



**T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOWN SENDROMU TANILI HASTALARDA GÖRÜLEN ENDOKRİN
PROBLEMLERİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hatice Kübra ERZAN TOSUN

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2023



T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOWN SENDROMU TANILI HASTALARDA GÖRÜLEN ENDOKRİN
PROBLEMLERİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hatice Kübra ERZAN TOSUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

Bursa – 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR.....	56
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	70
TEŞEKKÜR	76
ÖZGEÇMİŞ.....	77

ÖZET

Çalışmamızda amaç; çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran DS'li hastalarda görülen endokrin problemlerin sıklığını belirleyip literatüre katkıda bulunmak, uygun takip ve tedavi ile yaşam kalitesini artırmaktır.

1 Ocak 2016 ve 15 Ekim 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran DS ICD kodu alan 0-18 yaş aralığındaki 108 hasta dosyası incelenmiştir.

Olguların %54,6'sı kız, %45,4'ü erkek olup yaş ortalaması $11,0 \pm 0,48$ idi. Anne yaş ortalaması $33,41 \pm 6,65$, %61,04'ü (n=47) 35 yaş ve altı, %38,96'sı (n=30) 35 yaş üstü saptandı. Sitogenetik analizleri incelendiğinde %94 regüler tip, %2 mozaik tip, %4 translokasyon tip olup literatür ile uyumlu idi. VKİ SDS değerine göre kızlarda %27,7, erkeklerde %26,54 oranında obezite saptandı. Yaşla birlikte VKİ SDS değerinde pozitif yönlü anlamlı bir artış olduğu görüldü ($r=0,533$ $p<0,001$). Kızların %54,3'ü erkeklerin %38,74'ü kısa boylu (SDS <-2) idi. Kızlarda boy SDS ortalaması $-2,08 (\pm 1,47)$ SDS, erkeklerde $-2,28 (\pm 1,35)$ SDS saptadık. Yaşla birlikte büyüme geriliğinin belirginleştiği görüldü ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=-0,159$ $p>0,05$). Erkeklerde puberte başlangıç yaşı ortalaması $11,21 \pm 1,08$, kızlarda puberte başlangıç yaşı ortalaması $10,02 \pm 1,63$, menarş yaşı ortalaması $11,24 \pm 1,07$ saptadık. HbA1c değerleri normal aralıkta (%4-6) saptandı, 4 hastada (%8,2) bozulmuş açlık glukozu (100-126 mg/dL) saptadık. 25(OH)D düzeyini olguların %27,5'inde ciddi eksik, %40,3'ünde hafif ve orta şiddette eksik, %29'unda yeterli düzeyde saptadık. Tiroid disfonksiyonu %64,8'inde(n=70), konjenital hipotiroidi %42,5, subklinik hipotiroidi %17,6, otoimmün tiroidit %7,4 saptadık.

Anahtar kelimeler: Down sendromu, endokrin problemler, obezite.

SUMMARY

Retrospective Evaluation Of Endocrine Problems In Patients With Down Syndrome

The aim of our study; to determine the frequency of endocrine problems seen in DS patients who applied to the pediatric endocrinology outpatient clinic, to contribute to the literature and increase the quality of life with appropriate follow-up and treatment.

The files of 108 patients aged 0-18 years, who received DS ICD code, who applied to Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic between January 1, 2016 and October 15, 2021 were examined.

54.6% of the cases were female and 45.4% were male, and the mean age was 11.0 ± 0.48 years. The mean age of the mother was 33.41 ± 6.65 , 61.04% (n=47) were 35 years old and younger, and 38.96% (n=30) were over 35 years old. When cytogenetic analyses were examined, it was 94% regular type, 2% mosaic type, and 4% translocation type, which was consistent with the literature. Obesity was determined as 27.7% in girls and 26.54% in boys according to BMI SDS value. A positive significant increase in BMI SDS value was observed with age ($r=0.533$ $p<0.001$). 54.3% of girls and 38.74% of boys were short (SDS <-2). We found the mean height SDS of $-2.08 (\pm 1.47)$ SDS in girls and $-2.28 (\pm 1.35)$ SDS in boys. It was observed that growth retardation became more pronounced with age, but no significant relationship was found ($r=-0.159$ $p>0.05$). The mean age of onset of puberty in boys was 11.21 ± 1.08 , mean age of onset of puberty in girls was 10.02 ± 1.63 , and mean age at menarche was 11.24 ± 1.07 . HbA1c values were within the normal range (4-6%), and we detected impaired fasting glucose (100-126 mg/dL) in 4 patients (8.2%). We found 25(OH)D levels to be severely deficient in 27.5% of the cases, mild and moderately deficient in 40.3%, and adequate in 29%. We found thyroid dysfunction in 64.8% (n=70), congenital hypothyroidism in

42.5%, subclinical hypothyroidism in 17.6%, and autoimmune thyroiditis in 7.4%.

Key words: Down syndrome, endocrine problems, obesity.

GİRİŞ VE AMAÇ

Down sendromu (DS), 21. kromozomun üçüncü bir kopyasının tamamının veya bir kısmının varlığından kaynaklanır. Bu ekstra genetik materyal, DS ile ilişkili klasik yüz özelliklerinden, çoklu malformasyonlardan, zihinsel yetersizlikten, bağışıklık ve endokrin disfonksiyondan sorumludur (1,2).

DS mikroskopik olarak gösterilebilen bir kromozomal sapmanın neden olduğu en sık görülen zihinsel engellilik şeklidir (3). DS, zihinsel engelliliğin yanı sıra konjenital kalp hastalığı (KKH), obstrüktif uyku apnesi, çölyak hastalığı ve endokrinopatilere kadar değişen tıbbi sorunlarla ilişkilidir. Tiroid disfonksiyonu, düşük kemik kütlesi, diyabet, boy kısalığı, kısırılık, aşırı kilolu, obez olma eğilimi gibi endokrin bozukluklar, normal popülasyondan çok daha yaygındır (4).

DS'li hastalarda hem endokrin hem de endokrin olmayan organları etkileyen otoimmün bozuklukların prevalansında artış olduğu iyi bilinmektedir. DS'deki en yaygın otoimmün hastalık tiroid beziyle ilgilidir. DS'li hastaların %13-34'ünde tiroid otoantikörleri bulunur (5). DS'de tiroid bozuklukları yaygındır ve prevalansı, kısmen incelenen popülasyona ve yaş grubuna bağlı olarak değişir (6). DS'li çocuklar hem konjenital hem de edinilmiş hipotiroidizm için yüksek risk altındadır. DS'li bebeklerde ve daha büyük çocuklarda tiroid fonksiyon testleri genellikle hafif TSH yükselmesi ve normal serbest T4 seviyeleri gösterir. DS'li çocuklarda edinilmiş hipotiroidizmin nedeni genellikle otoimmün tiroidittir. DS'li bebeklerde konjenital hipotiroidizmin nedeni net olmamakla birlikte otoimmün tiroid hastalığı gibi görünmemektedir (7).

DS'li çocuklar, genel popülasyona göre daha yüksek bir diyabetes mellitus (DM) prevalansına sahiptir. DS'li çocuklarda her iki tip DM (tip 1 [T1DM] veya tip 2 [T2DM]) görülebilir (8). DS'li bireylerde, normal bireylere kıyasla yaşamlarının daha erken evrelerinde teşhis edilen T1DM riskinde artış

vardır (4). DS ve diğler metabolik hastalıklar, özellikle T2DM ve obezite ile sedanter yaşam tarzı arasında doğrudan bir bağlantı kurulmuştur. Periferik insülin direnci ve azalan β -hücre fonksiyonu, DS'li çocuklarda T2DM gelişimindeki ana faktörlerdir (8).

Boy kısalığı, her yaşta DS'nin karakteristik bir özelliğı olarak kabul edilir. DS'li yenidoğanlar, kontrol yenidoğanlara kıyasla daha düşük doğum boyuna, ağırlığa ve daha küçük baş çevresine sahiptir. Ergenliğe kadar boy kısalığı devam eder. Ayrıca, büyüme hızı, ergenlik dönemindeki hızlı büyüme döneminde belirgin şekilde azalır. DS'li çocuklarda boy kısalığının nedenleri tartışmaya açıktır; hipotalamik veya hipofiz disfonksiyonuna sekonder büyüme hormonu (BH) eksikliği ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'in eksikliğini bildirmiştir (8).

DS'li çocukların aşırı kilolu veya obez olma olasılığı, genel popülasyona göre daha fazladır. DS'li çocuklarda artmış obezite riskine yol açan kesin faktörleri saptamak zordur. Bununla birlikte, DS'li çocuklarda bildirilen azalmış bazal metabolizma, artmış leptin, azalmış metabolik hız ve fiziksel aktivite, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve endokrin hastalıkları, örneğin hipotiroidizm ile ilişkilendirilebilir (8).

DS'li çocuklar, güneşe yetersiz maruz kalma, yetersiz D vitamini alımı, çölyak hastalığı ile ilişkili malabsorpsiyon veya antikonvülsan tedaviye eşlik eden D vitamini yıkımının artması gibi çok faktörlü etiyoloji ile D vitamini eksikliği veya yetersizliği geliştirme riski altındadır. Bu nedenle, DS'li çocuklar, önerilen günlük 400 IU'den daha yüksek D vitamini takviyesi gerektirebilir (8).

Çalışmamızda amaç; çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran DS'li hastalarda görülen endokrin problemlerin sıklığını belirleyip literatüre katkıda bulunmak, uygun takip ve tedavi ile yaşam kalitesini artırmaktır.

GENEL BİLGİLER

I. Down Sendromu

I.A. Epidemiyoloji

Down sendromu (DS), canlı doğan bebekler arasında en sık görülen kromozom anomalisi olup sıklığı anne yaşı ve topluma göre değişmekle birlikte 600-800 canlı doğumda bir görülür (1). Ülkemizdeki sıklığı 1/6000 ile 1/8000 arasında değişmektedir (9). En belirgin risk faktörü ileri anne yaşı olup, görülme sıklığı anne yaşı arttıkça artar. 35 yaş üstü gebeliklerde görülme sıklığı 1/400 iken, 40 yaş üstü gebeliklerde bu oran 1/100'e kadar yükselmektedir (10).

I.B. Tarihçe

DS ilk olarak 1866 yılında İngiliz Doktor John Langdon Down tarafından ayrıntılı bir klinik çalışma ile tanımlanmıştır ve onun adı ile anılmaktadır. İnsan kromozomlarının incelenmesini sağlayan teknikler 1950'lerde geliştirilmiş, DS'nin fazladan bir kromozom kopyasının varlığı sonucu geliştiği ise Doktor Jerome Lejeune tarafından 1959 yılında keşfedilmiştir. Bu kromozom daha sonra 21. kromozom olarak adlandırılmıştır (11).

I.C. Sitogenetik Tipleri

DS fenotipiyle sonuçlanan üç ana sitogenetik anormallik tanımlanmıştır.

I.C.a. Regüler trizomi (klasik, serbest trizomi) (47, XX, +21 veya 47, XY, +21):

DS'li bireylerin çoğu serbest trizomi 21'e sahiptir ve tüm DS'li bireylerin yaklaşık %95'ini oluşturur (12). Regüler trizomi 21 bir mayotik ayrılama durumu ve sonucunda 21. kromozomdan ikinci bir kopya içeren 24 kromozomlu bir gamet oluşur. Bu gametin diğer ebeveynden gelen normal gamet ile birleşmesi sonucu 21. kromozomdan üç kopya içeren 47 kromozomlu bir embriyo oluşur (Şekil 1). Yaklaşık %90'ında maternal gamette

ve sıklıkla birinci mayoz bölünmede, yaklaşık %10'unda ise paternal gamette ve sıklıkla ikinci mayoz bölünmede ayrılma hatası sorumludur (11). Klasik tip DS'nin sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yaklaşık %1'dir (10).



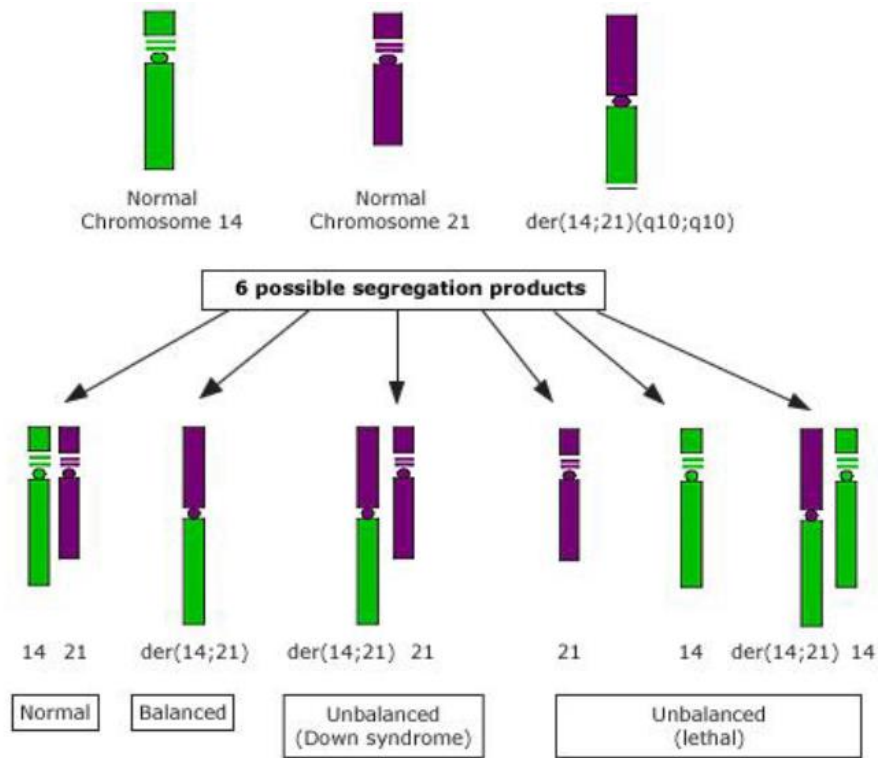
Şekil-1: Regüler Tip DS (11)

I.C.b. Translokasyon tipi:

Robertsonian tipi translokasyon, DS'li bireylerin %3-4'ünde gösterilmiştir. Bu durumda 21q ile diğer akrosentrik kromozomlardan birinin (genellikle 14 veya 22) uzun kolu arasındaki Robertsonian tipi translokasyon sonucu ortaya çıkan bir kromozom vardır. Bu hastaların karyotipi 46, XX, rob (14,21), +21 veya 46, XY, rob (14,21), +21 şeklindedir.

Dengeli translokasyon taşıyıcısı annede ve babada karyotip 45, XX, rob (14;21) veya 45, XY, rob (14;21)'dir. Bu kişilerde fazladan bir 21. kromozom kopyasına sahip gamet oluşma riski belirgin olarak artmıştır. Böyle bir taşıyıcının altı farklı gamet oluşturma şansı vardır. Bunlardan üçünün oluşturabileceği gebelikler (monozomi 21, monozomi 14 ve trizomi 14) yaşama bağdaşmazken, diğer üçünden biri normal, biri dengeli (translokasyon

kromozomunu taşıyan), biri de hem translokasyon kromozomunu hem de normal 21. kromozomu içeren (trizomi 21) gamettir. Gebeliğin devamına olanak tanıyan son üç tip gamet eşit sayıda oluşur, dolayısıyla devam edebilecek bir gebelikten DS'li bir bebek sahibi olma riski bu bireylerde 1/3'tür (Şekil 2). Ancak bu şekilde oluşan DS, translokasyon taşıyıcısı anne olduğunda %15, baba olduğunda sadece %1-2 oranında görülmektedir.



Şekil-2: Translokasyon tip DS (12).

21q21q translokasyon: İki tane 21. kromozomun uzun kollarının birleşmesi sonucu oluşur. Bir robertsonian translokasyon sonucu olarak değil, bir izokromozom olarak oluştuğu düşünülmektedir: 45, XX, i(21q) veya 45, XY, i(21q). Bu translokasyonu taşıyan sağlıklı kişilerin çocukları kaçınılmaz olarak ya trizomi 21 karyotipine ya da yaşamla bağdaşmayan monozomi 21 karyotipine sahiptirler, karyotipin normal olma şansı bulunmaz.

21. kromozomun parsiyel duplikasyonu: Nadiren 21. kromozomun uzun

kolunun sadece bir kısmının duplikasyonu ile oluşan DS görülebilir; 46, XX, dup (21q) veya 46, XY, dup (21). Klinik tablo, fazla kopyası bulunan genlerin fiziksel ve zihinsel özelliklere olan katkılarına göre değişir. Çok nadir görülen bir durum olduğu için sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

I.C.c. Mozaik tip:

Mozaik DS (46, XX/47, XX, +21 veya 46, XY/47, XY, +21) iki şekilde oluşabilir:

- 1) Normal bir embriyoda erken hücre bölünmesi sırasında görülebilecek bir ayrılamama durumu bir hücre dizisinde trizomi 21 oluşmasına neden olur.
- 2) Başlangıçtaki karyotipi trizomi 21 olan bir embriyoda da ayrılamama görülebilir ve bir kısım hücreler normal kromozom yapısını tekrar kazanabilirler.

Mozaik DS'unda erken gelişim safhasında trizomi 21 yapısındaki hücrelerin toplam hücreler içindeki oranı fenotipik değişkenliğe neden olabilir. Mozaisizm, klinik olarak teşhis edilen DS'larının %1-2'sinden sorumludur. Ancak hafif etkilenmiş kişilerde karyotip analizine ihtiyaç duyulma olasılığının daha az olabileceği de göz önüne alınırsa, mozaik DS'nun toplumda daha sık olabileceği düşünülebilir (11).

I.D. Tarama ve Tanı

Antenatal dönemde yapılan tarama yöntemleri

- ✚ Birinci Trimester Tarama Testi (gebeliğin 11-14. haftalarında yapılır)
- ✚ İkinci Trimester Tarama Testi (gebeliğin 16-18. haftalarında yapılır)
- ✚ Serbest Fetal DNA Testi (Non-invaziv prenatal test)
- ✚ Amniyosentez yöntemi ile karyotip incelemesi

Postnatal dönemde yapılan tarama yöntemleri

- ✚ Dismorfik özellikler
- ✚ Karyotip İncelemesi (13).

Antenatal tanı ve taramada amaç, doğumsal anomaliler ve genetik bozuklukları olan fetüs riskini belirlemek ve bu riskin nasıl yönetileceğine dair bilgilendirme ve gerekli işlemlerin uygulanmasıdır (14).

Ultrasonografi ile fetal malformasyonların bir kısmının gösterilmesi mümkündür. DS ultrasonografi ile 1. trimester sonu (11-14. haftalar arası) ve 2. trimesterde (16-18. haftalar arası) ölçülen fetal ense deri kalınlığının 2,5 mm'den fazla olması ile belli oranda saptanabilen bir sendromdur.

Birinci trimesterde ultrasonografi ile bakılmasına ek olarak anne kanında PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) ve hCG (human chorionic gonadotropin) düzeyine bakılarak %67-75 oranında DS ön tanısı konulmaktadır, fakat testin %5 oranında yalancı pozitiflik oranı mevcuttur.

İkinci trimesterde yaklaşık 16-18. gebelik haftaları arasında üçlü tarama testi yapılmaktadır, üçlü tarama testinde maternal serumda MSAFP (maternal serum alpha-fetoprotein), f-hCG (free-human 6 chorionic gonadotropin), uE3 (unconjugated estriol) düzeylerine bakılır. Bu test ile DS'li hastaların yaklaşık %65-70'i saptanabilmektedir, yalancı pozitiflik oranı ikili tarama testinde olduğu gibi yaklaşık %5'tir (13).

Trizomi 21'de hCG ve inhibin A değerleri artmış, unkonjüge estriol ve AFP değerleri azalmış olarak bulunmaktadır (15).

Mevcut bir dizi doğum öncesi tarama seçeneği olmasına rağmen, DS'nin doğum öncesi tanısı, fetal karyotipi değerlendirmek için amniyosentez veya koryon villus örnekleme yoluyla yapılan invaziv testlere dayanmaya devam etmektedir (16). Amniosentez için önerilen en uygun zaman gebeliğin 15-21. haftaları arasındadır (17).

Günümüzde DS'nin prenatal tanımlanmasında kabul edilen prensip, 35 yaş üstünde bütün gebelere amniosentez yaparak fetal karyotipi belirlemektir. Ülkemizde 35 yaş üzerinde doğum yapan annelerin, toplam anneler içindeki payı %8,8 saptanmıştır. Aynı çalışmada DS'li bebeklerin %51'inde anne yaşının 35'ten büyük olduğu görülmüştür (17).

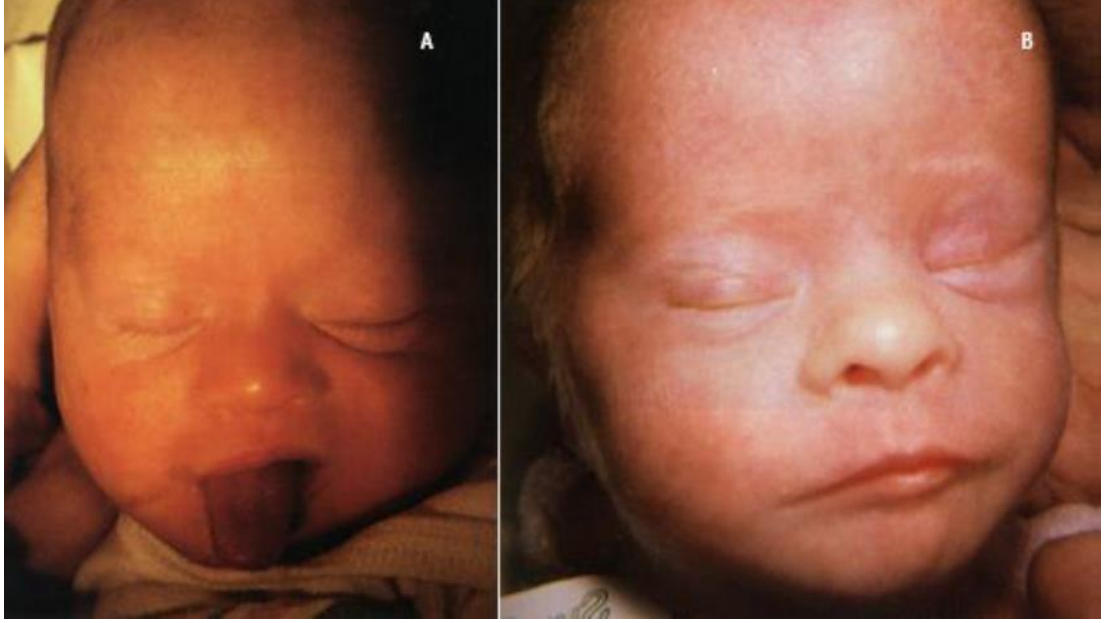
Sonraki gebeliklerde DS'li bebek doğurma riski sitogenetik tipe bağlı olarak değişmektedir. Regüler tip DS'da bu oran %1, translokasyon tipinde taşıyıcı baba ise %2-4, anne ise %10'dur. Anne ve baba taşıyıcı değil ise bu oran %1'dir (18).

I.D. Dismorfik Özellikler

DS'nin değişken bir fenotipi olmasına rağmen, hipotoni, epikantik kıvrımlar, düz burun kökü, tek palmar kıvrım ve sandalet ayak boşluğu gibi birçok yaygın fiziksel belirtisi evrenseldir (19). DS'nin diğer karakteristik dismorfik özelliklerinin her biri, vakaların %47-82'sinde mevcuttur. Bu özellikler ağırlıklı olarak baş, boyun ve ekstremiteleri etkiler (Resim 1 ve 2).

DS'nin baş ve boynu etkileyen karakteristik dismorfik özellikleri:

- ✚ Epikantik kıvrımlar
- ✚ Yukarı eğimli palpebral fissür
- ✚ Düz yüz profili/düz burun kökü
- ✚ Katlanmış veya displastik kulaklar
- ✚ Düşük yerleşimli küçük kulaklar
- ✚ Brakisefali
- ✚ Brushfield noktaları
- ✚ Açık ağız
- ✚ Dışarıda dil
- ✚ Yarık dil
- ✚ Kısa boyun
- ✚ Ensede fazla cilt katlantısı
- ✚ Dar damak
- ✚ Anormal dişler



Resim-1: Term(A) ve preterm (B) DS'li bebeklerde karakteristik yüz özellikleri: epikantal kıvrımların yukarı ve dışa doğru olması, basık burun kökü, dışarıda dil (12).

DS'nun ekstremiteleri etkileyen karakteristik dismorfik özellikleri:

- ✚ Kısa geniş eller
- ✚ Hipoplastik orta falanksa sahip kıvrık beşinci parmak (klinodaktili)
- ✚ Enine palmar kıvrım (simian çizgisi)
- ✚ Birinci ve ikinci ayak parmakları arasındaki boşluk (sandalet boşluğu)
- ✚ Eklemlerin aşırı esnekliği



Resim-2: Transvers palmar çizgi (simian çizgisi) (12).

DS'nin yenidoğan döneminde görülen özellikleri: DS doğumdan hemen sonra yapılan fizik muayene ile kolaylıkla tanınabilir.

- ✚ Düz yüz profili
- ✚ Eğimli palpebral fissürler
- ✚ Anormal kulaklar
- ✚ Hipotoni
- ✚ Zayıf Moro refleksi
- ✚ Beşinci parmağın orta falanksının displazisi (klinodaktili)
- ✚ Enine palmar (Simian) kıvrımı
- ✚ Ensede kalın deri
- ✚ Eklemlerin aşırı esnekliği
- ✚ Pelvis displazisi (12,20)

I.E. Nöropsikiyatrik Bozukluklar

DS'li hemen hemen tüm bireylerde zekâ geriliği vardır (21). Gelişimsel bozulma yaşamın ilk yılında belirginleşir. Genel olarak oturma (11 ay), emekleme (17 ay) ve yürüme (26 ay) için ortalama yaş normal çocuğun gelişim basamaklarının yaklaşık iki katıdır (22).

DS'li olgulardaki mental retardasyon ve öğrenme güçlüğü'nün nedeninin fazladan bulunan 21. kromozom olduğu düşünülmektedir. DS'li bireylerin motor ve hareket becerilerinde gerilik olabilmektedir. Gecikmiş motor fonksiyonlar diğer gelişim alanlarını etkilediği için erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Profesyonel bir destekle bu hastaların birçok hareket becerilerinin geliştirilmesi sağlanabilir (23).

Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar DS'de normal çocuklara göre daha sık; ancak diğer zihinsel engellilik nedenlerine sahip olanlara göre daha az yaygındır (24). Otizm, DS'li çocukların %7'sini etkileyen yaygın bir DS komorbiditesidir (25). Tanı, DS olmayan çocuklara kıyasla sıklıkla gecikir (26).

DS'de Alzheimer hastalığının normalden daha sık görüldüğü ve erken yaşta başladığı bilinmektedir (27).

Epilepsi, özellikle de infantil spazmlar, genel popülasyondaki %1'e kıyasla DS'li çocuklarda %2-13 oranında daha yüksek görülür (28). İnfantil spazmlar veya West sendromu, DS ile ilişkili en yaygın epilepsi olup %2-5 oranında görülür (29).

DS'li bireylerde Moya-Moya sendromu prevalansının 26 kata kadar arttığı kaydedilmiştir. Moya-Moya, beynin tabanında kıvrımlı arteriyel kollateral damarların eş zamanlı oluşumuyla birlikte, iç karotid arterlerin ve Willis çemberinin ilerleyici stenozu ile karakterize kronik, tıkaçıcı, serebrovasküler bir hastalıktır. Serebral iskemi ve inme ile kendini gösterebilir (30).

I.F. Kardiovasküler Tutulum

KKH, DS'unda en sık görülen major anomalidir ve oluşumundan 21. kromozomun uzun kolu üzerindeki 22,2-22,3 bantları arasındaki bir bölge sorumlu tutulmaktadır (31).

KKH, özellikle yaşamın ilk 2 yılında DS'li hastalarda mortalite ve morbiditenin en yaygın nedenidir (32). DS'li doğan bebeklerde KKH insidansı

%50'ye kadar çıkmaktadır ve en sık atriyoventriküler septal defekt (AVSD) görülür ve doğuştan kalp kusurlarının %40'ını oluşturur (33). Yaklaşık %32 oranında ikinci en sık görülen kalp kusuru ventriküler septal defekt (VSD). AVSD ile birlikte bunlar, DS'li hastalarda doğuştan kalp kusurlarının %50'den fazlasını oluşturur (33,34).

Trizomi 21 ile ilişkili diğer kardiyak defektler sekundum atrial septal defekt (ASD) (%10), Fallot tetralojisi (%6) ve izole patent duktus arteriosus (PDA)'dır (%4). Hastaların yaklaşık %30'unda birden fazla kardiyak defekt vardır (33). Tedavi edilmeyen olgularda konjestif kalp yetersizliği, pulmoner vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon gelişme insidansları yüksek saptanmıştır (35).

DS'li hastalarda KKH prevalansının bu kadar yüksek olması nedeniyle, tüm hastalara yaşamlarının ilk birkaç haftasında ekokardiyografi (EKO) yaptırmaları önerilmektedir (36).

I.G. Göz Tutulumu

DS'li çocuklarda oküler ve orbital anomaliler yaygın olarak görülmektedir. Bunlar arasında;

- ✚ Katarakt (%25 - 85)
- ✚ İris anomalileri (%38 - 90)
- ✚ Şaşılık (%23 - 44)
- ✚ Kıırma kusurları (%18 - 58)
- ✚ Ambliyopi (%10 - 26)
- ✚ Keratokonus (%5 - 8)
- ✚ Retina anomalileri (%0 - 38)
- ✚ Nistagmus (%5 - 30)
- ✚ Blefarit (%2 - 7)
- ✚ Glokom (%1'den az)
- ✚ Optik sinir anomalileri (çok az vaka) yer alır (37).

Göz anomalileri tedavi edilmediği takdirde hayatlarını önemli ölçüde etkileyebildiğinden DS'li tüm hastalar yaşamın ilk 6 ayında ve ardından yılda bir göz muayenesi olmalıdır (38).

I.H. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

DS'li çocuklar, yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilecek yüksek oranda kulak burun boğaz (KBB) anormalliklerine sahiptir. Sorunlar, tekrarlayan burun akıntısından efüzyonlu orta kulak iltihabına, obstrüktif uyku apnesine ve işitme kaybına kadar değişebilir (39).

Genel olarak DS'li çocuklar ve yetişkinlerin işitme kaybı insidansı (%38 - 78) genel nüfusa (%2,5) göre anlamlı derecede daha yüksektir (40). DS'li hastalarda kulağın anatomik yapısı onları işitme bozukluklarına yatkın hale getirir (37).

DS'li çocuklarda artmış bir subglottik stenoz insidansı bilinmektedir. Genellikle hafif veya asemptomatiktir, ancak tekrarlayan stridor ve krup atakları veya zor entübasyon olarak ortaya çıkabilir. DS'li çocukların kronik rinosinüzit insidansında artış vardır. Bu durumun orta yüz hipoplazisi ve mukus birikmesine ve durgunluğa yol açan dar burun pasajları ile anatomik farklılıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (41,42).

I.I. Gastrointestinal Sistem

DS'li çocuklar, gastrointestinal sistemin (GİS) yapısal ve işlevsel anormallikleri açısından yüksek risk altındadır. KKH'dan sonra, %3-13 prevalans ile en yaygın GİS'in konjenital anomalileri bildirilmektedir (43).

DS'li çocuklarda duodenal atrezi prevalansının %1-5 olduğu tahmin edilmektedir ve en yaygın görülen GİS anomalisidir (44). DS'li bebeklerin %1-4'ünde anal stenoz/atrezinin bulunduğu saptanmıştır. Özofagus atrezisi ve trakea-özofageal fistül, DS popülasyonunda daha az yaygındır, ancak genel popülasyona göre (%0,3-0,8) daha yüksek bir prevalansa sahiptir (44).

Hirschsprung hastalığı DS ile yaygın olarak ilişkilidir ve DS'li bebeklerin %1-3'ünde görülür. Hirschsprung hastalığı olan çocukların ise %5'i DS'dir (45).

Yapısal anomalilerin yanında fonksiyonel olarak da birçok GIS problemi görülebilir, bunların başında gastroözefagial reflü hastalığı, kronik konstipasyon, diyare, kusma, karın şişliği ve çölyak hastalığı gelmektedir (46).

Çölyak hastalığı genel popülasyona göre DS'li hastalarda on kat fazla

görülür ve %5-7,5 prevalansa sahip olduğu tahmin edilmektedir. Karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık ve davranış bozuklukları ile sinsi kendini gösterir. Amerikan Pediatri Derneği'nin (AAP) tavsiyesi, her kontrolde çölyak hastalığı semptomları sorgulanmalı ve endike ise, serum İmmünoglobulin A (IgA) ile insan dokusu transglutaminaz (tTG) ve endomisiyal antikoları araştırılmalıdır (21,46,47).

Bununla birlikte, kabızlık DS'li çocuklarda yaygın bir yakınma olduğundan ve tek bir negatif çölyak taraması çölyak hastalığını ömür boyu ekarte etmeyeceğinden, 2-3 yılda bir tekrarlanan tarama önerilmektedir (46).

I.J. Hematolojik Sorunlar

Eritrosit, lökosit ve trombositleri etkileyen hematolojik problemler özellikle çocukluk çağı döneminde DS'de sık görülür. Yaşam boyu lösemi riski DS'de %1-1,5'tur (48,49).

Yenidoğan döneminde trombositopeni ve polisitemi sık görülür (50). Neonatal polisitemi, DS'de genel popülasyona göre 20 kat fazla görülür ve genellikle yaşamın 8. haftasında düzelir (51).

Geçici anormal miyelopoez (TAM), %10-15'lik bir insidansla DS'de yenidoğan döneminde meydana gelen klinik olarak en önemli anormalliklerden biridir (52). TAM, anahtar hematopoietik transkripsiyon faktörü GATA1'de bir mutasyon içeren dolaşımdaki artmış blast hücreleri ile karakterize edilir. TAM, asemptomatik olabilir veya %20'ye varan ölüm oranıyla semptomatik olabilir (52–54). TAM'ın klinik özellikleri arasında hepatosplenomegali, kanama ve peteşi, efüzyonlar (perikardiyal ve plevral) ve deri döküntüsü bulunur, hepatik fibrozise yol açabilir, fetal yaşamda hidrops fetalis ile kendini gösterebilir (52,54).

DS'li çocukların akut lenfoblastik lösemi (ALL) geliştirme riski 20 kat fazladır ve prognozu genel popülasyona kıyasla kötüdür (54). ALL hastalarının ortalama %2'sini ve çocuk akut miyeloid lösemisinin (AML) ise ortalama %10'unu oluştururlar (51). DS'li çocuklarda AML'nin M7 formu görülür ve genellikle ilk 4 yaşta görülmekle birlikte GATA1 mutasyonu ile ilişkilidir. Dört yaşın üzerindeki AML tanılı DS'li çocuklarda ise GATA1 mutasyonu negatiftir

(49,55).

I.K. Üreme Fonksiyonları

DS'li erkeklerin neredeyse tamamı infertildir ve mekanizma, spermatogenezin bozulmasıdır (56). Ancak nadir olarak fertil olgular da gösterilmiştir. Spermatogenezdeki sorunlara ek olarak cinsel olarak aktif olmama da infertilitenin nedenleri arasında olabilir (57).

DS'li kadınların %30-50'sinde doğurganlığın olduğu düşünülmektedir. Menarş geç yaşlarda, menopoz ise genel olarak daha erken yaşlarda görülür (58).

Yapılan çalışmalar, DS'li bireylerde ürolojik anormallik insidansının arttığını göstermektedir. Bunlar; hipospadias (250 erkekte 1), kriptorşidizm (erkeklerin %14-27'si), testis kanseri ve böbrek malformasyonlarını (%3,5) içerir (59).

I.L. İmmunolojik Değişiklikler

DS enfeksiyona, otoimmün bozukluklara ve malignitelere artan duyarlılığa neden olduğu düşünülen çeşitli immünolojik bozukluklarla ilişkilidir (60–64). DS'li olguların humoral ve hücrel immün sistemlerinde ve fagosit fonksiyonlarında bozukluk vardır. CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ ve CD19⁺ hücreleri normal popülasyona göre daha az, apoptotik CD19⁺ B lenfositlerinin, NK hücrelerinin daha çok sayıda olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Bununla birlikte IgG1 ve IgG3 seviyeleri yüksekken IgG2 ve IgG4 seviyeleri düşük saptanmaktadır (65).

I.M. Kas- İskelet Sistemi Bulguları

Atlantoaksiyel instabilite (AAI) C1 ve C2 vertebraların artikülasyonunun aşırı hareketliliği olarak tanımlanır ve servikal omurganın subluksasyonuna yol açabilir (66). DS'li bireylerin yaklaşık %13'ünde asemptomatik AAI bulunurken, bozukluğa bağlı omurilik basısı yaklaşık %2'yi etkiler (67). Semptomatik omurilik sıkışması olan hastalarda boyun ağrısı, tortikolis, yürüme anormallikleri, barsak veya mesane disfonksiyonu, kuadriparezi veya

kuadripleji belirtileri olabilir ve acil stabilizasyon gerektirebilir (68,69).

DS artropatisinin prevalansı 1000'de 8-10'dur ve DS'li bireylerde juvenil idiyopatik artrit prevalansı genel popülasyonun yaklaşık altı katıdır (70).

DS'li çocuklarda ayak deformiteleri, skolyoz ve eklem gevşekliğine ikincil kalça instabilitesi gibi ortopedik problemlerin görülme sıklığı da yüksektir (71).

I.N. Dermatolojik Problemler

DS'li çocukların çoğu, benign karakterde cilt lezyonlarına sahiptir (72–74). 71 DS'li çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, 62'sinde (%87) cilt anormallikleri saptanmıştır (75). Bunlar:

- ✚ Palmoplantar hiperkeratoz (%41)
- ✚ Seboreik dermatit (%31)
- ✚ Yarık dil (%20)
- ✚ Cutis marmoratus (%13)
- ✚ Coğrafik dil (%11)
- ✚ Kserosis (%10)
- ✚ Alopesi areata (%8) (73,74)

Ergenlerde en sık saptanan cilt sorunu ise hastaların %50-60'ını etkileyen folikülittir (76).

I.O. Akciğer Hastalıkları

2004 yılında yapılan bir ankette DS'li 208 çocuğun ebeveynleri tarafından %60'ının uyku apnesi ve astım dahil olmak üzere çeşitli solunum rahatsızlıkları olduğu bildirilmiştir (77). DS'li çocuklarda daha yaygın olan diğer pulmoner komplikasyonlar arasında pulmoner vaskülarite bozuklukları, parankimal akciğer hastalığı, üst ve alt hava yolu anormallikleri ve kronik aspirasyon yer alır (78).

Solunum yolu enfeksiyonları da normal popülasyondaki çocuklara göre daha sık ve daha şiddetlidir. Obez olmayanlar da dahil olmak üzere DS'li çocukların en az %30-75'inde obstrüktif uyku apnesi (OSA) görülür (78–80). DS'li bebeklerde OSA, disfaji, gastroözofageal reflü hastalığı gibi gastrointestinal durumlar ve KKH ile ilişkilidir (81). Aralıklı hipoksemi pulmoner

hipertansiyona yol açabilir ve zihinsel bozukluğa katkıda bulunabilir (82).

I.P. Endokrin Bozukluklar

DS'li çocuklarda endokrinolojik sorunlar sık görülür. En sık olarak tiroid disfonksiyonu ve diyabet bildirilmektedir.

I.P.a. Tiroid disfonksiyonu

Hipotiroidizm, tiroid bezinin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek kadar tiroid hormonu üretememesi olarak tanımlanır (83). Çocukluk çağında konjenital ve akkiz olmak üzere ikiye ayrılır (84).

Konjenital primer hipotiroidizm, dünya çapında zihinsel engelliliğin en yaygın önlenabilir nedenlerinden biri olup yaklaşık 1:2000 ile 1:4000 yenidoğanda görülür. Tedaviye başlama yaşı ile daha sonraki yaşamda zeka katsayısı (IQ) arasında ters bir ilişki vardır, bu nedenle durum ne kadar uzun süre tespit edilmez ve tedavi edilmezse, IQ seviyesi o kadar düşük olur (85).

Konjenital hipotiroidili yeni doğan bebeklerin çoğunda tiroid hormon eksikliği klinik belirtileri çok azdır veya hiç yoktur. Ek olarak, vakaların çoğu sporadiktir, bu nedenle hangi bebeklerin etkilenebileceğini tahmin etmek mümkün değildir. Bu nedenlerle, topuktan alınan kan örneklerinde tiroksin (T4) veya tirotropin (tiroid stimüle edici hormon [TSH]) ölçülerek bu durumu olabildiğince erken saptamak için yeni doğan tarama programları geliştirilmiştir (86).

Konjenital hipotiroidi taraması T4 ya da TSH ölçümüyle gerçekleştirilir. Avrupa ülkelerinin pek çoğunda ve ülkemizde TSH taraması uygulanmaktadır. TSH taramasında, kapiller kan örneğinde (topuk kanı) TSH düzeyi belirli bir "cut-off" değerinin üzerinde olan olgular hipotiroidi şüphesiyle geri çağrılır. Bu olgular konjenital hipotiroidi açısından değerlendirilir. TSH yüksekliği hafif düzeyde ise topuk kanı tekrar edilir. İlk kapiller kan örneğinde TSH'si ciddi yükseklik gösteren ya da tekrarlanan topuk kanı örneğinde TSH'si yüksek bulunan bebekler geri çağrılarak serumda T4, sT4 ve TSH ölçülür. TSH taraması ile TSH düzeyinde yükselme olmayan santral hipotiroidi olgularını

yakalamak olanaklı değildir (87). DS'li bebekler için, standart taramaya ek olarak üç ila dört haftalıkken serum TSH ve T4 ölçümünden oluşan bir tarama sonrası stratejisi önerilmiştir (88).

DS'de tiroid bozuklukları yaygındır ve prevalansı, kısmen incelenen popülasyona ve yaş grubuna bağlı olarak değişir. DS'li olguların raporlarında hipotiroidizm prevalansı %3-54 arasında değişmektedir (6). Hipertiroidizm de nispeten yaygındır ve hastaneye yatırılan olguların %2,5'inde görülür (89).

DS'li çocuklar hem konjenital hem de edinilmiş hipotiroidizm için yüksek risk altındadır. DS'li bebeklerde ve daha büyük çocuklarda tiroid fonksiyon testleri genellikle hafif TSH yükselmesi ve normal serbest T4 seviyeleri gösterir. DS'li çocuklarda edinilmiş hipotiroidizmin nedeni genellikle otoimmün tiroiddir. DS'li bebeklerde konjenital hipotiroidizmin nedeni net olmamakla birlikte otoimmün tiroid hastalığı gibi görünmemektedir. DS'li çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada %28'inde pozitif serum antitiroid antikor titreleri (çoğunlukla TPOAb), %14'ünde subklinik hipotiroidizm, %7'sinde aşikâr hipotiroidizm ve %5'inde hipertiroidizm vardı (7). DS'li 70 çocukla yapılan başka bir kesitsel çalışmada, %24'ünde hipotiroidi ve pozitif serum antitiroid antikor titre yüzdesi yaşla birlikte artış göstermişti (90). Başka bir çalışmada 25 yaşına kadar hipotiroidizm insidansı %35 idi (5).

Tiroid hastalığının bu yüksek prevalansı nedeniyle, DS'li çocuklar yaşamları boyunca taranmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi doğumda (yenidoğan taraması), 6. ve 12. ayda ve ardından yılda bir tarama yapılmasını önermektedir (21).

25 yaşına kadar 85 DS hastasının yer aldığı kesitsel bir çalışmada, %35'inde hipotiroidizm vardı ve yarısında bu bozukluk sekiz yaşından önce gelişmişti; %2'sinde ise hipertiroidizm vardı (6).

Yaşları beş günden 10 yaşına kadar değişen DS'li 320 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, %28'inde anormal tiroid fonksiyon testleri vardı. Bunlardan 6'sında primer konjenital hipotiroidi, 1'inde edinilmiş hipotiroidi, 2'sinde geçici hipertirotropinemi, 16'sında kompanse hipotiroidizm (T4 konsantrasyonu normal veya normalin alt sınırına yakın ve artmış tiroid

stimülan hormon [TSH] seviyesi) ve 65'inde hafif kompanse hipotiroidizm (hafif yükselmiş TSH konsantrasyonu) saptanmış, hiçbirinde hipertiroidizm saptanmamıştı (91).

Dört aylıktan küçük DS'li 122 bebeğin retrospektif bir kohort çalışmasında, %17,5'inde tedavi gerektiren primer hipotiroidizm ve %15'inde kompanse hipotiroidizm saptanmıştır (92).

I.P.b. Diyabet:

DS'li bireylerde, normal bireylere kıyasla yaşamlarının daha erken evrelerinde teşhis edilen Tip 1 Diyabet riskinde artış vardır (4). Yapılan iki çalışmada, diyabetle ilişkili HLA genotiplerinde beklenen artış olmadan tipik popülasyona kıyasla DS'li bireylerde diyabetle ilişkili oto-antikor oranlarında artış saptanmıştır (93,94). 21. kromozomda (21q22.3 bölgesi) bulunan AIRE geninin anormal ekspresyonu, son zamanlarda DS'de artan otoimmünitenin olası bir nedeni olarak tanımlanmıştır. AIRE geni, T hücresi işlevini ve kendini tanımayı düzenlediğinden, işlev bozukluğu otoimmünite ile sonuçlanabilir. Skogberg ve arkadaşlarının bebeklerde artmış ekspresyon bulması, Gimenez ve arkadaşlarının daha büyük çocuklarda azalmış AIRE ekspresyonu bulması ile birlikte, son araştırmalar DS'li çocuklarda anormal AIRE ekspresyonunu doğrulamaktadır (4). Bu sonuçlar, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, kromozom 21 üzerindeki anormal AIRE ekspresyonunun DS'de otoimmünite için önemli etkileri olabileceğini düşündürmektedir (4).

Hollanda'da 14 yaşına kadar olan çocuklarda yapılan bir çalışmanın verileri, tip 1 diyabet riskinin DS'de genel popülasyona göre dört kat daha fazla olduğunu göstermektedir (yılda 100,000'de 12,4'e karşılık 50). Başka bir çalışmada, dokuz yaşına kadar DS'li çocuklarda tahmin edilen tip 1 diyabet prevalansı, aynı yaştaki kontrol popülasyonundan sekiz kat daha fazladır (100,000'de 40'a karşı 335) (95,96).

Bir otoimmün hastalık olarak DS ve T1DM arasındaki ilişki açıkça ortaya konmuştur ancak DS ve T2DM arasındaki ilişki yeterince açıklanamamıştır (97). Hareketsiz yaşam tarzı nedeniyle DS'li kişilerde obezite

yaygındır, obezite ile bağlantılı olarak da metabolik sendrom, insülin direnci ve T2DM DS'li kişilerde nispeten daha yaygın görülür. Ayrıca DS'li kişilerde yağ dağılımı periferik değil gövdeseldir ve bunun da DS'li kişilerde kas hipotonisi ile sonuçlandığı görülmektedir (98). Yağ karın bölgesinde daha fazla depolandığı için insülin direncine ve dolayısıyla T2DM gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, DS'li kişilerde T2DM gelişiminde yağ depolarının dağılımı, önemlidir (97).

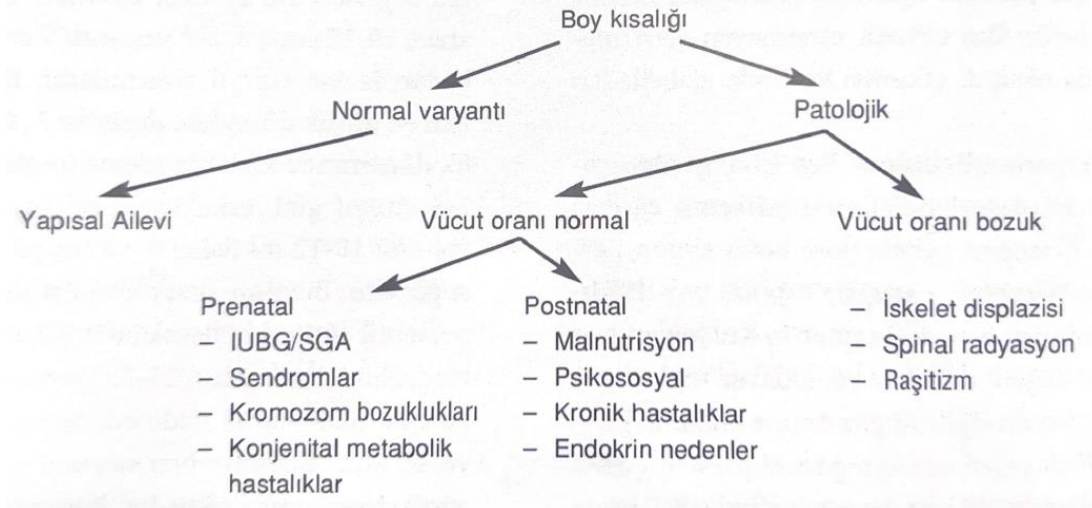
I.R. Büyüme

Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi DS'de normal bebeklere göre daha düşüktür. DS'li yenidoğanlar kardeşlerinden yaklaşık 0,18 ile 0,37 kg daha hafiftir (99). Doğumdaki ortalama uzunluk, kontrol yenidoğanlardan yaklaşık 0.5 standart sapma daha azdır (100). DS'li 105 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, büyüme parametreleri puberteye kadar daha düşük kalmıştır ve büyüme atağı daha erkendir (erkeklerde 11 yaş ve kızlarda 9,5 yaş) (101,102).

I.R.a. Kısa boy

Boyun yaşa ve cinsiyete göre 3. persentilin veya iki standart sapmanın altında olması boy kısalığı olarak tanımlanır (103). Boy kısalığının en sık nedenleri normalin varyantı olarak değerlendirilen ve aslında patolojik olmayan bir grubu oluşturan ailevi boy kısalığı ve yapısal boy kısalığıdır. Tanıda en önemli belirleyici parametre ise büyüme hızıdır ve büyüme hızının normal olması ile patolojik gruptan ayırt edilir (103) (Resim 3).

Yıllık büyüme hızının 1-2 yaş arasında 10 cm'nin, 2-3 yaş arasında 8 cm'nin, 3-4 yaş arasında 6 cm'nin ve 4 yaş ile puberte arasında 4 cm'nin altında saptanması durumunda boy kısalığı veya büyüme geriliği açısından etiolojik araştırma yapılması önerilir (104).



Resim-3: Boy kısalığı nedenleri (105).

Büyüme geriliği ve kısa boy, DS'nin ana belirtileridir. Büyüme hızı, hızlı büyümenin normal dönemlerinde, yani 6 ay ile 3 yaş arasında ve ergenlik döneminde belirgin şekilde azalır (102,106). DS'li çocukların boy ve kilo takibi için büyüme çizelgeleri geliştirilmiştir. Beslenme güçlükleri, tiroid fonksiyon bozukluğu, çölyak hastalığı ve obstrüktif uyku apnesi gibi altta yatan tıbbi sorunların bir sonucu olabilecek büyüme hızındaki değişiklikleri takip etmek için bu özel büyüme tablolarında büyüme izlenmelidir (2).

DS'de büyüme hızı, özellikle bebeklik ve ergenlik döneminde normal çocuklarla karşılaştırıldığında azalır. Büyüme en çok şiddetli KKH olan çocuklarda yavaştır (100,107). DS'li yetişkinlerde, 1998'de yapılan bir çalışmada, erkeklerde ve kadınlarda ortalama boy sırasıyla 157 cm ve 144 cm, erkeklerde ve kadınlarda ortalama ağırlık 71 kg ve 64 kg saptanmıştır (108).

DS ile ilişkili büyüme geriliğinin nedeni bilinmemektedir. Bazı hastalarda neden olarak insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) dolaşımdaki düşük seviyeleri ve BH'nun uyarılmış ve spontan sekresyonunda azalma bildirilmiştir (109,110). Serum BH seviyeleri DS'li çocuklarda düşük değildir, ancak hipotalamik disfonksiyonun bir sonucu olarak yetersiz endojen BH üretimi gösterilmiştir (111,112).

I.R.b. Obezite:

Dünya Sağlık Örgütü, fazla kilo ve obeziteyi vücutta sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır (113). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (114,115). Obezite prevalansı arttıkça, obezite ile ilişkili komorbiditelerin prevalansı da artmaktadır (115). Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, inme, uyku apne sendromu gibi komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırır (116).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların ve ergenlerin yaklaşık üçte biri ya aşırı kilolu ya da obezdir (117). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise yaşları 9-16 arasında olan 6462 çocuk ve adölesanda obezite prevalansı %2,3 iken, başka bir çalışmada 11-15 yaş arasında düşük sosyoekonomik düzeyde olanlarda %15,3 ve diğer yaş gruplarında %7,4 olarak tespit edilmiştir (118).

COSI-Türkiye (Çocukluk çağı şişmanlık araştırması) 2013 çalışmasında 6-9 yaşta obezite %8,3 iken fazla kilo %14,2 olduğu saptanmış. COSI-Türkiye 2016 çalışmasında ise 6-9 yaş arasında obezite %9,9 ve fazla kilo %14,6 olduğu saptanmıştır (116).

Obezite prevalansı (vücut kitle indeksi [VKİ] yetişkin erkeklerde >27,8 kg/m² ve yetişkin kadınlarda >27,3 kg/m² olarak tanımlanır) DS'de genel popülasyona göre daha fazladır (%33'e karşı %45), erkekler için %56 ve kadınlar için ise %36'dır (108). Bunun sebebinin DS'li çocuk ve erişkinlerdeki azalmış metabolizma hızına bağlı olduğu düşünülmektedir (24,119). Genel olarak, DS'li bebeklerde kilo beklenenden daha azdır ve daha sonra orantısız bir şekilde artar, böylece çocukların çoğu 3-4 yaşlarında obez olur (5).

DS'li bireylerde cinsiyet ve yaşın obezite üzerinde etkisi olduğu görülmektedir. VKİ, DS'li çocuklarda erkeklere kıyasla kızlarda daha yüksektir ve gençlerde yetişkinlerden daha yüksektir (120). VKİ eğrisindeki kayma, kızlar için 3 yaşında, erkekler için 5 yaşında gerçekleşir ve yaklaşık 14 yaşında hızlı bir VKİ artışı olur (121).

DS'li gençler arasında obezite riskini artıran belirleyiciler arasında

artan leptin, azalmış bazal metabolizma, düşük fiziksel aktivite, düzensiz beslenme ve komorbiditeler yer alır. DS'li çocuk ve ergenlerde obezite; dislipidemi, hiperinsülinemi, obstrüktif uyku apnesi ve yürüyüş bozuklukları risklerini artırmaktadır (122).

I.S. D Vitamini Eksikliği

Yağda eriyen vitaminlerden olan D vitamini aynı zamanda uygun biyolojik ortamda endojen olarak da sentezlenebilmektedir (123). D vitamininin iki temel fizyolojik görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp, bunların kan düzeyini yükseltmek ve ikincisi de tutulan bu iyonların kandan kemik matriksine geçmesini sağlayarak kemik mineralizasyonunu sağlamaktır (124).

D vitamini kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra, çeşitli hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederken, hücre farklılaşmasını stimüle eder. İmmün sistem modülatörü olarak görev yapmaktadır. T hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde, makrofajlarda D vitamini reseptörü bulunur. D vitamini, makrositlerin maturasyonunu sağlar, aktive T lenfosit proliferasyonunu ise inhibe eder. D vitamininin; böbreklerde renin üretimini ve kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği, apoptozisi indüklediği ve anjiyogenezisi azalttığı gösterilmiştir. D vitamininin tüberküloza karşı koruyucu olduğu, makrofaj içindeki M. Tuberculosis'in çoğalmasını inhibe ettiği, diğer infeksiyonlara karşı da koruma sağladığına yönelik bulgular mevcuttur (124).

D vitamini yetersizliğinde hipofosfatemi, hipokalsemi, çocukluklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi görülür (125).

D vitamini eksikliği genel popülasyona göre DS'lilerde biraz daha yaygındır (4). DS'li bireylerin fiziksel olarak daha az aktif olmaları, dışarıda daha az vakit geçirmeleri, aşırı kilolu ve obez olma eğiliminde olmaları D vitamini değerlerinin azalmasına katkıda bulunur. D vitamini düzeyi, güneş ışığına farklı maruz kalma, diyetle D vitamini alımı ve takviyelerin kullanımı gibi birçok faktöre bağlı olarak Avrupa'daki farklı ülkeler arasında büyük farklılıklar

gösterir. D vitamininin bağışıklık düzenlemesinde de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bağışıklık hücrelerinde D vitamini reseptörleri bulunur ve D vitamini metabolitlerinin T hücresi proliferasyonunu ve dendritik hücre fonksiyonunu modüle ettiği görülmektedir. Bununla birlikte, D vitamini eksikliği, otoimmün hastalıkların gelişimi ve kas kütlesi kaybı ve kas zayıflığı için bir risk faktörü olabilir. Özellikle DS'li kişilerde obezite ve otoimmün hastalıkların varlığında D vitamini eksikliği çok sık görülür ve bu hastaların daha fazla D vitamini takviyesine ihtiyacı vardır (126).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması için 1 Ocak 2016 ve 15 Ekim 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran DS ICD kodu alan 0-18 yaş aralığındaki 112 hasta dosyası incelenmiştir. 108 olgu çalışmaya dahil edilmiş, 4 olgu yanlış ICD kodu eklendiğinden veya hastane bilgi sistemi üzerindeki verileri eksik olmasından dolayı çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 3 Kasım 2021 tarih ve 2021- 16/12 sayılı karar ile onaylanmıştır. Hasta verileri, hastanemizde kullanılan MiaMed programında kayıtlı dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

3.1.A. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- ✚ 0-18 yaş arası DS tanılı olgular
- ✚ Hastane Bilgi Sistemi (MiaMed) üzerinden gerekli verilerine ulaşılan olgular

3.1.B. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- ✚ Hastane Bilgi Sistemi (MiaMed) üzerinden gerekli verilerine ulaşılamayan olgular
- ✚ Yanlış DS ICD kodu girilmiş hastalar

3.2. Veri Toplama

DS'li olguların belirlenmesi için hastane bilgi sistemlerinde kullanılan uluslararası hastalık sınıflamasının 10. revizyonu (International Classification of Diseases, ICD-10) tanı kodlama sınıflaması kullanıldı. Bu kodlama sistemine göre DS ile ilişkili ICD tanı kodlarından (Q90.0, Q90.1, Q90.2, Q90.9) en az birini almış olan olguların verileri, retrospektif olarak "hastane elektronik bilgi sistemi" kullanılarak toplandı.

3.2.A. Klinik Başvuru ve Oksoloji

Hastaların arşiv dosyalarından; cinsiyet, son başvuru anındaki yaşı (yıl), anne yaşı (35 yaş altı ve üstü), doğum haftası (preterm, normal, post-term), doğum ağırlığı (gram cinsinden) bilgilerine ulaşıldı.

İlk ve son kontrol muayenelerindeki ağırlık standart deviasyon skoru (SDS) değerleri, boy SDS değerleri, VKİ SDS değerleri Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneğinin hazırlamış olduğu ceddcozum.com internet sitesindeki DS'li bireyler için hazırlanan persentil eğrilerine göre hesaplandı.

Rölatif ağırlık, çocuklarda obezite tanısında yaygın olarak kullanılan kriterdir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık değerlerini içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına (boyunun 50. persentilde olduğu yaş) göre olması gereken ağırlık (ideal ağırlık) bulunur.

Rölatif ağırlık: Ölçülen ağırlık × 100 / ideal ağırlık formülüyle hesaplanır.

Olguların son başvuru tarihlerinde bakılan boy, kilo ölçümlerine göre rölatif ağırlıkları, DS'li hastaların persentil eğrilerine göre hesaplandı.

Rölatif ağırlığa göre obezite sınıflandırması:

- ✚ <%70: ağır derecede malnütrisyon
- ✚ %70-80: orta derecede malnütrisyon
- ✚ %80-90: hafif derecede malnütrisyon
- ✚ %90-110: normal
- ✚ %110-120: fazla kilolu (overweight)
- ✚ %120-140: obezite
- ✚ %140'in üzerinde ise aşırı obezite olarak kabul edildi (116).

Yaş gruplarına göre puberte evreleri, tiromegali gibi fizik muayene bulguları, olgulara yapılan EKO sonuçları, endokrin sistem dışı ek patolojileri (anatomik bozukluklar, nörolojik hastalık, göz problemleri, hematolojik, psikiyatrik durumlar, immün yetmezlik vb), olguların diyabet durumu, vitamin D eksikliğine veya fazlalığına bağlı oluşan durumlar (ciddi eksiklik, hafif ve orta

şiddette eksiklik, optimum düzey, hiperkalsiüri riskinde artış, olası toksisite, toksik düzey) olguların hastane takiplerindeki endokrin problemleri, tiroid disfonksiyonu olan olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı, tiroid otoantikör değerleri, DS'li olguların tiroid ultrason sonuçları, tiroid disfonksiyonu olarak değerlendirilen hastalıkların dağılımı gibi klinik ve oksolojik verilere erişilmiştir.

3.2.B. Laboratuvar Verileri

Hastaya ait glukoz (açlık), HbA1c, TSH, sT4, hidroksi vitamin D (25-OH D vitamini), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-TG) değeri gibi laboratuvar verileri de hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

HbA1c değerleri Trinity Biotech Premier Hb9210TM – HbA1c Analyzer cihazı aracılığıyla Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi ile belirlenmiştir.

HbA1c değerleri için referans aralıkları;

- ✚ %4-6 aralığında normal,
- ✚ %6 ve üzerinde diyabetes mellitus (DM) olarak kabul edilmiştir.

Kan glukozu değerleri Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer cihazı aracılığıyla spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir.

Açlık kan glukozu referans aralıkları;

- ✚ Açlık plazma glukozu (APG) <100 mg/dl olanlar normal,
- ✚ APG ≥126 mg/dl olanlar DM,
- ✚ APG 100-126 mg/dl olanlar bozulmuş açlık glukozu (127).

Anti-TPO ve anti-TG değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı kullanılarak CMIA yöntemi ile belirlenmiştir.

- ✚ Anti-TPO tüm yaş gruplarında 9 IU/ml'nin altında,
- ✚ Anti-TG tüm yaş gruplarında 4 IU/ml'nin altında negatif kabul edildi (128).

TSH ve sT4 değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı kullanılarak CMIA yöntemi ile ölçülmüştür. TSH ve sT4 normal

değer aralıkları dışında bulunan olgular tiroid disfonksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

TSH normal değer aralıkları;

- ✚ 1-5 yaş aralığında 0,7-6,0 mU/l,
- ✚ 6-10 yaş aralığında 0,6-4,8 mU/l,
- ✚ 11-19 yaş aralığında 0,5-4,3 mU/l olarak kabul edilmiştir (128).

sT4 normal değer aralıkları;

- ✚ 1-5 yaş aralığı için 1,0-1,8 ng/dl,
- ✚ 6-10 yaş aralığı için 1,0-1,7 ng/dl,
- ✚ 11-19 yaş aralığı için 1,0-1,6 ng/dl olarak kabul edilmiştir (128).

25-OH vitamin D değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı kullanılarak CMIA yöntemi ile belirlenmiştir.

25-OH vitamin D değeri;

- ✚ 10 ng/ml altında ciddi eksiklik,
- ✚ 11-19 ng/ml aralığında hafif ve orta şiddette eksiklik,
- ✚ 20-50 ng/ml aralığında optimum düzey,
- ✚ 51-80 ng/ml aralığında hiperkalsiüri riskinde artış,
- ✚ 81-150 ng/ml aralığında olası toksisite,
- ✚ 150 ng/ml'nin üzerinde toksik düzey olarak gruplandırılmıştır (128).

3.2.C. Görüntüleme sonuçları

Radyolojik bulgular için Bursa UÜTF Radyoloji bölümünden hastaların raporları ve hastane otomasyon sisteminde kayıtlı dış merkez radyoloji raporları incelenmiştir.

3.2.D. Genetik Tanı

Genetik tanı için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı raporları ve hastane otomasyon sisteminde kayıtlı dış merkez genetik sonuçları incelenmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için IBM SPSS 26.0 Windows paket programı kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların verilerinin sonuçlarının değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistik yöntem kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup yaş değişkeni ortalama \pm standart sapma değerleri ile, diğer değişkenler ise medyan (minimum: maksimum) değerleri ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile raporlanmıştır. Sürekli sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya 1 Ocak 2016 ve 15 Ekim 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğine başvuran 0-18 yaş aralığındaki 108 DS'li olgu dahil edilmiştir. 4 olgu yanlış ICD kodu eklendiğinden veya hastane bilgi sistemi üzerindeki verileri eksik olmasından dolayı çalışma dışı bırakılmıştır.

Olguların cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımı, yaş ortalaması ve median yaş Tablo-1'de belirtilmiştir.

Tablo-1: DS'li olguların cinsiyet ve güncel yaş aralığına göre dağılımı.

Değişkenler		N	%
Cinsiyet	Kız	59	54,6
	Erkek	49	45,4
Yaş grup	0-28 gün	-	-
	1 ay- 2 yaş	1	0,9
	3-5 yaş	15	13,9
	6-10 yaş	41	38
	11-15 yaş	27	25
	>16 yaş	24	22,2
Ort ± SS: 11,0 ± 0,48, median (min-max): 10,33 (2-23)			

DS'li olgulardan anne gebelik yaşı bilgisine ulaşılan 77'sinin anne yaşı dağılımı Tablo-2'de verilmiştir. Ortalama anne yaşı 33,41 ± 6,65, anne yaşı median değeri 34, en düşük anne yaşı 20 en büyük 44 saptandı.

Tablo-2: DS'li olguların anne yaşı dağılımı.

		N (n=77)	%
Anne yaşı	35 yaş ve altı	47	61,04
	35 yaş üstü	30	38,96

Gestasyonel hafta bilgisine ulaşılan 81 hastanın ve doğum ağırlığı bilgisine ulaşılan 76 hastanın gestasyonel hafta ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılması Tablo-3'te görülmektedir. Ortalama gestasyonel hafta 36.79 ± 2.52 , gestasyonel hafta ortancası 38 saptandı. Gestasyonel haftası en düşük olan 28 hafta en yüksek olan 41 hafta idi. Doğum ağırlığı ortalaması $2830 \pm 565,16$ gr, ortanca doğum ağırlığı 2880 gr saptandı. En düşük doğum ağırlığı 1100 gr en yüksek doğum ağırlığı 3900 gr idi.

Tablo-3: DS'li olguların gestasyonel haftası ve doğum ağırlığı.

Değişkenler		N	%
Gestasyonel Hafta (n=81)	Preterm	35	43,2
	Miad	46	56,8
	Post-Term	-	-
	Bilinmiyor	27	-
Doğum ağırlığı (n=76)	Düşük	19	25
	Normal	57	75
	Makrozomik	-	-
	Bilinmiyor	32	-

Sitogenetik sonucuna ulaşılan 50 hastanın 47'si (%94) regüler tip (klasik tip), 1'i (%2) mozaik tip, 2'si (%4) Robertsonian translokasyon tip idi (Tablo-4).

Tablo-4: DS'li olguların sitogenetik analizi.

Değişkenler		N (n=50)	%
Sitogenetik analiz	Regüler tip	47	94
	Mozaik tip	1	2
	Robertsonian translokasyon tip	2	4

Olguların ilk ve son başvuru anındaki boy, kilo, VKİ SDS ortalama ve median değerleri Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: İlk ve son başvurudaki boy, kilo ve VKİ SDS dağılımı.

		Ort ± SD	Median (min- max)
Boy SDS	İlk	-1,51 ± 0,014	-1,52 (-5,97-3,44)
	Son	-1,83 ± 0,12	-1,83 (-4,56-2,05)
Kilo SDS	İlk	-1,27 ± 0,014	-1,23 (-4,23-3,34)
	Son	-0,56 ± 0,14	-0,52 (-3,57-3,52)
VKİ SDS	İlk	-0,40 ± 0,14	-0,245 (-3,78-3,53)
	Son	0,61 ± 0,14	0,70 (-3,24-3,90)

Kız ve erkek cinsiyette, ilk ve son başvuru muayenelerindeki ölçümlerine göre yaş gruplarında obezite ve boy kısalığı sıklığı Tablo-6 ve Tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo-6: Kız olguların yaş gruplarına göre ilk ve son başvuruındaki boy SDS ve VKİ SDS değerine göre boy kısalığı ve obezite dağılımı.

Değişkenler KIZ		1 ay-2 yaş	3-5 yaş	6-10 yaş	11-15 yaş	>16 yaş
İlk	Kısa boy	-	4 (%6,8)	12 (%20,3)	7 (%11,9)	9 (%15,3)
	Normal boy	-	4 (%6,8)	9 (%15,3)	9 (%15,3)	4 (%6,8)
	Uzun boy	-	-	-	1 (%1,7)	-
Son	Kısa boy	-	4 (%6,8)	12 (%20,3)	7 (%11,9)	9 (%15,3)
	Normal boy	-	4 (%6,8)	9 (%15,3)	9 (%15,3)	4 (%6,8)
	Uzun boy	-	-	-	1 (%1,7)	-
İlk	Malnütrisyon	-	4 (%6,8)	5 (%8,5)	3 (%5,1)	1 (%1,7)
	Normal	-	4 (%6,8)	14 (%23,8)	13 (%22)	9 (%15,3)
	Obez	-	-	2 (%3,4)	1 (%1,7)	3 (%5,1)
Son	Malnütrisyon	-	2 (%3,4)	2 (%3,4)	-	-
	Normal	-	6 (%10,2)	18 (%31)	10 (%17)	5 (%8,5)
	Obez	-	-	1 (%1,7)	7 (%12)	8 (%14)

Kız ve erkek cinsiyette yaşla birlikte obezite sıklığında artış olduğu saptanmıştır (Tablo-6 ve Tablo-7).

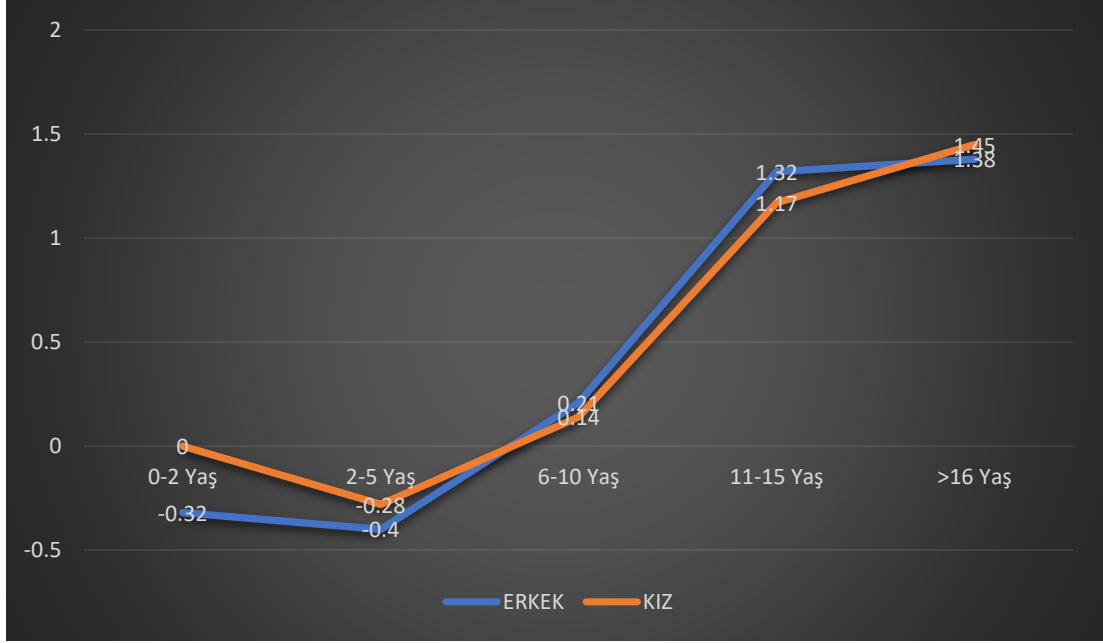
Tablo-7: Erkek olguların yaş gruplarına göre ilk ve son başvurudaki boy SDS ve VKİ SDS değerine göre boy kısalığı ve obezite dağılımı.

Değişkenler Erkek		1 ay -2 yaş	3-5 yaş	6-10 yaş	11-15 yaş	>16 yaş
İlk Boy SDS	Kısa boy	1 (%2,04)	3 (%6,1)	7 (%14,3)	3 (%6,1)	4 (%8,2)
	Normal boy	-	4 (%8,2)	11 (%22,4)	7 (%14,3)	6 (%12,2)
	Uzun boy	-	-	1 (%2,04)	1 (%2,04)	1 (%2,04)
Son Boy SDS	Kısa boy	-	1 (%2,04)	7 (%14,3)	3 (%6,1)	8 (%16,3)
	Normal boy	1 (%2,04)	6 (%12,2)	13 (%27)	7 (%14,3)	3 (%6,1)
	Uzun boy	-	-	-	-	-
İlk VKİ SDS	Malnütrisyon	1 (%2,04)	4 (%8,2)	2 (%4,1)	1 (%2,04)	2 (%4,1)
	Normal	-	3 (%6,1)	18 (%37)	6 (%12,2)	5 (%10,2)
	Obez	-	-	-	3 (%6,1)	4 (%8,2)
Son VKİ SDS	Malnütrisyon	1 (%2,04)	2 (%4,1)	2 (%4,1)	-	-
	Normal	-	4 (%8,2)	16 (%33)	4 (%8,2)	7 (%14,3)
	Obez	-	1(%2,04)	2 (%4,1)	6 (%12,2)	4 (%8,2)

Her iki cinsiyette yaşla birlikte ortalama VKİ SDS değerinde artış olduğu görülmüştür (Tablo-8, Grafik-1). VKİ SDS ve yaş korelasyon yapıldığında aralarında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki vardır ($r=0,533$ $p<0,001$).

Tablo-8: Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre son VKİ SDS ortalaması.

Değişkenler	Kız	Erkek
0-2 yaş	-	-0,32
2-5 yaş	-0,28 (\pm 1,2)	-0,40 (\pm 1,78)
6-10 yaş	0,14 (\pm 1,07)	0,21 (\pm 1,49)
11-15 yaş	1,17 (\pm 1,12)	1,32 (\pm 0,94)
>16 yaş	1,45 (\pm 1,53)	1,38 (\pm 1,19)



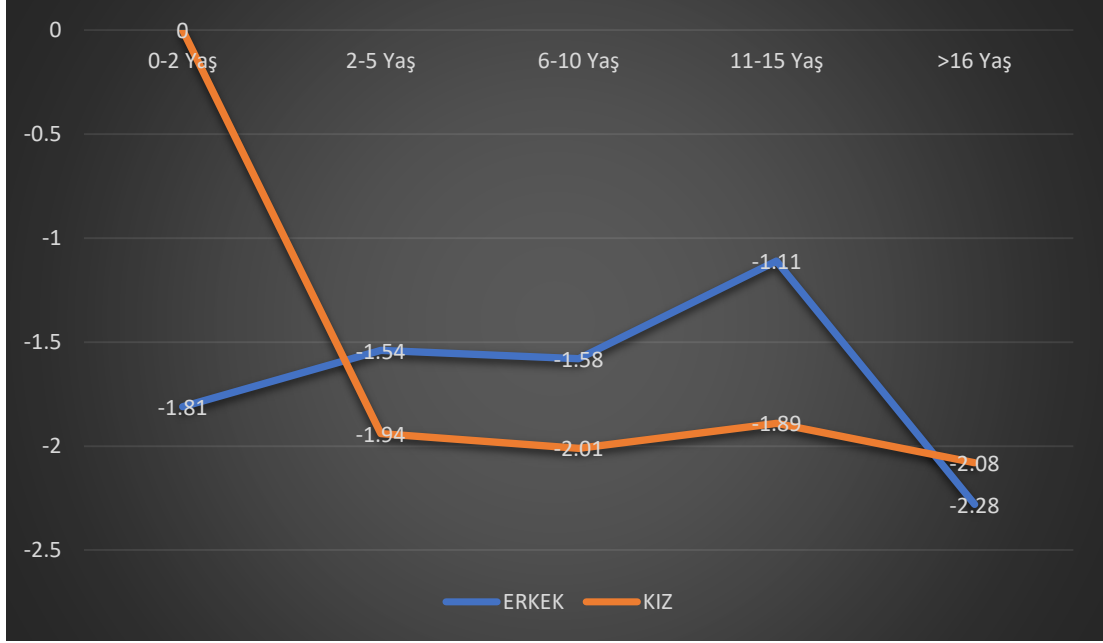
Grafik-1: Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre ortalama VKİ SDS değerleri.

Her iki cinsiyette yaşla birlikte, ortalama boy SDS değerinde negatif yönde bir artış olduğu görülmüştür (Tablo-9).

Tablo-9: Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre son Boy SDS ortalaması.

	Kız	Erkek
0-2 yaş	-	-1,81
2-5 yaş	-1,94 (\pm 1,47)	-1,54 (\pm 0,50)
6-10 yaş	-2,01 (\pm 1,02)	-1,58 (\pm 1,12)
11-15 yaş	-1,89 (\pm 1,45)	-1,11 (\pm 1,70)
>16 yaş	-2,08 (\pm 1,47)	-2,28 (\pm 1,35)

Tüm olgularda yaşla birlikte büyüme geriliğinin belirginleştiği saptanmıştır (Tablo-9, Grafik-2). Ancak boy ve yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,159$ $p>0,05$).



Grafik-2: Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre ortalama boy SDS değerleri.

Olguların son muayenesinde bakılan boy kilo ölçümleriyle hesaplanan rölatif ağırlığa göre obezite sınıflandırması ve görülme sıklığı Tablo-10'da gösterilmiştir. Kız olguların rölatif ağırlık ortalaması $101,71 \pm 18,96$, median değeri 100, kızlarda en düşük rölatif ağırlık 69,66 en yüksek 181,70 saptanmıştır. Erkek olguların rölatif ağırlık ortalaması $106,66 \pm 25,34$, median değeri 101,53 ve en düşük rölatif ağırlık 74,8 en yüksek 207,14 saptanmıştır.

Tablo 10: Kız ve erkek cinsiyette rölative ağırlığa göre obezite ve malnütrisyon sıklığı.

Değişkenler	Kız (N=59)		Erkek (N=45)	
	n	%	n	%
<%70 (ağır malnütrisyon)	2	3,39	-	-
%70-80 (orta malnütrisyon)	2	3,39	5	11,1
%80-90 (hafif malnütrisyon)	10	16,9	7	15,4
%90-110 (normal)	30	50,8	19	41,8
%110-120 (fazla kilolu)	6	10,2	4	8,9
%120-140 (obez)	7	11,9	5	11,1
>140 (morbid obez)	2	3,39	5	11,1

Erkeklerde puberte başlangıç yaşı ortalaması $11,21 \pm 1,08$ saptandı. Erkek olguların puberte başlangıç yaşı median değeri 11 idi. Erkeklerde en erken puberte başlangıç yaşı 9 yaş, en geç 13 yaş olduğu saptandı.

Kızlarda puberte başlangıç yaşı ortalaması $10,02 \pm 1,63$ saptandı. Kız olgularda puberte başlangıç yaşı median değeri 10 saptandı. En erken puberte başlangıç yaşı kız olgularda 8 yaş, en geç puberte başlangıç yaşı 14 saptandı. Menarş yaşı ortalaması $11,24 \pm 1,07$ saptandı. Menarş yaşı ortanca değeri 11 yaş 2 ay idi. En erken menarş olan olgu 9 yaşında, en geç menarş yaşı ise 13 olarak saptandı.

Puberte evresine göre hasta dağılımı Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: Puberte evresine göre hasta dağılımı.

Değişkenler	N (n=92)	%	
Puberte Evresi	Evre 1	54	58,7
	Evre 2	4	4,4
	Evre 3	7	7,6
	Evre 4	15	16,3
	Evre 5	12	13

Kız olguların yaş gruplarına göre puberte evreleri Tablo-12’de gösterilmiştir. Puberte bilgilerine ulaşılan 52 kız olgunun %55,85’inin puberte evresi evre 1, %5,75’inin evre 2, %5,75’inin evre 3, %21,15’inin evre 4, %11,5’inin evre 5 idi.

Tablo-12: Kızlarda yaş gruplarına göre puberte evreleri.

Değişkenler		1 ay-2 yaş	3-5 yaş	6-10 yaş	11-15yaş	>16 yaş
Puberte Evresi	1	-	8/8 (%15,4)	19/19 (%36,6)	2/14 (%3,85)	-
	2	-	0	0	2/14 (%3,85)	1/11 (%1,9)
	3	-	0	0	2/14 (%3,85)	1/11 (%1,9)
	4	-	0	0	8/14 (%15,4)	3/11 (%5,75)
	5	-	0	0	0	6/11 (%11,5)
Toplam		-	8	19	14	11

Erkek olguların yaş gruplarına göre puberte evreleri Tablo-13’te gösterilmiştir. Puberte bilgilerine ulaşılan 40 olgunun %62,5’inin puberte evresi evre 1, %2,5’inin evre 2, %10’unun evre 3, %10’unun evre 4, %15’inin evre 5 idi.

Tablo 13: Erkeklerde yaş gruplarına göre puberte evreleri.

Değişkenler		1 ay- 2 yaş	3-5 yaş	6-10 yaş	11-15 yaş	>16 yaş
Puberte Evresi	1	1/1 (%2,5)	7/7 (%17,5)	16/16 (%40)	1/7 (%2,5)	0
	2	0	0	0	1/7 (%2,5)	0
	3	0	0	0	3/7 (%7,5)	1/9 (%2,5)
	4	0	0	0	2/7 (%5)	2/9 (%5)
	5	0	0	0	0	6/9 (%15)
Toplam		1	7	16	7	9

Kız olgulardan 2'sinde hızlı ilerleyen puberte vardı. Bu olgulardan birinde 8 yaşında telarş başlamış, 9 yaş 1 ay iken menarş olması üzerine bakılan tetkiklerinde estradiol 36, LH 3,13, FSH 7,71 saptanması nedeniyle leuprorelin asetat başlanmıştır. Bu olguda aynı zamanda obezite ve insülin direnci de mevcuttu ve metformin kullanma öyküsü vardı. Diğer kız olguda 8 yaşında telarş başlamış bakılan tetkiklerinde estradiol <10, FSH 7,75, LH 0,66 saptanan olgunun puberte bulguları hızlı ilerlemesinden dolayı 8 yaş 4 ay iken triptorelin asetat başlanmıştır. 3 yıl triptorelin asetat kullanma öyküsü mevcut olan olgunun menarş yaşı 12,5 idi. Bu iki olguda da tiroid USG Hashimoto tiroiditi ile uyumlu idi.

EKO sonuçları incelendiğinde 14 hastanın (%15,7) EKO'su normal, 75 hastanın (%84,3) patolojik saptandı. 19 hastanın EKO sonucuna ulaşılamadı (Tablo-14).

Tablo-14: DS'li olguların EKO sonuçları.

Değişkenler		N	%
EKO	Normal	14	15,7
	Patolojik	75	84,3

EKO: Ekokardiyografi.

Tüm olgularda patolojik EKO bulguları ve sıklığı Tablo-15'te gösterilmiştir. En sık %54,6 oranıyla ASD, 2. sıklıkta %42,6 oranıyla VSD, 3. sıklıkta %28 oranında PFO saptanmıştır.

Tablo-15: Patolojik EKO bulguları.

	N (75)	%
ASD	41	54,6
VSD	32	42,6
PFO	21	28
PS	16	21,3
PDA	11	14,6
Total Av Kanal Defekti	11	14,6
Fallot Tetrolojisi	3	4
Aort Koarktasyonu	3	4

ASD: Atrial septal defekt, **VSD:** Ventriküler Septal Defekt, **PFO:** Patent Foramen Ovale, **PS:** Pulmoner Stenoz, **PDA:** Patent Duktus Arteriosus. Bazı hastalarda birden fazla anomali saptanmıştır.

EKO sonucu normal ve patolojik olan olgularda görülen endokrin hastalıkların dağılımı Tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: KKH olan ve olmayan DS'li olgularda endokrin hastalık dağılımı.

	EKO			
	Normal (n=14)		Patolojik (n=7)	
	N	%	N	%
Konjenital hipotiroidi	5	35,2	38	50,63
Otoimmün tiroidit	1	7,14	5	6,6
Obezite	4	28,6	1	1,33
İnmemiş testis	2	14,2	11	14,66
D vitamin eksikliği	6	42,8	36	48

DS'li 108 olgudan 57'sinde (%53) endokrin sistem dışı ek patoloji eşlik ettiği görüldü. Eşlik eden patolojiler; anatomik bozukluklar, nöropsikiyatrik bozukluklar, göz problemleri, işitme problemleri, immun yetmezlik ve cilt problemleri olarak sınıflandırılarak Tablo-17'de gösterilmiştir. Olgulara en sık anatomik bozuklukların eşlik ettiği görüldü.

Tablo-17: DS'li olguların endokrin sistem dışı patolojileri.

Ek bulgular		N	%
Anatomik bozukluklar (N=28) n (%26)	Umbilikal Herni	7	6,5
	Mikropenis	5	4,6
	Duodenal Atrezi	3	2,8
	Skolyoz	3	2,8
	Hipospadiyas	3	2,8
	Anal Atrezi	2	1,9
	Laringomalazi	2	1,9
	Yarık Damak	1	0,9
	Morgagni Herni	1	0,9
	TÖF	1	0,9
Nöro-psikiyatrik durumlar (N=7) n (%6,5)	Epilepsi	4	3,7
	West Sendromu	2	1,9
	Otizm	1	0,9
Göz Problemleri (N=9) n (%8,4)	Nistagmus	4	3,7
	Strabismus	3	2,8
	Katarakt	2	1,9
Hematolojik (N=4) N (%3,7)	ALL	3	2,8
	Konjenital Lösemi	1	0,9
İşitme problemleri	Sensorinöral İşitme Kaybı	1	0,9
İmmün yetmezlik	Hipogamaglobulinemi	3	2,8
Cilt problemleri	Alopesi	5	4,6

HbA1c bakılan 23 hastanın hepsinde HbA1c normal aralıkta (%4-6) saptandı. Hastaların ortanca HbA1c değeri 5,20 (4,40-5,70), HbA1c ortalaması 5,17± 0,05 idi.

Açlık plazma glukozu bakılan 49 hastanın APG ortanca değeri 83, en düşük APG 63 en yüksek 112, ortalaması 83,88± 1,42 olarak saptandı. 45 hastanın (%91,8) glukoz değeri <100 mg/dL (normal), 4 hastanın (%8,2) 100-126 mg/dL aralığında (bozulmuş açlık glukozu) idi (Tablo-18).

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) saptanan 4 hastanın HbA1c değerleri normal aralıkta idi. BAG olarak değerlendirilen hastaların HbA1c değerleri normaldi. APG 112 olan hastanın HbA1c si 5,2, APG 108 olan hastanın HbA1c si 5,2, APG 100 olan hastanın HbA1c si 5,5, APG 100 olan hastanın HbA1c si 5,4 saptandı. 126 ve üzerinde açlık plazma glukozu olan hasta yoktu.

Metformin kullanan toplam 3 hasta vardı. Olgulardan birinin APG 91, açlık insülin değeri 18,1 HOMA IR si 4,06, VKİ SDS si 2,67 idi. Hastanın fizik muayenesinde akantozis, hafif tiromegali vardı. Metformin kullanan diğer hastanın APG 87 açlık insülini 21,3 HOMA IR 4,51 idi. Metformin kullanan son hastada BAG vardı, fizik muayenesinde akantozis ve lipomasti mevcuttu, açlık insülin değeri 44,4, HOMA IR si 9,6, VKİ SDS si 3,73 idi. Bu 3 hastanın tiroid USG si Hashimoto tiroiditi ile uyumlu idi.

Tablo-18:Hastaların APG değerlerine göre glisemi sınıflandırması ve görülme sıklığı

Değişkenler	N	(%)	
Glukoz (mg/dL)	<100	45	91,8
	100-126	4	8,2
	≥126	-	-

Hastaların bakılan 25-OH vitamin D düzeylerine göre D vitamini eksikliğinin sınıflandırması ve görülme sıklığı Tablo-19'da gösterilmiştir. 25-OH vitamin D ortalaması 19±1.93, median 25-OH vitamin D düzeyi 14,75, en düşük 4,4 en yüksek 111 ng/ml saptanmıştır.

Tablo 19: 25-OH vitamin D düzeyinin sınıflandırması ve görülme sıklığı.

Değişkenler		N (62)	(%)
Vitamin D (ng/ml)	Ciddi eksiklik (<10)	17	27,5
	Hafif ve orta şiddette eksiklik (11-19)	25	40,3
	Optimum düzey (20-50)	18	29
	Hiperkalsiüri riskinde artış (51-80)	1	1,6
	Olası toksisite (81-150)	1	1,6
	Toksik düzey (>150)	-	-

DS'li olguların takiplerinde tespit edilen endokrin problemlerin dağılımı Tablo-20'de gösterilmiştir.

Tablo-20: DS'li hastaların hastane takiplerindeki endokrin problemleri.

Değişkenler		N=108	(%)
Tiroid Disfonksiyonu (N=70) (%64,8)	Konjenital hipotiroidi	46	42,5
	Subklinik hipotiroidi	19	17,6
	Otoimmün tiroidit	8	7,4
Diğer Endokrin Problemler	D vitamin eksikliği	42	67,8
	İnmemiş testis	17	15,8
	Obezite (VKİ SDS)	30	27,8

Bazı hastalarda birden fazla endokrin sorun görülmüştür.

Olgulardan 70'inde tiroid disfonksiyonu saptanması nedeniyle LT4 kullanma öyküsü mevcuttu. Bu olgulardan 46'sı konjenital hipotiroidi olarak değerlendirilip, ilk 6 ayda tedavi başlanmış, 24'üne 6 ay sonrasındaki rutin kontrol muayenelerinde tiroid disfonksiyonu saptanması nedeniyle tedavi başlanmıştır. 24 olgunun 19'u subklinik hipotiroidi saptanıp ilaç başlanan, 5

olgu ise otoimmün tiroidit nedeniyle ilaç başlanan hastalardır. Konjenital hipotiroidi olan olguların 3'ünde ilerleyen dönemde otoimmün tiroidit gelişmiştir.

23 olguya ilaç kesimi denenmiş ve 11'inde ilaç kesimi başarılı sonuçlanmış. İlaç kesimi başarılı olan olgulardan 2'si subklinik hipotiroidi ile takip edilirken, 9 olgunun konjenital geçici hipotiroidi olduğu görüldü. 12 olguda ise ilaç kesimi başarısız olup tekrar LT4 tedavisi başlanmıştı. İlaç kesimi başarısız olan olgulardan 5'i konjenital hipotiroidi ile takipli iken, 6 olgu subklinik hipotiroidi, 1 olgu ise otoimmün tiroidit ile takipli idi.

Tablo-21: Tiroid otoantikörlerinin görülme sıklığı.

Değişkenler		N	(%)
Anti-TPO	Pozitif	5	15,2
	Negatif	28	84,8
	Bilinmiyor	75	-
Anti-TG	Pozitif	10	31,25
	Negatif	22	68,75
	Bilinmiyor	76	-

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, **Anti-TG:** Anti-tiroglobulin.

Tiroid otoantikörlerinin görülme sıklığı Tablo 21'de gösterilmiştir.

4 olguda tiroid otoantikörlerinin ikisi de pozitif. Bu olgulardan 1.'sinde TSH 14,98, serbest T4 0,94 saptanması nedeniyle 7 yaşında LT4 başlanmıştır. 2. olguda TSH 6,36 serbest T4 1,05 saptanmıştır ve 12 yaşında LT4 başlanmıştır. 3. olguda TSH 264 serbest T4 0,44 saptanması nedeniyle 11 yaşında LT4 başlanmıştır. 4. olguya 1 aylıkken dış merkezde LT4 başlanmıştır. Bu olguların hepsinde tiroid USG tiroidit ile uyumlu bulunmuştur.

5 olguda Anti-TG pozitif iken, Anti-TPO negatif saptandı. Bu olgulardan ilkinde TSH 8, serbest T4 1,12 saptandı ve 2 yaş 2 aylıkken LT4

başlandı. 2. olguda TSH 15,8 serbest T4 1,35 saptanıp 10 günlükken LT4 başlanmış ve 3 yaşında kesilmiş, şu an ilaçsız izlenmekte. Tiroid USG de normal saptanmıştır. 3. olgunun TSH 5,48 serbest T4 1,26 sonuçlanması nedeniyle 3 yaş 9 aylıkken LT4 başlanmış, tiroid USG normal saptanmıştır. 4. olgunun TSH 2,64 serbest T4 0,98 saptanmıştır ve ilaç kullanmamaktadır. 5. olguda TSH 5,69 serbest T4 1,32 saptanmıştır.

Tiroid ultrasonografisi yapılan 60 olgunun USG bulguları Tablo-22'de gösterilmiştir.

Tablo-22: DS'li olguların tiroid USG sonuçları.

Değişkenler	N	%
Normal	39	65
Parankim Ekojenitesi Heterojen	8	13,4
Nodül	4	6,7
Parankim Ekojenitesi Azalmış	3	5
Agenezi	2	3,3
Kalsifikasyon	1	1,6
Tiroidit	3	5

TARTIŞMA

DS, 600-800 canlı doğumdan 1'inde görülen en sık kromozom anomalisi olup, sıklığı anne yaşı ve topluma göre değişmektedir (1). DS, zihinsel engelliliğin yanı sıra KKH, obstrüktif uyku apnesi, çölyak hastalığı ve endokrinopatilere kadar değişen tıbbi sorunlarla ilişkilidir (4). Tiroid disfonksiyonu, düşük kemik kütlesi, diyabet, boy kısalığı, kısırılık, obezite gibi endokrin bozukluklar, normal popülasyondan çok daha yaygın görülmektedir ve tüm bu endokrin bozukluklar için doğru teşhisler ve etkili tedaviler mevcuttur, ancak bu endokrin durumların çoğu için en iyi uygulamalar henüz belirlenememiştir (4). Bu çalışmada çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran DS'li hastalarda görülen endokrin problemler ve ek anomalilerin sıklığı araştırılmıştır.

Weijerman ve ark. (129) 2003 yılında Hollanda'da yaptıkları 182 DS'li çocuk olgunun demografik özelliklerinin incelendiği çalışma ile tüm canlı doğumları kapsayan referans popülasyondakileri (n=200.297) karşılaştırarak yaptıkları çalışmada DS tanısı konulan çocuklarda cinsiyet farkı bulunmamıştır. Çalışmalarında DS'li çocuklardan %46'sı kız ve %54'ü erkek, referans popülasyonda %51'i erkek ve %48'i kız idi. Acar ve ark. (130) 100 DS'li hasta ile yaptıkları çalışmada %41'i kız, %59'u erkek, Pepe ve ark. (131) 101 DS'li hasta ile yaptıkları çalışmada %51,5'i erkek, %48,5'i kız idi. Çalışmamızda erkek kız oranı 0,83 (%54,6'sı kız, %45,4'ü erkek cinsiyet) olup literatürde cinsiyet dağılımının değişken olduğu belirtilse de birçok çalışmada erkeklerin daha yüksek bir insidansa sahip olduğu rapor edilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılık, çalışmaların yapıldığı popülasyonların farklı oluşu, farklı zaman dilimlerini kapsaması ve dahil edilen hasta sayısının farklılığından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir.

DS riskini arttıran önemli faktörlerden biri de ileri anne yaşıdır. Trizomiler, yaşlı gebe kadınlarda en sık görülen kromozomal değişiklikler ve en yaygın anöploidi türüdür ve spontan düşüklerin yaklaşık %50'sinden

sorumludur, bunlardan en yaygın olanı 16, 21 ve 22. kromozomları içerenlerdir. 35 yaşından itibaren oositlerin miktarı ve kalitesi şiddetli bir şekilde azalmaya başlar ve 40 yaş üstü kadınlarda gebelikte aöploidi riski 25 yaş altı kadınlara göre on kat artar (132). Weijerman ve ark. (129) çalışmasında DS'li çocukların annelerinin ortalama gebelik yaşı 33,6 iken, referans popülasyonda 31,6 idi ($p < 0,001$). Agostini ve ark. (133) tarafından yapılan çalışmada DS'li bebeklerin annelerinin yaş ortalaması $36,7 \pm 7,54$ yıl, Acar ve ark. (130) tarafından yapılan çalışmada $29,9 \pm 6,7$ yıl (18-51 yıl) idi. Çalışmamızda ortalama anne yaşı $33,41 \pm 6,65$, %61,04'ü ($n=47$) 35 yaş ve altı, %38,96'sı ($n=30$) 35 yaş üstünü oluşturuyordu ve literatür ile uyumluydu.

Weijerman ve ark. (129) trizomi 21'li bebeklerde yaptıkları çalışmada ortalama doğum haftasını 38, ortalama doğum ağırlığı erkek bebeklerde 3119 gram, kız bebeklerde 2901 gram, referans popülasyonda doğum haftası 39,1, erkek cinsiyette ortalama doğum ağırlığı 3525 gram, kız cinsiyette 3389 gram saptamışlardır. Çalışmamızda ortalama gestasyon haftası 36,79, ortalama doğum ağırlığı 2830 gram saptanmıştır. Çalışmamızda doğum haftası ve doğum ağırlığının daha düşük çıkmasının eşlik eden hipotiroidi, endokrin dışı hastalık oranı ve konjenital kalp hastalığı görülme sıklığının fazla olmasından ve 3.basamak bölge hastanesi olmamızdan kaynaklandığını düşündürmektedir.

DS'nin tanısı karyotip analizi ile kesinleştirilir. DS fenotipiyle sonuçlanan 3 sitogenetik tip vardır. Kuzey Malezya'da yapılan bir çalışmada 149 DS'li vakanın %94,6'sı regüler trizomi, %0,7'si translokasyon tip, %4,7'si mozaik tip idi (134). Kuzey İrlanda'da 208 DS'li olgudan oluşan çalışmada %94,7 regüler trizomi, %1,45 translokasyon, %3,85 mozaik varyantı tespit edildi (135). Fas'da 852 DS vakasının %96,3'ünde serbest trizomi, %3,1'inde translokasyon tip, %0,6'sında mozaik tip saptanmış (136). Çalışmamızda %94 regüler tip, %2 mozaik tip, %4 translokasyon tip saptadık ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi.

Literatür çalışmaları incelendiğinde sonuçlarda değişkenlik olmakla birlikte DS'li gençlerin, DS'li olmayan gençlerden daha kilolu ve DS'li gençlerde obezitenin daha sık olduğu görülmektedir (122). DS'li bireylerde yüksek serum trigliseritleri, düşük HDL-kolesterol seviyeleri görülebilmektedir. Ayrıca DS'li bireylerde artan leptin konsantrasyonları, yüksek vücut yağ içeriğinin yanı sıra dokunun leptine dirençli hale gelmesiyle ilişkilidir. DS'li çocuklarda aşırı kilo ve obezite riskinin artması, genetik yatkınlık, yüksek serum kolesterolü, hipotiroidizm, anormal beslenme, sosyal damgalanma, normalden daha yavaş metabolizma hızı (%10-15) ve fiziksel aktiviteden kaçınma ile bağlantılıdır (137). DS'li 1596 çocuğun genel Hollanda nüfusu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, DS'li sağlıklı çocuklar daha sıklıkla fazla kilolu (erkeklerde %25,5'e karşı %13,3 ve kızlarda %32'ye karşı %14,9) ve obez idi (sırasıyla %4,2'ye karşı %1,8 ve %5,1'e karşı %2,2). Eşlik eden hastalığı olan veya olmayan DS'li çocuklar arasında aşırı kilo sıklığında anlamlı bir fark görülmedi (138). Pierce ve ark. (120) 2 ile 23 yaş arasındaki 412 DS'li olguyla yaptıkları çalışmada olguların %1,2'si zayıf, %55,2'si normal kilolu, %23'ü fazla kilolu ve %20,6'sı obez idi. Çalışmada VKİ yüzdesinin kadın cinsiyet, yaş ve yaşa göre boy yüzdesi ile arttığı saptanmış. DS'li çocuk olguların genel popülasyona göre daha yüksek oranlarda obezite riskine sahip olduğu ve özellikle kız cinsiyetin önemli risk faktörü olduğu görülmüştür. Obezite riskindeki artış özellikle 2-6 yaş aralığında daha fazla görülmektedir (120). Çalışmamızda VKİ SDS değerine göre kız olgularda %27,7 (n=16), erkek olgularda %26,54 (n=13) oranında obezite saptadık. Her iki cinsiyette yaşla birlikte VKİ SDS değerinde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,533$, $p<0,001$). Her iki cinsiyette de ortalama VKİ SDS değerinin en yüksek 16 yaş ve üzerinde olduğunu saptadık. Rölatif ağırlığa göre kız olguların %10,2'si, erkek olguların %8,9'u fazla kilolu, kız olguların %15,3'ü, erkek olguların %22,2'sinin obez ve morbid obez olduğu görüldü. Çalışmalar, DS'li bireylerin, obezite riski yüksek olduğundan, erken yaştan itibaren beslenme alışkanlığının değiştirilmesi ve fiziksel aktivitelere yönlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

DS'li olgularda normal popülasyonla kıyaslandığında büyüme geriliği ve boy kısalığı olduğu bilinmektedir ve normal çocuklara kıyasla farklı büyüme

modellerine sahiptir (139). DS büyüme geriliğinin önemli bir nedenidir. Ortalama boy, normal popülasyona kıyasla çoğu yaş için -2 SDS civarındadır. Büyüme paterni doğumdan ergenliğe kadar ve özellikle 6 ay ile 3 yaş arası ve ergenlik döneminde geriler (140). Yapılan bir çalışma, DS'li çocuk olguların boy uzunluğunun, DS'li olmayan çocuk olgulara göre 0,4–4,0 standart sapma altında olduğunu göstermiştir (141). DS'li çocuklar diğer normal çocuklardan farklı büyüme modellerine sahip olduklarından, sendroma özgü büyüme çizelgelerinin kullanılması kritik derecede önemlidir (140) . Tüysüz ve ark. (140) DS'li Türk çocuk olguları için büyüme çizelgeleri geliştirmek, KKH ve hipotiroidizmin büyümeye etkilerini araştırmak amacıyla 1.726 DS'li (736 kız, 990 erkek) çocuk olgu ile yaptıkları çalışmada ortalama nihai boy değerleri erkek ve kız cinsiyet için sırasıyla 160 ve 144 cm ve Türk standartları için -2,56 ve -3,06 SDS belirlemişlerdir. DS'li Türk kız olguların nihai boyları DS'li Türk erkek olgulardan daha düşük, nihai ağırlık SDS'si ise kız olgularda daha yüksektir. DS'li Türk çocuk olguların son boyları İsveçli ve Hollandalı erkek ve kız olgulardan ve İngiliz kız olgulardan daha kısaydı. Çalışmamızda DS'li olguların boy SDS median değeri -1,83, en düşük boy SDS -4,56, en yüksek boy SDS'si 2,05 saptandı. Kız olguların %54,3'ü (n=32) erkek olguların %38,74'ü (n=19) kısa boylu (SDS <-2) idi. Biz de çalışmamızda literatürdeki verilerle uyumlu olarak kız ve erkek olgularda en düşük boy ortalamasını 16 yaş ve üzerinde saptadık. Kız olgularda -2,08 (±1,47) SDS, erkek olgularda -2,28 (±1,35). Çalışmamızda yaşla birlikte büyüme geriliğinin belirginleştiği görüldü, ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı (r=-0,159, p>0,05).

DS'li çocukların ergenlik sorunları ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Erkek olgularda gonadal fonksiyonlar üzerine yapılan çalışmalar, spermatogenez ve sertoli hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma olduğunu göstermiştir (75). DS'li kız olgularda adet görmenin genel olarak sağlıklı akranlarına ve kendi annelerine benzediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (142,143). Hsiang ve ark. (143) 1987 yılında 100 DS'li olgu ile yapmış olduğu çalışmada erkek olgularda ortalama ergenlik başlangıç yaşı 13, kız olgularda ortalama ergenlik başlangıç yaşı 12,2 olarak tespit edilmiştir. Erdoğan ve ark. (144) yaptığı 140 DS'li hastadan 51'inin ergenlik çağında olup

ortalama puberte başlama yaşı $10,3 \pm 1,0$ idi (sırasıyla kızlarda $10,0 \pm 0,8$, erkeklerde $10,6 \pm 1,2$). DS'li kızlarda menarş yaşı $11,8 \pm 0,7$ idi. Semiz ve ark. (145) ülkemizde sağlıklı 1.562 kız ve 1.749 erkek ile yaptığı çalışmada kızlarda ergenlik başlangıç yaşı $10,16 \pm 0,97$, erkeklerde ergenlik başlangıç yaşı $11,76 \pm 1,28$, menarş yaşı $12,41$ idi. Çalışmamızda erkeklerde puberte başlangıç yaşı ortalaması $11,21 \pm 1,08$, kızlarda puberte başlangıç yaşı ortalaması $10,02 \pm 1,63$, menarş yaşı ortalaması $11,24 \pm 1,07$ saptanmış olup literatür ile uyumlu idi.

KKH DS'unda en sık görülen major anomalidir (31). İngiltere'de 1985-2006 yılları arasında yapılan 821 DS'li olgunun 342'sinde (%42) kardiyovasküler anormallikler saptanmıştır (146). Duru ve ark. (147) Nijerya'da 2020 yılında 35 DS'li olgunun dahil olduğu bir çalışmada DS olan olguların tamamında kardiyak anomali olduğunu, AVSD 10 (%28,6) olgu ile en yaygın KKH olup, 8'inde (%22,9) VSD ve 5'inde (%14,3) PDA'nın izlediğini göstermişlerdir. Kuzucu ve ark.nın (148) 2008'de yayınladıkları 170 DS'li olgunun %52,9'unda kardiyak anomali saptanmış, bu olguların %38,8'i VSD, %24,4'ü AVSD, %22,2'si ASD, %3,3'ü PDA olarak bulunmuştu. Biz çalışmamızda literatürden daha sık KKH bulduk ve kardiyak anomali sıklığını da literatürden farklı saptadık. Çalışmamızda EKO yapılan 89 olgunun %84,3'ünde kardiyak anomali; en sık %54,6 oranında ASD, sırasıyla %42,6 VSD, %21,3 PS saptandı. Çalışmalar karşılaştırıldığında DS'li bireylerde KKH insidansının artmasından dolayı antenatal takiplerde fetal EKO incelenmesinin yapılması ve KKH riski olan DS'li olguların 3. basamak yenidoğan merkezinin olduğu merkezlerde takibinin yapılması için yönlendirilmesi gerektiğini, postnatal takiplerde detaylı kardiyak muayenenin yapılması, ekokardiyografi yapılması açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşündürdü.

DS'li çocuklar, genel popülasyona göre daha yüksek bir DM prevalansına sahiptir. DS'li çocuklarda her iki tip DM (T1DM veya T2DM) görülebilmektedir. Tip 1 DM, DS'li çocukların %2'sini etkileyebilir. 21. kromozomda (21q 22.3 bölgesi) yer alan ve T-hücre fonksiyonunu ve kendini tanımayı düzenleyen AIRE genindeki mutasyonlar dahil olmak üzere diğer faktörler, otoimmünite ve tip 1 DM ile sonuçlanabilir (8). 159 DS'li diyabet

hastası ile 41.983 tip 1 DM olgunun karşılaştırıldığı bir çalışmada DS'li olguların daha az insülin kullandığı ve daha iyi glisemik kontrol (HbA1c) gösterdiği saptanmıştır. Yaşamın ilk 3 yılında diyabet başlangıcı diyabetli DS'li olguların %18,9'unda ve tip 1 DM olguların %6,4'ünde görülmüştür (149). Danimarka'da yapılan bir çalışmada sağlıklı popülasyonda DS prevalansı %0,09, tip 1 DM hastalarında DS prevalansı %0,38 saptanmıştır, bu da gösteriyor ki Tip 1 DM'li hastalarda DS görülme sıklığı normal popülasyona göre 4,2 kat artmıştır (150). DS ve diğer metabolik hastalıklar, özellikle tip 2 DM ve obezite ile sedanter yaşam tarzı arasında doğrudan bir bağlantı kurulmuştur. Periferik insülin direnci ve azalan β -hücre fonksiyonu, DS'li çocuklarda tip 2 DM gelişimindeki ana faktörlerdir (8). Çalışmamızda DM saptamadık. HbA1c bakılan 23 hastanın HbA1c değerleri normal aralıkta (%4-6) saptandı ve ortalaması $5,17 \pm 0,05$ idi. APG bakılan 49 hastanın APG ortalaması $83,88 \pm 1,42$ olarak saptandı. 4 hastada (%8,2) bozulmuş açlık glukozu (100-126 mg/dL) saptadık. Çalışmalar incelendiğinde DS'li bireylerde diyabet görülme oranı normal popülasyona göre daha fazla olmasına rağmen DS'li bireylerde DM daha iyi seyrettiğini düşündürmektedir.

D vitamini, DS'li olguların sağlığında önemli bir rol oynar. D vitamini eksikliği, otoimmün hastalıkların gelişimi, kas kütlesi kaybı ve kas zayıflığı için bir risk faktörü olabilir. Birçok veri, D vitamininin tip 1 DM, hipertansiyon, multipl skleroz ve kansere karşı koruma sağlayabileceğini göstermiştir (126). 31 DS'li olgu ve 99 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada DS'li olguların D vitamini düzeyi; 2'sinde (%6,5) yeterli, 5'inde (%16,1) yetersiz, 14'ünde (%45,2) eksik ve 10'nunda (%32,2) ciddi bir eksiklik saptanmış. 25 (OH) D düzeyi DS'li olgular ve kontrol grubuyla kıyaslandığında yetersizlik (33/99: %33,3; $p < 0,005$), eksiklik (35/99 : %35,4; $p < 0,05$) ve şiddetli eksiklik (20/99: %20,2; $p < 0,005$) önemli ölçüde farklı saptanmıştır. DS'li olgularda 25 (OH) D seviyeleri normal kilolu ($16,93 \pm 8,71$ ng/mL) ve obez ($10,20 \pm 5,13$; $p < 0,05$) olan DS'li bireyler arasında ve otoimmün hastalık öyküsü olan ve olmayan grupta ($19,00 \pm 8,06$ ng/mL), ($10,35 \pm 6,57$ ng/mL; $p < 0,005$) istatistiksel anlamlı farklılıklar saptamışlardır. Dolayısıyla obez olan ve otoimmün hastalık öyküsü olan DS hastalarının daha fazla 25 (OH) D vitamini

takviyesine ihtiyacı olabilir (126). Bizim çalışmamızda 25 (OH) D vitamini düzeyi bakılan olguların %27,5'inde ciddi eksiklik, %40,3'ünde hafif ve orta şiddette eksiklik, %29'unda yeterli düzeyde saptadık. Çalışmalar karşılaştırıldığında, D vitamini eksikliği DS'li bireylerde sık görüleceğinden ve eksikliğinde otoimmün hastalık riskini arttıracığından profilaksi dozunun yüksek başlanması, kontrol muayenelerinde D vitamini düzeyine aralıklı bakılması ve eksikliğinde gecikmeden tedaviye başlanması gerektiğini göstermektedir.

DS'li çocuk ve erişkin olgularda genel popülasyona kıyasla daha yüksek tiroid hastalığı prevalansı olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (151). DS'li olgularda tiroid fonksiyon bozukluğu spektrumu, konjenital hipotiroidizm, otoimmün hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm ve nadiren hipertiroidizmi içerir (151). Pierce ve ark. (152) 508 DS'li olgunun %24'ünde, Tüysüz ve ark. (89) 320 DS'li olgunun %28,1'inde, Unachak ve ark. (153) 140 DS'li olgunun %40'ında, Mulu ve ark. (154) 115 DS'li olgunun %47,7'sinde, Calcaterra ve ark. (155) 91 DS'li olgunun %73,6'sında tiroid disfonksiyonu saptamışlardır. Çalışmamızda DS'li olguların %64,8'inde (n=70) tiroid disfonksiyonu saptadık. Literatürden kısmen yüksek saptamamıza sebep olarak çalışmanın genel çocuk polikliniğinde değil de çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran DS'li hastaların taranmış olması gösterilebilir.

DS'li çocuklarda konjenital hipotiroidizm insidansı genel popülasyona göre daha yüksektir (151). DS'deki konjenital hipotiroidi prevalansının, genel popülasyondaki prevalansdan 28-35 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (156). Zekâ geriliğinin en yaygın önlenabilir nedenlerinden biri olarak kabul edilen konjenital hipotiroidizm, genel popülasyonda yenidoğan taraması yoluyla 2000-4000 canlı doğumda 1 saptanmaktadır. DS'de konjenital hipotiroidi insidansı çok daha yüksektir, 1:113 ve 1:141 canlı doğum arasında değişmektedir. Ayrıca, genel popülasyonda konjenital hipotiroidi sıklığı kızlarda daha yüksek iken, DS'li olgularda cinsiyet farkı bulunmamıştır (156). Tüysüz ve ark. (89) çalışmasında tiroid hastalığı nedeniyle araştırılan DS'li 320 çocuğun %1,8'inde konjenital hipotiroidizm saptanmıştır. Başka bir çalışmada tiroid fonksiyonları değerlendirilen 140 DS'li hastanın %3,6'sında

konjenital hipotiroidizm saptanmıştır (153). Calcaterra ve ark. (155) %16,4 oranında konjenital hipotiroidi saptamışlardır ve bunların %86,7'si yenidoğan taramasında, %13,3'ünde ise yaşamın ilk 6 ayında tanı almıştı ve olguların %61,5'inde kalıcı hipotiroidi saptanmıştı. Yapılan çalışmalarda konjenital hipotiroidi oranında farklılık görülmektedir, biz de çalışmamızda konjenital hipotiroidi oranını %42,5 saptadık. Literatürden farklı olarak yüksek saptamamızın nedeni dış merkezde tedavi başlanıp ilk TFT değerlerine ulaşamadığımız olguların konjenital hipotiroidi olarak değerlendirilmiş olmaları olabilir.

Subklinik hipotiroidizm (SH), DS'li çocuklarda yaygındır, prevalansı %25,3 ile %60 arasında değişir (151). SH'nin nedeni belirsizdir. SH'li yenidoğanlarda guatr veya tiroid hipoplazisini gösteren ultrason taramaları bildirilmiştir. Agenezi veya ektopi nadiren rapor edilir ve vakaların çoğunda normal tiroid bezi mevcuttur. Otoimmünite, SH'nin varsayılan nedenleri arasındadır ve SH'li hastalarda tiroid peroksidaz (TPO) antikoru saptanmıştır (156). DS'li bebeklerde ve küçük çocuklarda subklinik tiroid disfonksiyonunun hipotalamik-hipofiz-tiroid aksının olgunlaşmasındaki gecikmeden kaynaklandığından ve muhtemelen tedavi gerektirmeyen geçici ve kendi kendini sınırlayan bir süreç olduğundan şüphelenilmektedir. Günümüzde DS'li çocuklarda subklinik hipotiroidinin tedavi edilip edilmeyeceği, L-T4 tedavisinin TSH'nin hangi düzeyinde uygulanması gerektiği veya levotiroksinin büyümenin yanı sıra zihinsel gelişim, ergenlik ve potansiyel faydaları olup olmadığı belirsizdir (157). Yapılan çalışmalarda Unachak ve ark. (153) olguların %32,9, Tüysüz ve ark. (89) olguların %25,3, Pierce ve ark. (152) olguların %10, Calcaterra ve ark. (155) olguların %31,8, Szeliga ve ark. (157) olguların %87'sinde subklinik hipotiroidi saptamışlardır. Çalışmamızda subklinik hipotiroidi oranını %17,6 saptadık. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olup bizim çalışmamızda kısmen literatürden düşük saptanmasına sebep olarak dış merkezden tedavi başlanıp ilk TFT'lerini bilmediğimiz hastaların konjenital hipotiroidi olarak değerlendirilmiş olması gösterilebilir.

Otoimmün tiroid hastalığı, DS'li popülasyonda yüksek bir prevalansa sahiptir ve tiroid peroksidaz (TPO) antikorunun varlığı ile ilişkilidir

(2). Literatürde hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm tanımlanmıştır; otoimmün hipotiroidizm veya Hashimoto tiroiditi, hipertiroidizm veya Graves hastalığından daha yaygındır (156). DS'li hastaların %13-34'ünde tiroid otoantikörleri saptanır. TPO antikörleri, DS'li hastaların %31 kadarında bulunmuştur. Aslında, TPO antikörlerinin varlığı, ötiroidizm ve SH'nin aşikâr hipotiroidizme evrimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. TPO antikörleri yaşla birlikte arttığından, otoimmün hipotiroidizm 8 yaşından sonra daha sık görülür. Antikörlerin varlığı, klinik hipotiroidizmin zamanla gelişme olasılığını artırır (2). DS'de otoimmün hipotiroidizm, DS olmayan popülasyonda gözlenen kadın üstünlüğünün aksine, her iki cinsiyette de eşit derecede yaygındır. Otoimmun hipotiroidizimli DS hastalarında tanı anında daha düşük antikör titreleri mevcuttur (156). Unachak ve ark. (153) otoimmün tiroiditi %1,4, Calcaterra ve ark. (155) %25,3 saptamışlardır. Biz çalışmamızda otoimmün tiroidit oranını %7,4 saptadık. Olguların %15,2'sinde anti-TPO, %31,25'inde anti-TG pozitif, %12,5'inde her iki tiroid otoantikörünü pozitif saptadık. Bu da bize DS'li bireylerde otoimmünite riski fazla olduğundan tiroid fonksiyon bozukluğu olan DS'li bireylerde tiroid antikörlerine bakılması gerektiğini düşündürdü.

DS'li çocuklarda, hipotiroidizmden çok daha az yaygın olmasına rağmen, hipertiroidi genel popülasyondan daha sık görülür (2). Graves hastalığı, DS'de hipertiroidizmin ana nedenidir. DS'de daha sık görülür, ancak genel popülasyona göre cinsiyet ayrımı yoktur (156). Hipertiroidizm, DS popülasyonunda artan bir insidansta (%0,65-%3) görülür. Daha çok yetişkinlikte görülür ve otoimmün sürecin bir sonucudur (2). Biz hastalarımızın hiçbirinde hipertiroidi saptamadık.

Çocukluk çağıında tiroid fonksiyon bozukluğunu tedavi etmemenin büyüme, ergenlik ve entelektüel gelişim üzerindeki potansiyel etkileri göz önüne alındığında, DS'li çocuklarda yıllık tarama daha güçlü bir şekilde savunulmaktadır. Yazarların çoğu, DS'li çocuklarda yılda bir kez tiroid hastalığı taraması yapılmasını önermektedir (151). Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre TSH'nin doğumda, 6 ve 12. aylarda ve sonrasında yılda bir kez kontrol edilmesi önerilir (21).

SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 108 DS'li olgunun %54,6'sı kız, %45,4' erkek olup literatürde cinsiyet dağılımı değişken olmakla birlikte biz çalışmamızda kız cinsiyet oranını daha fazla saptadık.
2. Hastaların yaş ortalaması $11,0 \pm 0,48$, ortanca yaş 10,33 (2-23) saptandı.
3. Çalışmamızda ortalama anne yaşı $33,41 \pm 6,65$, %61,04'ü (n=47) 35 yaş ve altı, %38,96'sı (n=30) 35 yaş üstünü oluşturuyordu ve literatür ile uyumluydu.
4. Ortalama gestasyonel hafta 36,79, ortalama doğum ağırlığı 2830 gr saptanmıştır.
5. Olguların sitogenetik analizi %94 regüler tip, %2 mozaik tip, %4 translokasyon tip olup literatür ile uyumlu idi.
6. VKİ SDS değerine göre kızlarda %27,7 (n=16), erkeklerde %26,54 (n=13) oranında obezite saptandı. Yaşla birlikte VKİ SDS değerinde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,533$ $p<0,001$). Her iki cinsiyette de ortalama VKİ SDS değeri en yüksek 16 yaş ve üzerinde olduğu saptandı. Rölatif ağırlığa göre kızların %10,2'si, erkeklerin %8,9'u fazla kilolu, kızların %15,3'ü, erkeklerin %22,2'sinin obez ve morbid obez olduğu görüldü.
7. Olguların boy SDS median değeri -1,83, en düşük boy SDS -4,56 en yüksek 2,05 saptandı. Kızların %54,3'ü (n=32) erkeklerin %38,74'ü (n=19) kısa boylu (SDS <-2) idi. Biz de literatürdeki verilerle uyumlu olarak kızlarda ve erkeklerde en düşük boy ortalamasını 16 yaş ve üzerinde saptadık; kızlarda $-2,08 (\pm 1,47)$ SDS, erkeklerde $-2,28 (\pm 1,35)$ SDS. Yaşla birlikte büyüme geriliğinin belirginleştiği görüldü ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=-0,159$ $p>0,05$).
8. DS'li olgularda ergenlik başlangıç yaşı normal toplumdan farklı bulunmadı. Erkeklerde puberte başlangıç yaşı ortalaması $11,21 \pm 1,08$,

- kızlarda puberte başlangıç yaşı ortalaması $10,02 \pm 1,63$, menarş yaşı ortalaması $11,24 \pm 1,07$ saptanmış olup literatür ile uyumlu idi.
9. EKO yapılan 89 hastanın %84,3'ünde kardiyak anomali saptadık, en sık %54,6 oranında ASD, sırasıyla %42,6 VSD, %21,3 PS saptadık.
 10. HbA1c bakılan 23 hastanın HbA1c değerleri normal aralıkta (%4-6) saptandı ve ortalaması 5.17 ± 0.05 idi. APG bakılan 49 hastanın APG ortalaması $83.88 \pm 1,42$ olarak saptandı. 4 hastada (%8,2) bozulmuş açlık glukozu (100-126 mg/dL) saptadık. DM saptanmadı.
 11. 25(OH)D düzeyi bakılan olguların %27,5'inde ciddi eksiklik, %40.3'ünde hafif ve orta şiddette eksiklik, %29'unda yeterli düzeyde saptadık.
 12. Literatürden farklı olarak daha yüksek oranda olguların %64,8'inde(n=70) tiroid disfonksiyonu saptadık ve bunun sebebi olarak çalışmanın sadece çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalar ile yürütülmüş olması gösterilebilir.
 13. DS'li çocuklarda konjenital hipotiroidizm insidansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda konjenital hipotiroidi oranında farklılık görülmektedir ve biz konjenital hipotiroidi oranını %42,5 saptadık.
 14. Subklinik hipotiroidizm (SH), DS'li çocuklarda yaygındır, prevalansı %25,3 ile %60 arasında değişir. Yayınlarda subklinik hipotiroidi oranı değişken olmakla birlikte biz çalışmamızda subklinik hipotiroidi oranını %17,6 saptadık.
 15. Otoimmün tiroid hastalığı, DS'li popülasyonda yüksek bir prevalansa sahiptir ve anti-TPO'nun varlığı ile ilişkilidir. Biz çalışmamızda otoimmün tiroit oranını %7,4 saptadık. Olguların %15,2'sinde anti-TPO, %31,25'inde anti-TG pozitif, %12,5'inde her iki tiroid otoantikoru pozitif saptadık.

KAYNAKLAR

1. Amariti R, Clemente AM, Bassanese F, et al. Timing, prevalence, and dynamics of thyroid disorders in children and adolescents affected with Down syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020; 33 (7):885–91.
2. Lagan N, Huggard D, Mc Grane F, et al. Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (6): 1096-111.
3. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics.* 2022; 149(5): 2022057010.
4. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018; 25(1):61–6.
5. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998; 79:242.
6. Sare Z, Ruvalcaba RH, Kelley VC. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet.* 1978; 14 (3):154-8.
7. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, et al. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86(10):1065-67.
8. Metwalley K A, Farghaly H S. Endocrinal dysfunction in children with Down syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 27(1): 15-21.
9. Patiroglu T, Cansever M, Bektas F. Underlying factors of recurrent infections in patients with down syndrome. *North Clin Istanbul.* 2017; 5(2):163.
10. Aktaş D. Kromozom hastalıkları. In: Yurdakök M (Eds). *Yurdakök Pediatri.* 2th ed. Ankara Güneş Tıp Kitabevi. 2017; 1985-6.
11. Aktaş D, Urine G, Alanay Y, et al. Kromozom Hastalıkları. In Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K (Eds). *Temel Pediatri.* 2th ed. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri. 2020; 255-9.
12. Jones KL. Down syndrome. In *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia. 2006; 7-13.
13. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*, 2007 109(1), 217-227.

14. Nussbaum, Robert L, Roderick R. McInnes and Huntington F. Elsevier Health Sciences Willard. Thompson & Thompson Genetics In Medicine E-book. 8th ed, 2016.
15. Tunçbilek E. Genetik Danışma ve Doğum Öncesi Tanı. *Katkı Pediatrik Dergi*. 1991;18:651-8.
16. Sheets KB, Crissman BG, Feist CD, et al. Practice guidelines for communicating a prenatal or postnatal diagnosis of down syndrome Recommendations of the National Society of Genetic. 2011; 20(5): 432-41.
17. Tunçbilek E. Genetik Danışma ve Doğum Öncesi Tanı. *Katkı Pediatr Derg*. 1997;18(5): 651–58.
18. Apak MY. Genetik Bozukluklar. Neyzi O, Ertugrul T (eds), *Pediatric*. 3th edition. Nobel. 2003: 152-5.
19. Weijerman ME, Kış JP. Klinik uygulama. Down sendromlu çocukların bakımı. *Eur J Pediatr*. 2010; 169 (12):1445-52.
20. Epstein CJ. Down syndrome (Trisomy 21). In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds). McGraw-Hill, New York, 8th ed. 2001;1223.
21. Bull MJ, Saal HM, Braddock SR, et al. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2011; 128(2): 393–406.
22. Winders PC. Gross motor milestone statistics. In *Gross motor skills in children with Down syndrome A guide for parents and professionals*, Woodbine House, Baltimore. 1997: 228.
23. Malak R, Kostiukow A, Krawczyk- Wasielewska A, Mojs E, Samborski W. Delays in Motor Development in Children with Down Syndrome. *Med Sci Monit*, 2015; 21:1904-10.
24. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003; 361:1281.
25. Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41(3):153-8.
26. Rasmussen P, Börjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43(11):750-4.
27. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol*. 1989; 46(8):849–53.
28. Stafstrom CE, Konkol RJ. Infantile spasms in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(7): 576-85.

29. Beatty CW, Wrede JE, Blume HK. Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population. *Seizure*. 2017; 45:184-8.
30. See AP, Ropper AE, Underberg DL, et al. Down syndrome and moyamoya clinical presentation and surgical management. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(1): 58-63.
31. Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, et al. Down syndrome congenital heart disease a narrowed region and a candidate gene. *Gen Med*. 2001; 3(2): 91-101.
32. Benhaourech S, Drighil A, Hammiri AE. Congenital heart disease and Down syndrome various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr*. 2016; 27(5):287-90.
33. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome an insight of the disease. *J Biomed Sci*. 2015; 22(1):41.
34. Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VL, Fisher EM. Down syndrome-recent progress and future prospects. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(1):75-83.
35. Cua CL, Blankenship A, North AL, Hayes J, Nelin LD. Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates. *Pediatr Cardiol*. 2007; 28(4):250-4.
36. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. *The 5-Minute Pediatric Consult*, 8th Edition. 2022: 306–7.
37. Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic Disorders In Children With Down Syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994; 36(7):594–600.
38. Khalid-Raja M, Tzifa K. Current demand of paediatric otolaryngology input for children with Down's syndrome in a tertiary referral centre. *J Laryngol Otol*. 2016; 130(11): 995- 1000.
39. Sheehan PZ, Hans PS. UK and Ireland experience of bone anchored hearing aids (BAHA) in individuals with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70(6):981-6.
40. Shott SR. Down syndrome Common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006; 142C(3): 131- 40.
41. 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(4): 291-6.
42. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015; 58(12): 674-80.

43. Freeman SB, Torfs CP, Romitti PA, et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet.* 2009; 75(2): 180-4.
44. Catto-Smith AG, Trajanovska M, Taylor RG. Long-term continence in patients with Hirschsprung's disease and Down syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(4): 748-53.
45. Holmes G. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014; 7(1):6- 8.
46. Alsaffar M, Balfe J, McGrane F et al. Coeliac disease in children with Down syndrome in Ireland. *Arch Dis Child.* 2019;104(2):200-1.
47. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009; 113(12):2619-28.
48. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 2000; 110(3):512-24.
49. Huggard D, McGrane F, Lagan N et al. Altered endotoxin responsiveness in healthy children with Down syndrome. *BMC Immunol.* 2018; 19(1):31.
50. James R, Kinsey S. Haematological disorders in Down syndrome. *Paediatrics and Child Health.* 2009; 19(8): 377-80.
51. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, Vyas P, Roberts I. Transient abnormal myelopoiesis and AML in down syndrome an update. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016; 11(5):333-41.
52. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(6): 503- 7.
53. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood.* 2006;107(12):4606-13.
54. Bruwier A, Chantrain CF. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(9): 1301-7.
55. Johannisson R, Gropp A, Winking H, et al. Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies. *Hum Genet.* 1983; 63(2):132-8.
56. Pradhan M, Dalal A, Khan F, Agrawal S. Fertility in men with Down syndrome a case report. *Fertility and sterility.* 2006; 86(6): 1765.e 1-3.

57. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskrift for Den norske legeförening*. 2013;133(3):290-4.
58. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, et al. Urological manifestations of Down syndrome. *J Urol*. 2004; 171(3):1250-3.
59. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011; 164(1):9-16.
60. Bloemers BL, van Bleek GM, Kimpfen JL, Bont L. Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J Pediatr* 2010; 156(5):804-9.
61. Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome primary immune deficiency or early senescence of the immune system *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 78(3):209-14.
62. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R. Immunological features of Down's syndrome a review. *J Intellect Disabil Res*. 1993; 37(6): 543.
63. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome a review. *Am J Med Genet Suppl* 1990; (37)7:204-12.
64. Plebani A, Ugazio AG, Avanzini MA, et al. Serum IgG subclass concentrations in healthy subjects at different age age normal percentile charts. *Eur J Pediatr*. 1989;149(3):164–7.
65. Cohen WI. Atlantoaxial instability. What's next *Arch Pediatr Adolesc Med*.1998; 152(2): 119-22.
66. Pueschel SM, Scola FH. Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome epidemiologic, radiographic, and clinical studies. *Pediatrics* 1987; 80(4):555-60.
67. Pueschel SM, Scola FH, Pezzullo JC. A longitudinal study of atlanto-dens relationships in asymptomatic individuals with Down syndrome. *Pediatrics* 1992; 89:1194-8.
68. Cremers MJ, Bol E, de Roos F, van Gijn J. Risk of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability. *Lancet* 1993; 342(8870):511-4.
69. Juj H, Emery H. The arthropathy of Down syndrome an underdiagnosed and under-recognized condition. *J Pediatr* 2009; 154(2):234-8.
70. Mansour E, Yaacoub JJ, Bakouny Z, Assi A, Ghanem I. A podoscopic and descriptive study of foot deformities in patients with Down syndrome. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017; 103(1): 123-7.

71. Daneshpazhooh M, Nazemi TM, Bigdeloo L, Yoosefi M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007; 24(3):317-20.
72. Madan V, Williams J, Lear JT. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(5):623-9.
73. Barankin B, Guenther L. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *J Cutan Med Surg* 2001; 5(4):289-93.
74. Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet.* 1996; 50(5):317-20.
75. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet Suppl* 1990; (37)7:52-6.
76. Thomas K, Bourke J, Girdler S, et al. Variation over time in medical conditions and health service utilization of children with Down syndrome. *J Pediatr* 2011; 158(2):194-200.
77. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr.* 2011; 158(2):319-25.
78. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, et al. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1991; 88(1):132-9.
79. Shott SR, Amin R, Chini B, et al. Obstructive sleep apnea Should all children with Down syndrome be tested *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132(4):432-6.
80. Goffinski A, Stanley MA, Shepherd N, et al. Obstructive sleep apnea in young infants with Down syndrome evaluated in a Down syndrome specialty clinic. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(2):324-30.
81. Breslin J, Spanò G, Bootzin R, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56(7):657-64.
82. Pueschel SM, Rothman KJ, Ogilby JD. Birth weight of children with Down's syndrome. *Am J Ment Defic* 1976; 80(4):442-5.
83. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr.* 1972; 81(5):912-5.
84. Guyton A, Hall J. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology Twelfth Edition.* Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 2013; 451–61.

85. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, et al. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86(5):670-4.
86. Özan A. Hipotiroidizm. In Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A & Boduroğlu K (Eds). *Temel Pediatri*. 2th ed. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri. 2020; 2039-42.
87. Worth C, Hird B, Tetlow L, et al. Thyroid scintigraphy differentiates subtypes of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2021; 106(1):77-9.
88. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):2959-67.
89. Tüysüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr.*2001; 90(12):1389-93.
90. Unal E, Akın A, Yıldırım R, et al. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9(2):144-9.
91. Purdy IB, Singh N, Brown WL, et al. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. *J Perinatol*. 2014; 34(12): 936-40.
92. Ruwaard D, Hirasing RA, Reeser HM, et al. Increasing incidence of type I diabetes in The Netherlands. The second nationwide study among children under 20 years of age. *Diabetes Care* 1994; 17(6):599-601.
93. Aitken RJ, Mehers KL, Williams AJ, et al. Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. *Diabetes Care* 2013;36(5): 1181–5.
94. Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJ, et al. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes* 2006; 55(11):3185–8.
95. Van Goor JC, Massa GG, Hirasing R. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1997; 77(2):186.
96. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid gland: Anatomy and physiology. 2nd ed. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier Inc. 2018 ;382–90.
97. Moreau M, Benhaddou S, Dard R, et al. Metabolic Diseases and Down Syndrome: How Are They Linked Together? *Biomedicines* 2021;9(2):221.

98. Magge SN, Zemel BS, Pipan ME, Gidding SS, Kelly A. Cardiometabolic Risk and Body Composition in Youth With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2019; 144(2):20190137.
99. Cronk CE. Growth of children with Down's syndrome birth to age 3 years. *Pediatrics* 1978; 61(4):564-8.
100. Styles ME, Cole TJ, Dennis J, Preece MA. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 87(2):104-8.
101. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics* 2015; 136 (5):1204-11.
102. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, et al. Growth charts for children with Down syndrome 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* 1988; 81:102.
103. Gönç NE, Özön ZA, Alikasıfoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2015; 58 (2):80-5.
104. Bereket A, editor Definition and clinical approach to growth retardation in children, 29. In: *UMEMPS Congress*. 2005:93-9.
105. Darendeliler F. Boy Kısalıkları. In Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A & Boduroğlu K (Eds). *Temel Pediatri*. 2th ed. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri. 2020; 21:41-5.
106. Sara VR, Gustavson KH, Annerén G, et al. Somatomedins in Down's syndrome. *Biol. Psychiatry* 1983; 18 (7):803–11.
107. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, et al. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard*. 1998; 36 (3):175-81.
108. Torrado C, Bastian W, Wisniewski KE, Castells S. Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. *J Pediatr*. 1991; 119(3):478.
109. Annerén G, Gustavson KH, Sara VR, Tuvemo T. Growth retardation in Down syndrome in relation to insulin-like growth factors and growth hormone. *Am J Med Genet Suppl*. 1990; 7(7):59.
110. Castells S, Beaulieu I, Torrado C, et al. Hypothalamic versus pituitary dysfunction in Down's syndrome as cause of growth retardation. *J Intellect Disabil Res*. 1996; 40 (6):509.
111. Annerén G, Sara VR, Hall K, Tuvemo T. Growth and somatomedin responses to growth hormone in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61 (1):48-52.

112. Luke A, Roizen NJ, Sutton M, Schoeller DA. Energy expenditure in children with Down syndrome correcting metabolic rate for movement. *J Pediatr*. 1994; 125(5):829-38.
113. WHO, 'What is overweight and obesity', WHO, 2014. Erişim Tarihi:05/05/2023.
https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_whaten.
114. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in Obesity Prevalence by Race and Hispanic Origin-1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* 2020; 324(12), 1208-1210.
115. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377(1):13-27.
116. Döğer E, Cinaz P. Çocukluk Çağında Obezite. In Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K (Eds). *Temel Pediatri*. 2th ed. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri. 2020; 65-73.
117. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, et al. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics* 2018; 141(3).
118. Mendes E, Mendes B, Karacabey K. Obesity and exercise in adolescent period. *STED* 2011; 22:32-5.
119. Allison DB, Gomez JE, Heshka S, et al. Decreased resting metabolic rate among persons with Down Syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19(12):858-61.
120. Pierce M, Ramsey K, Pinter J. Trends in Obesity and Overweight in Oregon Children with Down Syndrome. *Glob. Pediatr. Health*. 2019; 6:2333794X19835640.
121. Mircher C, Briceño LG, Toulas J, et al. Growth curves for French people with Down syndrome from birth to 20 years of age. *Am. J. Med Genet. Part A*. 2018; 176(12):2685-94.
122. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasitis S, et al. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions A literature review. *Research in developmental. Disabilities*. 2016; 57:181–92.
123. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*. 2007; 41(4): 486-95.
124. Hasanoğlu A, Okur İ. Vitaminler. In Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A & Boduroğlu K (Eds). *Temel Pediatri*. 2th ed. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri. 2020;30-46.

125. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122(2):398-417.
126. Stagi S, Lapi E, Romano S, et al. Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome. *International journal of endocrinology*. 2015;2015.
127. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006.
128. Darandeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, et al. Çocuk endokrinolojisi ve diyabet. İkinci baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021.
129. Weijerman ME, van Furth AM, Noordegraaf AV, et al. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome a national study. *The Journal of pediatrics* 2008;152 (1):15-9.
130. Acar M, Zorlu P, Tos T, Koca SB, Şenel S. Down Sendromlu Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2014; 8(2):71-74.
131. Pepe G, Corica D, De Sanctis L, et al, Prospective evaluation of autoimmune and non-autoimmune subclinical hypothyroidism in Down syndrome children. *Thyroid Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED)*. 2020; 182(4):385-92.
132. Sánchez-Pavón E, Mendoza H, García-Ferreyra J. Trisomy 21 and Assisted Reproductive Technologies: A review. *JBRA Assist Reprod*. 2022; 26(1):129-41.
133. Agostini CO, Poloni S, Barbiero SM, Vian I. Prevalence of breastfeeding in children with congenital heart diseases and down syndrome. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021; 44:458-62.
134. Azman BZ1, Ankathil R, Mariam IS, Suhaida MA at all. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia. *Singapore Med J* .2007;48(6):550-4.
135. Devlin L, Morrison PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. *Ulster Med J*. 2004; 73(1) 4–12.
136. Jaouad IC, Deqaqi SC, Sbiti A, et al. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population a report of 852 cases. *Singapore Med J*. 2010;51(2):133-6.
137. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome--genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66(3):189-94.

138. Helma BM, Oosterom VG, Dommelen PV, et al. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. *Pediatrics* 2012;130(6):1520-6.
139. Bertapelli F, Agiovlasitis S, Machado MR et al. Growth charts for Brazilian children with Down syndrome: Birth to 20 years of age. *J Epidemiol.* 2017; 27(6): 265–73.
140. Tüysüz B, Gökner NT, Öztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Am J Med Genet A* .2012;158A(11):2656-64.
141. Bertapelli F, Martin JE, Goncalves E, de Oliveira Barbeta VJ, Guerra-Junior G. Growth curves in Down syndrome implications for clinical practice. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164A:844–7.
142. Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Anneren G. Growth and pubertal development in down syndrome. *Acta Paediatr.* 1996; 85(9):1102–6.
143. Hestnes A, Stovner LJ, Husøy O, et al. Hormonal and biochemical disturbances in down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1991;35(3):179–93.
144. Erdoğan F, Güven A. Is there a secular trend regarding puberty in children with down syndrome *Front Endocrinol (Lausanne)* .2022;131001985.
145. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zenci M, Sevinç O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008: 21(10):951–61.
146. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child* 2012; 97(4):326-30.
147. Duru CO, Ige OO, Okpokowuruk FS, et al. Congenital heart disease and associated comorbidities among children with Down syndrome in the Niger Delta region of Nigeria. *Journal of Medicine in the Tropics.* 2020;22(1):46-50.
148. Kuzucu A, Vidinlisan S, Kibar AE, et al. Down sendromunda konjenital kalp hastalığı sıklığının ve ekokardiyografik bulguların değerlendirilmesi. *Genel Tip Dergisi* 2008;18(3):105-10.
149. Rohrer T R, Hennes P, Thon A, et al. Down's syndrome in diabetic patients aged 20 years an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia* .2010; 53(6):1070-5.

150. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark A nationwide population-based study. *Diabetologia* 2006; 49(6):1179-82.
151. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome a literature review. *Ir J Med Sci.* 2014; 183(1):1-6.
152. Pierce M, LaFranchi S, Pinter J. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87(3):170–8.
153. Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(1):56-61.
154. Mulu B, Fantahun B. Thyroid abnormalities in children with Down syndrome at St. Paul's hospital millennium medical college, Ethiopia. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 5(3):00337.
155. Calcaterra V, Crivicich E, Silvestri DA, Amariti R et al. Timing, prevalence, and dynamics of thyroid disorders in children and adolescents affected with Down syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33(7):885-91.
156. Amr N H. Thyroid disorders in subjects with Down syndrome an update. *Acta Biomed* 2018 ;89(1):132-9.
157. Szeliga K, Antosz A, Skrzynska K, et al. Subclinical Hypothyroidism as the Most Common Thyroid Dysfunction Status in Children With Down's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 12:782865.

EKLER

Ek 1-Kısaltmalar:

DS: Down sendromu

EEG: Elektroensefalografi

KKH: Konjenital kalp hastalığı

ASVD: Atriyoventriküler septal defekt

ASD: Atrial septal defekt

PDA: Patent duktus arteriosus

IgA: İmmüoglobulin A

tTG: Doku transglutaminaz

TAM: Geçici anormal miyelopoez

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AML: Akut miyeloid lösemisi

AAI: Atlantoaksiyel instabilite

OSA: Obstrüktif uyku apnesi

BH: Büyüme hormonu

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

VKİ: Vücut kitle indeksi

T4: Tiroksin

TSH: Tiroid stimülan hormon

MIT: Monoiyodotirozin

DİT: Diyodotirozin

IQ: Zeka katsayısı

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

SDS: Standart deviyasyon skoru

TFT: Tiroid fonksiyon testleri

TG: Tiroglobulin

TPO: Tiroid peroksidaz

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

APG: Açlık plazma glukozu

DM: Diyabetes mellitus

TÖF: Transözefageal fistül

Ek 2-Şekiller

Şekil-1: Regüler Tip DS (11) -----	4
Şekil-2: Translokasyon tip DS.-----	5

Ek 3-Tablolar

Tablo-1: DS'li olguların cinsiyet ve güncel yaş aralığına göre dağılımı. -----	30
Tablo-2: DS'li olguların anne yaşı dağılımı. -----	31
Tablo-3: DS'li olguların gestasyonel haftası ve doğum ağırlığı.-----	31
Tablo-4: DS'li olguların sitogenetik analizi. -----	32
Tablo-5: İlk ve son başvurudaki boy, kilo ve VKİ SDS dağılımı. -----	32
Tablo-6: Kız olguların yaş gruplarına göre ilk ve son başvurudaki boy SDS ve VKİ SDS değerine göre boy kısalığı ve obezite dağılımı. -----	33
Tablo-7: Erkek olguların yaş gruplarına göre ilk ve son başvurudaki boy SDS ve VKİ SDS değerine göre boy kısalığı ve obezite dağılımı. -----	34
Tablo-8: Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre son VKİ SDS ortalaması.-----	34
Tablo-9: Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre son Boy SDS ortalaması.-----	35
Tablo 10: Kız ve erkek cinsiyette rölatif ağırlığa göre obezite ve malnütrisyon sıklığı. -----	37
Tablo-11: Puberte evresine göre hasta dağılımı. -----	37
Tablo-12: Kızlarda yaş gruplarına göre puberte evreleri.-----	38
Tablo 13: Erkeklerde yaş gruplarına göre puberte evreleri.-----	39
Tablo-14: DS'li olguların EKO sonuçları.-----	40
Tablo-15: Patolojik EKO bulguları.-----	40
Tablo-16: KKH olan ve olmayan DS'li olgularda endokrin hastalık dağılımı. 41	
Tablo-17: DS'li olguların endokrin sistem dışı patolojileri.-----	42
Tablo-18: Hastaların APG değerlerine göre glisemi sınıflandırması ve görülme sıklığı -----	43
Tablo 19: 25-OH vitamin D düzeyinin sınıflandırması ve görülme sıklığı.---	44
Tablo-20: DS'li hastaların hastane takiplerindeki endokrin problemleri. -----	44
Tablo-21: Tiroid otoantikörlerinin görülme sıklığı. -----	45
Tablo-22: DS'li olguların tiroid USG sonuçları. -----	46

Ek 4-Resimler

- Resim-1:** Term(A) ve preterm (B) DS'li bebeklerde karakteristik yüz özellikleri: epikantal kıvrımların yukarı ve dışa doğru olması, basık burun kökü, dışarıda dil. ----- 9
- Resim-2:** Transvers palmar çizgi (simian çizgisi). ----- 10
- Resim-3:** Boy kısalığı nedenleri (105).----- 21

Ek 5-Grafikler

Grafik-1: Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre ortalama VKİ SDS değerleri. -----	35
Grafik-2: Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre ortalama boy SDS değerleri. -----	36

TEŞEKKÜR

Tez süreci boyunca planlama, yürütme ve değerlendirmesine kadar bana rehberlik eden, değerli katkı ve önerilerini aldığım, bu süreçte bana karşı büyük bir sabır gösteren saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr.Ömer Faruk Tarım'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimi sürecinde daima yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile bize yol gösteren ve üzerimizde çok büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, bizlerin eğitimi için büyük çaba gösteren, hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen, değerli bilgi ve deneyimlerini paylaştıran, iyi bir uzman olarak yetişmemiz için çabalayan, kendisini her zaman örnek aldığım başta değerli hocam Prof.Dr. Hilal Özkan ve Doç. Dr. Fahrettin Uysal olmak üzere eğitimimize katkısı olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Berber çalışma imkânı bulduğum eğitimime katkı sağlayan yandal uzmanlarıma, asistanlık sürecimde bana destek olan, birlikte acı ve tatlı anıları paylaştığım tüm asistan, intern, hemşire ve personel arkadaşlarıma, tezimin ilk yazım aşamasında beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen canım arkadaşım Şükran Çetiner'e ve tezimin bulgular kısmında yardımlarından faydalandığım değerli dostum Kübra Arslan'a çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime, hayatıma girdiği günden itibaren en büyük destekçim olan, bu zorlu asistanlık sürecini en kolay şekilde atlatmam için elinden geleni yapan, her daim yanımda olan, hoşgörsünü esirgemeyen yol arkadaşım sevgili eşim Serhat Tosun'a ve varlığıyla kalbimde kelebekler uçuşmasına neden olan, yaşama sebebim , minicik kalbiyle fedakarlıkların en büyüğünü sergileyen ve belki de teşekkürlerin en büyüğünü hakeden biricik kızım Deniz Tosun'a sonsuz teşekkürlerimle.

ÖZGEÇMİŞ

20.10.1989 tarihinde Ankara'da doğdum.1996 yılında ilköğretime Çubuk Aksoy Koleji'nde başladım ve 2000 yılında tamamladım. Ortaöğretimimi Çubuk Barbaros İlköğretim Okulu'nda 2003 yılında tamamladım. Ardından öğrenim görmeye başladığım Çubuk Anadolu Lisesi'nden 2007 yılında mezun oldum ve 2008 yılında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım. 2014 yılında mezun oldum ve 58.DHY ile Kastamonu Araç İlçe Devlet Hastanesi'ne atandım. Acil Serviste pratisyen hekim olarak 3 yıl çalıştıktan sonra 2017 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.