

Down Sendromlu Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Demographic and Clinical Features of Patients with Down Syndrome: Single Center Experience

Mehtap ACAR¹, Pelin ZORLU¹, Tülay TOS², Serkan Bilge KOCA¹, Saliha ŞENEL¹

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Down Sendromu; dismorfik bulgular ve mental retardasyona ek olarak pek çok malformasyon ve hastalığın eşlik edebildiği en sık görülen kromozom anomalisidir. Bu çalışmada, Down Sendromlu hastaların sosyodemografik, klinik özelliklerinin saptanması ve bulguların literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2011-2013 Ocak tarihleri arasında Pediatri ve Genetik bölümlerinde takip edilen, Down sendromlu 100 hastanın değerlendirildiği tanımlayıcı bir çalışmadır.

Bulgular: Bu çalışmaya 100 hasta dahil edildi (Yaş ortalaması 33.4±5.06 ay). Annelerin yaş ortalaması etkilenen çocuk doğduğunda 29.9±6.7 yıldır. Annelerin çoğunluğu (%74) çocuk doğduğunda 35 yaş altındaydı. Hastaların 85'inde (%85) eşlik eden hastalık saptandı. Bunlar; başlıca konjenital kalp hastalıkları (%47) olmak üzere hipotiroidi (%14), işitme kaybı (%8), myopi (%6), inmemiş testis (%3), hidronefroz (%2), epilepsi (%2), intestinal obstrüksiyon (%1), pes ekinovarus (%1), ve subependimal kist (%1)'di.

Sonuç: Çalışmamızda %95 hastada serbest trizomi saptanmış olmasına rağmen annelerin çoğunluğunun Down sendromlu çocuğu doğduğunda 35 yaş altındaydı. Bu, Down sendromu için genetik veya çevresel başka risk faktörlerinin de olduğuna işaret edebilir. Down sendromu çok çeşitli konjenital malformasyonlar ve hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Çocuk hekimlerinin Down Sendromuna eşlik edebilecek hastalıkları bilmesi ve izlemesi hastaların yaşam kalitesinin artmasında oldukça önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Demografik özellikler, Down sendromu

ABSTRACT

Aim: Down Syndrome is the most common chromosomal abnormality and is accompanied by many malformations and disorders in addition to the dysmorphic features and mental retardation. The aim of this study was to determine the sociodemographic and clinical characteristics of patients with Down syndrome and to discuss the findings with the literature.

Material and Methods: This is a descriptive study of 100 patients with Down syndrome followed by Pediatrics and Genetics departments between January 2011 and 2013.

Results: A total of 100 patients were included in this study (mean age, 33.4± 5.06 months). The mean maternal age at birth of the affected child was 29.9±6.7 years (range: 13.1 - 46.9 years). The majority of the mothers (74%) were under 35 years old at the birth of the affected child. Concomitant diseases were present in 85% of the patients and included congenital heart diseases (47%), hypothyroidism (14%), hearing loss (8%), myopia (6%), undescended testis (3%), hydronephrosis (2%), epilepsy (2%), intestinal obstruction (1%), pes equinovarus (1%), and subependymal cysts (1%).

Conclusion: Although 95% of our patients had free trisomy, the majority of the mothers were under the age of 35 when the child was born with Down syndrome. This may point to another genetic or environmental risk factors for Down syndrome. Down syndrome may be associated with a wide variety of congenital malformations and disorders. It is very important for pediatricians to be aware of and to monitor these problems that may accompany Down syndrome to improve the quality of life of the patients.

Key Words: Child, demographic features, Down syndrome

GİRİŞ

Down Sendromu, sayısal kromozomal anomaliler arasında en sık görülen kromozomal anomalidir. Görülme sıklığı 1/600-1/800 arasındadır. Yirmi birinci kromozomdaki fazla genetik materyal; dismorfik bulgular ve mental reatardasyona ek olarak konjenital kalp hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, epilepsi ve diğer nörolojik anormallikler, immün yetmezlikler, başlıca lösemi olmak üzere hematolojik hastalıklar, görme ve işitme bozuklukları, otoimmün ve endokrin hastalıklar, erken yaşlanma, Alzheimer hastalığı gibi pek çok klinik birlikteliğe yol açabilir (1). Bununla birlikte, bulguların sıklığı ve ağırlığı hastadan hastaya ve toplumdaki topluma farklılık gösterebilir (1, 2).

Bu çalışma ile Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel pediatri ve genetik bölümlerine başvuran Down Sendromlu hastaların sosyodemografik, klinik özelliklerinin saptanması ve bulguların literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, 2011-2013 Ocak tarihleri arasında hastanemiz Pediatri Kliniği ve Genetik polikliniğine başvuran, Down sendromlu 100 hastanın; anamnez, görme ve BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry - İşitsel Beyinsapı Cevabı) ile işitme muayeneleri dahil tam fizik muayene, laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, tam biyokimya, tiroid fonksiyon testleri), kromozom anomalileri, elektrokardiyografi ve görüntüleme yöntemlerinin (ekokardiyografi, abdominal ultrason, kranial bilgisayarlı tomografi, kranial manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalografi) bir ara da değerlendirilerek elde edilen klinik verilerin analiz edildiği tanımlayıcı bir çalışmadır. Sosyodemografik veriler aynı doktor tarafından (MA) yüz yüze görüşme yöntemi ile kaydedilmiştir. Çalışma Hastane Eğitim Planlama Kurulu tarafından onaylanmıştır. Ailelerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Veriler, SPSS (15.0 versiyonu) kullanılarak yüzde (%) ve ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Hastaların 59'u (%59) erkek, 41'i (%41) kızdı. Yaş ortalaması 33.4 ± 5.06 ay (1-192 ay) olarak bulundu. Down sendromlu çocuğun doğumunda anne yaş ortalaması 29.9 ± 6.7 yıl (18-51 yıl), baba yaş ortalaması 33.8 ± 6.7 yıl (23-58 yıl)'dı. Kromozom analizi değerlendirmesinde; %95 hastada basit trizomi, %1 hastada traslokasyon tipi trizomi, %1 hastada inversiyon tipi trizomi, %3 hastada ise mozaizm saptandı.

Annelerin %74'ü, babaların %57'si çocuk doğduğunda 35 yaş altındaydı. Annelerin %19'u, babaların %2'si okuma yazma bilmiyordu. Annelerin %4'ü babaların %94'ü çalışıyordu. Çalışan babaların %36'sı asgari ücretin altında ücret alıyordu.

Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Klinik özellikler değerlendirildiğinde hastaların 85'inde (%85) eşlik eden hastalık saptandı (Tablo II). Eşlik eden hastalıklardan

Tablo I: Sosyodemografik özellikler.

Sosyodemografik Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kız	41	41
Erkek	59	59
Anne Yaşı		
35 yaş üstü	23	23
30-35 yaş	33	33
30 yaş altı	44	44
Çocukların Yaşı		
0-1 ay	7	7
1-24 ay	53	53
>24 ay	47	47
Anne Öğrenim Durumu		
Okuryazar değil	19	19
İlköğretim	74	74
Lise	5	5
Üniversite	2	2
Baba Öğrenim Durumu		
Okuryazar değil	2	2
İlköğretim	69	69
Lise	18	18
Üniversite	11	11
Anne Çalışma Durumu		
Ev hanımı	96	96
Çalışan	4	4
Baba Çalışma Durumu		
İşsiz	6	6
Çalışan	94	94

Tablo II: Eşlik eden hastalık.

Eşlik Eden Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Konjenital Kalp Hastalığı	47	47
Hipotiroidi	14	14
İşitme Kaybı	8	8
Myopi	6	6
İnmemiş Testis	3	3
Hidronefroz	2	2
Epilepsi	2	2
Pes Ekinovarus	1	1
İntestinal Obstrüksiyon	1	1
Subependimal Kist	1	1
Eşlik Eden Hastalık Yok	15	15

Tablo III: Ailelerin yaşadığı bakım sorunları.

Bakım Sorunu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ekonomik	42	42
Sosyal	10	10
Zaman	3	3
Yok	45	45

en sık görülen konjenital kalp hastalıklarıydı (%47). Konjenital kalp hastalıklarından en sık görülenler başlıca sekundum tip atrial septal defekt (ASD) olmak üzere sıklık sırasıyla ventriküler septal defekt (VSD), komplet atriyoventriküler septal defekt (AVSD), patent foramen ovale (PFO), patent duktus arteriozus (PDA), ve Fallot tetralojisiydi.

Diğer eşlik eden hastalıklar; hipotiroidi (%14), işitme kaybı (%8), myopi (%6), inmemiş testis (%3), hidronefroz (%2), epilepsi (%2), intestinal obstrüksiyon (%1), pes ekinovarus (%1), ve subependimal kist (%1) olarak saptandı. Hipotiroidi saptanan 14 hastanın 8'ine konjenital kalp hastalığı da eşlik ediyordu.

Ailelerin %52'si bakım sorunları yaşıyordu. Bu sorunlar içinde en sık görülen %43 ile ekonomik sorunlardı (Tablo III).

TARTIŞMA

Down sendromunda 21. kromozomdaki değişiklik 3 tipte olabilir. Yaklaşık %95 sıklıkta serbest (basit) tip kromozomal değişiklik (ekstra kromozomun mayoz sırasında tesadüfi gelişen non-disjunction sonucu oluşması) görülür. Diğerleri; translokasyon ve %2-3 oranında görülebilen mozaik Trizomi 21'dir. İleri anne yaşı serbest (basit) tipte önemli bir faktördür (1, 3,4). Translokasyon ve mozaik tip Trizomi 21 anne yaşından bağımsızdır (4). Çalışmamızda, %95 hastada serbest trizomi saptanmış olmasına rağmen annelerin çoğunluğunun Down sendromlu çocuğu doğduğunda 35 yaş altında olması, Down sendromu için genetik veya çevresel başka risk faktörlerinin de olduğuna işaret edebilir. Bu, Down sendromu için genetik veya çevresel başka risk faktörlerinin de olduğuna işaret edebilir. Kosova'da savaş sırasında hamileliğini geçiren genç annelerde Down sendromlu doğum sıklığının arttığı gösterilmiş ve savaş travmasının genç annelerde gametogenez sırasında 21. kromozomda non-disjunctiona yol açabileceği öne sürülmüştür (4). Yine sosyoekonomik düzey düşüklüğünde de, Down sendromu sıklığının artabileceği öne sürülmüştür (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalar folat metabolizmasındaki polimorfizmin Down sendromu riskini artırabileceğini göstermiştir (1,6-9).

Hastaların hastanemize başvuru yaş ortalaması 33.4 ± 5.06 ay'dır. Literatüre göre daha geç bulunmuştur (1). Hastanemizin üçüncü basamak merkez olması sebebiyle hastaların büyük kısmının çevre ve Doğu illerinden geliyor olmaları başvuru yaşındaki gecikmeyi açıklayabilir.

Down sendromlu hastaların %40-60'ında konjenital kalp hastalığı görülmektedir. Başlıca ASD olmak üzere en sık endokardiyal yastık defektleri görülür (1,10). Pediatrik kardiyoloji kliniği tarafından değerlendirilerek ASD tanısı konulan hastalar, ASD grubunda sınıflanmıştır. Çalışmamızda konjenital kalp hastalığı görülme sıklığı (%47) ve tipi bu konu ile ilgili genel literatürle uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte, farklı ülkelerden hatta aynı ülkeden farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda; Down sendromunda konjenital kalp hastalığı görülme sıklığı ve tipleri ile ilgili farklı sıklıklar da verilebilmektedir. Bu farklılık; olgu sayısı, örneklem seçimi ve genetik özellikler ile ilgili olabilir (10-13).

Down sendromunda nedeni bilinmemekle birlikte, başlıca hipotiroidi olmak üzere tiroid bozuklukları normal topluma göre göre daha sık görülmektedir (14).

Hipotiroidi genellikle 8 yaşından önce tanı alır. Daha büyük çocuklarda çoğunlukla Hashimoto tiroiditi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Down sendromunda tiroid bozuklukları %10-15 arasında bildirilmiştir (1,15). Çalışmamızda 1 hastada tiroid bezi agenezisi, 1 hastada Hashimoto tiroiditi olmak üzere hastaların %14'ünde hipotiroidi saptanmış olup literatüre uygundur. Down Sendromlu hastalarda doğumda ve düzenli aralarla tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi, var olan mental geriliğin derinleşmesini önleyecektir.

Down sendromunda kalıtsal ve kazanılmış otolojik problemler sonucu effüzyonlu otit ve buna bağlı iletim tipi işitme kaybı, sensörinöral işitme kaybı sık görülmektedir. Sensörinöral işitme kaybı ilk 6 ayda BERA ile tespit edilebilir. Bu nedenle hastaların erken dönemde işitme taramasının yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda BERA ile 8 hastada yine literatüre benzer sıklıkta (%8) sensörinöral işitme kaybı tespit edildi (1,16). Down sendromuna eşlik ettiği hekimlerce daha iyi bilinen konjenital kalp hastalıkları ve hipotiroidi yanı sıra işitme muayenesinin de rutinleştirilmesi mental fonksiyon kaybının artmasını engellemesi açısından oldukça önemlidir.

Down sendromlu hastalar kırma kusurları (myopi, hiperopi, astigmatizm), strabismus, katarakt, glokom gibi göz bozukluklarına normal çocuklardan daha yatkındır. Kırma kusurları farklı çalışmalarda %3 ile %62 arasında değişen farklı sıklıklarda belirlenmişlerdir (17). Çalışmamızda 8 (%8) hastada myopi tespit edildi. Kırma kusurlarının ilerleyen yaşlarda ortaya çıkma ihtimali arttığından, Down sendromlu hastalarda görme değerlendirilmesi düzenli aralıklarla yapılmalıdır.

Renal anomalilerin saptanması için hayatın erken dönemlerinde USG ile tarama önerilmektedir. Fetal ultrason ile taranan 44 Down sendromlu fetüste %25 sıklıkta pyelektazi saptanmıştır (18). Çalışmamızda 2 hastada hidronefroz saptandı.

Epilepsi sıklığı Down sendromunda %1-13 oranında bildirilmiştir (19). Çalışmamızda 1 hastada epilepsi saptanmıştır.

Down sendromunda başlıca duodenal atrezi olmak üzere gastrointestinal malformasyonlar, Çöliak hastalığı, Hirschprung

hastalığı da sık görülmektedir (1, 20). Çalışmamızda 1 hastada intestinal obstrüksiyon saptandı.

Çalışmamızda Down sendromlu çocuğa sahip ailelerin sosyokültürel ve ekonomik düzeyleri büyük oranda düşüktür. Bu durum, mental retardasyon ve çoğunluğu ek hastalık sahibi bu hastaların durumlarını daha da zora sokmaktadır. Sosyoekonomik faktörlerin düzeltilmesi özellikle annelerin psikolojik profilini iyileştirebilecektir (21).

SONUÇ

Down sendromu çok çeşitli konjenital malformasyonlar ve hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Sendroma eşlik edebilecek durumların çocuk hekimlerince bilinmesi ve izlenmesi hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında oldukça önemlidir. Verilerimiz farklı ülkelerden yapılan aynı konudaki literatür ile genel olarak uyumludur. Bununla birlikte örneklem büyüklüğü artırılarak ve çok merkezli yapılacak çalışmalar ile farklı sonuçlara ulaşmak mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

- Pavarino Bertelli EC, Biselli JM, Bonfim D, Goloni-Bertollo EM. Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55:547-52.
- Ahmed I, Ghafoor T, Samore NA, Chattha MN. Down syndrome: Clinical and cytogenetic analysis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:426-9.
- Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: Impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;21:27-33.
- Kolgeci S, Kolgeci J, Azemi M, Shala-Beqiraj R, Gashi Z, Sopjani M. Cytogenetic study in children with down syndrome among kosova Albanian population between 2000 and 2010. *Mater Sociomed* 2013;25:131-5.
- Hunter JE, Allen EG, Shin M, Bean LJ, Correa A, Druschel C, et al. The association of low socioeconomic status and the risk of having a child with Down syndrome: A report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 2013;15:698-705.
- Mohanty PK, Kapoor S, Dubey AP, Pandey S, Shah R, Nayak HK, et al. Evaluation of C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and its association with levels of serum homocysteine, folate, and vitamin B12 as maternal risk factors for Down syndrome. *Indian J Hum Genet* 2012;18:285-9.
- Wang SS, Wang C, Qiao FY, Lv JJ, Feng L. Polymorphisms in genes RFC-1/CBS as maternal risk factors for Down syndrome in China. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:273-7.
- Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Zampieri BL, Haddad R, Eberlin MN, Pavarino-Bertelli EC. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and elevated plasma concentrations of homocysteine: Maternal risk factors for Down syndrome in Brazil. *Genet Mol Res* 2008;7:33-42.
- da Silva LR, Vergani N, Galdieri Lde C, Ribeiro Porto MP, Longhitano SB, Brunoni D, et al. Relationship between polymorphisms in genes involved in homocysteine metabolism and maternal risk for Down syndrome in Brazil. *Am J Med Genet A* 2005;135:263-7.
- Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex and the incidence of congenital heart defects: A report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 2008;10:173-80.
- Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: Clinical profile from India. *Arch Med Res* 2004;35:31-5.
- Baraona F, Gurvitz M, Landzberg MJ, Opatowsky AR. Hospitalizations and mortality in the United States for adults with Down syndrome and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2013;111:1046-51.
- Elmagrpy Z, Rayani A, Shah A, Habas E, Aburawi EH. Down syndrome and congenital heart disease: Why the regional difference as observed in the Libyan experience? *Cardiovasc J Afr* 2011;22:306-9.
- Cebeci AN, Güven A, Yıldız M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:116-20.
- Shaw CK, Thapalia A, Nanda S, Shaw P. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2006;4:182-6.
- Malik V, Verma RU, Joshi V, Sheehan PZ. An evidence-based approach to the 12-min consultation for a child with Down's syndrome. *Clin Otolaryngol* 2012;37:291-6.
- Adio AO, Wajuihian SO. Ophthalmic manifestations of children with Down syndrome in Port Harcourt, Nigeria. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1859-64.
- Egan JF, Smith K, Timms D, Bolnick JM, Campbell WA, Benn PA. Demographic differences in Down syndrome livebirths in the US from 1989 to 2006. *Prenatal Diagnosis* 2011;31:389-94.
- Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord* 2011;13:1-7.
- Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 vaka ile Türk çocuklarında Çölyak hastalığı /52 cases with celiac disease in Turkish children. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009;3:10-7.
- Esbensen AJ, Seltzer MM. Accounting for the Down syndrome advantage? *Am J Intellect Dev Disabil* 2011;116:3-15.