmekte, hastanın hayat kalitesini ve yaşam süresini etkilemektedir. Bu hastalıklardan bazıları önemli boyutta medikal takip gerektirmektedir. Down Sendrom'lu çocuklarda Obstruktif Uyku Apne Sendromu önemli sağlık problemlerinden biridir. Sağlıklı çocuklarda Obstruktif Uyku Apne Sendromu görülme prevalansı % 0,7-2 arasında değişirken, Down Sendrom'lu çocuklarda bu oran % 31-75'lere kadar yükselmektedir Obstruktif Uyku Apne Sendromu tanısı koyulurken altın standart teşhis yöntemi uyku sırasında polisomnografi uygulamasıdır. Obstruktif Uyku Apne Sendromu'nun, Down Sendrom'lu pediatrik hasta grubunda ağız diş sağlığını nasıl etkilediğine yönelik derinlemesine çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Down Sendromu, Obstruktif Uyku Apnesi

ÖZET

Down syndrome is the most common chromosomal disorder in newborns and causes delays in physical and intellectual development. Children with Down syndrome are at an increased risk for health complications beyond usual childhood illnesses and are at high risk for many disorders known to interfere with growth requiring medical follow up whole life. Obstructive Sleep Apnea is one of the major health problem in children with Down Syndrome. Among the general pediatric population, up to 2-4% of children experience Obstructive Sleep Apnea. Children with Down Syndrome are at an increased risk for Obstructive Sleep Apnea when compared to children without Down Syndrome, with reported prevalence rates of 31±75% among clinic-based samples. The gold standard for diagnosis of Obstructive Sleep Apnea is overnight polysomnography. Furthermore studies should be done to clarify how Obstructive Sleep Apnea affects oral health in children with Down Syndrome.

Key Words: Down's Syndrome, Obstructive Sleep Apnea

GİRİŞ

Down Sendromu (DS) (Trizomi 21) yeni doğanın mental ve fiziksel retardasyonunu içeren yaygın kromozom anomalilerinden biridir.^{1,2} Görülme sıklığı ortalama 600-700'dür ve toplumlar arasında ciddi farklılıklar göstermez. Tüm dünyada bu oran yaklaşık olarak her 10.000 doğumda 10'dur. Avrupa'da kayıtlı yeni doğan konjenital anomaliler içerisinde %8'lik bölümü DS oluşturmaktadır.³ Ülkemizde DS'li doğan canlı bebek oranı; Türkiye Özürlüler Araştırması (2002, 2011) verilerine göre ortalama 8-10 / 100,00'dür.^{2,4}

Hamileliğin 11. ve 20. haftaları arasında rutin olarak gerçekleştirilen tarama testleri, olası DS riskinin belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Diğer taraftan; DS hastası çocuğun doğma riski anne yaşının ileri olması ile orantılı olarak arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{2,4,5}

DS'li yeni doğanda; sağlıklı bebeklerle ayırıcı tanıya götüren karakteristik bazı klinik görsel bulgular mevcuttur. Ensede yelesenme denilen gevşek deri kıvrımının bulunuşu yaygın bir klinik özelliktir. Üst ve alt ekstremiteler normalden kısa, parmaklar ise kısa ve küttür. Gözler normalden küçük, gövde de meme

* Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD



başları birbirine yakın, ayak 1. ve 2. parmaklar arasında 'Sandal Gap' adı verilen geniş bir boşluk bulunmaktadır.^{3,6}

DS birçok dismorfik özellikler göstermektedir. Büyüme ve gelişimde psikomotor gerilik ve mental retardardizasyon vardır. Aynı zamanda DS'li çocuklarda; sendroma eşlik eden konjenital defektler ve organik bozukluklar bulunmaktadır.³ Bu hastalıklardan bazıları önemli boyutta medikal takip gerektirmektedir (Tablo I). Görülme sıklıkları göz önüne alındığında sırasıyla; kardiyovasküler sistem hastalıkları (ASD/VSD), görme problemleri, KBB problemleri- işitme kayıpları, kronik rinit, solunum sistemi hastalıkları [obstruktif uyku apne sendromu (OUAS)], gastrointestinal sistem rahatsızlıkları (kalın barsakta konjenital defektlere bağlı problemler), hemato-onkolojik hastalıklar (sıklıkla lösemi) ve immün yetmezlik, endokrin sistem hastalıkları, ortopedik problemler ve üriner sistem hastalıklarıdır.³ Pnömoni ve konjenital kalp hastalığı; DS'li yeni doğanın en sık görülen mortalite sebeplerindedir.³

Tablo I. DS'li çocuklarda 0-18 yaş arası medikal takip planlaması (3)

Down Sendrom'lu çocuklarda medikal takip zamanları				
	0-3 ay	4-12 ay	Her yıl	Değerlendirme
Genetik takip	+			Bir kez, doğumdan sonra
Kardiyak Ultrasonografi (USG)	+	+		Kalpdeki defekte bağlı takip
Göz muayene	+	+		3 yılda bir muayene
İşitme	+	+	+	
OUAS			+	Polisomnografi (PSG) / 3-4 yaş
Periodontal-Dental			+	Hipodonti-anodonti-takip-tedavi
Kabızlık	+	+	+	
Çölyak hastalığı	+			Her 3 yıl TransGlutaminaz Antikor (TGA)
Büyüme/Gelişim/Kilo			+	DS Özel büyüme gelişim skalası takibi
Hematoloji	+		+	Doğumda, Geçici Myeloproliferatif Bozukluk (Transient Myeloproliferative Disorder -TMD) Lösemi için 5 yılda bir
Tiroid Fonksiyonları		+	+	
Ortopedi/kalça eklemi/diz eklemi	+	+	+	
Atlanto-Axial İstikrarsızlık (AAI)			+	Nörolojik görüntüleme, entübasyon sırasında takip
Fizik Tedavi	+	+	+	İlk etkiler 0-4 yaş arası
Dermatoloji			+	
Konuşma terapisi	+	+	+	Konuşma gelişmeye başlayınca takip

Epidemiyoloji: Horlama; 30-40 yaş arası bireylerde erkeklerde %10 kadınlarda %5 olarak rapor edilirken, bu durumun yaşla doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiş ve 50-60 yaş arası bireylerde, erkeklerde %20 kadınlarda da %15'lere ulaştığı bildirilmiştir. Genel popülasyonda 30-40 yaş arası bireylerde OUAS prevalansına bakıldığında; erkeklerde %4 kadınlarda %2 olduğu belirlenmiştir.⁷ DS'li çocuklarda OUAS önemli sağlık problemlerinden biridir. Sağlıklı çocuklarda OUAS görülme prevalansı % 0,7-2 arasında değişirken DS'li çocuklarda bu oran % 30-60'lara kadar yükselmektedir (8, 9). Ek olarak OUAS teşhis edilen DS'li bireylerde, OUAS'lı sağlıklı bireylerle oranla hastalığın seyri daha ağır ilerlemektedir.¹⁰

Obstruktif uyku apnesi (OUA); ilk kez 1892 yılında William Osler tarafından tarif edilmiş ancak sistematik olarak tanımlanması 1970'lerde olmuştur. Uluslararası Uyku Düzensizlikleri Sınıflamasına göre; (International Classification of Sleep Disorders-ICSD) sık tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu ve hemoglobin saturasyonunda düşme ile karakterize uyku düzensizliği olarak tanımlanmaktadır.¹¹

OUAS; üst hava yolunun, non-REM veya REM uykusu sırasında tıkanacak kadar daralması ile karakterizedir. Yenidoğan döneminden adolesan döneme kadar çocuklarda ve özellikle tonsil ve adenoid dokunun hızla büyüdüğü okul öncesi dönemde daha sıklıkla olmak üzere görülebilir. Sadece uyku solunum düzensizlikleri bile, çocuklarda tonsillektomi operasyonları için yeterli endikasyonu oluşturabilmektedir. Çocuklarda da OUAS tanısı; hastadan alınan detaylı anamnez ve fiziki muayene sonrası, polisomnografi ile koyulabilmektedir.¹²

Sağlık alanında hızla gelişen teknolojik imkanlar ve modern tıbbın hastalara daha kolay ulaşabilir olması; DS'li bireylerin yaşam sürelerine ve hayat kalitesine de artış getirmiştir. DS'li hasta gruplarında, OUAS'ın erken teşhisi ve radikal agresif tedavi sağlanması, meydana gelebilecek diğer kronik hastalıkların da önüne geçebilir. Araştırmamızda; sistematik olarak bu konuya ilişkin yapılmış dikkat çekici bilimsel araştırmaları ve gelişmeleri karşılaştırmalı olarak derlemeyi amaçladık.



TARTIŞMA

OUAS VE DS (Tablo 2)

DS'li bireylerde; sendromdan kaynaklı fenotipik özellikler OUAS gelişimi için predispozan etki yapmaktadır.^{8,13} Bu durum DS'li çocuklarda; sağlıklı çocuklara oranla çok daha yüksek oranlarda OUAS'a rastlandığını göstermektedir. Yapılan radyografik değerlendirmelerde; orta yüzde ve maksillada hipoplazi tespit edilmiştir. Bu durumun hava yolunda tikanıklık oluşturabileceği belirtilmiştir.^{14,15} Diğer OUAS'ye sebep olabilecek faktörler makroglosi, glossopitozis, tekrarlayan adenotonsiller büyüme, genişlemiş dil tonsilleri olarak gösterilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar DS'li çocuklarda metabolik özelliklerinden dolayı obeziteye yatkınlık ve indirekt olarak yine OUAS gelişimi olduğunu göstermektedir.^{16,17}

Tablo 2. OUAS tanısı konmuş DS'li hastalara yönelik önemli araştırmalar

Araştırmacı/Yıl	Çalışma Tipi	N	Araştırma Grubu	Değerlendirme
Austeng ve ark. (33) /2014	Prospektif	29	Pediyatrik	Çalışmaya katılan 8 yaş DS'li çocukların 2/3'ünde orta ya da şiddetli OUAS tanısı
Breslin ve ark. (34) /2014	Prospektif	38	Pediyatrik	OUAS olan DS'li çocuklarda artmış mental retardasyon ve OUAS olmayan gruba göre zayıf kavrama yeteneği
Jheeta ve ark.(35) /2013	Retrospektif	44	Pediyatrik	Oksimetri OUAS bulunan DS'li çocuklarda zayıf sensitiviteye sahip
Shires ve ark (36) /2010	Retrospektif	63	Pediyatrik	DS'li çocuklarda; BMI ve OUAS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki
Shete ve ark.(37) /2010	Retrospektif	11=DS 9=K	Pediyatrik	AT tedavisi DS'li çocuklarda OUAS üzerine zayıf etkiye sahip
De Moura ve ark (38)/2008	Prospektif	24	Pediyatrik	Hızlı maksiller ekspansiyon; işitme kayıpları, KBB enfeksiyonları ve OUAS gelişimi üzerine negatif etki
Donnelly ve ark. (39)/2004	Prospektif	27	Pediyatrik	OUAS gelişen DS'li çocuklarda, makroglossi, glossopitoz, büyük tonsiller
Dyken ve ark (16) /2003	Prospektif	19	Pediyatrik	Araştırmaya katılan DS'li çocukların %79'unda OUAS tanısı
Bertrand ve ark (40)/2003	Retrospektif	24	Pediyatrik	DS'li çocuklarda solunum sistemi anomalisi görülme sıklığı daha fazla
Uong ve ark (15)/2001	Prospektif	11	Pediyatrik	OUAS olmayan DS'li çocuklarda, küçük orta yüz ve yumuşak doku ile çevrili üst hava yolu

Gastroözefageal reflü; DS'li bireylerde sıklıkla görülmektedir. Reflü kaynaklı gelişen enfeksiyonlar üst solunum yolu tikanıklıklarına sebep olur. Bu durum OUAS gelişimi için risk yaratmaktadır.^{18,19}

Hipotiroidi olan bireylerde sağlıklı bireylere oranla daha yüksek oranda OUAS görüldüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.²⁰ Tiroid hastalıkları DS'li bireylerde %4-18 oranında görülmektedir. Özellikle hipotiroid hastalarının OUAS açısından risk altında olduğu göz önünde bulundurulduğunda; ileri yaşlardaki DS hastalarında OUAS gelişimi ihtimali ortaya çıkmaktadır. Tiroid hastalıkları üzerine yapılan çalışmalarda; tüm DS'li bireylerin 1 yaşına kadar 6 ayda bir tiroid muayenesi olması önerilmektedir.

DS'li doğan bebekler; ilerleyen yaşlarda pulmoner hipertansiyon hastası olmaya aday bireylerdir. Alveoler kapiller displazi ve artmış pulmoner damar basıncı yenidoğan DS'li bebeklerde rapor edilen rahatsızlıklardır.^{21,22} Pulmoner hipertansiyon OUAS ile ilişkilendirilmektedir ve olası üst hava yolu obstrüksiyonlarında OUAS gelişimi söz konudur.

OUAS tanısı koyabilmek için yeterli polisomnografi değerlendirmesi yapabilmek gereklidir. DS'li çocuklarda en uygun dönem 3-4 yaş olarak belirtilmektedir (Tablo I).

OUAS VE AĞIZ DIŞ SAĞLIĞI

Ağız ve diş sağlığı; toplumların önemli sağlık konularından biridir. Toplum içinde en yaygın görülen ağız diş sağlığı problemleri ise diş çürükleri ve periodontal hastalıklardır.

Diş çürükleri; çoğunlukla erken çocukluk döneminde başlar ve zaman içerisinde çürük yapıcı etkenler ortadan kalkmadıkça klinik olarak gözle görülür seviyeye ulaşır. Bu çürüklere başlangıç çürük lezyonları denir. Günümüzde erken dönem çürüklerine 'kavitasyon oluşmamış çürük lezyon' tanımlaması yapılmaktadır²³. Diş çürüğü; diş yüzeyinde oluşan dental biyofilmin metabolik aktivitesinde dengenin bozulması neticesinde meydana geldiği yapılan moleküler mikrobiyolojik çalışmalar ile gösterilmektedir. Dengeyi bozabilecek faktörler konağa bağlı özellikler ve diş etkenler olarak sıralanabilir. DS'li hastalarda; tükürük kompozisyonu, dişlerin sürme zamanlarında değişimler, dişlerde görülebilecek yapısal farklılıklar ve ağız içindeki bazı yapılardaki şekil ve yapı anomalileri konağa ait ağız içi savunma mekanizmalarında da farklılıklar oluşturup, dental biyofilmdeki dengenin konak aleyhine bozulmasına sebep olup, diş çürüğü ve periodontal hastalıkların gelişimini hızlandırabilir.²⁴

Tükürük; ağız diş sağlığı için çok önemli bir sıvıdır. Gece uyku esnasında tüm vücut sistemlerinde fizyolojik olarak gerçekleşen yavaşlama tükürük akış hızına da yansır. Gece oluşan fizyolojik sınırlardaki ağız



kuruluşunun sebebi budur. Ancak hastaların kronik metabolik ve sistemik bazı rahatsızlıkları ağız kuruluşunu arttırmaktadır. Sistemik bazı rahatsızlıklara ek olarak ya da bağımsız OUAS tanısı bulunan hastalarda; uykuda ağız solunumu yapılması sonucu ağız kuruluşu sıklıkla karşılaşılan şikayetlerden biridir. Ağız kuruluşu ve ağız diş sağlığı problemleri arasındaki ilişki yapılan birçok klinik ve laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir.^{24,25}

Ağız diş sağlığı problemlerden bir diğeri periodontal hastalıklardır. Periodontal hastalık; periodon-siyumu oluşturan dokuların, büyük oranda da gram negatif bakteri ve spiroketlerin etken olduğu kronik bir hastalıktır. Akut atakları takiben kronik sessiz dönemler hastalığın karakteristik özelliğidir.²⁶ Periodontal hastalıklar; gingival inflamasyon, periodontal doku yıkımı, alveoler kemik kaybı ve en son safhada diş kayıplarına kadar ilerleyebilmektedir. Gingivitis ve periodontitisin birincil etkeni bakteriyel dental plak olmasına karşın bazı sistemik ve metabolik hastalıklarda periodontal hastalıkların şiddeti ve prognozu üzerinde etkili olmaktadır. Periodontal patojenler metabolizma içinde dolaşım sistemi ile taşınmakta ve birçok ciddi sistemik hastalıkla bağlantılı olarak da akut hastalık tablosu oluşturmaktadırlar. Bu hastalıklar sırasıyla; koroner arter hastalıkları, diyabet, inme (felç), aterosklerozis, romatoid artrit, prematüre doğum ve son dönemlerde sıklıkla rastlanılan OUAS tablosudur. Çeşitli ülkelerde; periodontal sağlık alanında yapılan epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde; ortalama olarak toplum-larda; %45 oranında kronik, %8-9 oranında ciddi ve %30 dan %8'lere kadar değişen oranlarda da orta şiddette periodontal hastalık olduğu gösterilmiştir. Bu oranları belirleyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, ırk, obezite, alkol bağımlılığı, ve stres olarak sıralanmaktadır. Diğer taraftan; kötü oral hijyen, diyabet, sigara tüketimi ve genetik de oldukça etkili diğer faktörler arasında yer almaktadır.^{27,28}

OUAS tanısı olan hastalarda; inflamatuvar sitokin seviyelerinde artış gözlenmektedir. Bunlar artış sırası göz önüne alındığında; interlökin-1B, interlökin-6, tumor nekrozis faktör-alfa, C-reaktif protein ve diğer sitokinler^{29,3} olarak belirlenmiştir. Yapılan bilimsel çalışmalara baktığımızda elde edilen sonuçlar; OUAS ve ileri düzey periodontal hastalıkların patogenezinde; inflamatuvar medyatörlerin benzer mekanizma ile yakın risk oluşturduğunu göstermektedir.³¹

Tablo 3 verileri incelendiğinde; OUAS tanısı konmuş yetişkin hastalarda ağız diş sağlığına yönelik

araştırmaların daha yoğun olduğunu görülmektedir. OUAS tanısı konmuş DS'li pediatrik hastalarda ağız diş sağlığına yönelik araştırmalar az olmakla birlikte; yapılan bir çalışmada; dental plak oluşumu, gingival inflamasyon ve diş çürüğü görülme sıklığı OUAS olmayan hastalara göre daha düşük, ağız hijyeni ise daha iyi ve kabul edilebilir sınırlarda bulunmuştur.³² OUAS'ın, DS'li pediatrik hasta grubunda ağız diş sağlığını nasıl etkilediğine yönelik derinlemesine çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 3. OUAS ve Periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren yapılmış bilimsel çalışmalar

Araştırmacı/ Yıl	Çalışma Tipi	N	Araştırma Grubu	OUAS Teşhis Yöntemi	Değerlendirme
Al-Hammad ve ark 2015 (32)	Vaka-kontrol	n=30 (çalışma) n=30 (kontrol) yaş: 3-8	Pediatrik	Polisomnografi	OUAS tanısı konmuş çocuklarda, sağlıklı çocuklara oranla daha iyi ağız hijyeni ve daha düşük çürük ve gingival inflamasyon görülmüştür.
Loke ve ark. 2015(41)	Prospektif Vaka-kontrol	n=100 yaş:28-79	Yetişkin	Polisomnografi	OUAS ağız diş sağlığını negatif olarak etkilememektedir.
Nizam ve ark. 2014(42)	Vaka-kontrol	n=52 yaş:21-64	Yetişkin	Polisomnografi	Araştırmacıya göre, OUAS şiddetine bağımlı olarak; hastalarda tükürük IL-6 ve IL-33 seviyesi artış yönünde etkilenmektedir.
Seo ve ark 2013 (43)	Kesitsel	n=687 (çalışma) yaş: 55.85±6.6	Yetişkin	Polisomnografi ve evde uyku testi	Araştırmacıya göre; OUAS ve periodontitis arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır.
Acar ve ark 2015 (44)	Vaka-kontrol	n=250 (çalışma) n=41(kontrol) yaş:50.8±10.4	Yetişkin	Polisomnografi	OUAS ağız diş sağlığını olumsuz etkilememektedir.
Keller ve ark 2013 (45)	Topluma dayalı vaka kontrol	n=7321 (OUAS +) n=21963 (OUAS -) yaş:47.6±15.4	Yetişkin	Polisomnografi	OUAS ve kronik periodontitis arasında ilişki vardır.
Gunaranam ve ark 2009 (31)	Kesitsel	n=66 yaş: 54.9±12.8	Yetişkin	Polisomnografi	Araştırmacıya göre; OUAS tanısı konmuş hastalarda periodontal hastalık olmayanlara oranla daha yüksek oranda gözlenmiş.

KAYNAKLAR

1. Andersson EM, Axelsson S, Austeng ME, Overland B, Valen IE, Jensen TA, et al. Bilateral hypodontia is more common than unilateral hypodontia in



- children with Down syndrome: a prospective population-based study. *Eur J Orthod.* 2014;36:414-8.
2. Acikbas I, Tomatir AG, Akdag B, Koksak A. Retrospective analysis of live birth prevalence of children with Down syndrome in Denizli, Turkey. *Genet Mol Res.* 2012;11:4640-5.
 3. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1445-52.
 4. Ocak Z, Ozlu T, Yazicioglu HF, Ozyurt O, Aygun M. Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: report of 6124 cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:139-46.
 5. Danisman N, Kahyaoglu S, Celen S, Kahyaoglu I, Candemir Z, Yesilyurt A, et al. A retrospective analysis of amniocenteses performed for advanced maternal age and various other indications in Turkish women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:242-5.
 6. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr.* 2008;152:15-9.
 7. Ahmad NE, Sanders AE, Sheats R, Brame JL, Essick GK. Obstructive sleep apnea in association with periodontitis: a case-control study. *J Dent Hyg.* 2013;87:188-99.
 8. Lal C, White DR, Joseph JE, van Bakergem K, LaRosa A. Sleep-disordered breathing in Down syndrome. *Chest.* 2015;147:570-9.
 9. Shott SR, Amin R, Chini B, Heubi C, Hotze S, Akers R. Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:432-6.
 10. Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, et al. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:317-23.
 11. Balbani AP, Weber SA, Montovani JC. Update in obstructive sleep apnea syndrome in children. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71:74-80.
 12. Cote V, Ruiz AG, Perkins J, Sillau S, Friedman NR. Characteristics of children under 2 years of age undergoing tonsillectomy for upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:903-8.
 13. Goffinski A, Stanley MA, Shepherd N, Duvall N, Jenkinson SB, Davis C, et al. Obstructive sleep apnea in young infants with Down syndrome evaluated in a Down syndrome specialty clinic. *Am J Med Genet A.* 2015;167:324-30.
 14. Guimaraes CV, Donnelly LF, Shott SR, Amin RS, Kalra M. Relative rather than absolute macroglossia in patients with Down syndrome: implications for treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatr Radiol.* 2008;38:1062-7.
 15. Uong EC, McDonough JM, Tayag-Kier CE, Zhao H, Haselgrove J, Mahboubi S, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway in children with Down syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:731-6.
 16. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Poulton S, Zimmerman MB, Sedars E. Prospective polysomnographic analysis of obstructive sleep apnea in down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:655-60.
 17. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142:131-40.
 18. Macchini F, Leva E, Torricelli M, Valade A. Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011;4:19-22.
 19. May JG, Shah P, Lemonnier L, Bhatti G, Koscica J, Coticchia JM. Systematic review of endoscopic airway findings in children with gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011; 120: 116-22.
 20. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:483-95.
 21. Galambos C. Alveolar Capillary Dysplasia in a Patient with Down's Syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2006; 9:254-5
 22. Shehata BM, A.bramowsky CR. Alveolar capillary dysplasia in an infant with trisomy 21. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8:696-700.
 23. Kuhnisch J, Ekstrand KR, Pretty I, Twetman S, van Loveren C, Gizani S, et al. Best clinical practice guidance for management of early caries lesions in children and young adults: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016;17:3-12.
 24. Areias C, Sampaio-Maia B, Pereira Mde L, Azevedo A, Melo P, Andrade C, et al. Reduced salivary flow and colonization by mutans streptococci in children with Down syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:1007-11.
 25. Rosenberg SS, Kumar S, Williams NJ. Attention deficit/hyperactivity disorder medication and dental caries in children. *J Dent Hyg.* 2014;88: 342-7.



26. Al-Jewair TS, Al-Jasser R, Almas K. Periodontitis and obstructive sleep apnea's bidirectional relationship: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2015;19:1111-20.
27. Gorman A, Kaye EK, Apovian C, Fung TT, Nunn M, Garcia RI. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *J Clin Periodontol*. 2012;39:107-14.
28. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1997;24:72-7.
29. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004;126:1473-9.
30. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107:1129-34.
31. Gunaratnam K, Taylor B, Curtis B, Cistulli P. Obstructive sleep apnoea and periodontitis: a novel association? *Sleep Breath*. 2009;13:233-9.
32. Al-Hammad NS, Hakeem LA, Salama FS. Oral health status of children with obstructive sleep apnea and snoring. *Pediatr Dent*. 2015;37:35-9.
33. Austeng ME, Overland B, Kvaerner KJ, Andersson EM, Axelsson S, Abdelnoor M, et al. Obstructive sleep apnea in younger school children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:1026-9.
34. Breslin J, Spano G, Bootzin R, Anand P, Nadel L, Edgin J. Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:657-64.
35. Jheeta S, McGowan M, Hadjikoumi I. Is oximetry an effective screening tool for obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome? *Arch Dis Child* 2013;98:164.
36. Shires CB, Anold SL, Schoumacher RA, Dehoff GW, Donepudi SK, Stocks RM. Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:768-72.
37. Shete MM, Stocks RM, Sebelik ME, Schoumacher RA. Effects of adeno-tonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: a comparative study with children without Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:241-4.
38. de Moura CP, Andrade D, Cunha LM, Tavares MJ, Cunha MJ, Vaz P, et al. Down syndrome: otolaryngological effects of rapid maxillary expansion. *J Laryngol Otol*. 2008;122:1318-24.
39. Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:175-81.
40. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sanchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:137-41.
41. Loke W, Girvan T, Ingmundson P, Verrett R, Schoolfield J, Mealey BL. Investigating the association between obstructive sleep apnea and periodontitis. *J Periodontol*. 2015;86:232-43.
42. Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Nalbantsoy A, Buduneli N. Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. *J Periodontol* 2014; 85:251-8.
43. Seo WH, Cho ER, Thomas RJ, An SY, Ryu JJ, Kim H, et al. The association between periodontitis and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *J Periodontal Res*. 2013;48:500-6.
44. Acar M, Turkcan I, Ozdas T, Bal C, Cingi C. Obstructive sleep apnoea syndrome does not negatively affect oral and dental health. *J Laryngol Otol*. 2015;129:68-72.
45. Keller JJ, Wu CS, Chen YH, Lin HC. Association between obstructive sleep apnoea and chronic periodontitis: a population-based study. *J Clin Periodontol*. 2013;40:111-7.

Yazışma Adresi

Prof Dr İlknur TANBOĞA
Marmara Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D., 34854
Başibüyük Yerleşkesi Maltepe /İstanbul
02164210613
e-mail: ahudurhan@hotmail.com

