

# Orta Anadolu Bölgesi'ndeki Down Sendromlu Çocuklarda Doğumsal Kalp Hastalığı Sıklığının ve Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Incidence and Echocardiographic Findings of Congenital Heart Diseases in Children with Down Syndrome in the Middle Anatolia of Turkey

Uz.Dr. Hakan ALTIN,<sup>a</sup>  
Uz.Dr. Zehra KARATAŞ,<sup>a</sup>  
Uz.Dr. Hayrullah ALP,<sup>a</sup>  
Uz.Dr. Fatih ŞAP,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Tamer BAYSAL,<sup>a</sup>  
Prof.Dr. Sevim KARAASLAN,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Mahmut Selman YILDIRIM<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Kardiyoloji BD,

<sup>b</sup>Tıbbi Genetik AD,

Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
Konya

Geliş Tarihi/Received: 16.11.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 24.01.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:

Uz.Dr. Hakan ALTIN

Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,

Çocuk Kardiyoloji BD, Konya,

TÜRKİYE/TURKEY

dr.hakanaltin@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Down sendromu tüm ülkelerde görülen en sık kromozomal bozukluktur ve bu hastalardaki mortalite ve morbiditenin en sık nedeni eşlik eden doğumsal kalp hastalıklarıdır. Bu çalışmada Orta Anadolu Bölgesi'ndeki Down sendromlu çocuklarda doğumsal kalp hastalığı sıklığı ve tipleri değerlendirilmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Mart 2007 ile Nisan 2011 tarihleri arasında Down sendromu tanısı olarak çocuk kardiyoloji kliniğimizden konsültasyon istenen 239 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların anamnez ve fizik muayene bulguları, ekokardiyografik inceleme sonuçları ve kateterizasyon bilgileri kaydedildi. Kromozom analizleri hastanemiz genetik laboratuvarında yapıldı.

**Bulgular:** Down sendromlu 239 olgunun 86 (%36)'sında doğumsal kalp hastalığı saptandı. Yenidoğan döneminde başvuran 142 olgunun 48 (%33,8)'inde doğumsal kalp hastalığı bulunurken, yenidoğan döneminden sonra başvuran hastalarda ise bu oran %39,2 (38/97) idi (p=0,041). İzole veya birden fazla kardiyak anomaliler birlikte değerlendirildiğinde en sık görülen doğumsal kalp hastalığı olarak endokardiyal yastık defekti tespit edildi (%37,2). Çalışmanın yapıldığı dönemde sadece iki olgu, kardiyak düzeltme operasyonu nedeniyle kaybedildi. Bu hastalar ileri yaşta komplet endokardiyal yastık defekti tanısı alan ve yüksek riskli olarak opere edilen olgulardı. **Sonuç:** Çalışmamızda Down sendromlu yenidoğanlarda doğumsal kalp hastalığı prevalansını literatüre göre daha düşük bulduk. Bu nedenle ülkemizdeki Down sendromlu yenidoğanlarda doğumsal kalp hastalığı gerçek oranının belirlenebilmesi amacı ile prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Geniş ventriküler septal defekt veya endokardiyal yastık defekti bulunan Down sendromlu çocukların, uygun zamanda kardiyak operasyonlarının planlanmasıyla mortalite ve morbidite azalabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Down sendromu; bebek, yenidoğan; kalp kusurları, doğumsal

**ABSTRACT Objective:** Down syndrome is the most common chromosomal disorder in all countries and congenital cardiac disease is the greatest cause of mortality and morbidity in these patients. In the recent study, incidence and types of congenital heart diseases of children with Down syndrome were evaluated in the Middle Anatolia of Turkey. **Material and Methods:** Data of 239 patients diagnosed as Down syndrome who were consulted to our pediatric cardiology department between March 2007 and April 2011 were retrospectively reviewed. History, physical examination, echocardiographic and cardiac catheterization findings of all patients were listed. Chromosome analysis were performed in our genetic laboratory. **Results:** Congenital heart diseases were detected in 86 (36%) of 239 patients with Down syndrome. Congenital heart diseases were detected in 48 (33.8%) of 142 patients who were admitted during neonatal period while this ratio was 39.2% (38/97) after neonatal period (p=0.041). Evaluation of all single or multiple cardiac defects revealed that endocardial cushion defect (37.2%) was the most common congenital heart diseases. During the study period only two patients died due to the cardiac operation. These patients were diagnosed as complete endocardial cushion defect in older ages and cardiac operation was performed with high risk. **Conclusion:** In our study the prevalence of congenital heart diseases in neonates with Down syndrome was lower than the current literature. To determine the real prevalence of congenital heart diseases in neonates with Down syndrome, prospective and multicenter studies were needed in our country. Appropriate-time-planned cardiac operations will decrease the high incidence of mortality and morbidity in Down syndrome with large ventricular septal defect or endocardial cushion defect.

**Key Words:** Down syndrome; infant, newborn; heart defects, congenital

Down sendromu (DS) ya da trizomi 21 en sık görülen hayatla bağdaşan kromozom bozukluğudur ve annenin yaşına bağlı olarak değişmekle beraber insidansı 700-800 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir.<sup>1,2</sup> Olgulardaki genetik bozuklukların büyük çoğunluğunu 21. kromozomun tamamen kopyalandığı regüler (47, XX,+21) tiptekiler oluşturur. Mozaik tip (46,XX/47,XX,+21), Robertsonian translokasyon tipi 45 XX,t(14;21) – 45 XX,t(21q;21q) ve oldukça nadir olarak da 21. kromozomun duplikasyonu (46 XX, dup (21q)) ile de DS görülebilir.<sup>3-5</sup>

Down sendromlu hastalarda anormal fiziksel ve nörolojik bulgulara ek olarak zekâ geriliği, kısa boy, sindirim ve otoimmün bozukluklar, lösemiler, hipotroidi gibi endokrin hastalıklar ve ortopedik problemler normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda bulunabilmektedir.<sup>6-9</sup> Normal popülasyonda 1000 canlı doğumda 8-9 olan doğumsal kalp hastalığı (DKH) oranı DS'lilerde %20-70 gibi yüksek oranlarda görülmekte ve bu hastalardaki artmış mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olarak bildirilmektedir.<sup>2,10-12</sup> DKH bulunan olgularda kromozom anomalisi görülme sıklığı normalden 100 kat daha fazla olarak görülmekte ve DKH olan çocukların da %4-10'unu DS'li çocukların oluşturduğu bilinmektedir.<sup>11,13-15</sup> Bu çalışmada Orta Anadolu Bölgesi'ndeki DS'li çocuklarda DKH sıklığı, tipi, klinik değerlendirilmesi ve sonuçların literatür bulguları eşliğinde karşılaştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mart 2007 ile Nisan 2011 tarihleri arasında DS tanısı olarak Çocuk Kardiyoloji Kliniğimizden konsültasyon istenen 239 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların başvuru anındaki anamnez ve fizik muayene bulguları, yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, doğum esnasındaki anne yaşı, ekokardiyografi inceleme sonuçları ve kalp kateterizasyon bilgileri kaydedildi. Hastaların genetik çalışmaları hastanemiz genetik laboratuvarında yapıldı.

Bütün hastalara Hawlett-Packard Sonos 5000 ekokardiyografi cihazı ile iki boyutlu, PW-CW Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografik ince-

lemeleri uygulandı. İki boyutlu ekokardiyografik incelemeler standart parasternal uzun aks, kısa aks, apikal 4 boşluk, subkostal ve suprasternal pozisyonlarından elde edildi. Kardiyak malformasyonların tanımı ve şiddeti "Amerikan Society of Echocardiography"nin önerilerine göre yapıldı.<sup>16</sup> Persistan foramen ovale belirlenen olguların kardiyak bulguları normal olarak değerlendirildi. İlk 3-4. günlerde duktus arteriyozusu açık olan bebeklere 3 ay içerisinde tekrar ekokardiyografik inceleme uygulandı ve 3. aydan sonra duktusu görülmeyen olgular normal olarak değerlendirildi. Bütün hastalar çalışmanın yapıldığı dört yıllık periyotta ilk defa incelenen olgulardı. Mart 2007 tarihinden önce ekokardiyografisi çekilmiş ve çalışmanın yapıldığı tarihlerde kontrole gelmiş olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS 16 paket program kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde p<0,05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

DS'li 239 olgunun 115 (%48,1)'i kız, 124 (%51,9)'ü erkek çocuklardan oluşmaktaydı ve yaşları ortalama 5,09 ± 1,28 ay (3 gün-8 yıl) idi. Down sendromlu hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunuldu. DS'li 239 olgunun 86 (%36)'sında DKH saptandı. DKH saptanılan DS'li olguların 39'u kız, 47'si erkek idi (K/E oranı:0,83). Hastaların 142 (%59,4)'si yenidoğan döneminde başvurmuştu ve bunların 48 (%33,8)'inde DKH tespit edildi. Yenidoğan döneminden sonra başvuran hastalarda ise bu oran %39,2 (38/97) idi (p=0,041).

Hastalarımızın 72'sinde fizik muayene de patolojik düzeyde üfürüm bulunmaktaydı ve bunların hepsinde ekokardiyografik inceleme sonucunda

**TABLO 1:** Hastaların demografik özellikleri.

Cinsiyet (kız/erkek)	115/124
Yaş (ay)	5,09 ± 1,28 (3 gün-8 yıl)
Vücut ağırlığı (kg)	4,53 ± 3,13 (2-20)
Annenin yaşı (yıl)	28,82 ± 5,34 (17-44)

**TABLO 2:** Kromozom analizi tipine göre doğumsal kalp hastalığı dağılımı.

		DKH		
		Var (n=86)	Yok (n=153)	p
Kromozom analizleri	Regüler (n=230)	84	146	>0,05
	Translokasyon (n=5)	1	4	
	Mozaik (n=4)	1	3	

DKH: Doğumsal kalp hastalığı.

DKH tespit edildi; diğer DKH saptanan 14 DS'li çocukta ise patolojik düzeyde üfürüm duyulmamaktaydı.

Down sendromlu hastalarımızın doğum esnasındaki anne yaşları ortalama 28,82±5,34 (17-44 yıl) idi. Annelerin %82,5'i 35 yaş altındaydı; bu annelerin çocuklarında %35,5 oranında DKH saptanırken 35 yaş üzerinde olan annelerde ise DKH oranı %36,9 olarak tespit edildi (p>0,05).

Hastalarımızın kromozom analizleri sonucunda; 230 (%96,3)'unda regüler trizomi, 5 (%2)'inde translokasyon tipi ve 4 (%1,7) hastada da mozaik tip trizomi 21 bulundu (Tablo 2). Regüler tip olan 230 hastanın 84 (%38,2)'ünde DKH varken translokasyon tipi genetik bozukluğu olan 5 hastanın 1 (%20)'inde ve mozaik tipteki 4 hastanın da 1 (%25)'inde DKH tespit edildi (Tablo 2). Kromozom analizleri ile anne yaşı ve DKH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Doğumsal kalp hastalığı olan 86 hastanın 54 (%62,8)'ünde izole kardiyak defekt varken 32 (%37,2)'sinde birden fazla defekt bulunmaktaydı. İzole kardiyak defektler sırası ile; 19 (%22)'ünde endokardiyal yastık defekti (EYD) (komplet 15, parsiyel 4), 14 (%16,2)'ünde ventriküler septal defekt (VSD), 12 (%13,9)'sinde atriyal septal defekt (ASD), 6 (%6,9)'sında patent duktus arteriyozus (PDA), 4 (%4,6)'ünde Fallot tetralojisi ve birinde (%1,1) çift çıkışlı sağ ventrikül olarak tespit edildi (Tablo 3). İzole ve birden fazla kardiyak anomaliler birlikte değerlendirildiğinde en sık görülen DKH yine EYD olarak tespit edildi (32 hasta %37,2). Birden fazla kardiyak defekti olan hastaların dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur.

Kalp kateterizasyonu uygulanan 54 olgunun 25'i komplet EYD bulunan hastalardı. Komplet EYD'li hastaların hepsinde pulmoner arteriyel hi-

**TABLO 3:** Down sendromlu ve izole doğumsal kalp hastalığı olan olguların dağılımı.

EYD (n=19)	Tam	15
	Kısmi	4
VSD		14
ASD		12
PDA		6
Fallot tetralojisi		4
Çift çıkışlı sağ ventrikül		1
Toplam		54

ASD: Atriyal septal defekt. EYD: Endokardiyal yastık defekti, PDA: Patent duktus arteriyozus, VSD: Ventriküler septal defekt.

**TABLO 4:** Down sendromlu ve birden fazla doğumsal kalp hastalığı olan olguların dağılımı.

	PDA	5
	ASD	1
	PDA+ASD	3
Tam EYD (n=10)	PS	1
Kısmi EYD + PDA		3
VSD + ASD		10
VSD + PDA		3
ASD + PDA		4
Situs İnversus Totalis + ASD		1
Toplam		32

ASD: Atriyal septal defekt. EYD: Endokardiyal yastık defekti, PDA: Patent duktus arteriyozus, VSD: Ventriküler septal defekt. PS: Pulmoner stenoz.

pertansiyon bulunmaktaydı ve bu hastaların 15'ine hastanemizde tam düzeltme operasyonu uygulandı; 15 hastanın 11 (%73,3)'inde tam düzeltme operasyonu başarılı bir şekilde sonuçlandı; opere olan diğer iki hastaya pulmoner hipertansiyonun devam etmesi nedeniyle spesifik antihipertansif (Bosentan) tedavi başlandı. Operasyon esnasında kay-

**TABLO 5:** Çeşitli çalışmalara göre Down sendromlu çocuklarda doğumsal kalp hastalığı yüzdeleri.

Yer	Yazar	Zaman (yıl)	DS'li hasta sayısı	DKH yüzdesi (%)	En yaygın DKH tipi
Kaliforniya	Torfs	1983-1993	2894	56	ECD
Guatemala	Vida	1997-2003	349	54	PDA
Amsterdam	Weijerman	2003-2006	482	43	ECD
Meksika	Figuroe	1994-1998	275	58	PDA
Türkiye	Mıhçı	1993-2005	187	72	ASD
Türkiye	Nişli	1994-2007	1042	49	ECD
Türkiye	Atalay	1988-1989	100	36	ECD
Türkiye	Kuzucu	2004-2005	170	53	VSD

ASD: Atriyal septal defekt, DKH: Doğumsal kalp hastalığı, DS: Down sendromu,

EYD: Endokardiyal yastık defekti, PDA: Patent duktus arteriyozus, VSD: Ventriküler septal defekt.

bettiğimiz iki olgunun yaşı 14 ve 16 ay idi. Bu iki hastada ortalama pulmoner arter basıncı sırasıyla 47-52 mmHg idi. Vazoreaktivite testi (%100 oksijen ile) sonucunda tam düzeltme operasyonu açısından yüksek riskli (sırasıyla pulmoner vasküler direnç (Rp/m<sup>2</sup>): 7,2, 8,1; pulmoner vasküler direnç/sistemik vasküler direnç: 0,58, 0,60 ) olarak değerlendirilmişlerdi.

## TARTIŞMA

DS bütün toplumlarda en sık görülen kromozomal hastalıktır ve bu hastalardaki DKH varlığı mortalite ve morbiditeyi primer olarak etkilemektedir.<sup>17</sup> Kalp malformasyonları ile DS arasındaki ilişkinin patogenezi henüz net olarak açıklanamamakla birlikte Barlow ve ark. "DS hücre adhezyon molekülü" olarak adlandırdıkları bir gende bozukluk olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>18</sup> Bazı araştırmacılar da tip XVIII kollajen ve endostatin kodlayıcı genlerde bozukluk olabileceğini iddia etmişlerdir.<sup>19</sup>

Bilindiği üzere anne yaşı ilerledikçe DS'li çocuk doğurma ihtimali artmaktadır.<sup>20</sup> Çalışmamızda ise annelerin %82,5'i 35 yaşından küçüktü. Bu durumu toplumumuzdaki doğumların büyük çoğunluğunun 35 yaşından küçük yaştaki annelerden oluşması ile açıklayabiliriz. Ayrıca anne yaşı ile DKH görülme oranı arasında fark bulunmamaktaydı.

Literatür bulguları regüler tip trizomide DKH sıklığının diğer tiplere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.<sup>21</sup> Bizim çalışmamızda da regüler DS'lilerde %38,2 oranında DKH bulunurken, translokasyon tipi genetik bozukluğu olan 5 hasta-

nın 1 (%20)'inde ve mozaik tiptekilerin de 1 (%25)'inde DKH tespit edildi.

DS'lilerde DKH tipi ve görülme oranı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Literatürde Amerika ve Avrupa'da en sık görülen kalp defekti EYD olarak bildirilirken Asya'da izole VSD ve Latin Amerika'da ise PDA en sık defekt olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>2,11,22-26</sup> Ülkemizde DS'li çocuklar ile ilgili yapılan çalışmalarda %36'lardan %72,7'lere kadar değişen oranlarda DKH bildirilmektedir. Ülkemizde ve diğer bazı ülkelerde DS'li çocuklarda DKH ile ilgili yapılmış bazı çalışmaların sonuçları Tablo 5'te özetlendi. Nişli ve ark. 1042 DS çocuğu içeren geniş popülasyonlu çalışmalarında %49,2 oranında DKH ve en sık defekt olarak da %34,2 oranında EYD olduğunu bildirmişlerdir.<sup>21</sup> Yine ülkemizden Atalay ve ark. yaptıkları bir çalışmada, %36 oranında DKH ve en sık defekt olarak EYD; Kuzucu ve ark. çalışmalarında ise %52,9 oranında DKH ve en sık bulunan defekt olarak da izole VSD görüldüğü bildirilmiştir.<sup>27,28</sup> Ülkemizde yapılan çalışmaların içinde Mıhçı ve ark.nın 1993 ve 2005 yılları arasında yaptıkları 187 DS'li çocuktan oluşan çalışmalarında, %72,7 gibi yüksek bir oranda DKH bildirmişler bunun nedeninin genetik ve pediatrik kardiyoloji açısından referans merkezi olmaları ve hastaların kendilerine seçilerek gönderilmesi olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>29</sup> Çalışmamızdaki DS'li çocukların %36'sında DKH bulunmaktaydı ve en sık defekt olarak EYD (%37,2) tespit edildi. İlginç olarak yenidoğan dönemi sonrasında başvuran DS'li çocuklarda %39,2 oranında

DKH görülürken yenidoğan döneminde gelen DS'li bebeklerde ise sadece %33,2 oranında DKH bulunmaktaydı ( $p=0,041$ ). Bu oranlar bize ülkemizdeki DS'li çocuklardaki gerçek DKH oranının önceki çalışmalarda bildirilenlerden daha düşük olabileceğini; bu konuda fenotip olarak şüphelenilen tüm yenidoğanların incelendiği, genetik ve kardiyolojik tetkikleri içeren çok merkezli geniş popülasyonlu prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Doğumdan sonraki ilk birkaç ayda konjestif kalp yetmezliği, sık solunum yolları enfeksiyonu ve erken pulmoner hipertansiyon gelişebilmesi nedeniyle komplet EYD veya geniş VSD bulunan DS'li çocuklar yakın takip edilmeli ve geç kalınmadan tam düzeltme operasyonu uygulanmalıdır. Komplet EYD'nin tedavisinde son birkaç dekatta büyük değişiklikler yaşanmıştır. Birçok merkezde geçici operasyondan (pulmoner banding) vazgeçilerek erken yaşta (3-6 ay) tam düzeltme operasyonu uygulanmaya başlanılmıştır.<sup>21,30-33</sup> Operasyon

sırasında kaybettiğimiz olgular geç yaşta (14 ve 16 ay) komplet EYD tanısı alan, pulmoner hipertansiyonları olan ve kateterizasyon sırasında uygulanan vazoreaktivite testi sonucunda yüksek riskli olarak değerlendirilerek operasyona alınan hastalardı.

Sonuç olarak, ülkemizdeki DS'li çocuklarda DKH oranının daha gerçekçi olarak belirlenmesi amacı ile bütün yenidoğan DS'lileri kapsayacak prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır ve geniş VSD veya EYD bulunan DS'li çocukların uygun zamanda operasyonlarının planlanmasıyla bu hastalardaki artmış mortalite ve morbidite önlenmektedir.

### ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIĞI

Çalışmamızın başlıca eksikliği polikliniğimize sevk edilen hastalardan retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Bu tip eksiklikler planlı, geniş serili, çok merkezli ve ileriye dönük çalışmalar ile önlenbilir.

## KAYNAKLAR

- Siffel C, Czeizel AE. Using the Hungarian Birth Defects Registry for surveillance, research and intervention. *Cent Eur J Public Health* 1997;5(2):79-81.
- Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet* 1998;77(5):431-8.
- Descartes M, Carroll AJ. Cytogenetics. In: Kliegman RM, Nelson WE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.394-414.
- Ha TM, Nguyen VN, Lindor NM, Meyer RG, Rai R, Velagaleti GV. A case of Down syndrome with mirror-image duplication of chromosome 21. *Am J Med Genet A* 2010;152A(6):1580-2.
- Devlin L, Morrison PJ. Mosaic Down's syndrome prevalence in a complete population study. *Arch Dis Child* 2004;89(12):1177-8.
- Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol* 2010;9(6):623-33.
- Xavier AC, Taub JW. Acute leukemia in children with Down syndrome. *Haematologica* 2010;95(7):1043-5.
- Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169(12):1445-52.
- Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;164(1):9-16.
- Jones KL. Recognizable Patterns of Malformation. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p.8-10.
- de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. [Heart malformations in children with Down syndrome]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):894-9.
- Venugopalan P, Agarwal AK. Spectrum of congenital heart defects associated with Down Syndrome in high consanguineous Omani population. *Indian Pediatr* 2003;40(5):398-403.
- Michels VV, Ricardi VM. Congenital Heart defects. In: Alan EH, Emery P, eds. 2<sup>nd</sup> ed. *Principles and practice of medical genetics*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990. p. 1207-37.
- Lin AE, Herring AH, Amstutz KS, Westgate MN, Lacro RV, Al-Jufan M, et al. Cardiovascular malformations: changes in prevalence and birth status, 1972-1990. *Am J Med Genet* 1999;84(2):102-10.
- Samánek M, Vorisková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol* 1999;20(6):411-7.
- Recommendations for continuous quality improvement in echocardiography. American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8(5 Pt 2):S1-28.
- Tomlinson TW, Scott CH, Trotman HL. Congenital cardiovascular lesions in children with trisomy 21 at the Bustamante Hospital for Children. *Cardiol Young* 2010;20(3):327-31.
- Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, Lyons GE, Kurnit DM, Celle L, et al. Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genet Med* 2001;3(2):91-101.
- Carvalho LS, Gervásio OL, Guatimosim C, Heljasvaara R, Sormunen R, Pihlajaniemi T, et al. Collagen XVIII/endostatin is associated with the epithelial-mesenchymal transformation in the atrioventricular valves during cardiac development. *Dev Dyn* 2006;235(1): 132-42.

20. Hultén MA, Patel S, Jonasson J, Iwarsson E. On the origin of the maternal age effect in trisomy 21 Down syndrome: the Oocyte Mosaicism Selection model. *Reproduction* 2010;139(1):1-9.
21. Nisli K, Oner N, Candan S, Kayserili H, Tansel T, Tireli E, et al. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta Cardiol* 2008;63(5): 585-9.
22. Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169(10):1195-9.
23. Jacobs EG, Leung MP, Karlberg J. Distribution of symptomatic congenital heart disease in Hong Kong. *Pediatr Cardiol* 2000;21(2):148-57.
24. Lo NS, Leung PM, Lau KC, Yeung CY. Congenital cardiovascular malformations in Chinese children with Down's syndrome. *Chin Med J (Engl)* 1989;102(5):382-6.
25. Hoe TS, Chan KC, Boo NY. Cardiovascular malformations in Malaysian neonates with Down's syndrome. *Singapore Med J* 1990; 31(5):474-6.
26. Vida VL, Barnoya J, Larrazabal LA, Gaitan G, de Maria Garcia F, Castañeda AR. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young* 2005; 15(3):286-90.
27. Atalay S, Balcı S, Özkutlu S, Erçal D, Özme Ş. The incidence of congenital heart disease in 100 patients with Down syndrome and echocardiographic evaluation. *Turkish Pediatric Journal* 1991;34(1):33-9.
28. Kuzucu A, Vidinlisan S, Kibar AE, Ekici F, Alpan N, Çakır HT. [Evaluation of the frequency of congenital heart disease and echocardiograph signs in Down syndrome]. *Genel Tıp Derg* 2008;18(3):105-10.
29. Mıhçı E, Akçurın G, Eren E, Kardelen F, Akçurın S, Keser I, et al. Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. *Anadolu Kardiyol Der* 2010;10(5):440-5.
30. Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, Murakami Y, Mori K, Takahashi Y, et al. Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2000;86(4):434-7.
31. Erek E, Yalçınbaş YK, Türkel Y, Salihoğlu E, Soykan B, Saygılı A, et al. [Evaluation of surgical approaches and early and midterm results of treatment for atrioventricular septal defect]. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008;36(3): 168-74.
32. Yamaki S, Yasui H, Kado H, Yonenaga K, Nakamura Y, Kikuchi T, et al. Pulmonary vascular disease and operative indications in complete atrioventricular canal defect in early infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106(3):398-405.
33. Kobayashi M, Takahashi Y, Ando M. Ideal timing of surgical repair of isolated complete atrioventricular septal defect. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(1):24-6.