

# Down Sendromlu Çocuklarda Atlanto-Aksiyel Eklem İnstabilitesi ve Sendroma Özgü Diğer Klinik Bulgularla İlişkisi

## Atlanto-Axial Instability and Comparing with Other Clinical Findings in Patients with Down Syndrome

Dr. Nilüfer ÖĞÜN,<sup>a</sup>  
Dr. Özlem GİRAY,<sup>a,b</sup>  
Dr. Elçin BORA,<sup>c</sup>  
Dr. Ayfer ÜLGENALP,<sup>a,b</sup>  
Dr. Derya ERÇAL<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Genetik BD, <sup>c</sup>Tıbbi Genetik AD,  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İZMİR

Geliş Tarihi/Received: 16.06.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 09.10.2008

*Bu makale 6-9 Mayıs 2008 tarihleri  
arasında Çanakkale'de düzenlenen  
VIII. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresinde  
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Özlem GİRAY  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Genetik BD, İZMİR  
ozlem.giray@deu.edu.tr

**ÖZET Amaç:** Down sendromu tanısıyla izlenen hastalarda atlanto-aksiyel eklem instabilitesinin değerlendirilmesi ve intrinsik kollajen defekti hipotezine dayanarak atlanto-aksiyel instabilite ile göz bulguları, kardiyak defektler ve hipotiroidi gibi, sendromda görülme sıklığı artan diğer klinik özelliklerin birlikteliğinin araştırılması. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik Genetik Birimi izleminde olan Down sendromlu hastalar arasından rastgele seçilen 50 olgu üzerinde retrospektif olarak düzenlendi. Hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar çalışmaları, göz ve pediyatrik kardiyojoloji konsültasyon sonuçları kaydedildi. Atlanto-aksiyel eklem instabilitesi ile sendromda görülebilen patolojiler arasında yer alan kardiyak defektler, hipotiroidi ve göz patolojileri birlikteliği değerlendirildi. **Bulgular:** Yaşları altı ay ile 10 yıl arasında değişen 50 Down Sendromlu hasta çalışmaya alındı. Kraniofasial dismorfik bulgular dışında, hastaların %22'sinde (11/50) göz patolojileri, %44'ünde (22/50) kardiyak defektler, %8'inde (4/50) atlanto-aksiyel instabilite (Atlanto-aksiyel instabilite) ve %20'sinde (10/50) hipotiroidi tespit edildi. İnstabilite saptanan dört hastanın sadece birinde hipotiroidi vardı. Atlanto-aksiyel instabilite saptanan dört hastanın üçünde (%75) konjenital kalp defektleri tespit edildi. Kardiyak defekti olup atlanto-aksiyel instabilite tespit edilmeyen hasta oranı ise %41 idi. Atlanto-aksiyel instabilite saptanan hastaların %75'inde fonksiyonel tedavi gerektiren göz bulguları tespit edilirken, %17,4 hastada göz bulgusu olmasına rağmen atlanto-aksiyel instabilite mevcut değildi. Bu iki durum arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli değildi. **Sonuç:** Atlanto-aksiyel instabilite saptanan hastalarda göz bulgularının istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu, diğer değişkenlerde (kardiyak defektler ve hipotiroidi) ise anlamlı bir birliktelik bulunmadığı sonucuna varılmıştır..

**Anahtar Kelimeler:** Atlanto-aksiyel eklem, eklem instabilitesi, down sendromu, hipotiroidi, oftalmik anomaliler

**ABSTRACT Objective:** Evaluation of atlanto-axial instability and investigation the association with other more frequent clinical features such as hypothyroidism ophthalmologic and cardiac abnormalities at down syndrome individuals based on intrinsic collagen hypothesis. **Material and methods:** Study was designed retrospectively in 50 patients choosed randomly from Down syndrome patients attending Dokuz Eylül University, Department of Pediatrics Clinical Genetics section. Patients' files were reviewed and demographic characteristics, physical examination and laboratory findings, reports of departments of ophthalmology and pediatric cardiology were recorded. Presence of atlanto-axial joint instability with cardiac defects, hypothyroidism and ophthalmologic abnormalities have been evaluated. **Results:** Fifty Down syndrome patients, ages ranged between 6 months and 10 years, had been included in the study. Most frequent physical examination finding in patients was craniofacial findings. Eye findings in 22% (n=11), cardiac defects in 44% (n=22), atlanto-axial instability in 8% (n=4) and hypothyroidism in 20% (n=10) of patients were determined. Only one of the four patients who had atlanto-axial instability, had hypothyroidism. While 75% of atlanto-axial instability patients had cardiac findings, ratio of patients with cardiac symptoms who had not atlanto-axial instability was 41%. While %75 of patients with atlanto-axial instability had eye findings, 17.4% of patients had eye symptoms but not had atlanto-axial instability. The difference between two state was statistically significant (p= 0.029). **Conclusion:** While association of atlanto-axial instability with ophthalmologic abnormalities were determined, there were no statistically significant correlation of the presence of other parameters (hypothyroidism and cardiac defects) with atlanto-axial instability.

**Key Words:** Atlanto-axial joint, joint instability, down syndrome, hypothyroidism, ophthalmologic abnormalities

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17(4):250-6

**D**own sendromu (Trizomi 21)'nin görülme sıklığı, 1:750-1000 yenidoğandır ve insanlarda bilinen kromozomal hastalıklar arasında en sık görülenidir. Fenotipik özellikleri ve ilişkili sistemik malformasyonları ile kolaylıkla tanılabilmekle beraber hastalar arasında çeşitli klinik farklılıklar mevcuttur. Tipik yüz görünümü, değişen derecede mental retardasyon, hipotoni, konjenital kalp defektleri, gastrointestinal problemler, immün yetersizlik gibi bulguların dışında, %10-20 oranında saptanan servikal (atlanto-aksiyel eklem) instabilite, sendromun başlıca özelliklerindedir.<sup>1-3</sup>

Atlanto-aksiyel instabilite (AAİ) veya atlanto-aksiyel subluksasyon, birinci ve ikinci servikal (C-1, C-2) vertebra arasındaki eklemden (atlanto-aksiyel eklem) artmış mobilite olarak tanımlanabilir. Bu durum nadir saptanmasına rağmen ağır bir travma ile ya da entübasyon sırasında dikkat edilmezse hayatı tehdit edebilmektedir.<sup>4,5</sup>

Tanı, 'fleksiyon-ekstansiyon boyun radyografisinde' genişlemiş anterior atlanto-odontoid aralık (odontoid çıkıntı=dens) ölçümleri yapılarak konulabilir. Tanı almış olguların sadece %1-2'sinde semptom ve pozitif nörolojik muayene bulguları saptanabilmektedir.<sup>6</sup> Atlanto-aksiyel instabilitenin asemptomatik, hafif formunun yanı sıra medulla spinalis yaralanmasına yol açabilecek subluksasyon kadar ağır formları da bulunmaktadır. Bu nedenle ideal olan, tüm Down sendromlu bireylerde atlanto-aksiyel instabilite değerlendirmesinin yapılmasıdır.

Hastaların zihinsel geriliklerinin olması izlem esnasında saptanabilecek problemlerin oluşturacağı semptomları maskeleyebilmekte ve tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle bu çalışma, kliniğimizde Down sendromu tanısıyla takip edilen olgularda atlanto-aksiyel eklem instabilite değerlendirmesine ek olarak, konjenital kardiyak defektler, oftalmolojik patolojiler ve hipotroidi gibi sendromda görülme sıklığı artan diğer klinik problemlerin instabilite ile birlikteliğini araştırmak üzere planlanmıştır. Böylece instabilite açısından risk taşıyan bireyleri belirleyerek, ciddi morbidite ve hatta mortaliteye yol açma potansiyeli olan bu durumun en uygun takibi ve erken sağaltımına katkıda bulunabilecek verilere

ulaşabilmek hedeflenmiştir. Ayrıca sendromun moleküler patolojisini aydınlatmak için yapılacak çalışmalara da yol gösterici olabilecektir.

Sendrom karakteristikleri tanımlandıktan sonra bunlar arasındaki olası ilişkiler pek çok çalışmanın ilgi odağı olmuştur. Bir çalışmada, 21. kromozom üzerinde bulunan Col6A1 (Collagen 6 Alfa1) ve DSCAM (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule) isimli genlerdeki mutasyonlarla konjenital kardiyak defektler ve oküler patolojilerin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Col6A1 pek çok oküler dokunun komponenti olan tip VI kollajen kodlanmasında rol oynamaktadır.<sup>7</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik Genetik Birimi izleminde olan hastalarla retrospektif olarak düzenlendi. Çalışmaya, Down sendromu tanısı almış 50 hasta dahil edildi. Hastaların 25'i erkek, 25'i kız olup yaşları altı ay ile 10 yıl arasında değişmekteydi (ortalama yaş  $7.55 \pm 4.56$  yıl). Her hastanın genetik dosyası incelenerek olguların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı, anne-baba yaşı, motor mental gelişim basamakları, doğum şekli), karyotip incelemesi, fizik muayene bulguları, göz ve kardiyolojik değerlendirmeleri, AAİ ölçümleri, tiroid hormon seviyeleri kaydedildi. Atlanto-aksiyel instabilite değerlendirmesi için hastaların servikal lateral nötral, fleksiyon ve ekstansiyon grafisinde atlanto-dental aralık ve nöral kanal genişliği ölçümleri yapıldı. Atlanto-dentin (ADİ), C-1'in anterior kolunun posterior yüzeyinden densin anterior yüzeyine olan uzaklık olarak tanımlanır. Anterior atlanto-odontoid aralık ölçümü 15 yaşından küçük çocuklarda 4 mm, 15 yaş üstündeki kişilerde 3 mm'nin üzerinde ise instabilite tanısı konuldu.<sup>8</sup>

Sendrom özellikleri içinde yer alan atlanto-aksiyel eklem instabilite değerlendirmesi ile kardiyak defektler, hipotroidi ve göz bulguları birlikteliği araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme Windows SPSS 13.5 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler Fisher Exact Test yardımıyla değerlendirildi ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların yaşı 6 ay-10 yıl arasında (ortalama  $7.55 \pm 4.56$  yıl) olup, tanı yaşı ortalama 4.82 ay ( $SH=0.97$ ) idi. Hastaların tanıları doğumda fenotipik özelliklere bağlı olarak %38 (19/50), hiperbilirubinemi nedeniyle yenidoğan döneminde başvuru esnasında %22 (n=11), enfeksiyon %22 (11/50), kilo alamama, motor ve mental gelişme basamaklarında gecikme gibi nedenlerle başvuru sonrası %16 (8/50) ve 1 kişide de göz problemi nedeniyle başvurduğu göz hekiminin muayenesi sonucu konulmuştu. Yenidoğan dönemi dışında tanının az konulması, evde veya yardımcı sağlık personeli eşliğinde hastanede doğum yapılmasına ya da neonatal dönemde dismorfik bulguları tanımlamada zorluğa bağlanabilir.

Fenotipik özellikleri ile Down sendromu tanısı almış her hastaya kromozom analizi yapıldı ve aileye sonraki gebelikler için genetik danışma ile sendrom hakkında detaylı bilgi verildi. Hastaların kromozom analizleri sonucunda %90 regüler trizomi 21 (45/50), %10 translokasyon tipi Down sendromu tespit edildi. Literatürde %1 oranında görüldüğü belirtilen mozaik tipe çalışmamıza alınan hastalarda rastlanmadı.

Ortalama anne yaşı  $30.3 \pm 6.21$  yıl olup ileri anne yaşı (35 yıl ve üzeri) hastaların %24'ünde (12/50) saptandı. Hastaların %76'sı normal spontan vajinal doğum, %24'ü sezaryen ile doğmuş olup, 10 hastada (%20) zor ve müdahaleli doğum ve doğum komplikasyonları (mekonyum boyalı doğum, asfiktik doğum) saptanmıştı. Hastaların %10'u prematür, %86'sı term ve %4'ü postmatür olarak dünyaya gelmişti. İnstabilite saptanan hastaların ikisi vajinal yolla, ikisi ise mükerrer sezaryen ve postmatürite nedeniyle sezaryen ile dünyaya gelmişlerdi. Hastaların doğum şekli ile AAİ arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ( $p=0.27$ ). AAİ saptanan dört hastanın hiçbirinde prematürite mevcut değildi.

AAİ değerlendirmesi için fleksiyon-ekstansiyon lateral boyun grafisinde ADİ ölçümleri yapıldı. 50 hastanın dördünde ADİ ölçümlerinin 4 mm üzerinde saptanması nedeniyle bunlar atlanto-aksiyel instabilite (AAİ) tanısı aldı ve beyin cerrahisi bölümüne yönlendirildi. İzleme alınan hastaların hiçbirinde

cerrahi müdahale gerekmedi. AAİ saptanan hastaların üçü kız biri erkekti. Bu hastaların motor ve mental gelişim basamakları, çalışmaya alınan diğer hastalara göre ileri derecede geri idi. Hastaların hiçbirinde AAİ nedeni olabilecek kraniyo-vertebral bölge kemik gelişimsel anomalilerine rastlanmadı.

Literatürde AAİ saptanan en küçük vakanın 16 aylık olması nedeniyle çalışma grubunda yer alan en küçüğü 6 aylık olan beş yaş altı 13 hastaya da radyografik değerlendirme yapılmıştır.

Fonksiyonel tedavi gerektiren göz bulguları hastaların %22'sinde (11/50) saptandı (Tablo 1). Bunlar konjonktivit %6 (3/50), refraksiyon kusurları %6 (3/50), katarakt %6 (3/50), nistagmus %2 (1/50) ve glokom %2 (1/50) şeklinde rapor edildi (Tablo 1). AAİ saptanan hastaların %75 (3/4)'inde göz bulguları (katarakt, kırma kusuru) tespit edilirken, %17,4 hastada ise göz bulgusu olmasına rağmen AAİ mevcut değildi. AAİ ve göz bulguları birlikteliği istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,029$ ).

Kardiyak defektler populasyon içinde %44 (22/50) oranında saptandı (Tablo 2). Kardiyak cerrahi tedavi, 5 hastada gerekli oldu. AAİ saptanan 4 hastadan biri olan ve VSD nedeniyle takip edilen bir hasta akciğer enfeksiyonu nedeniyle üç yaşında

**TABLO 1:** AAİ ve göz bulguları birlikteliği.

AAİ	Göz bulguları				TOPLAM	
	VAR		YOK		n	%
	n	%	n	%		
Var	3	75.0	1	25.0	4	100.0
Yok	8	17.4	38	82.6	46	100.0
TOPLAM	11	22	39	78	50	100.0

Fisher Exact Test  $p=0,029$ .

**TABLO 2:** AAİ ve kardiyak patoloji.

AAİ	Kardiyak patoloji				TOPLAM	
	VAR		YOK		n	%
	n	%	n	%		
Var	3	75.0	1	25.0	4	100.0
Yok	19	41.3	27	58.7	46	100.0
TOPLAM	22	44	28	56	50	100.0

Fisher Exact Test  $p=0,30$ .

iken evinde tıbbi müdahale edilemeden öldüğü aile tarafından bildirildi.

AAİ bulunan hastaların %75'inde sendromla ilişkili kardiyak bulgu görülürken (ASD, VSD, kapak yetmezliği), kardiyak defekti olup AAİ saptanmayan Down sendromlu hasta oranı çalışma grubunda %41 (9/22) olarak tespit edildi. Bu iki oran arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.30$ ).

Down sendromunda en sık rastlanan endokrin anomali olan hipotiroidi bu çalışmada 11 hastada (hastaların %22'sinde) saptanarak tedaviye alındı. Bu oran literatürde verilenlerle (%10-40) uyumlu bulunmuştur. AAİ birlikteliği açısından değerlendirildiğinde ise sadece bir hastanın (AAİ tespit edilen hastaların %25'i) hipotroidi nedeniyle tedavi gördüğü ve hipotroidi saptanıp AAİ saptanmayan hastaların popülasyonda %19.6 oranında olduğu tespit edildi. AAİ ve hipotroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=1.00$ ). Çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasının bunda katkısı olabileceği düşünüldü.

## TARTIŞMA

Down sendromu, fenotipik özellikleri ve ilişkili sistemik malformasyonları ile kolaylıkla tanınabilen ve multisistemik değerlendirme gerektiren bir genetik hastalıktır. Sendromun olmazsa olmaz bulgusu olan ve değişik derecede görülen mental retardasyon dışında, sendromla ilişkili ancak hastaların tümünde gözlenmeyen önemli morbidite ve mortalite nedenleri sendrom tanımlandığı günden itibaren pek çok araştırmacının ilgi konusu olmuştur.

Down sendromlu hastalarda AAİ sıklığının arttığını 1961 yılında ilk kez Spitzer ve ark. bildirmiş, 1965 yılında Tishler ve Martel Down sendromunda AAİ'yi ilk kez rapor etmişlerdir.<sup>8,9</sup> Araştırmacılar AAİ'yi birinci ve ikinci servikal (C-1, C-2) vertebra arasındaki eklemde (atlanto-aksiyel eklem) artmış mobilite olarak tanımlamış ve hastaların çok az bir kısmı semptomatik olduğu için ayrıntılı nörolojik muayene ve radyografik değerlendirmenin önemini vurgulamışlardır.<sup>5,7,9,10</sup>

Down sendromlu hastalarda instabilite insidansının;

- Çalışılan popülasyona (pediyatrik ve yetişkin popülasyonlar, tek merkezli ve çok merkezli çalışmalar),

- Kullanılan görüntüleme yöntemine (düz radyografi, BT, MR),

- İnstabiliteyi değerlendirme metoduna [(Atlanto-dental aralık (ADİ), nöral kanal genişliği (NKG)],

- X-ray'de kullanılan magnifikasyon katsayısına,

- Radyografide görülen kemik anomalilerine, bağlı olarak %10-30 oranında saptandığı bildirilmektedir.<sup>11</sup>

Bizim çalışmamızda bu oran literatür verilerinden daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç çalışma grubundaki hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Hastaların gerek hipotoni rehabilitasyonu, gerekse sosyalleşmeleri açısından spor aktivitelerine katılmasının teşvik edilmesi önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi 1995'te yayımladığı raporda; asemptomatik hastalarda AAİ açısından radyolojik değerlendirme ile izlemi önermemekle beraber, özel olimpiyatlara ve bilhassa riskli spor aktivitelerine katılacak Down sendromlu sporcuların AAİ açısından değerlendirmesi için radyografik incelemeyi zorunlu kılmış, radyolojik inceleme yaşını ise ortalama 5-6 yaş olarak belirlemiştir.<sup>4</sup> Çalışma grubunda 5 yaş altında değerlendirmeye alınan 13 hasta bulunmaktadır. Ancak literatürde 16 aylık instabilite vakalarının bulunması ve ilgili bildirinin 1995'ten sonra tekrar gözden geçirilmemesi, böylesi önemli bir antitenin daha erken taranması fikrini gündeme getirmiştir.<sup>12,13</sup> Bizim çalışmamızda instabilite saptanan en küçük hasta 3 yaşında idi.

Sendromda atlanto-aksiyel eklem instabilitesinin nedenleri tam olarak anlaşılmamış da, ligamentöz laksite veya servikal vertebra kemik gelişim anomalilerinin ya da her ikisini birden içeren patolojilerin instabiliteye yol açtığı düşünülmektedir.<sup>14,15</sup> Pueschel ve Scola, Down sendromlu hastalarda kollajen metabolizmasındaki intrinsik

defektin jeneralize ligament laksitesine yol açtığı- nı savunmaktadırlar.<sup>16</sup> Prognoz açısından bakıldı- ğında ise ligament laksitesinin yaşla beraber iyileşebildiği dolayısı ile takip döneminde AAİ sap- tanan vakalarda daha sonraki yıllarda instabilite- nin düzeldiği de belirtilmiştir.<sup>16</sup>

Pratik olarak, nötral ve fleksiyon-ekstansiyon lateral boyun grafisinde anterior atlanto-odontoid aralık ölçümü 15 yaşından küçük çocuklarda 4 mm, 15 yaş üstündeki kişilerde 3 mm'nin üzerinde sap- tanması durumunda AAİ tanısı konulur. Direkt grafi dışında plöridireksiyonel tomografi, pre- ve post-traksiyon MR, BT ve dinamik teknikler ile de instabilite değerlendirmesi yapılabilir.<sup>17,18</sup> 1992'de Pueschel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada direkt grafi ile ADİ ölçümleri yapılarak atlanto-aks- iyel instabilite saptanan 20 hastada BT bulguları değerlendirilmiş, bu verilerde, BT'de ADİ ölçüm- lerinin düz grafiden daha az duyarlı bir yöntem ol- duğu rapor edilmiştir.<sup>19</sup> 1993'de, kanal genişliğinin MR ile ölçüldüğü tek çalışmada, White ve ark. 17 Down sendromlu hastada, direkt grafide ADİ ve NKG ölçmüş, MR'da subaraknoid aralık çap ölçüm- leri ile NKG arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ama ADİ ile anlamlı bir ilişki bulunmadığını bil- dirmişlerdir.<sup>20</sup> Tüm bu veriler eşliğinde, rutin ola- rak instabilite değerlendirmesi için servikal düz grafilerde ADİ ve NKG nin ölçülmesi ve oksipital servikal instabilite saptandığında, aktivite kısıtlan- madan önce MR çekilmesi uygun olacaktır.<sup>11</sup>

Atlanto-aksiyel instabilite büyük oranda asemptomatik seyretmekte, semptomatik olgular- da oksipital ya da servikal ağrı, boyun hareketle- rinde kısıtlanma, tortikollis, güçsüzlük, yürüme güçlüğü, çabuk yorulma, baş kontrolünde zorluk, koordinasyon kaybı, duyu kusuru saptanabilmek- tedir. ADİ ölçümleri ile nörolojik bulgular her za- man paralellik göstermemektedir.<sup>19</sup> Bu bulgular bazen aylar-yıllar boyunca stabil kalırken, nadiren de olsa parapleji, hemipleji, quadripleji ya da ölüme neden olabilir.<sup>13</sup> Hasta ailelerine bu belirtiler anla- tılarak izleme katkıda bulunmalarının sağlanması önemlidir. Duyu kusurları ve alt kranial sinir defi- sitleri daha nadir olarak posterior servikal kompresyon ya da servikomedüller bileşke kom- presyonu oluştuğunda ortaya çıkmaktadır. Akut

travmatik servikomedüller bası sonucunda kardi- yopulmoner arrest söz konusu olabilmektedir. İnst- abilite saptanan 4 asemptomatik hasta izleme alınmış ve hiç birinde beyin cerrahisi bölümünce cerrahi tedavi endikasyonu konulmamıştır.

Sonuç olarak, Down sendromunda AAİ sıklı- ğının artma nedenlerini ortaya koyacak olası gene- tik, anatomik veya biyomekanik nedenlerin halen tam olarak açıklanamadığı görülmektedir. Görül- me sıklığı ve oluşturabileceği morbidite riski açı- sından klinisyenler dışında Down sendromlu hastaların ebeveynleri, özel eğitim ve rehabilitas- yonlarından sorumlu ekip elemanlarının da bu ko- nu hakkında bilgili olmaları erken sağaltım konusunda önemli olacaktır.

### DOWN SENDROMUNDA ATLANTO-AKSİYEL İNSTABİLİTE VE KONJENİTAL KALP DEFİKTLERİ BİRLİKTELİĞİ

Çocuklar Down sendromu ile doğduklarında, kon- jenital kardiak malformasyonların yaşamın ilk 2 yı- lında mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Major mortalite nedenleri konjestif kalp yetersizliği, sep- sis, pulmoner enfeksiyonlar ve pulmoner hipertan- siyondur. Pulmoner hipertansiyon özellikle AVSD'li hastalarda erken yaşlarda gelişerek yaşam süresi üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Down sendromlu hastaların %40-60'ında konjeni- tal kalp defektleri saptanmaktadır.<sup>21,22</sup>

Çalışma grubundaki 50 hastanın 22'sinde (%44) konjenital kalp defekti (Tablo 2) ve bu has- taların üçünde de AAİ tespit edilmiştir. Kardiyak defekt saptanan 22 hastanın %18'inde AVSD, %22'sinde ASD, %18'inde VSD bulunmuştur. Bu oranların literatür verileri ile uyumlu olmaması hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir. AAİ sap- tanan hastaların %75'inde kardiyak patoloji tespit edilirken, kalp tutulumu olmasına rağmen AAİ saptanmayan hasta oranı ise %41 olarak elde edil- miş ve belki de çalışmaya alınan hasta sayısının sı- nırlı olmasına bağlı olarak AAİ ve kardiyak defektler arasında istatistiksel bir ilişki bulunama- mıştır. AAİ ve konjenital kalp defektleri birlikteli- ği literatürde de vaka bazında rapor edilmiştir. 1991 de DeLeon ve Ilbawi intrakardiyak cerrahi sırasın- da jeneralize miyoklonik nöbet geçiren ve postop- eratif dönemde beyin ölümü gerçekleşen iki

bebek vakada post mortem yapılan değerlendirmede atlanto-aksiyel instabilite nedeniyle perioperatif baş ve boyun pozisyonuna bağlı olarak spinal kanal hasarı tespit edildiğini bildirmişlerdir.<sup>23</sup>

Netice itibarıyla Down sendromunda konjenital kalp defektleri ile AAİ ilişkisini ortaya koyabilecek geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Her iki antitenin de klinisyen tarafından doğru ve erken tanısının, tedavi ve sağkalımı ciddi derecede etkilediği ortadadır.

### DOWN SENDROMLU HASTALARDA AAİ VE OKÜLER PATOLOJİLERİN BİRLİKTELİĞİ

Sendromu ilk rapor eden araştırmacı John Langdon Down, hastaların tipik göz bulgularını tanımlarken gözlerin diğer bireylere göre daha oblik yerleşimli, internal kantusun normalden daha geniş ve palpebral fissürün ise daha dar olduğunu belirtmiştir. Eksternal oküler manifestasyonlara ek olarak Down sendromlu bireylerde strabismus, nistagmus, keratokonus, katarakt, iris hiperplazisi ve refraksiyon kusurları gibi sorunlara normal popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır.<sup>24</sup>

Bizim hasta grubumuzda %22 oranında (n=11) oküler problem tespit edilmişti. AAİ saptanan hastalarımızda görülen göz patolojileri katarakt ve çeşitli derecelerde kırma kusurları idi. Davies ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 21. kromozom üzerinde bulunan Col6A1 (Collagen 6 Alfa1) ve DSCAM (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule) isimli genlerdeki mutasyonlarla konjenital kardiyak defektler ve oküler patolojilerin ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>25</sup> Ancak AAİ ve oküler defektlerin ortak genetik mekanizması hakkında bir veriye rastlanmamıştır. Bu çalışmada fonksiyonel tedavi gerektirecek oküler problemler ve AAİ birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı sıklıkta bulunduğu tespit edilmiştir. Buna dayanarak hasta izlemi esnasında oküler problemi olan Down sendromlu hastaların ayrıntılı nörolojik muayene ve radyografik değerlendirmesinin, instabilitenin

doğuracağı morbiditeyi önlemede önemli olduğu sonucu çıkmaktadır. Bu konuda daha büyük çapta araştırmalara ihtiyaç vardır.

### DOWN SENDROMLU HASTALARDA AAİ VE HİPOTİROİDİ BİRLİKTELİĞİ

Tiroid hormonlarının santral sinir sistemi için özellikle nöronal migrasyon ve diferansiyasyon, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, nörotransmitter sekresyon ve sentezi, miyelinizasyon ve nöronal hücrelerde gen ekspresyon regülasyonu gibi çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Down Sendromlu çocuklarda özellikle Hashimoto tiroiditi ve tiroid disgenезisi gibi hastalıklara normal popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır. Down sendromu ve tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen bu disfonksiyonun nasıl oluştuğuna dair halen bilinmeyenler mevcuttur. Down sendromunda hipotiroidi sıklığı %10-39 oranında bildirilmiştir.<sup>26</sup> Bu çalışmada ise benzer şekilde 50 hastanın 11'inde yani %22'sinde hipotiroidi saptanmış ve tedaviye alınmıştır. Bu hastaların sadece birinde AAİ tespit edilmiş olup popülasyonda AAİ ve hipotiroidi birlikteliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmamıştır.

Sonuç olarak Down sendromu nedeniyle izlenen 50 hasta üzerinde yaptığımız araştırmada AAİ saptanan hastalarda göz bulgularının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla olduğunu tespit ettik. Diğer değişkenlerle (kardiyak defektler ve hipotiroidi) anlamlı bir birliktelik saptamadık. Bunun nedeni çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olması olarak düşünülebilir. Bu konuda etyopatogenezi açıklayabilecek olası genetik, anatomik, biyomekanik mekanizmalarla daha geniş çaplı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Sendromla ilişkili ve görülme oranı yüksek patolojilerin birlikteliğinin araştırılması, klinik önem ve risk gruplarının belirlenmesi dışında, sendromun moleküler patolojisini aydınlatmak için yapılacak çalışmaların yönlendirilmesinde de önem kazanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Berg JM, Korosy M. Down syndrome before Down: a retrospect. *Am J Med Genet* 2001;102:205-11.
2. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Raymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 2004;5:725-38.
3. Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res* 2004;35:31-5.
4. No authors listed. Atlantoaxial instability in Down syndrome: subject review. American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. *Pediatrics* 1995 ;96:151-4.
5. Bigat Z, Boztuğ N, Ertuğ Z, Ertuğrul F, Ertok E. [Anesthesia in mucopolysaccharidoses: case report] *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005, 3:25-29
6. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA, Esbaita EY. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *Int Orthop* 2006;30:284-9.
7. Bromham NR, Woodhouse JM, Cregg M, Webb E, Fraser WI. Heart defects and ocular anomalies in children with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1367-8.
8. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA, Esbaita EY. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *Int Orthop* 2006;30:284-9.
9. Jagjivan B, Spencer PA, Hosking G. Radiological screening for atlanto-axial instability in Down's syndrome. *Clin Radiol* 1988;39:661-3.
10. Tishler j, Martel W. Dislocation of the atlas in mongolism: preliminary report. *Radiology* 1965;84:904-6.
11. Rosenbaum DM, Blumhagen JD, King HA. Atlantooccipital instability in Down syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:1269-72.
12. Brockmeyer D. Down syndrome and craniovertebral instability. Topic review and treatment recommendations. *Pediatr Neurosurg* 1999;31:71-7.
13. Harley EH, Collins MD. Neurologic sequelae secondary to atlantoaxial instability in Down syndrome. Implications in otolaryngologic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:159-65.
14. Semine AA, Ertel AN, Goldberg MJ, Bull MJ. Cervical-spine instability in children with Down syndrome (trisomy 21). *J Bone Joint Surg Am* 1978;60:649-52.
15. Marcos Am Atlantoaxial instability and ligamentous hyperlaxity in Down Syndrome. *Acta Ortop Bras* 2005;13:165-7.
16. Pueschel SM, Scola FH. Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: epidemiologic, radiographic, and clinical studies. *Pediatrics* 1987;80:555-60.
17. Masuda K, Iwasaki M, Seichi A, Kitagawa T, Nakajima S, Kawaguchi H, et al. Cervical myelopathy in an adult due to atlantoaxial subluxation associated with Down syndrome: a case study. *J Orthop Sci* 2003;8:227-31.
18. Menezes AH, Ryken TC, Brockmeyer DL: Abnormalities of the craniocervical junction in down's syndrome. In McLone DG (ed). *Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p.395-409.
19. Pueschel SM, Moon AC, Scola FH. Computerized tomography in persons with Down syndrome and atlantoaxial instability. *Spine* 1992;17:735-7.
20. White KS, Ball WS, Prenger EC, Patterson BJ, Kirks DR. Evaluation of the craniocervical junction in Down syndrome: correlation of measurements obtained with radiography and MR imaging. *Radiology* 1993;186:377-82.
21. Yamazaki M, Someya Y, Aramomi M, Masaki Y, Okawa A, Koda M. Infection-related atlantoaxial subluxation (Grisel syndrome) in an adult with Down syndrome. *Spine* 2008;33:E156-60.
22. Figueroa R, Magana BP. Heart malformation in Down syndrome. *Ped Card* 2003;9:894-9.
23. DeLeon SY, Ilbawi MN, Egel RT, Miller PE, Obeid MY, Podorovsky L, et al. Perioperative spinal canal narrowing in patients with Down's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1325-8.
24. Pueschel SM, Gieswein S Ocular Disorders in Children with Down Syndrome. *Down Syndrome: Research and Practice* 1993;3:129-32.
25. Davies GE. Howard CM, Gorman LM, Farrer MJ, Holland AJ, Williamson R, et al. Polymorphisms and linkage disequilibrium in the COL6A1 and COL6A2 gene cluster; novel DNA polymorphisms in the region of a candidate gene for congenital heart defects in Down's syndrome. *Hum Genet* 1993;90:521-5.
26. Oliveira AT, Longui CA, Calliari EP, Ferone Ede A, Kawaguti FS, Monte O. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in children with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:295-300.