

Down Sendromlu Yirmiüç Olgunun Değerlendirilmesi

EVALUATION OF TWENTY THREE INFANTS WITH DOWN SYNDROME

Canan TÜRKYILMAZ*, Esin KOÇ**, Yıldız ATALAY***

* Uzm.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Neonatoloji Ünitesi

** Yard.Doç.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Neonatoloji Ünitesi

*** Prof.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Neonatoloji Ünitesi, ANKARA

Özet

Down sendromu kromozom anomalileri, ve mental retardasyon nedenleri arasında en sık görülenidir. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesinde 1993 ile 1995 yılları arasında izlenen 23 Down Sendromlu bebek prenatal, natal ve postnatal özellikler yönünden incelendi. Olguların kromozom analizleri, ek anomalileri, yenidoğan dönemi sorunları literatür desteği ile tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Down Sendromu, Yenidoğan

T Klin Pediatri 1997, 6:93-96

Down sendromu çocukluk çağında en sık görülen (1/800) kromozom anomalisi ve mental retardasyon nedenidir (1). Uzun yıllardan beri bilinen, en iyi tanınan sendromlardan biri olan Down sendromunda tıptaki değişime paralel olarak hastaları, aileleri, ve hekimleri ilgilendiren bazı önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Onaltıncı yüzyıldan beri bilinmesine karşın son 20 yılda modern tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve özellikle kalp defektlerinin düzeltilmesi Down sendromluların yaşam süresini uzatmış, uzun dönemli sorunların ortaya çıkmasına neden olmuştur (2). Klasik klinik bulgularının yanısıra hipotiroidizm, konvülsyon, atlantoaksiyal subluksasyon, Alzheimer hastalığı gibi durumlarla birlikte görülmesinden bahsedilmektedir. Down sendromunun erken yaşlanma için bir model olabileceği üzerinde durulmaktadır. Down sendromunun patogenezi ile ilgili

Geliş Tarihi: 09.12.1996

Yazışma Adresi: Dr.Canan TÜRKYILMAZ
Kızlarpınarı Cad 31/10
Keçiören, ANKARA

T Klin J Pediatr 1997, 6

Summary

Down syndrome is the most common chromosomal abnormality and one of the most common causes of mental retardation. Twenty three newborn infants with Down syndrome which were followed in Gazi University Neonatology Unit in a two years period, between 1993 and 1995 were evaluated according to their prenatal, natal and postnatal properties.

Key words: Down syndrome, Newborn

T Klin J Pediatr 1997,6:93-96

bilgiler henüz yetersiz olmasına karşın, moleküler biyolojik tekniklerle 21. kromozomun Down sendromu fenotipini belirleyen bölgeleri saptanmıştır. Genetik araştırmaların ilerlemesiyle 21. kromozomun araştırılabilmesi, nörokimyasal ve nöropatolojik anomalilerin kökeninin belirlenmesi için Down hayvan modeli bile geliştirilmiştir. Prenatal olarak tarama ve tanı girişimleri sayesinde, erken önlem alınması gündemdedir (3).

Down sendromlu hastalar yenidoğan ünitelerinin de değişmez hasta grubudur. Prenatal ve natal sorunlara yatkınlıkları, sendromun klasik klinik bulguları ve eşlik eden çeşitli anomaliler Down sendromlarının yenidoğan ünitelerine yatış nedenlerini oluşturmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada kliniğimizde izlenen Down sendromlu bebeklerin özelliklerini taramak ve ilgili literatürü gözden geçirmek istedik.

Gereç-Yöntem

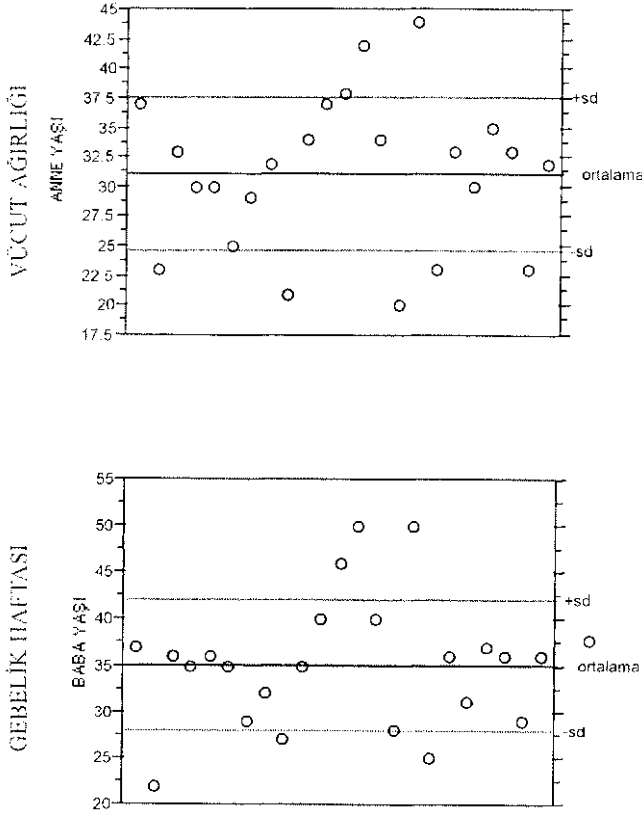
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesinde 1993 ile 1995 yılları arasında izlenen 23 Down sendromlu bebek, gebelik

yaşlan (Ballard yöntemiyle), vücut ağırlıkları, anne baba yaşlan, natal ve postnatal özellikler, ek anomaliler, kromozom analizleri yönünden değerlendirildi.

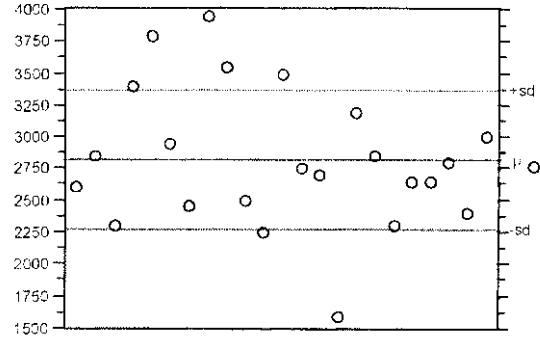
Tablo 1. Down sendromlu bebeklerin fizik inceleme bulgularının dağılımı

Bulgular	n (23)	olgularımız " (%)	literatür (%)*
Hipotoni	20	86	80
Zayıf Moro refleksi	14	73	85
Tipik yüz çekik göz	23	100	90
Kulak Anomalisi	10	43	60
Klinodaktili	11	47	60
Eklem Hiperfleksibilitesi	14	73	80
Ense de Aşırı Deri Kıvrımı	14	73	80
Simian (Bilateral)	11	48	45
Tek Taraflı	15	65	

*Jones K: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia. PA. Saunders, 1988:14-17.



Şekil 1. Down sendromlu bebeklerin vücut ağırlıkları ve gebelik yaşlan



Şekil 2. Down sendromlu bebeklerin anne ve baba yaşlan

Bulgular

Ünitemizde izlenen Down Sendromlu 23 bebeğin 9'u (%39) kız, 14'ü (%61) erkekti. Bebeklerin gebelik yaşları 36 ile 41 arasında (ortalama±SD) 38±2 hafta, vücut ağırlıkları 1600 ile 3950 arasında (ortalama±SD) 2826±550 gram idi (Şekil 1). Anne yaşları 20 ile 44 arasında (ortalama±SD) 31±6 , baba yaşlan ise 22 ile 50 arasında (ortalama±SD) 35±7 yaş idi. Sekizinde (%34) anne yaşı, 14'ünde (%60) baba yaşı ileri idi (Şekil 2). Dört ailede (%17) akraba evliliği, 8 (%34) gebelikte ilaç alımı vardı. Postnatal olarak 9 (%39) hastada sarılık, 5 (%21) hastada perinatal asfiksi, 2 (%8) hastada mekonyum aspirasyonu, 4 (%17) hastada hipoglisemi, 4 (%17) hastada pnömoni, 6 hastada (%26) gelişme geriliği, 4 (%17) hastada polistemi, 8 (%34) hastada konjenital kalp hastalığı saptandı. Bebeklerin %46'smda bilateral, %65'inde tek taraflı Simian çizgisi, %86'smda hipotoni, %73'ünde ense de aşırı deri kıvrımı, %60'mda Moro refleksinde zayıflık, %73'ünde eklem hiperfleksibilitesi, %43'ünde klinodaktili, %86'smda kutis

marmorata saptandı. Ek anomali olarak, 3 omfalosel, 5 umbilikal herni, 4 alt ekstremitte anomalisi, 2 diastazis rakti, 2 konjenital megakolon bulundu. Eksitus olan 6 hastanın dördünde kromozom analizi teknik nedenlerle yapılamadı. Yapılan 17 (%82) kromozom analizinin sonucu trizomi 21 iken, ikisinde (%8) translokasyon (21;21) bulundu. Bu bebeklerin anne ve babalarının kromozom analizleri normaldi. Uzamış sarılık, arka fontanel büyüklüğü gibi bulguları olan 6 hastada tiroid testleri çalışıldı, hiç bir hastada tiroid hastalığına rastlanmadı.

Tartışma

Down sendromu eskiden beri ileri anne yaşı hastalığı olarak bilinmektedir. Otuzbeş yaşından büyük kadınlarda Down sendromu riski ortalama 1/150'dir (4). İleri anne yaşı varsa Down sendromu riski 6 ile 20 kat artmasına karşın, Down sendromlarının 2/3'ü genç annelerde görülmektedir. Bizim hastalarımızın %34'ünde anne yaşı 35'in üzerindedir. Bu sıklık literatür ile uyumluydu (3,5). Son zamanlarda sadece ileri anne yaşını risk kriteri olarak alıp amniyosentez yapmak yerine, üçlü test (alfa fetoprotein (AFP), beta human koryonik gonodotropin (hCG) ve estriol(E3)) sonuçları yüksek risk lehinde olduğunda ve ultrasonografide şüpheli bulgular varsa amniyosentez gibi invaziv bir girişim önerilmektedir. Down sendromlarında anne serumunda AFP, hCG ve E3 düşük bulunmakta, laboratuvarların standartlarına göre değişmekle birlikte hesaplanan risk 1/250'nin üzerinde ise yüksek kabul edilmektedir. Bu annelere amniyosentez yapılmasının riskleri, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar, elektif abortus konularında görüş birliği yoktur, tartışmalar ve araştırmalar devam etmektedir (3,4). Bizim hasta grubumuzun %52'si hastanemizde doğmuş, izlenişiz gebelerdi. Diğer bebekler ise diğer sağlık kurumlarından hastanemize gönderilmişlerdi. Bu nedenle üçlü test ve prenatal tanısal girişimler yapılmamıştı. Hastanemizde şu ana kadar 180 üçlü testi şüpheli anneden 50 tanesine amniyosentez yapılmış olup, 20 haftada tanı alan ve gebeliği sonlandırılan iki Down sendromlu olgu vardır.

Çeşitli epidemiyolojik ve genetik çalışmalarda baba yaşının yeni dominant mutasyonlara neden

olduğu üzerinde durulmaktadır. Ama Down sendromuyla baba yaşının ileri olması arasındaki ilişki son zamanlarda dikkat çekmektedir. De Michelena Down sendromu için baba yaşının bir risk faktörü olmadığını iddia etmektedir (6). McIntosh ve arkadaşlarının geniş bir anomali serisinde baba yaşının ileri olmasının nöral tüp defektleri, üst ekstremitte anomalileri (redüksiyon), konjenital katarakt ile ilgili olduğunu göstermiştir (7). Down sendromu riskinin ise hem 35 yaş üzerinde hem de 20 yaş altındaki babalarda arttığını öne sürmektedir. Bizim serimizde %60'ının baba yaşı 35'in üzerindedir. Down sendromu ile ileri baba yaşı arasındaki ilişki daha geniş olgu kontrollü çalışmalarla ortaya çıkarılabilir.

Down sendromlarında akraba evliliği sıklığının kontrolleri göre farklı olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8). Bizim olgularımızda akraba evliliği sıklığı %17 bulunmuştur. Türkiye geneli için akraba evliliği sıklığının %20 ile 25 arasında değiştiği düşünülürse bu oranın anlamlı derecede yüksek olmadığı görülür (9,11).

Down sendromlarında erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir (11). Bizim olgularımızda da %61'i erkek idi ve erkek/kız oranı 1.5 idi.

Olgularımızın kromozom analizi dört olguda postmortem alınmaya bağlı olarak teknik nedenlerle yapılamadı. Translokasyon (21:21) saptanan iki olgunun anne ve babalarının kromozom analizleri normaldi. Literatürde de Down sendromlarının %95'i trizomi 21 iken, translokasyon (21:21) %2-3 oranında görülmektedir (12). Ayrıca %2.4 oranında bildirilen 21 trisomi/normal mozaikizm hastalarımızda hiç rastlanmamıştır.

Duedenal atrezi, endokardiyal yastık defekti gibi major konjenital anomalilerin her Down sendromunda görülmemesi, trizomi genotipini bazı genetik ve çevresel faktörlerin de etkileyebileceğini düşündürmektedir. Alkol, sigara, ateş gibi bazı faktörlerin Down sendromu fenotipini, klinik bulguların dağılımını etkileyebileceğini öne süren çalışmalar vardır (3,13). Down sendromunun klinik görünümünü etkileyebilecek annenin karşılaştığı çeşitli maddeler ve çevresel faktörler konusunda daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. Bizim olgularımızın prenatal öykülerine göre %34 anne

gebeliğin herhangi bir döneminde ilaç kullanmıştır. Literatürde bu konuda bir yayına rastlanmamıştır.

Down sendromlu bebeklerin düşük doğum ağırlığına ve prematüre doğuma eğilimli oldukları bilinmektedir. Bizim hastalarımızda ise düşük doğum ağırlığına ve prematüriteye daha az rastlanmıştır (ortalama gebelik haftası 38 hafta ve doğum ağırlıkları ise 2826 gram).

Hipotoni, zayıf Moro refleksi, tipik yüz görünümü, kulak anomalisi, klinodaktili, eklem hipofleksibilitesi, ensede aşırı deri kıvrımı, Simian çizgisi gibi klinik bulguların görülme yüzdeleri literatürle uyumlu (1) (Tablo 1).

Olgularımızın postnatal sorunları gözden geçirildiğinde hastaların %39'unda sarılık, %2 l'inde perinatal asfiksi, %8'inde mekonyum aspirasyonu, %17'sinde hipoglisemi, %17'sinde pnömoni, %26'sında gelişme geriliği bulunmuştur. Konjenital kalp hastalığı sıklığı ise %34'dür. Endokardial yastık defektü 4, ASD 3, ASD+VSD+ pulmoner hipertansiyon 1 olguda saptanmıştır. Literatürde de Down sendromlarının %40'mda kalp defektü olduğu, bunların da yarısının atrioventriküler septal defektler olduğu bildirilmektedir (1,14). Bizim oranlarımız da bu verilere uygundu.

Eşlik eden diğer anomalilerden ilginç olanı üç olguda rastlanan omfaloseldir. Klasik olarak literatürde omfaloselin Down sendromuna eşlik etmesi olgu sunumları şeklindedir. Yirmiüç olguluk küçük bir seride üç tane omfalosel görülmesinin Down sendromuna eşlik eden anomaliler içinde omfaloselin de düşünülmesi gerektiğini göstermiştir. Diastazis rekti ve konjenital megakolon ikişer olguda rastlanmış ve literatürle uyumlu bulunmuştur (15).

Down sendromu sık rastlanıp, kolay tanınan, üzerinde yeterince çalışılmış bir sendrom olmasına karşın, gerek ultrason gerekse üçlü test sayesinde prenatal tanı olanaklarının artmasıyla günümüzün hala ilgi çeken konularından biridir. Sendromun eşlik eden anomalilerinin tıbbi ve cerrahi tedavisindeki ilerlemeler, yakın ve uzun dönemde sosyal, psikolojik, etik, ekonomik sorunları ön plana çıkarmıştır. İyi organize edilmiş prenatal tanı üniteleri, neonatoloji, pediatrik kardiyoloji, çocuk ve kalp

cerrahisi ekiplerinin koordine çalışmaları ve çocuk psikiyatrisi, sosyal hizmet uzmanları gibi yan dalların desteği ile Down sendromuna daha iyi bir yaklaşım sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Jones K. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia: Saunders, 1988:14-7.
2. Seashore MR. Chromosomal abnormalities in the newborn period. *Semin Perinatal* 1993; 17(5):312-7.
3. Hayes A, Batshaw ML. Down Sendrome. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40(3):523-35.
4. Norton ME. Biochemical and ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol* 1994; 18(4):256-65.
5. Stall C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Recent trends in the prevalence of Down syndrome in north-eastern France. *Ann Genet* 1994; 37(4): 179-83.
6. De Michelena MI, Burstein E, Lama JR, Vasquez JC. Paternal age as a risk factor for Down syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 15:679-82.
7. Me Intosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology*. 1995; 6(3):282-8.
8. Cereijo AI, Martinez-Frias ML. Consanguineous marriages among parents of patients with Down syndrome. *Clin Genet* 1993; 44(4): 221-2.
9. Tunçbilek E, Ulusoy M. Türkiyede akraba evliliği. *Nüfus Bilim Dergisi* 1989; 11:37.
10. Hancıoğlu A, Ergöçmen BA. Some social aspects of Turkish marital unions and their relationship with early age mortality. *The Turkish Journal of Population Studies* 1992; 14:3-25.
11. Thomas IM, Rajangam S, Hedge S. Cytogenetic investigations in Down syndrome patients & their parents. *Indian J Med Res* 1992; 96:366-71.
12. Murray Feingold. Congenital malformation. In: Avey GB, Fletcher MA, Mc Donald MG, eds. *Neonatology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994: 753.
13. Khoury MJ, Erickson JD. Can maternal risk factors influence the presence of mawo birth deficits in infants with Down syndrome? *Am J Med Genet*. 1992. Aug 1;43(6):1016-22.
14. Dickerman LH. Cytogenetic and molecular aspects of genetic disease and prenatal diagnosis. In: Fanarof AA, Martin RJ, eds. *Neonatal Perinatal Medicine*. Philadelphia: Mosby Year Book, 1992: 57-79.
15. Reddy VN, Augton DJ, DeWitte DB, Harper CE. Down syndrome and omphalocele: underrecognized association. *Pediatrics* 1994; 93(3):514-5.