

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2019;12(3):489-494

doi:10.26559/mersinsbd.537332

Down sendromlu hastalarda doğuştan kalp hastalığı: Tek merkez, beş yıllık retrospektif analiz

Dilek Giray¹, Sait Sami Aydemir², Derya Karpuz², Olgü Halhoğlu²

¹Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Van, Türkiye

²Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Down sendromlu hastalarda karakteristik fiziksel bulgulara nöro-gelişimsel gerilik, gastrointestinal ve endokrinolojik bozukluklar eşlik etmekle birlikte, en sık görülen malformasyon doğumsal kalp hastalıklarıdır. Down sendromunda, genellikle endokardiyal yastıkcıkların gelişim bozukluğu nedeniyle, kalp ve büyük damarların doğuştan anomalilerine sağlıklı toplumdan daha sık rastlanır. Bu çalışmanın amacı, çocuk kardiyolojisi polikliniğine müracaat eden Down sendromlu hastalardaki doğumsal kalp hastalıklarını belirlemektir. **Yöntem:** Retrospektif olarak yapılan çalışmaya Mart 2012- Temmuz 2017 tarihleri arasında polikliniğimizde Down sendromu tanısı ile başvurmuş, yaş ortalaması 5.8±4.7 olan 184 hasta (85 erkek,99 kız) dahil edildi. Hastaların ekokardiyografik bulguları değerlendirildi. **Bulgular:** Down sendromlu hastalardan 151'inde (%82.1) doğumsal kalp hastalığı saptandı. Bu hastalardan 45'inin (%24.5) kardiyak sistem muayenesi normal olarak değerlendirilmişti. Doğumsal kalp hastalıklarından ilk sırada görülen 48 hasta (%26.1) ile atrioventriküler septal defekt idi. Bu anomaliyi ventriküler septal defekt (n=46; %25.1), atrial septal defekt (n=21; %11.4), mitral yetmezlik (n=6; %3.2), patent duktus arteriosus (n=4; %2.1) ve Fallot tetralojisi (n=4; %2,1)'nin izlediği belirlendi. Atrioventriküler septal defektlerin en sık görülen şekli komplet formu (n=40; %83.4) idi. Tanı bakımından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların 28'inde (%15.2) perikardiyal effüzyon izlendi. Sekiz hastada ekokardiyografik bulgular normal olmasına rağmen effüzyon vardı. **Sonuç:** Kliniğimize başvuran Down sendromlu hastalarda doğumsal kalp hastalığı sıklığı oldukça yüksekti. Bu durum sadece kardiyolojiye yönlendirilen hastaların çalışmaya alınmış olmasına bağlandı. Hastalarda en sık görülen anomalilerin literatürle uyumlu olarak atrioventriküler septal defekt ve ventriküler septal defekt olduğu belirlendi. Hastalarda perikardiyal effüzyon sıklığının yüksek olması ve kardiyak anomali olmayanlarda da saptanması bunun tamamen kalp yetmezliği ile ilişkili olmadığını düşündürdü. Herhangi bir klinik bulgusu olmasa da, Down sendromlu hastalarda genel sağlık taramasının parçası olarak kalp incelemesi yapılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Doğumsal kalp hastalığı, Down sendromu, ekokardiyografi.

Yazının geliş tarihi:08.03.2019

Yazının kabul tarihi: 07.11.2019

Sorumlu yazar: Uzm. Dr. Dilek Giray, Van Bölge Eğitim ve Araştırma hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Van/Türkiye

Tel: 05356478996, E-posta: ddilekkarabulut@hotmail.com

Not: 19-22 Nisan 2017'de yapılan 16. Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi'ne poster sunumu olarak gönderilmiştir

Congenital heart diseases in patients with down syndrome: A five-year retrospective analysis in a single center

Abstract

Aim: In Down syndrome, characteristic physical findings are accompanied by neurodevelopmental retardation, gastrointestinal and endocrine disorders. However, the most common malformation is the congenital heart diseases due to the impaired development of the endocardial cushions. The aim of this study was to determine the congenital heart diseases in patients with Down syndrome applying to the department of pediatric cardiology at the study center. **Methods:** This is a retrospective review of 184 children (85 males and 99 females) with Down syndrome who were admitted to the study center between March 2012 and July 2017. The mean age of the patients was 5.8 ± 4.7 years. Echocardiographic findings of the patients were evaluated. **Results:** Congenital heart diseases were detected in 151 (82.1%) of the patients. Forty-five of these patients (24.5%) had normal cardiac system examination. Atrioventricular septal defect (n=48; 26.1%) was the most common congenital heart disease which was followed by ventricular septal defect (n=46; 25.1%), atrial septal defect (n=21; 11.4%), mitral regurgitation (n=6; 3.2%) and patent ductus arteriosus (n=4; 2.1%) respectively. The complete form of atrioventricular septal defect was the most common subgroup (n=40; 83.4%). There was no difference between male and female children in aspect of congenital heart diseases. Pericardial effusion was observed in 28 (15.2%) of the patients. Effusion was found in eight patients, although there was no other echocardiographical abnormality. **Conclusion:** The incidence of congenital heart diseases in patients with Down syndrome was quite high in this study. This finding was attributed to the sole inclusion of the patients who were referred to the department of pediatric cardiology. Complying with literature, the most commonly observed anomalies in the cohort were atrioventricular septal defect and ventricular septal defect. It was thought that cardiac examination should be performed in patients with Down syndrome as a screening test even if there is not clinical finding.

Key words: Congenital heart disease, Down syndrome, echocardiography

Giriş

En sık görülen kromozom anomalisi olan Down sendromu (DS), aynı zamanda toplumda görülen orta derecede zekâ geriliğinin de en sık nedenidir. Tüm vakaların %90-95'inde regüler tip trizomi (47XX veya XY+21) mevcuttur.^{1,2} DS sıklığı 600-700 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir ve bilinen en önemli bağımsız faktör, ileri anne yaşıdır.³ Down sendromunun belli başlı fenotipik özellikleri vardır, ancak bu fiziksel farklılıklar çoğu zaman sağlık sorunu yaratmaz, yalnızca hastalığın daha kolay teşhisine yardımcı olur. Down sendromu fenotipine nöro-gelişimsel gerilik, gastrointestinal, ortopedik ve endokrinolojik bozukluklar eşlik etmekte birlikte en sık görülen malformasyon doğumsal kalp hastalıklarıdır.¹ Down sendromlu hastalarda en sık saptanan doğumsal kalp hastalığı ise endokardiyal yastıkcıkların gelişim bozukluğuna bağlı

meydana gelen atriyoventriküler septal defekt (AVSD) olarak bildirilmektedir.⁴ Bu çalışmanın amacı, çocuk kardiyojisi polikliniğine müracaat eden DS hastalarındaki doğumsal kalp hastalıklarını belirlemektir.

Yöntem

Tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışmaya Mart 2012 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında çocuk kardiyojisi polikliniğine Down sendromu tanısı ile yönlendirilmiş 184 hasta (85 erkek, 99 kız) dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ek anomalileri ve klinik seyirleri kaydedildi. Tüm hastaların ekokardiyografik bulguları ise retrospektif olarak değerlendirildi. Masum-fonksiyonel üfürümleri olan ve sadece patent foramen ovale (PFO) belirlenen hastaların kalp muayeneleri normal olarak değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için yerel etik kurulunun

onayı alındı (Mersin Üniversitesi; 2016/256). Çalışma retrospektif yürütüldüğünden hasta onam formu kullanılmadı.

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmeleri istatistiksel bilgisayar ortamında yapıldı. Veriler, ortalama±standart sapma (aralık: minimum-maksimum) ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 184 hastanın 85'i (%46.2) erkek ve 99'u (%53.8) kız idi. Hastaların yaş ortalaması 5.8 ± 4.7 yıl (6 ay-

19 yaş) idi. Hastaların doğum tartıları ort. 2954 ± 455 g aralığındaydı (2000-4250 g). Hastaların muayene sırasındaki ortalama vücut ağırlığı ve boyu, sırasıyla 19.8 ± 14.1 kg (6-68) ve 95.0 ± 33.6 cm (49-169) idi. Hastaların doğumundaki ortalama anne yaşı 30.4 ± 6.7 yıl (17-44) olarak hesaplandı. Anne yaşı 35 ve altında olan hastaların oranı ise % 69.1 idi (Tablo 1).

Ekokardiyografi değerlendirmesinde hastaların 151'inde (%82.1) doğumsal kalp hastalığı saptandı. İncelenen kız hastaların 76'sında (%79.7) ve erkek hastaların 72'sinde (%84.7) herhangi bir doğumsal kalp hastalığının olduğu belirlendi ancak kız ve erkek hastalar arasında doğumsal kalp hastalığı sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

Parametreler	%	Min - Max
Yaş (yıl)		6 ay - 19 yaş
Cinsiyet (kız/ erkek)	99/ 85	53.8/46.2
Doğum tartısı (g)	2954±455	2000 - 4250
Muayene sırasındaki tartı (kg)	19.8±14.1	6 - 68
Muayene sırasındaki boy (cm)	95.0±33.6	49 - 169
Doğumdaki anne yaşı (yıl)	30.4±6.7	17 - 44

Hastaların 69'unda (%37.5) dinlemekle kardiyak ek ses duyulmamıştı. Kardiyak ek ses duyulmayan hastalardan 45'inde ise (%24.5) ekokardiyografi ile doğumsal kalp hastalığı olduğu tespit edilmişti. Hastalardan 115'inin (%62.5) ise dinlemekle patolojik karakterde üfürümü duyulmuştu ve bunların tamamında doğumsal kalp hastalığı saptanmıştı.

Doğumsal kalp hastalıklarından en sık görüleni 48 (%26.1) ile AVSD idi. Bu anomaliyi, sırasıyla ventriküler septal defekt (VSD) (n=46, %25.1), atrial septal defekt (ASD) (n=21, %11.4), mitral yetmezlik (n=6, %3.2), patent duktus arteriosus (PDA) (n=4, %2.1) ve Fallot tetralojisi (n=4, %2.1) izlemekteydi. En sık belirlenen AVSD tipi ise komplet form (n=40, %83.4) idi. ASD olgularının 14'üne (%66.7) ve VSD olgularının dokuzuna (%19.5) PDA eşlik ediyordu. VSD olgularının %62.7'si

perimembranöz ve %37.3'si müküler tipteydi (Tablo 2).

Kız ve erkek hastalar arasında doğumsal kalp hastalıklarının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında sadece Fallot tetralojisi tanısında istatistiksel olarak cinsiyet farkı görüldü ($p < 0.05$) ve Fallot tetralojisi tanısı alanların %75.0'ı erkekti. Kızlarda erkeklere oranla daha sık AVSD saptanmakla birlikte, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Anne yaşı 35 ve üstü olanlarda doğumsal kalp hastalığı sıklığı %44.6, 35 yaş altı olanlarda ise %55.4 olarak bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.054$).

Down sendromlu hastaların 28'inde (%15.2) perikardiyal effüzyon izlendi. Effüzyonu olanlarda da en sık AVSD (2 hasta; %7.1) ve VSD (1 hasta; %3.6) mevcuttu. Sekiz hastada ekokardiyografik

bulgular normal olmasına rağmen effüzyon vardı (Tablo3). Hastaların ölçülen ortalama konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinde ise yaşlara göre değerlendirildiğinde belirgin bir bozukluk olmadığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 2: Down sendromlu hastalarımızda kalp defektlerinin görülme sıklığı

	n= 184	%
Kalp hastalığı olmayanlar	151	82.1
Kalp hastalığı olanlar	48	26.1
AVSD	40	83.4
Komplet AVSD	8	16.6
İnkomplet AVSD		
SD	46	25.1
Müsküler	29	62.7
Perimembranöz	17	37.3
ASD	21	11.4
VSD + ASD	19	10.3
Mitral Yetmezlik	6	3.2
Fallot Tetralojisi	4	2.1
PDA	4	2.1

ASD: atrial septal defekt, AVSD: atrioventriküler septal defekt, PDA: patent duktus artriosus, VSD: ventriküler septal defekt

Hastaların sekizinde pulmoner hipertansiyon ve dördünde Eisenmenger sendromu mevcuttu ve bir hastaya pulmoner bant operasyonu yapılmıştı. İki hasta hidrosefali, üç hasta epilepsi, iki hasta diyafragma hernisi ve bir hasta akut myeloid lösemi nedeniyle takip ve tedavi edilmekteydi (Tablo 5).

Tablo 3: Perikardiyal effüzyonu olan hastaların kalp anomalileri

Kalp Hastalığı	n = 184	%
Yok	8	28.5
AVSD	2	7.1
VSD	1	3.6
ASD	5	17.8
VSD + ASD	9	32.2
PDA	3	10.8

ASD: atrial septal defekt, AVSD: atrioventriküler septal defekt, PDA: patent duktus artriosus, VSD: ventriküler septal defekt

Tablo 4: Down sendromlu hastaların ekokardiyografik parametreleri

Parametre	Ort±sd
IVS diyastolik (mm)	4.2±0.25
IVS sistolik (mm)	3.5±0.28
LVEDD (mm)	30±0.71
LVESD (mm)	19±0.42
LVPW diyastolik (mm)	5.1±0.28
LVPW sistolik (mm)	4.3±0.44
End diyastolik hacim(mm ³)	42.5±16.54
End sistolik hacim (mm ³)	21.4±4.26
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	74.5±10.11
Kısalma fraksiyonu (%)	42.4±7.48

IVS=İnterventriküler septum; LVEDD= Sol ventrikül diastol sonu çap; LVESD= Sol ventrikül sistol sonu çap; LVPW=Sol ventrikül arka duvar çapı.

Tablo 5: Down sendromlu hastaların diğer klinik tanıları

Hastalık	n = 184	%
Pulmoner hipertansiyon	8	4.3
Eisenmenger sendromu	4	2.2
Pulmoner bant	1	0.5
Hidrosefali	2	1.0
Epilepsi	3	1.6
Diyafragma hernisi	2	1.0
Akut myeloid lösemi	1	0.5

Tartışma

DS tanısı konulan hastalarda görülen en sık doğumsal malformasyon, kalp anomalileridir ve bu anomaliler, hastaların yaşam süresini etkileyen en önemli faktörlerdendir.^{1,5} Freeman ve ark.⁶, DS tanılı hastalardaki kardiyovasküler anomali sıklığını %44 olarak belirtmiştir. Bu çalışmada ise, doğumsal kalp hastalığı sıklığı %82.1 gibi oldukça yüksek bir oranda bulundu. Bu bulgu, DS tanısı konulan hastalardan sadece çocuk kardiyolojisi polikliniğine yönlendirilenlerin çalışmaya alınmış olmasına bağlandı. Irving ve ark.⁷, DS hastalarında, doğumsal kalp hastalıklarından en sık %37 ile AVSD, sonra sırayla %31 ile VSD, %15 ile ASD ve %5 ile Fallot tetralojisi görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada da, literatür ile uyumlu olarak, sırasıyla AVSD, VSD ve ASD en sık görülen doğumsal kalp hastalıkları olarak belirlendi.

Hastalarda %15.2 gibi yüksek bir oranda perikardiyal effüzyon saptandı ve bu

hastalardan sekizinde doğumsal kalp hastalığı da yoktu. Down sendromlularda yaklaşık %20 sıklığında hipotiroidizm görüldüğü bilinmektedir.⁸ Ayrıca hipotiroidili hastaların %30-80'inde perikardiyal efüzyon bildirilmiştir.⁹ Perikardiyal efüzyon sıklığının yüksek olması ve kardiyak anomali olmayanlarda da saptanması efüzyonun tamamen kalp yetmezliği ile ilişkili olmayabileceğini ve bu hastalara tiroid fonksiyon testi yapılması gerektiğini düşündürdü.

Doğumsal kalp hastalığı olanların %24.5'inde kalp muayenesinin normal olarak değerlendirilmesi, sadece fizik muayenenin kalp hastalığının saptanmasında yetersiz kaldığını göstermektedir. Patel ve ark.¹⁰ da stetoskop ile dikkatli bir oskültasyonun kalp hastalıkları tanısında önemli bir yeri olduğunu vurgulamakla birlikte, doğumsal kalp hastalıkları ve kapak hastalıklarının tanısının netleştirilmesi ve tedavinin planlanması aşamasında ekokardiyografik değerlendirmenin önemli olduğunu belirtmişlerdir. DS'lu hastalarda klinik bulgu olmasa bile ekokardiyografi ile ayrıntılı kalp incelemesi yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Freeman ve ark.⁶, DS'lu hastalardan kız olanlarında özellikle AVSD'yi belirgin olarak daha sık saptamıştır. Bu çalışmada ise, benzer şekilde, kızlarda erkeklere oranla daha sık AVSD saptanmakla birlikte, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fallot tetralojisi sıklığı literatürde %4 olarak belirtilmekteyken bu çalışmada %2.1 olarak bulundu. Öte yandan, Fallot tetralojisi hastalarının büyük çoğunluğu erkekti. Bu bulgu, Fallot tetralojisinin kromozom anomalisi bulunmayan popülasyonda da erkek cinsiyette daha sık görülmesi ile ilişkilendirildi.

DS'da eşlik eden anomalilerin ileri anne yaşıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir.¹¹ Ancak doğum sırasında 35 yaş üzerinde olan annelerin oranı, bu çalışmada sadece %30.9 olarak bulundu. Bu bulgu, fetal ekokardiyografinin ileri yaş gebeliklerde rutin muayenenin bir parçası olarak yapılması, prenatal tanının erken konulması ve bu sayede kromozom anomalisi saptanan gebeliklerin daha sıklıkla sonlandırılması ile ilişkilendirilebilir.

Ayrıca, ileri yaş kadınlarda, genç kadınlara göre gebe kalma ve canlı doğum yapma oranlarının nispeten düşük olması da çalışmada elde edilen 35 yaş ve üstü anne oranının düşük olması sonucunu etkileyen faktörlerden olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kliniğimizde başvuran DS'lu hastalarda doğumsal kalp hastalığı %82.1 gibi yüksek bir oranda bulundu ve en sık görülen anomalilerin literatürle uyumlu olarak AVSD ve VSD olduğu belirlendi. Doğumsal kalp hastalığı saptanan hastaların azımsanamayacak bir kısmında herhangi kardiyak muayene bulgusunun olmadığı göz önüne alındığında, ekokardiyografinin tanı koymada fizik muayeneye belirgin üstün olduğu ve DS'lu hastalara klinik bulgu olmasa bile tarama olarak kardiyak inceleme yapılması gerektiği kanısına varıldı.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, popülasyonun çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilmiş ve kardiyak anomaliden şüphelenilen hastalardan oluşmasıdır. Bir diğer kısıtlılığı, retrospektif olarak tasarlanmış olmasıdır.

Kaynaklar

1. Wiedeman HR, Kunze J. Clinical Syndromes. 3rd ed. London: Mirror International Publisher Limited; 1997. P.49.
2. Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics: Problem and Approaches. 3rd ed. Germany: Springer-Berlin Heidelberg; 1997. P.44-47.
3. Lau TK, Fung HYM, Rogers MS, Cheung KL. Racial variation in incidence of Trisomy 21. *Am J Med Genet.* 1998;75:386-388.
4. Barlow GM, Chen XN, Shi ZY et al. Down syndrome congenital heart disease: A narrowed region and a candidate gene. *Gen Med.* 2001;3:91-101.
5. Reller MD, Morris CD. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart disease? *J Pediatr.* 1998;132:738-741.

6. Freeman SB, Bean LH, Allen EG et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: A report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med.* 2008;10:173-180.
7. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: Spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 326-330.
8. Friedman DL, Kastner T, Pond WS, O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:1990-1993.
9. Kabadi UM, Kumar SP. Pericardial Effusion in primary hypothyroidism. *Am Heart J* 1990;120:1393-1395.
10. Patel A, Tomar NS, Bharani A. Utility of physical examination and comparison to echocardiography for cardiac diagnosis. *Indian Heart J.* 2017;69(2):141-145. doi:10.1016/j.ihj.2016.07.020.
11. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ et al. Population based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;80:213-217