



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

DOWN SENDROMLU SÜT ÇOCUKLARININ BESLENME
DURUMLARI İLE VİTAMİN VE MİNERAL
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. İbrahim Uğur DELER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevcan ERDEM

ADANA-2022



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

DOWN SENDROMLU SÜT ÇOCUKLARININ BESLENME DURUMLARI İLE VİTAMİN VE MİNERAL DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. İbrahim Uğur DELER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevcan ERDEM**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
TTU-2021-14335 nolu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm, öğrencisi olmaktan ve yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Sevcan ERDEM'e çok teşekkür ederim.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlık süreci boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik hayatıma büyük katkıda bulunan tüm hocalarıma,

Çalışmalarında gerek bilgi gerek deneyimlerinden faydalandığım, tanışmaktan ve beraber çalışmaktan gerçekten zevk aldığım kendisini abi gibi gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Adnan BARUTÇU'a,

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni destekleyen ve dostluklarını esirgemeyen tüm asistan, yan dal asistanı, hemşire, personel ve intern arkadaşlarıma,

Evlatları olmaktan gurur duyduğum her zaman beni benden çok düşünen, en zor zamanlarımda desteklerini esirgemeyen canım annem Pervin DELER, canım babam Abu Seyif DELER'e,

Çalışmalarım sırasında manevi desteğini ve özverisini esirgemeyen canım ablam Derya EVYAPAN'a, canım kardeşim Burak Onur DELER'e,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

İbrahim Uğur DELER

Adana - 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Down Sendromu	3
2.1.1 Tanım, Epidemiyoloji ve Tarihçe	3
2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.3 Prenatal Tanı ve Genetik Danışmanlık	8
2.1.4 Klinik	9
2.1.5 Down Sendromunda Sıklığı Artan Hastalıklar	12
2.2 D Vitamin Eksikliği	19
2.2.1 Prevelans	20
2.2.2 D vitamini eksikliği taraması	21
2.2.3 D Vitamini Eksikliğinin Laboratuvar ve Klinik Bulguları	21
2.2.4 D Vitamini Eksikliğinin Tanımı	22
2.2.5 Tedavi ve Profilaksi	22
2.3 Makro ve Mikro Besin Öğeleri	24
2.4 Eser Elementler Mineraller	25
2.4.1 Çinko	26
2.4.2 Selenyum	28
2.5 B12 ve Folat	29
2.5.1 Folat	29
2.5.2 B ₁₂ vitamini	31
2.6 Tam kan sayımı, Fe ve Ferritin	33
2.6.1 Tam kan sayımı	33
2.6.2 Ferritin	35
2.6.3 Demir	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1 Araştırmanın Özellikleri	38
3.2 İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1 Down Sendromu ve Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırılması	40
4.2 Down Sendromu Hastalarının Selenyum Düzeylerinin karşılaştırılması	49
4.3 Down Sendromlu Hastaların Çinko Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	70
EKLER	86

TABLolar

Tablo	No.....	Sayfa
No		
Tablo 1.	Down sendromu gelişiminde yer aldığı tahmin edilen genler	9
Tablo 2.	D vitamini eksikliği veya direncinin nedenleri	21
Tablo 3.	Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4.	Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin vücut ölçülerinin karşılaştırılması	43
Tablo 5.	Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 6.	Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin selenyum ve çinko düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 7.	Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin hemogram parametrelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 8.	Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin anne beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması	47
Tablo 9.	Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması	48
Tablo 10.	Çocukların 0-12 ay arasındaki beslenme alışkanlıkları ile selenyum (µg/L) düzeylerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 11.	Annenin beslenme alışkanlığı ile ilgili sorulara verilen yanıtlara göre selenyum (µg/L) düzeylerinin karşılaştırılması	50
Tablo 12.	Çocuğun beslenme alışkanlığı ile ilgili sorulara verilen yanıtlara göre selenyum (µg/L) düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo 13.	Demografik verilere göre selenyum (µg/L) düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 14.	Çocukların 0-12 ay arasındaki beslenme alışkanlıkları ile çinko (µg/dL) düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 15.	Annenin beslenme alışkanlığı ile ilgili sorulara verilen yanıtlara göre çinko (µg/dL) düzeylerinin karşılaştırılması	54
Tablo 16.	Çocuğun beslenme alışkanlığı ile ilgili sorulara verilen yanıtlara göre çinko (µg/dL) düzeylerinin karşılaştırılması	55
Tablo 17.	Demografik veriler ile çinko (µg/dL) düzeylerinin karşılaştırılması	56
Tablo 18.	Selenyum ve çinko düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyon analizi.....	57
Tablo 19.	Selenyum ve çinko düzeylerinin diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi	58

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil No.....	Sayfa No
Şekil 1. Klasik Tip Down Sendromu	5
Şekil 2. Translokasyon tipi Down sendromu	6
Şekil 3. Mozaik tip Down sendromu	7
Şekil 4. Down sendromlu bir bebekte tipik yüz görünümü.....	11
Şekil 5. Down sendromu olan çocukların karakteristik özellikleri	11
Şekil 6. 0-3 yaş Down sendromlu kızların ve erkeklerin boy uzunlukları için büyüme eğrileri	15
Şekil 7. 0-3 yaş Down sendromlu kızların ve erkeklerin kiloları için büyüme eğrileri	15
Şekil 8. 0-3 yaş Down sendromlu kızların ve erkeklerin baş çevreleri için büyüme eğrileri	16
Şekil 9. D vitamini sentezi.....	20



KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALP	: Alkalen fosfataz
AMKL	: Akut megakaryositik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
ApoE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid öncü proteini
As	: Arsenik
ASD	: Atriyal septal defekt
AVSD	: Atriyoventriküler septal defekt
B	: Bor
BACE2	: Beta sekretaz-2
Br	: Brom
C	: Karbon
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
Cl	: Klor
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
CRELD1	: Sistein bakımından zengin epidermal büyüme faktörü benzeri domain-1
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DE	: Demir eksikliği
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DMT-1	: İki değerlikli metal taşıyıcı
DS	: Down Sendromu
EEG	: Elektroensefalografi
FA	: Folik asit
Fe	: Demir
FR	: Folat reseptörü

GH	: Büyüme hormonu
H	: Hidrojen
Hcy	: Homosistein
I	: İyot
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme hormonu-1
IRP	: Demir düzenleyici proteinler
IV	: İntravenöz
K	: Potasyum
Li	: Lityum
Mg	: Magnezyum
Mn	: Mangan
Mo	: Molibden
N	: Azot
Na	: Sodyum
Ni	: Nikel
O	: Oksijen
P	: Fosfor
PCFT	: Proton- coupled folat transporter
Pb	: Kurşun
PICALM	: Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin montaj proteini
PTH	: Parathormon
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği
RFC-1	: Azaltılmış folat taşıyıcısı-1
RNA	: Ribonükleik asit
RSV	: Respiratuvar sinsityal virüs
S	: Kükürt
SAM	: S-adenozil metionin
Se	: Selenyum
Si	: Silisyum
Sn	: Kalay
Sr	: Stronsiyum
TS	: Transferrin saturasyonu

V : Vanadyum
VSD : Ventriküler septal defekt
Zn : Çinko



ÖZET

Down Sendromlu Süt Çocuklarının Beslenme Durumları ile Vitamin ve Mineral Düzeylerinin İncelenmesi

Amaç: Çalışmamızda, Down sendromlu ve sağlıklı süt çocuklarının beslenme alışkanlıkları ile kan vitamin ve mineral düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza süt çocukluğu döneminde bulunan 53 Down sendromu çocuk ve benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı ek hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar dahil edildi. Tüm katılımcıların ailesine demografik verileri ve annenin/çocuğun beslenme alışkanlıklarını sorgulayan anket yüz yüze yöntem ile uygulandı. Ayrıca tüm katılımcılardan 5 ml kan örneği alınarak bu örnekten hemogram (Beyaz küre hematokrit, hemoglobin, platelet ve MCV), vitamin B₁₂, folik asit, vitamin D3, ferritin, demir, toplam demir bağlama kapasitesi, selenyum ve çinko değerleri çalışıldı.

Bulgular: Down sendromu hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yaş ve doğum kilosu açısından fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Down sendromu olan grupta kardeş sayısının, anne ve baba yaşının sağlıklı kontrollere göre anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Down sendromu olan gruptaki çocukların vücut ağırlığı persentili diğer gruba göre yüksek ve baş çevresi ölçümleri ise sağlıklı kontrollere göre düşük saptandı (sırasıyla $p=0,049$ ve $p=0,002$). Diğer vücut ölçümleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$). Sağlıklı kontrollerin ortalama çinko düzeylerinin Down sendromu olan hastalara göre anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı ($p=0,017$). Vitamin B₁₂, toplam demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin D3 ve selenyum değerleri açısından iki grup arasında fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Folat ve demir değerlerinin ise Down sendromu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,042$). İkinci altı ayda arasında anne sütü ve ek gıda ile beslenen çocukların selenyum seviyelerinde düşüklük olduğu tespit edildi ($p=0,017$). İlk 6 aydaki beslenme alışkanlıkları ile selenyum düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,079$). Çocukların ve annelerin beslenme alışkanlıkları ve demografik veriler ile selenyum ve çinko düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda Down sendromlu çocukların beslenme alışkanlıkları ile vitamin ve mineral düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Sağlıklı çocuklar ile Down sendromlu çocuklar arasında gözlenen vitamin ve mineral düzeylerindeki farklılıkların özellikle metabolizmada gözlenen değişikliklerden kaynaklandığı düşünüldü. Ancak yine de bu çocuklarda gözlenen eser element ve vitamin düzensizlikleri konusunda farkında olunması ve herhangi bir eksiklik durumunda daha erken müdahale edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme alışkanlığı, Çinko, Down sendromu, Selenyum

ABSTRACT

Investigation of Nutritional Status and Vitamin and Mineral Levels of Infants with Down Syndrome

Objective: In our study, it was aimed to show the relationship between the nutritional habits of healthy infants and infants with Down syndrome and their blood vitamin and mineral levels.

Material and Method: Our study included 53 children who have Down syndrome, and healthy children of similar age and gender without any additional disease. A face-to-face questionnaire was applied to the families of all participants, questioning the demographic data and nutritional habits of the mother/child. In addition, 5 ml blood samples were taken from all participants and hemogram (White blood cell hematocrit, hemoglobin, platelet and MCV), vitamin B₁₂, folic acid, vitamin D₃, ferritin, iron, total iron binding capacity, selenium and zinc values were studied from this sample.

Results: It was observed that there was no difference between Down syndrome patients and healthy controls in terms of age and birth weight ($p>0.05$). The number of siblings and the age of the mother and father were found to be significantly higher in the group with Down syndrome compared to the healthy controls ($p=0.001$). The body weight percentile of the children in the Down syndrome group was higher than the other group, and the head circumference measurements were lower than the healthy controls ($p=0.049$ and $p=0.002$, respectively). There was no significant difference between the two groups in terms of other body measurements ($p>0.05$). The mean zinc levels of healthy controls were found to be significantly higher than those of patients with Down syndrome ($p=0.017$). It was observed that there was no difference between the two groups in terms of vitamin B₁₂, total iron binding capacity, ferritin, vitamin D₃ and selenium levels ($p>0.05$). Folate and iron levels were found to be higher in patients with Down syndrome than in healthy controls ($p=0.042$). It was determined that the selenium levels of children fed with breast milk and supplementary food between the second six months of age were low ($p=0.017$). No correlation was found between dietary habits and selenium levels in the first 6 months ($p=0.079$). It was determined that there was no significant relationship between the nutritional habits and demographic data of children and mothers, and selenium and zinc levels ($p>0.05$).

Conclusion: As a result of our study, it was determined that there was no relationship between the nutritional habits of children with Down syndrome and their vitamin and mineral levels. The differences in vitamin and mineral levels observed between healthy infants and infants with Down syndrome were thought to be due to the changes observed in metabolism. However, it is recommended to be aware of trace element and vitamin irregularities observed in these children and to intervene earlier in case of any deficiency.

Key Words: Down syndrome, Nutritional habits, Selenium, Zinc

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Down sendromu (DS) veya trizomi 21 en iyi ve en yaygın bilinen kromozomal hastalıktır.¹ 1/6000 ile 1/8000 arasında sıklığı değişebilmekte olup Down sendromlu gebeliklerin ortalama %20-25'i doğuma ulaşmaktadır.¹ Bu sendroma solunum yolu enfeksiyonları, gelişme geriliği, konjenital kalp hastalıkları ve dismorfik özellikler eşlik eder ve gastrointestinal hastalıklar, hematolojik bozukluklar ve otoimmün hastalıklara yatkınlıkla karakterizedir. Bu hastalarda birincil ölüm nedenleri enfeksiyonlar, maligniteler ve konjenital kalp hastalıklarıdır.²

Down sendromlu çocuklar sağlıklı çocuklara göre başta solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyonlardan daha sık etkilenmektedirler. Okul çağındaki DS'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre solunum yolu enfeksiyonları daha yüksek oranda görülmekte ve en önemli sağlık problemlerinden biri olarak tanımlanmaktadır.³

Down sendromlu bebeklerin intrauterin gelişimleri genellikle yetersizdir.⁴ Down sendromlu bebeklerin uygun beslenme ve öneriler ile büyümenin izlenmesi önemli rol oynamaktadır. Bu çocuklar özel büyüme çizelgelerine sahiptirler.⁵

Down sendromlu bireylerin yağ ve protein alımlarının ihtiyaçtan fazla olduğu karbonhidrat (polisakkarit) alımlarının ise önerilenden az olduğu bildirilmiştir.⁶ Down sendromlu anaokulu çağı çocuklarının besin tüketimlerinin incelendiği çalışmada daha az balık, meyve, süt, sebze ve yumurta tüketimi; daha çok kırmızı et, şeker, hayvansal ve bitkisel yağ tüketimi rapor edilmiştir. A ve C vitaminlerinin vücuda alımı, az meyve sebze tüketimi nedeniyle sınırlanmaktadır.⁷ D vitamininin görevlerinden olan kemik kütle korunumunda ve immünoregülatör görevi üstlenip DS'li bireylerin %45,2'sinde D vitamini eksik bulunmuştur. Azalmış güneşe maruziyet, azalmış immünite ve azalmış sosyal yaşam nedeniyle D vitamini eksikliği riski çok artmıştır.⁸ Down sendromlu bireylerde homosistein düşüklüğü veya yüksekliği izlenebilmektedir. Homosistein yüksekliği DS'li bireylerde B₁₂, folik asit (B₉) ve B₆ eksikliğinden kaynaklıdır ve özellikle folik asit eksikliği rapor edilmiştir.⁶

Bu alışma ile DS^li süt çocuklarının sosyodemografik özellikleri sorgulandı ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili soruların da bulunduğu bir anket uygulandı. Bu anket sonucunda toplanan veriler ile hastalardan elde edilen laboratuvar parametreleri analiz edilerek DS'li bireyler ve sağlıklı süt çocuklarının beslenme alışkanlıkları ile kan mineral ve element düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Down Sendromu

2.1.1 Tanım, Epidemiyoloji ve Tarihçe

İnsanlarda en sık görülen kromozomal hastalık Down sendromu veya trizomi 21 olup aynı zamanda en iyi bilinen sendromdur. Sıklığı, 1/6000 ile 1/8000 arasında değişebilmekte olup DS'li gebeliklerin ortalama %20-25'i doğuma ulaşmaktadır.¹ En belirgin risk faktörü ileri anne yaşıdır. Trizomi 21 görülme sıklığı anne yaşı arttıkça artar. 35 yaş üstü gebeliklerde görülme sıklığı 1/400 iken, 40 yaş üstü gebeliklerde ise bu oran 1/100'e kadar yükselmektedir.⁹

Edouard Onesimus Seguin tarafından 1846 yılında ilk kez tanımlanan DS'nin, John Langdon Down tarafından ise 1866 yılında klinik belirtileri bulunup bildirilmiştir. Ancak bu çocukları yüz yapıları nedeniyle bir Uzakdoğu ırkı olan Moğollara benzeterek çok talihsiz bir benzetme yapmış ve "Mongoloid idiotlar" olarak adlandırmıştır. Waardenburg 1932 yılında, bu hastalığın kromozom anomalisinden kaynaklandığını hatta kromozom anomali si nedeninin nondisjunction (ayrılama) olabileceğini belirtmiştir. 1959 yılında Jerome Lejeune ve arkadaşları, kromozom inceleme metodlarının gelişmesine paralel olarak, bu hastalığın G grubu kromozom çiftlerinden birinin bir fazla kromozoma sahip olmasıyla yani iki adet bulunması gereken kromozomun üç adet bulunması sebebiyle total kromozom sayısının 47 olması sonucu oluştuğunu belirtmiştir.¹⁰ Olguların yaklaşık %95'inde mayoz bölünme sırasında 21. kromozom çiftinin ayrılamamasından kaynaklanan 21. kromozomun trizomisi şeklinde görülmüştür (klasik tip DS). Bu sendrom eskiden Mongolizm olarak adlandırılmış olup günümüzde trizomi 21 olarak adlandırılmaktadır.¹⁰ Dr. Down'un adı 1960'lı yılların başında bu sendroma verilerek, Down sendromu olarak tanımlanmıştır.¹¹

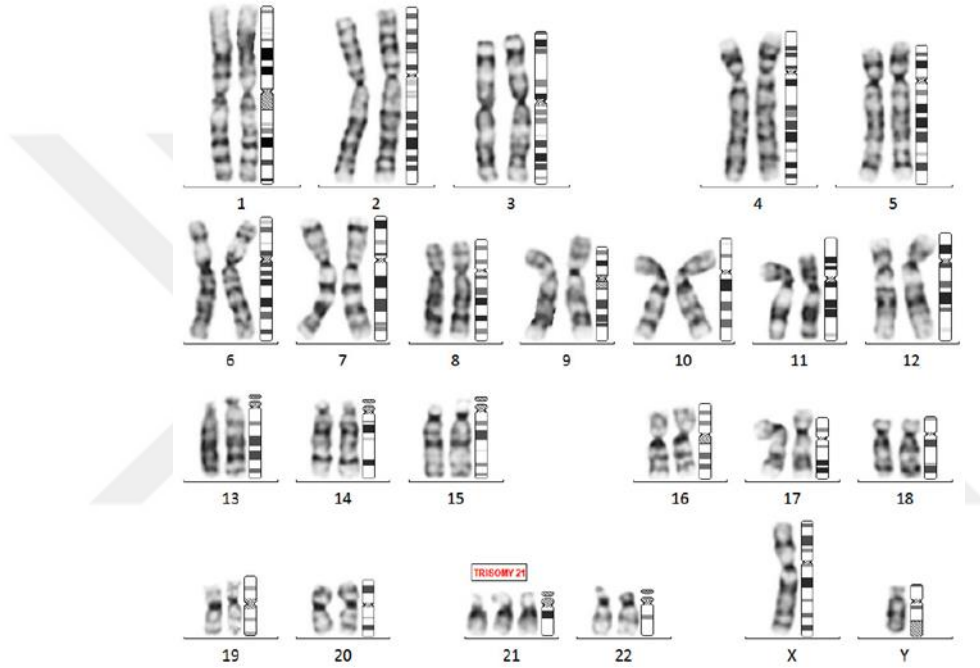
Down sendromu doğumsal malformasyonlar, tıbbi durumlar, diğer sağlık sorunları ve çeşitli dismorfik özellikler ile karakterize genetik kaynaklı sendromdur.¹² Down sendromu sıklıkla monozigotik ikizlerde, daha nadir olarak da dizigotik ikizlerde mevcut olması, bazı ailelerde ise fazla sayıda bireylerde görülmesi ve trizomi 21 genetik tanısı alan annelerin çocuklarında %50 ihtimalinde bu hastalığın görülmesi bu sendromun kalıtsal bir hastalık olduğunu düşündürmüştür.

Klasik tip, translokasyon tipi ve mozaik tip olarak üç sitogenetik ana grupta değerlendirilir. Down sendromunda sitogenetik sonuçlar, önemli farklılıklar oluşturduğundan özellikle tekrarlama riski bakımından, bu hastalığı önlemek için genetik danışmanlık çok önemlidir. Down sendromlu bebeğe sahip olma riski 35 yaş üzerindeki annelerde arttığından, bu annelerin çocuk yapmaktan kaçınmaları, bu sendromu önleme ve korunma amacıyla ailelere verilebilecek en önemli tavsiyelerden biridir. Batı ülkelere göre bizim ülkemizde akraba evliliği oranı çok daha yüksektir. Ülkemizde bu duruma paralel olarak batı ülkelerine oranla genetik hastalık görülme sıklığı kaçınılmaz olarak daha fazladır. İntrauterin dönemde DS tanınabilir. Gebelik süresince yapılacak olan fetal ultrasonlar, ikili veya üçlü testler ile DS'den şüphelenilebilir. Takibinde DS'den şüphelenilen gebeliklerde kesin tanı amniyosentez veya prenatal genetik tanı yöntemleri ile bebeğe kromozom analizi yapılarak konulur. Down sendromu saptandığında ise aileye genetik danışmanlık verilir. 24. haftaya kadar olan gebelikler yasal olarak sonlandırılabilir. Vakaların %95'inin klasik tip, %4'ünün translokasyon tipi ve %1'inin ise mozaik tip olduğu sitogenetik incelemeler ile gösterilmiştir.¹³

2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez

Klasik tip Down sendromu: Lejeune ve arkadaşları tarafından 1959'da ilk kez tespit edilmiştir. Klasik tip dışında regüler, mutad, serbest ve standart Mongolizm tip Down sendromu olarak da olarak da adlandırılmaktadır. G grubu kromozomlarından normal şartlarda 21. çift kromozomundan iki adet bulunması gerekmekte iken üç adet bulunmasıyla meydana gelmektedir (erkekte 47, XY, 21+; kadında 47, XX, 21+).

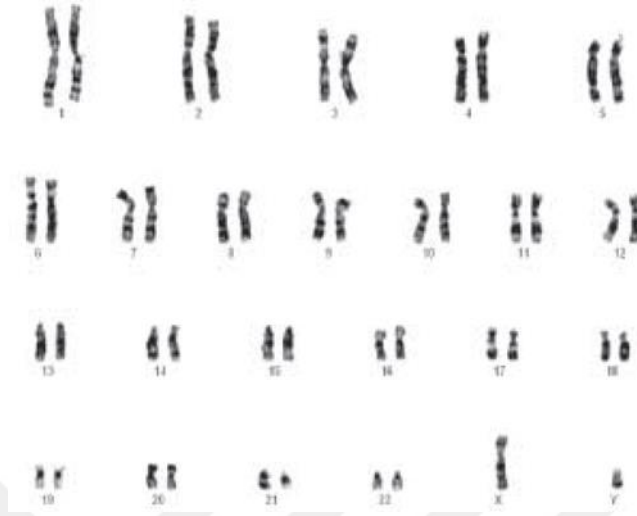
Mayotik ayrılamama nedeniyle iki tane 21. kromozom içeren gametle, diğer normal bir gametin birleşmesi sonucunda klasik tip DS oluşur. Predominant olarak maternal gametteki hatalar (%85) ve mayoz I'deki hatalardan (%75) olguların yaklaşık %90'ı meydana gelir. Olguların %10'unda ise paternal kaynaklı hatalar yani mayoz II'de bölünme sırasındaki ayrılamama sonucunda oluşur. Sonraki gebeliklerde klasik tip DS'nin tekrarlama riski %1'e yakındır.⁹



Şekil 1. Klasik Tip Down Sendromu¹⁴

Translokasyon tipi Down sendromu: Down sendromlu bireylerin %4-6'sını oluşturmaktadır. İlk olarak 1960 yılında Polani ve arkadaşları 21. çift kromozomda bulunan üç adet kromozomlardan birinin D veya G grubu kromozom çiftinin birine eklenmesiyle oluştuğu DS'nin bu tipinin tanısını yapmışlardır. Bu tipte toplam kromozom sayısı 46 olup iki tane serbest 21. kromozoma ek olarak bu kromozomlardan birine üçüncü bir 21. kromozom transloke olmasıyla oluşmaktadır. Translokasyon en fazla 14. Kromozom ile gözlenir. Burada kromozomun şeklinde dolayısıyla gen balansında değişiklik mevcut olup kromozom sayısında fazlalık yoktur. Otuz yaşından

küçük annelerin bebeklerinde translokasyon tipi DS görülme sıklığı %9 olarak görülmüştür.



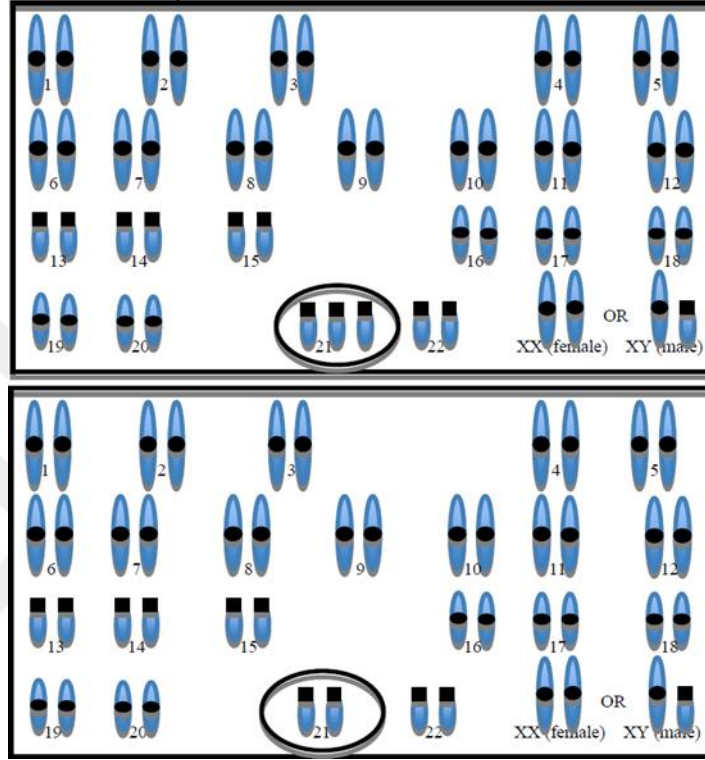
Şekil 2. Translokasyon tipi Down sendromu

Robertsonian tip translokasyonlar, DS'ye en sık neden olan translokasyon tipidir. Bu translokasyon en sık 14q ile 21q arasında $t(14q\ 21q)$ görülmektedir.¹³ Gametogenez sırasında translokasyonun yarıdan fazlası de-novo oluşmaktadır. Diğer gebeliklerde yinleme riski önemli oranda artmamaktadır çünkü anne ve babanın karyotipleri normaldir. Dengesiz translokasyonlu çocuk doğurma riski, 21.kromozoma ilişkin Robertsonian tipi translokasyon taşıyıcısı olan annelerin her gebeliği için artar. Annenin 14/21 translokasyonu bakımından taşıyıcı olması durumunda fetusun DS'li doğma riski her gebelik için %10-15' e yakın iken, baba taşıyıcı ise bu risk %1-2'lere inmektedir.¹³

Down sendromunda 21/21 translokasyon, nadir görülen bir anomalidir. İki tane 21. kromozomun uzun kollarının birleşmesi sonucunda oluşur. Bu kromozomal translokasyonu taşıyan sağlıklı bireylerin sağlıklı çocukları olmaz. Taşıyıcı bireylerin bütün çocuklarının ya trizomi 21 ya da yaşamla bağdaşmayan monozomi 21 karyotipine sahip olma riski %100'dür. Anne veya baba kaynaklı olması riski etkilemez.⁹

Mozaik tip Down sendromu: Bu tip mongolizm, DS'li bireylerin %2-4'ünü oluşturmaktadır. Clarke ve arkadaşları tarafından 1961 yılında bildirilmiştir. Hücrelerin bir kısmında 21.kromozom çiftinden üç adet varken bir kısmında normal 46 kromozom

bulunur (örneğin 47,XY/ 46,XY 21+). Mozaik tip DS'li olguların semptomları diğer DS'li olgulara göre daha hafif seyir izlemektedir. Çocuk mozaik tip DS'li ancak anne ve baba normal ise ailenin diğer çocuklarında bunun tekrarlama riski %1'lerdedir.⁹



Şekil 3. Mozaik tip Down sendromu¹⁵

Çok nadir olarak yukarıdaki üç tip mongolizmden başka görülen iki farklı mongolizm daha vardır. Bunlar ise ikili trizomi (double trisomy) ve kısmi trizomi (partial trisomy) olarak adlandırılır.

İkili Trizomi: Bir bireyde iki aynı trizominin aynı hücrede birlikte bulunmasına ikili trizomi denilmektedir. Her hücrede ise total kromozom sayısı 48 olmaktadır. Örneğin; 48 XY, +21, +18 gibi.

Kısmi Trizomi: 21. Kromozomun dengesiz sayısal veya yapısal farklılaşması sonucunda DS ile ilişkili kromozom bölgelerinin üç kopya halinde genomda saptanmasıdır.

Trizomi 21'e neden olan hatalı ayrılmanın %80'e yakınının maternal kaynaklı olduğu görülmektedir. İleri anne yaşı ile birlikte radyasyon, viral etkenler ve ileri paternal yaş da trizomilere neden olmaktadır.¹⁶

2.1.3 Prenatal Tanı ve Genetik Danışmanlık

Gelişmiş ülkelerde trizomi 21'li çocukların, doğum öncesinde yapılan genetik incelemelerle saptanan fetüslerden yaklaşık 10 kat daha az olması genetik danışmanlığın önemini vurgulamaktadır. Ayrıca başka koruyucu bir önlem ise trizomi 21'li çocuk sahibi olma riski yüksek olan çiftler aydınlatılarak, gebeliği önleyici yöntemlere yönlendirmektir. Otuz beş yaşından büyük gebelik planlayan kadınlarda trizomi 21'li çocuk sahibi olma riski en fazladır. İkinci trimesterde tüm kadınlara 4 maternal serum testiyle (serbest beta insan koryonik gonadotropin, konjuge olmamış östriol, inhibin ve alfa fetoprotein) DS açısından tarama önerilmelidir. Otuz beş yaş üzeri tüm gebelere amniyosentez yapılarak fetal karyotip belirlenmektedir. Günümüzde DS'nin prenatal tanımlanmasında kabul edilen yöntemdir. Ülkemizde annelerin toplam %8,8'i, 35 yaş üzerinde doğum yapmıştır. Aynı çalışmada DS'li bebeklerin %51'inde anne yaşı 35'ten büyüktür.¹⁷ Gebelikte amniyosentez için önerilen en uygun zaman 15-21. haftalar arasındadır. Anne yaşından bağımsız olarak bir sonraki gebelikte bebeğin DS'li olma riski, serbest trizomili DS'li çocuk sahibi olan ailelerde %1'e kadar artmaktadır. Eğer baba veya anneden bir tanesi translokasyon taşıyıcısı ise DS'li çocuk sahibi olma riski %5-10 arasındadır. Bu iki durumda da bir sonraki gebelik için fetal kromozom analizi yapılması mutlaka önerilmektedir.¹⁷

En küçük insan kromozomu kromozom 21'dir ve 200 ile 300 gen içermektedir. Kromozom analizi çalışmaları, üç farklı gen grubu ortaya koymuştur. Bunlar; 127 bilinen gen, 98 öngörülen gen ve 59 psödojendir.¹⁸ Aşağıda Tablo 1'de DS'ye neden olduğu tahmin edilen genler gösterilmektedir.

Tablo 1. Down sendromu gelişiminde yer aldığı tahmin edilen genler¹⁹

Genler	Gen İsimleri	Bulgular
SIM2	Single-Minded Homolog 2	Beyin gelişimi, senkronize hücre bölünmesi
CRYA1	Alpha 1-Crystallin	Katarakt
CBS	Sistation p sentaz	DNA metabolizması tamirinde bozukluk
ETS2	Erythroblastosis 2	İskelet anomalileri ve lösemi
SOD1	Superoxide dismutase 1	Erken yaşlanma ve bağışıklık sistemi bozuklukları
S100B	S100 Calcium Binding Protein, Beta	Alzheimer tip nöropati: glial çoğalmı uyarır
GRIK1	Glutamate Receptor, Ionotropic, kainite	Fonksiyonu bilinmiyor. Fetal ve erken postnatalhayatta kortekste bulunur. Çoğu korteksin piramidal hücrelerinde yoğundur.
PCP4	Purkinje Cell Protein 4	Fonksiyonu tam olarak bilinmiyor ancak beyinde ve özellikle serebellumda bulunmaktadır.
COL6A1	Collagen 6 Alfa 1	Kalp anomalileri
APP	Amyloid Beta (A4) Precursor Protein	Alzheimer tip nöropati: spastisite, sinir gelişimi ve nöroproteksiyon
DSCAM	Down Syndrome Cell AdhesionMolecule	Beyin gelişimi ve konjenital kalp hastalıkları için olası aday gen: Beynin bütün moleküler bölgelerinde bulunur ve sinir sistemi gelişimi esnasında aksonal gelişimde rolü olduğu düşünülmektedir.
GART	Glycinamide Phosphoribosylformyltransferase	DNA sentezi ve tamirinde hatalar, beyin gelişimi; prenatal serebellum gelişimi
CAF1A	Chromatin Assembly Factor 1A	DNA sentezinde hatalar
DYRK1A	Dual-SpecificityTyrosine-(Y)-Phosphorylation Regulated Kinase 1A	Beyin gelişimi ve hücre bölünmesi esnasında hücresiklusu kinetiğinin regülasyonu

Bunlar dışında DS'li ve komplet AVSD'li bireyler arasında yapılan bir başka çalışmada ise altı gende potansiyel olarak zarar verici değişkenler gösterilmiştir: COL6A1, COL6A2, CRELD1, FBLN, FRZB ve VGFA yolunda yer alan GATA5.²⁰

2.1.4 Klinik

Fenotipik olarak karakteristik yüz bulgusu, oksipital bölgede düzlük, boy kısalığı, kısa boyun, ensede artmış cilt kalıntısı ve brakisefali izlenmektedir. Küçük ve düşük yerleşimli kulaklar, hipertelorizm, epikantal kıvrımlar, burun kökü basıklığı ve yukarı eğilimli palpebral aralık, açık ağız ve dilin dışarıda olması, gözlerde iris yakınındaki Brushfield lekeleri yüz bulguları arasında yer almaktadır. Parmaklar kısa ve geniştir; orta falanks hipoplazisi, avuç içinde tek yatay palmar çizgi (Simian çizgisi) ve 5. parmakta klinodaktili izlenir. Karakteristik dermatoglifikleri vardır. Ayak tabanında

proksimale doğru uzanan derin cilt oluğu ve ayaklarda birinci ve ikinci parmaklar arasında boşluk (sandal gap) görülür. Her bir olguda bu anomaliler değişken oranlarda görülür.⁹ Yenidoğan döneminde karakteristik yüz görünümü dışında en önemli bulgusu hipotoniye daha sonraki yaşlarda hipotoni azalır, öğrenme gücü ise belirginleşir. Dil ve motor gelişimleri geridir. Down sendromlu çocuklar dil terapisi, fizik tedavi ve özel eğitime ihtiyaç duyarlar. 0-2 aylıkken fizyoterapiye başlanmalıdır. IQ'ları genellikle 25-75 arasındadır. Erişkinlerde ise IQ ortalaması 40-45 civarındadır. Down sendromu orta derecede zeka geriliğinin en sık genetik nedenidir. IQ düzeyleri genellikle 60'ın altındadır ancak öğrenme performansları oldukça iyidir.²¹ Özel bir eğitimle bazı beceriler kazanabilir yazma, konuşma ve kendi bakımını yapmayı öğrenebilirler. Yaşam süresinin diğer kromozom hastalıklarına göre daha uzun olmasının yanında, toplumlarda sayısal kromozom anomalileri içerisinde en sık görülen ve uygun eğitim sağlandığında bu çocukların sosyalleştirilebilmesi hastalığın önemli özelliklerinden biridir. Genellikle sakin, iyi huylu, sevimli ve kendi kapasitelerine göre anlayışlıdır.²² Down sendromlu bireyler genel popülasyondan ve diğer aile bireylerinden daha kısa olurlar ve saçları erkenden ağarır. Kadınlar için ortalama erişkin boyu 144 cm ve erkekler için 157 cm'dir.²³ Obezite için artmış riske sahiptirler. Bu çocuklar için özel olarak büyüme çizelgeleri geliştirilmiştir.⁵ Erişkin erkeklerin çoğu infertildir ancak kadında doğurganlık olabilir.²

Down sendromlu yenidoğanlarda zayıf moro refleksi ile hipotoni yaygındır.²⁴ Down Sendromundaki malformasyon sıklıkları ise; oblik palpebral çizgiler %82, brakisefali %75, skrotal dil %55, iriste Brushfield noktaları %27, ensede deri katlantısı %81, epikantus %59, dilin dışarıda olması %47, burun kökünün basık olması %68, Simian çizgisi %53, kalın parmaklar ve küçük el %64, kısa boyun %61, sandal açıklığı %68, küçük ağız %76, küçük ve displastik kulak %50, eklemlerde gevşeklik artışı %73, diş anomalileri %61 ve klinodaktili %58 olarak sıralanmaktadır. Down sendromu için bu özelliklerden hiçbirisi, patognomonik değildir. Bu sebeple DS'den şüphelenilen hastalarda mutlaka aileye genetik danışmanlık verilip, kromozom gen analizi yapılmalıdır. Kliniğin ağırlığı ile dismorfik bulgular arasında bir ilişki bulunmamıştır.²⁴



Şekil 4. Down sendromlu bir bebekte tipik yüz görünümü²⁵



Şekil 5. Down sendromu olan çocukların karakteristik özellikleri²⁶

2.1.5 Down Sendromunda Sıklığı Artan Hastalıklar

Down sendromu; otoimmün hastalıklar, topluma göre daha erken yaşlarda görülen demans gibi nörolojik bozukluklar, doğumsal kalp hastalıkları, epilepsi, hematolojik bozukluklar, nöromotor gelişim geriliği, sık solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal hastalıklar ve endokrin bozukluklara yatkınlıkla karakterizedir. Birincil ölüm nedeni DS'lilerde doğumsal kalp hastalığı, malignite ve enfeksiyonlardır.²

2.1.5.1 Doğumsal Kalp Hastalıkları

En sık rastlanmakta olan major doğumsal anomali DS'de kalp hastalıklarıdır. Kardiyak defektlerden en sık görülenleri ise; Atrioventriküler septal defekt (AVSD), ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD) olarak sıralanabilir. Down sendromunda AVSD gelişimine neden olan sistin bakımından zengin epidermal büyüme faktörü benzeri domain1 (CRELD1) genindeki mutasyonun katkıda bulunduğu gösterilmiştir.²⁷

2.1.5.2 Nörolojik Bozukluklar:

Down sendromlu çocuklarda konvülsiyon %9 oranında görülmektedir. EEG'de ise %21'inde asimetri ve sık olarak yaygın yavaş aktivite görülür. Bu hastalarda erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı riski büyük ölçüde fazladır. Elli yaşından sonra DS'li hastalarda demans gelişme riski %70'e yakın artmıştır.^{28,29} Kırk yaş üstü DS'li olgularda yapılan otopsilerde, tüm olguların beyin dokularında Alzheimer hastalığındakine benzer plaklar olduğu görülmüştür.³⁰ Nedeni tam olarak aydınlatılamasa da 40 yaşın üzerindeki DS'lilerde bilişsel fonksiyonlarda hızla kötüleşme olduğu görülmüştür. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına sebep olduğu gösterilen çeşitli genler vardır. Mevcut literatürde tarif edilen genlerin bazıları amiloid öncü proteini (APP), beta sekretaz-2

(BACE2), Apolipoprotein E (ApoE) ve fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin montaj proteinidir (PICALM).³¹

2.1.5.3 Gastrointestinal Sistem Anomalileri

Down sendromlu çocukların yaklaşık %5'inde gastrointestinal sistem anomalileri görülür. Ayrıca %2,5 oranında görülen duodenal stenoz (annular pankreas ile birlikte olabilir) veya atrezi en karakteristik lezyondur.³² Daha az sıklıkla ise trakeoözofageal fistül, imperfore anüs ve özofagus atrezisi görülür. Hirschsprung hastalığı DS'de genel popülasyondan çok daha yaygındır, ancak risk % 1'den daha azdır.³³ Down sendromu ve çölyak hastalığı arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir.^{34,35}

2.1.5.4 Hematolojik Bozukluklar

Lösemi ve solid tümörleri içeren maligniteler DS olan hastalarda benzersiz spektrumda görülür. Down sendromlu hastalarda ilk lösemi raporu 1930'da bildirilmiş, 1957'de ise ilk sistematik çalışma sunulmuştur.^{36,37} Çalışmalar, bu hastalarda lösemi riskinin 10-20 kat artmış olduğunu göstermektedir.³⁷ Çocuk akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının ortalama %2'sini ve çocuk akut miyeloid lösemisinin (AML) ise ortalama %10'unu oluştururlar. Down sendromlu hastalarda akut megakaryoblastik lösemisinin (AMKL) lökomogenezi, GATA1 geni ile ilgili mutasyonların varlığı ile karakterizedir.³⁸ ALL'li DS'lilerin ise ortalama %30'unda Janus Kinase-2 geninde mutasyon mevcuttur.^{39,40} Down sendromlularda diğer hematolojik bozukluklar ise yüksek hematokrit düzeyidir ve nedeni ise kök hücre elemanlarının disregülasyonundan kaynaklanan, trombositoz ve izole trombositopenidir.⁴¹

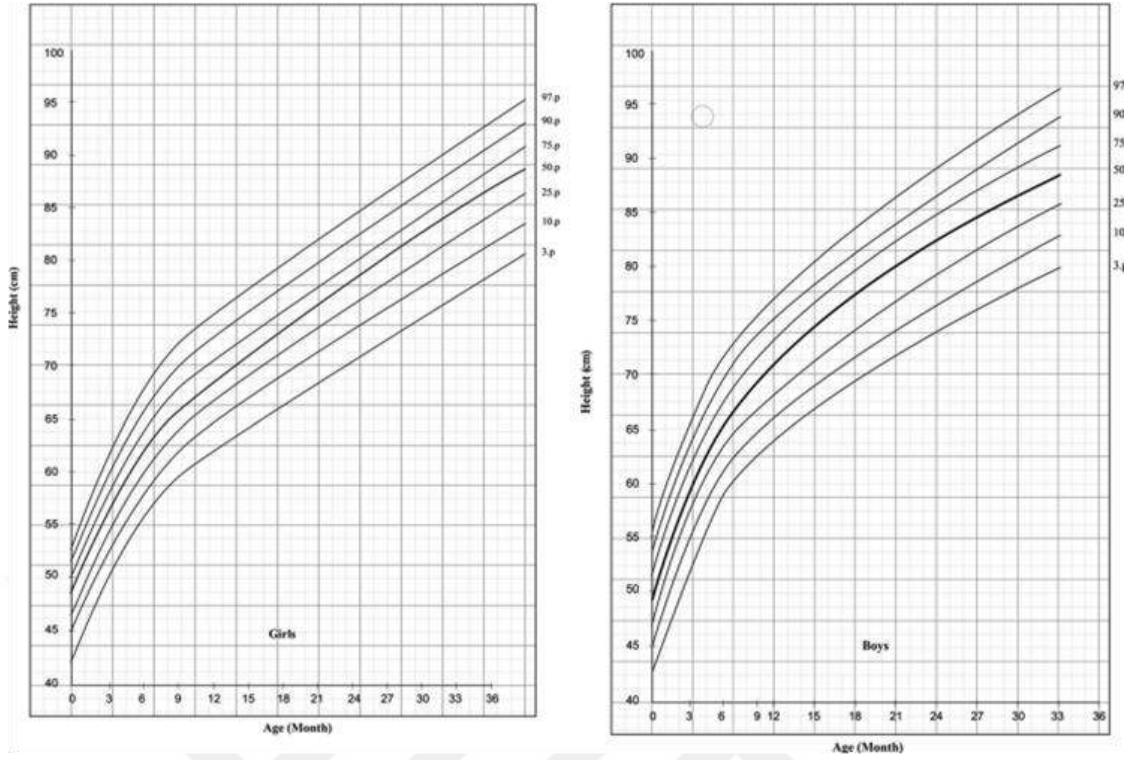
Yenidoğanlarda ise makrositoz sıktır. Ortalama eritrosit hacmi, %11-14 daha yüksek olarak görülmüştür.⁴² Yenidoğan DS'lilerin % 10'unda yüksek beyaz küre sayısı, trombositopeni, anemi ve blast ile birlikte görülen ve klonal anomaliler sebebi

ile konjenital lösemiden ayırt edilemeyen bir tablo görülebilmektedir. Bunların megakaryoblastik özellikler taşıdıkları ise blast tiplendirmesi yapıldığında görülmektedir. Bu durum; geçici lösemik reaksiyon, geçici myeloproliferatif hastalık veya geçici anormal myelopoezis olarak adlandırılabilir. Bu hastalar genellikle kemoterapiye gerek duymadan 3 ay içerisinde kendiliğinden iyileşebilmektedir. Fakat, yenidoğan döneminde AML gelişme riski geçici myeloproliferatif hastaların 1/4'ünde mevcuttur.⁴³ Down sendromunda özellikle AML riski yüksektir. Akut miyelositer lösemi gelişen vakalarda geçici myeloproliferatif hastalık öyküsü olanlar ise %10-20 kadardır. Bu hastalar başlangıçta beyaz küre sayıları 100.000/mm³ altında olup küçük yaşlarda tanı almaktadırlar. Bu hastalarda AML, sıklıkla AML M7 subgrubu olan akut megakaryoblastik lösemi formu görülür.

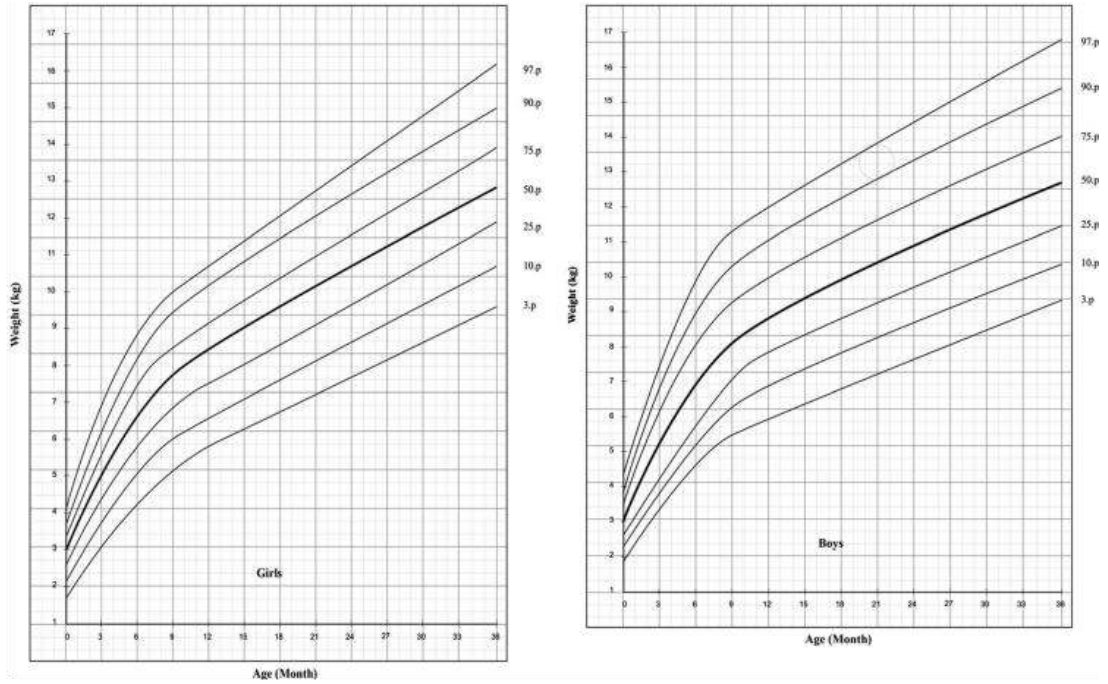
2.1.5.5 Endokrin Bozukluklar

Tiroid fonksiyon bozuklukları: Hipertiroidi ve hipotiroidi DS'lilerde sık görülmektedir. normal popülasyona göre 28 kat yüksek konjenital hipotiroidi insidansı görülmüştür ve gelişiminde herhangi bir antikorda artış yoktur.⁴⁴ Tiroid antikorları ve tiroid hastalık sıklığı yaşa bağımlı olarak artmıştır. Dört aylıktan küçük DS'li 122 bebeğin retrospektif bir kohort çalışmasında, tedavi gerektiren primer hipotiroidizm %17,5'inde, kompanse hipotiroidizm ise %15'inde görülmüştür.⁴⁵

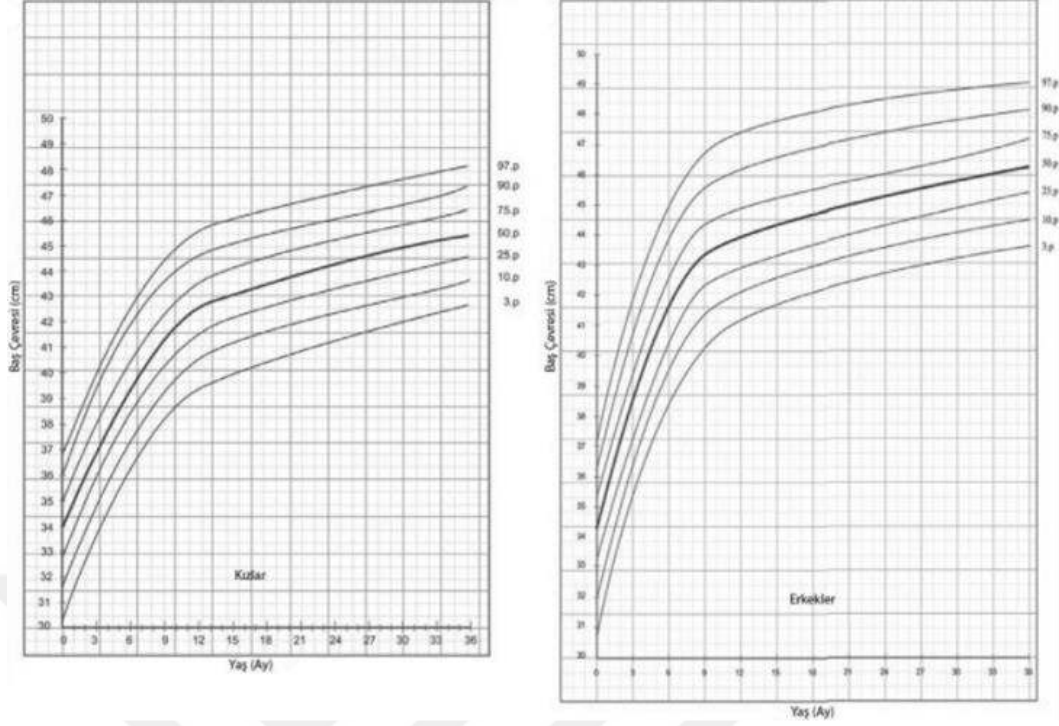
Boy Kısaldığı ve Büyüme Geriliği: İntrauterin gelişimleri DS'li bebeklerde genellikle yetersizdir. Büyüme hızları ilk 6-9 ay için iyidir. Ancak 3 yaşından sonra ise belirgin yavaşlama gösterebilmektedir. Boy ise -3 SD'nin altında gözlenebilir.⁴ Bu çocuklar özel büyüme çizelgelerine sahiptirler.⁵ Down sendromlu çocuklarda obezite riski artmıştır. Bu çocuklarda büyüme geriliğinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı hastalarda normal düzeyde GH (büyüme hormonu), düşük IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü 1) salgılanması gösterilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁸ Ancak suboptimal endojen GH üretimi, hipotalamik disfonksiyondan kaynaklanmaktadır.⁴⁹



Şekil 6. 0-3 yaş Down sendromlu kızların ve erkeklerin boy uzunlukları için büyüme eğrileri⁵⁰



Şekil 7. 0-3 yaş Down sendromlu kızların ve erkeklerin kiloları için büyüme eğrileri⁵⁰



Şekil 8. 0-3 yaş Down sendromlu kızların ve erkeklerin baş çevreleri için büyüme eğrileri⁵⁰

2.1.5.6 Üreme Fonksiyonları

Fertilite erkek DS'lilerde çok azalmıştır ve genel olarak DS'li erkeklerin infertil olduğu gösterilmiştir. Ancak nadir olarak fertil olgular da gösterilmiştir.⁵¹ Erkeklerde infertilitenin nedeninin sperm gelişimi ile ilgili sorunlardan kaynaklandığı bildirilmiştir; ek olarak cinsel olarak aktif olmama nedenleri arasında olabilir.⁵¹ Doğurganlığın ise DS'li kadınların %30-50'sinde olduğu düşünülmektedir. Menarş geç yaşlarda, menopoz ise genel olarak daha erken yaşlarda görülür.⁵² Down sendromlu bir kişinin çocuklarının ortalama yarısı DS'li olacaktır.⁵³

2.1.5.7 Solunum Sistemi Bozuklukları

Solunum yolu hastalıkları 3 yaşından küçük DS'lilerde, hastane başvurularının en sık nedenidir.⁵⁴ Bu kişilerde solunum yolu enfeksiyonu sıklığı yüksektir.⁵⁵ Down sendromunda solunum sistemi hastalıkları alt solunum yollarını, üst solunum yollarını ve pulmoner vaskülariteyi etkileyen koşullara göre ayrılabilir.^{56,57}

Başta solunum sistemi enfeksiyonları olmak üzere DS'li çocuklar enfeksiyonlardan sağlıklı çocuklara göre daha fazla zarar görmektedirler. Solunum sistemi enfeksiyonları, aileler tarafından en önemli sağlık problemlerinden biri olarak tanımlanmaktadır ve sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda görülmektedir.⁵⁸ Otuz yıldan uzun süredir bu durum anormal immün sistem ile ilişkilendirilmektedir.³ Down sendromlu çocukların sık hastalanmasına neden olan bozulmuş immün yanıtlar dışındaki hadiseler; doğumsal kalp hastalığı, makroglossi, anormal hava yolu ve kulak anatomisi, aspirasyon, gastroözofagial reflü (GÖRH), hipotoni ve reaktif hava yolu hastalığı olarak sıralanabilmektedir.³

Down sendromlu çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyondur, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Otitis media ve efüzyonlu farenjit üst solunum yolu enfeksiyonlarından en sık teşhis edilenlerdir; pnömoni ise alt solunum yolu enfeksiyonlarından en sık teşhis edilendir.⁵⁹

Down sendromlu çocuklarda trakea daha küçüktür ve bu nedenle tekrarlayan pnömoni sık görülür.⁶⁰ Laringomalazi, bu çocukların %50'sinden fazlasında tıkanıklığa neden olur.⁶¹ Bertrand ve arkadaşları tekrarlayan solunum sistemi semptomları sebebiyle fiberoptik bronkoskopiye giren DS'li çocukların %75'e yakınında laringomalazinin en yaygın görülen havayolu anomalisi olduğunu saptamışlardır.⁶⁰ Havayolu obstrüksiyonu ve obstrüktif uyku apnesi DS'li çocuklarda %63-80 daha sık saptanmaktadır.^{62,63} Uyku apnesi olan bazı hastalarda respiratuar asidoz ve kronik aralıklı hipoksi kor pulmonale ve pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır.⁶⁴ Otitis media; dil gelişiminde gecikmeyi ve işitme kaybı artışına neden olarak gösterilebilir.⁶⁵ Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, özellikle DS'li çocuklarda sıktır.⁵⁴ Down sendromlu kişilerin çift kılcal ağlar, belirgin intrapulmoner bronkopulmoner

anastomozlar ve akciğer vasküler histopatolojisinde gelişimsel gerilik görülmektedir.⁶⁶ Akut akciğer hasarı DS'li bireylerde diğer kişilere göre on kat fazla oranda görülmektedir.⁶⁷ Hipotoninin DS'li hastalarda aspirasyon riskini arttırdığı ve faringeal kas tonusunu azalttığı düşünülmektedir.⁶⁸

2.1.5.8 Enfeksiyonlar

İmmün sistem defektleri ve anatomik anormallikler sebebiyle DS'li çocuklar ciddi RSV enfeksiyonu açısından yüksek riske sahiptir. Down sendromlu çocuklarda, Bloemers ve arkadaşları hem enfeksiyonun diğer çocuklara göre daha ciddi geçirildiğini hem de RSV yüzünden hastaneye yatışların fazla olduğunu göstermiştir.⁶⁹ Staglianao ve arkadaşları RSV enfeksiyonu sırasında DS'li hastalarda solunum desteği ihtiyacının çok daha fazla olduğunu ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Spesifik bir tedavisi yoktur, ancak RSV riski olan bebeklerde (örn. bronkopulmoner displazi, doğumsal kalp hastalığı, prematürite vb.) solunum desteği ihtiyacını ve yatış süresini azaltmak için Palivizumab (RSV'ye karşı monoklonal antikor) profilaktik olarak kullanılmaktadır.⁷⁰ Palivizumab'ın profilaktik kullanımı DS'li hastalarda önerilmektedir. Hao Yi ve arkadaşları RSV enfeksiyonlarını engellemek için palivizumab profilaksisi kullanmış ve DS'li hastalarda palivizumab profilaksisinin hastanede yatış süresini azalttığını bildirmişlerdir.⁷¹

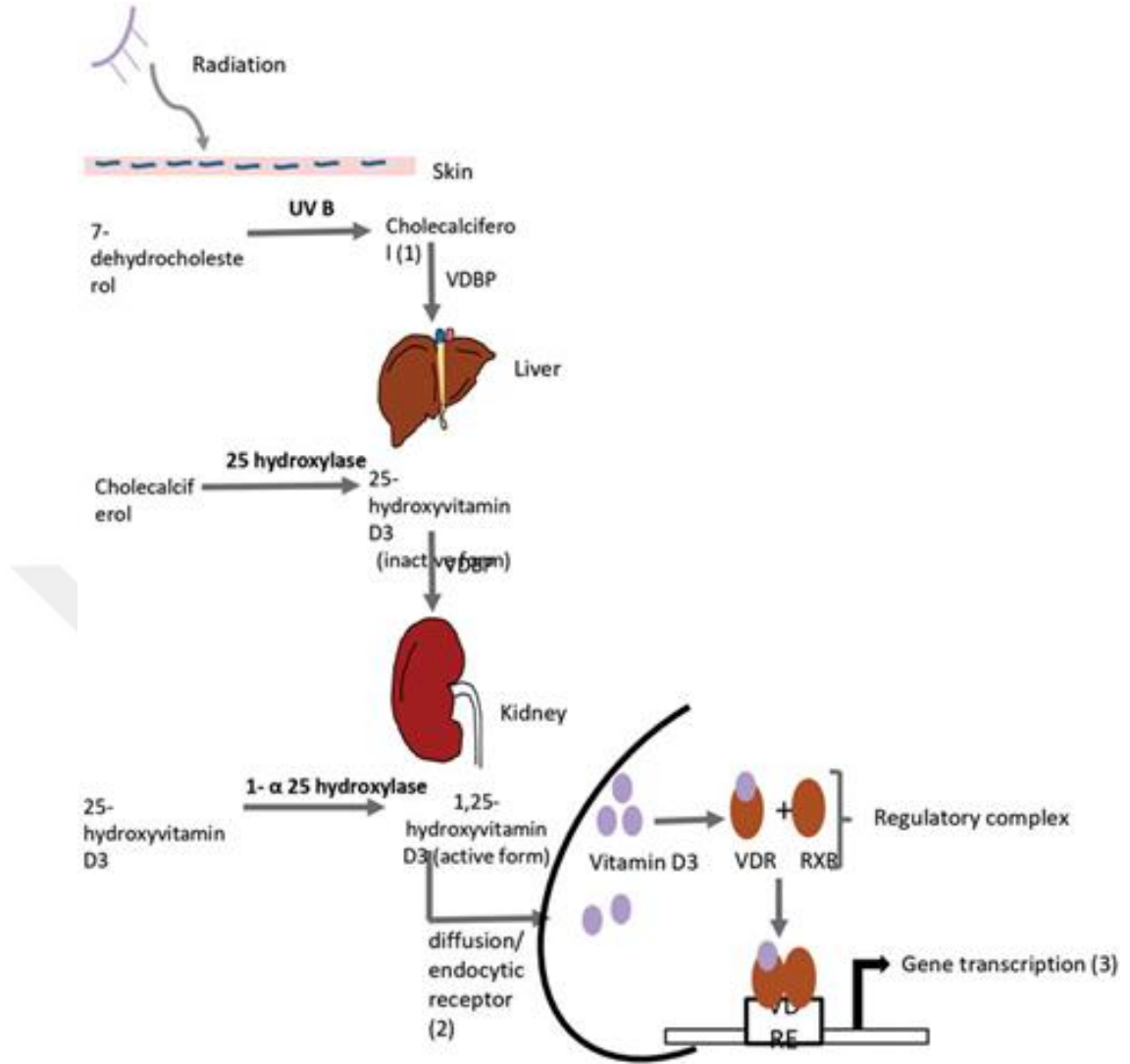
Batı Avustralya'da 1997 ve 2004 yılları arasında yapılan DS'li olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada başta üst solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere tüm enfeksiyonların sıklığında 2004 yılında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalmada önemli rol oynayanlar ise; erken dönemde etkili tedavi, tıbbi bakımdaki düzelme ve sağlık hizmetlerindeki gelişme olarak gösterilmiştir.⁷²

2.2 D Vitamin Eksikliği

Yağda eriyen vitaminlerden biri olan D vitamini aynı zamanda uygun biyolojik ortamda endojen olarak da sentezlenmektedir. En önemli etkisi kemik mineralizasyonu ile kalsiyum ve fosfor metabolizmasına yöneliktir. Kemik kitlesinin oluşumunda en önemli çevresel faktörler arasında yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı ile düzenli fiziksel aktivite yer almaktadır.⁷³ Hormon gibi etki eden D vitamininin son yıllarda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışındaki organların fonksiyonlarında da önemli rol oynadığı görülmüştür.

D vitaminin insanlarda iki formu bulunur: vitamin D₃ veya kolekalsiferol (güneş ışığı veya ultraviyole ışını etkisiyle deride yapılan şekli) ile vitamin D₂ veya ergokalsiferol (genellikle bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması ile oluşuyor, besin ve bitki kaynaklıdır). Vitamin D₃ yaz aylarında besinsel kaynaklar (özellikle uskumru gibi yağlı balıklar) ile alınmakta ve ciltte yapılmaktadır. 1,25(OH)₂D yani D vitamininin aktif formu esas olarak böbrek tübül hücrelerinin mitokondrisinde sentezlenmekte olup az miktarda da granüloamatöz dokularda, kemikte, memede ve plasentada sentezlenir.

Yarı ömrü yaklaşık 20 gün olan 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'nin organizmadaki D vitamini durumunu en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilir.^{74,75} 1,25(OH)₂D'nin asıl görevi ise hipofosfatemiyi önleyerek kemik sağlığını sürdürmek ve normokalsemiyi sağlamaktır. D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂D'nin klasik etkisi barsak hücrelerinden kalsiyumun aktif emilimini sağlamaktır. Eğer serum Ca düzeyi normal sınırlarda tutulamaz ise bu durumda kemikten Ca mobilizasyonu olur ve osteoporoz gelişmesinin yolunu açar.



Şekil 9. D vitamini sentezi⁷⁶

2.2.1 Prevelans

Çocuk ve adolesanlarda etnik köken (siyah ırk), vücut kitle indeksi (obezite), örtülü giyim şekli, sigara içilmesi, mevsim (kış), koruma faktörlü (>8) güneş kremlerinin kullanılması, düşük fiziksel aktivite ile düşük 25(OH)D düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır.^{73,75} Ülkemizde yapılan bir çalışmada annenin serum 25(OH)D düzeyinin <10 ng/ml olmasının yenidoğanlarda 25(OH)D düşüklüğü için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir.⁷⁷ Bu nedenle D vitamini eksikliği olan annelerden doğan

bebeklere D vitamini desteği verilmez ise serum 25(OH)D düzeyleri düşer ve bu da yenidoğan döneminde konjenital rikets ve/veya hipokalsemiye neden olmaktadır.⁷⁸

Tablo 2. D vitamini eksikliği veya direncinin nedenleri⁷⁹

1,25 hidroksilasyonda bozukluk	Renal yetmezlik D vit. bağımlı raşitizm tip1	Hipoparatiroidizm			
25 hidroksilasyonda bozukluk	Antikonvülziyonlar	Siroz			
Vitamin-D'nin eksik alımı ve emilim yetersizliği	Diyet, Yetersiz güneş ışığı maruziyeti	Pankreatik yetmezlik	Yağ Malabsorbsiyonu	Gastrektomi	Kısa bağırsak Sendromu
Kalsitriol arızalı hedef organ yanıtı	D vit. bağımlı raşitizm tip2				
Vitamin D bağlayıcı protein kaybı	Nefrotik sendrom Renal yetmezlik				

2.2.2 D vitamini eksikliği taraması

Herkesin serum 25(OH)D düzeyini ölçmek gerekmez. Sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliği açısından serum 25(OH)D düzeylerini ölçerek tarama yapılmasının yararını gösteren kanıt da bulunamamıştır.^{78,80} Yalnızca risk altındakilerin taranması önerilmektedir. Bunlar; osteomalazi, kronik böbrek yetersizliği, malabsorbsiyon ile ilişkili hastalıklar ve beslenme bozukluğu olanlar, karaciğer yetersizliği, kistik fibrozis, enflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu, rikets, motor gelişimi ve büyümede gerilik gibi spesifik olmayan semptomları olan bebekler, osteoporoz, riskli coğrafyada yaşayan koyu ciltliler ve obezler, hiperparatiroidi ve alkale fosfataz yüksekliği olanlar, kronik ilağ kullanımı (antiepileptikler, steroidler, antifungaller, AIDS ilaçları) öyküsü olanlar taranmada önerilir.

2.2.3 D Vitamini Eksikliğinin Laboratuvar ve Klinik Bulguları

Vitamin D eksikliği belirgin klinik bulgular oluşturmaz. D vitamini düşükluğü laboratuvar olarak saptanmaktadır. D vitamini yetersizliğinde ise hipofosfatemi,

hipokalsemi çocukluklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi görülür. Raşitizm, osteoid dokunun anormal artışı, epifizeal plağın deformasyonu ve defektif mineralizasyonu, büyüme çağında epifizyal füzyonun gerçekleşmesinden önce kendini gösteren, vitamin ve mineral yetersizliği sonucu gelişen, metabolik ve generalize kemik hastalığıdır. Riketsli olgular 0-3 ay arasında hipokalsemik nöbetlerle de başvurabilecekleri bildirilmektedir.⁷⁸

2.2.4 D Vitamini Eksikliğinin Tanımı

2016 Küresel Konsensüs önerilerine göre çocuklarda serum D vitamini durumu değerlendirilmiştir. Buna göre 20-100 ng/mL (50-250 nmol/L) ideal, <12 ng/ml (<30 nmol/L) eksiklik ve 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L) yetersizlik olarak değerlendirilmiştir.⁸¹

2.2.5 Tedavi ve Profilaksi

Amerikan Pediatri Akademisi sadece anne sütü ile beslenen tüm bebek, çocuk ve adölesanlara 400 IU D vitamininin günde verilmesini önermiştir. Bu desteğin ise serum 25(OH)D düzeyini 20 ng/ml'nin üstünde tutarak rikets oluşmasını engellediği gösterilmektedir.^{82,83} Tedavide amaç ise D vitamini depolarının yerine konulması ile radyolojik, biyokimyasal ve klinik bulguların düzeltilmesidir. 25(OH)D düzeyleri 15 ng/ml olan hastalar ile infantil dönemde rikets bulguları ile başvuran hastalarda replasman tedavisi uygulanması önerilir. Raşitizm görülen veya 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL (50 nmol/L) olan çocuklar için D Vitamini tedavisi gerekmektedir. Klinik uygulamada ise D vitamini replasmanı için çeşitli dozaj uygulamaları kullanılır.⁷⁸ D₃ vitamini (kolekalsiferol) veya D₂ vitamini (ergokalsiferol) kullanılmaktadır.

Global Konsensus'un tavsiye ettiği dozlar ise;⁸¹

1) 12 ayın altındaki bebeklere 6-12 hafta süre ile 2000 IU/gün olacak şekilde kullanılmaktadır, ardından profilaksi dozu ise en az 400 IU/gün ile takip edilmektedir.

D₂ vitamini preparatlarından ise yaygın olarak bulunanları, 8000 IU/mL'i sağlayan Drisdol veya Calciferol oral solüsyonlarıdır.

2) 12 ay ve üzerindeki çocuklarda 2000 IU/gün 6-12 hafta boyunca, ardından ise profilaktik 600-1000 IU/gün verilmektedir. Alternatif bir yaklaşım ise, 6 hafta boyunca haftada 50.000 IU ile tedavi vermektir ve ardından profilaksi dozu verilmektedir.⁸⁴ Haftalık rejim için toplam D vitamini dozu daha yüksek miktarda olsa da, bu yaklaşımın birkaç denemede etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.⁸⁵ D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullananlar, obezite ve emilim bozukluğu hastalıkları için daha yüksek dozlar verilebilmektedir (bu rahatsızlıkları olmayan çocuklardan iki ila üç kat daha yüksek; dolayısıyla günlük 6000 IU). Çok daha yüksek dozlar ise kistik fibroz gibi durumlarda gerekebilmektedir.⁸⁶

Biraz daha yüksek tedavi dozlarına raşitizmi olan çocukların ihtiyacı vardır:

- 1) 12 aydan 12 yaşa kadar çocuklar 3000 ile 6000 IU/gün
- 2) ≥ 12 yaş, 6000 IU/gün.

Rikette ait klinik bulguların olduğu veya parathormon (PTH) düzeylerinin yüksek bulunduğu olgularda “aç kemik sendromu”nun gelişmesini engellemek için D vitamini tedavisi boyunca kalsiyum desteği gerekmektedir. Ayrıca D vitamini tedavisi ile oluşan hipokalseminin önlenmesinde de etkili olmaktadır. Genellikle 10-15 gün süre ile kalsiyum tedavisi ile 30-75 mg/kg/gün dozunda elementer kalsiyum (2-3 doza bölünerek) şeklinde verilmektedir. IV kalsiyum tedavisi ise semptomatik hipokalsemisi olanlara gerekebilmektedir. Kalsitriol, ancak ağır D vitamini eksikliği ile birlikte ağır semptomatik hipokalsemi var olanlarda (20-100 ng/kg/gün dozunda ve IV kalsiyum glukonatla birlikte) verilmektedir; yoksa önerilmemektedir.⁸⁷ Riketsli olgularda klinik ve radyolojik olarak düzelme ile iyileşmenin kanıtı olarak serum ALP düzeylerinde düşme, fosfat ve kalsiyum düzeylerinin normale gelmesi olarak değerlendirilmektedir. Serum 25(OH)D düzeyleri >20 ng/ml olan bebek ve çocuklara, D vitamini eksikliğine ait bulgular veya önemli risk faktörleri olmadığı sürece çoğunlukla replasman tedavisi verilmemektedir.

2.3 Makro ve Mikro Besin Öğeleri

Down sendromlu bireylerin yağ ve protein alımlarının ihtiyaçtan fazla olduğu karbonhidrat (polisakkarit) alımlarının ise önerilenden az olduğu bildirilmiştir.⁶ Down sendromlu anaokulu çağı çocuklarının besin tüketimlerinin incelendiği çalışmada daha az balık, meyve, süt, sebze ve yumurta tüketimi; daha çok kırmızı et, şeker, hayvansal ve bitkisel yağ tüketimi rapor edilmiştir. A ve C vitaminlerinin vücuda alımı, az meyve sebze tüketimi nedeniyle sınırlanmaktadır.⁷ Özellikle süt içmeyen okul çağındaki DS'li çocukların Fe ve Ca alımlarının az olduğu rapor edilmiştir. Basit karbonhidrat tüketimlerinin yüksek olmasından dolayı insülin direncine eğilimleri fazladır.⁶ Down sendromlu bireylerde yapılan bir çalışmada serumda immünoglobulin G ve A antikorlarının yükseldiği ve çölyak hastalığı ile besin alerjisine yatkınlık olduğu bildirilmiştir.⁸⁸ D vitamininin görevlerinden olan kemik kütle korunumunda ve immünoregülatör görevi üstlenip DS'li bireylerin %45,2'sinde D vitamini eksik bulunmuştur. Azalmış güneşe maruziyet, azalmış immünite ve azalmış sosyal yaşam nedeniyle D vitamini eksikliği riski çok artmıştır.⁸ Down sendromlu bireylerde kemik yoğunluğu yaş artmasıyla beraber normal bireylere oranla daha hızlı azalmaktadır. 7-12 yaş DS'li çocuklarda kemik yoğunluğunun artırılması için düzenli fiziksel aktivite yapılması dışında buna ek olarak 400 IU/gün D vitamini ve Ca desteği yapılması önerilmektedir. Kalsiyum, fiziksel aktivite artışı ve D vitamini ile kalp hastalıkları ve demans gelişimi de engellenmektedir.⁸⁹ Down sendromlu bireylerde homosistein düşüklüğü veya yüksekliği izlenebilmektedir. Homosistein yüksekliği DS'li bireylerde B₁₂, folik asit (B₉) ve B₆ eksikliğinden kaynaklıdır ve özellikle folik asit eksikliği rapor edilmiştir.⁶ Beta sistatyonin sentaz enzimi aktivitesi DS olan bireylerde artmıştır ve bu enzim metilasyon döngüsünde yer alan 21. kromozomda kodlanmaktadır. Artmış olan beta sistatyonin sentaz enzimi ile metionin ve sistein yüksekliği, S-adenozil metionin, homosistein ve S-adenozil homosistein düşüklüğü izlenmektedir. Bu nedenle metioninden fakir diyet uygulanması gerektiği rapor edilmiştir.⁹⁰⁻⁹² Metabolik dengeyi korumak için gerekli mikrobeseinler, karmaşık metabolik görevleri mevcuttur: Fe ve eser elementler Se, Zn ve Cu koenzimler olarak hareket ederken, A, C ve E vitaminleri serbest radikal temizleyicileri olarak hareket etmektedirler. Eksiklikleri veya aşırı fazlalıkları hücre hasarına neden olabilirler.⁹³

2.4 Eser Elementler Mineraller

Bu mikrobeyinler yaşam için k miktarlarda gerekmektedir. Doğal elementler olan minerallerin kaynağı besinlerin bir bileşeni halini almış olan deniz suları ya da mineral tuzlarında çözünerek deniz canlılarının yapısında ve toprakta bulunurlar. Günde 100 mg'dan daha yüksek miktarda gerekmekte olan ve dokularda g/kg düzeylerinde makroelementler bulunur. Makroelementler oksijen (O), hidrojen (H), azot (N) ve Karbon (C); proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve lipidlerin yapı taşı olarak bulunurlar. Makromineraller klor (Cl), potasyum (K), sodyum (Na), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), kükürt (S) ve fosfor (P) insan vücudunda bulunanlarıdır. Eser elementler ise günde 100 mg'dan daha az miktarda gerekli olan ve dokularda mg/kg düzeylerinde bulunurlar. Selenyum (Se), molibden (Mo), inko (Zn), demir (Fe), krom (Cr), bakır (Cu), kobalt (Co), iyot (I) ve mangan (Mn) eser elementlerdir. Günde 100 g kadarı gerekli olan ve dokularda g/kg düzeylerinde bulunanlar ise ultra eser elementlerdir. Ultra eser elementlere örnek olarak lityum (Li), nikel (Ni), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), arsenik (As), silisyum (Si), kalay (Sn), stronsiyum (Sr), vanadyum (V), bor (B) ve brom (Br) sayılmaktadır.⁹⁴ Esansiyel elementin tanımı ise yeterli miktarda alınmayan bir element organizmada bir fonksiyon bozukluğu oluşturması durumunda ve sadece o elementin fizyolojik miktarlarda alınması ile bu bozukluğu ortadan kaldırması veya önlemesi olarak tanımlanır. Fonksiyonları ve yetersizlik belirtileri tanımlandığı için selenyum, çinko, bakır, demir, kobalt, iyot ve molibden esansiyel olduğu kesin olarak gösterilmiş olan eser elementlerdir. Bor ve kromun yetersizlik belirtileri tanımlanmış, ancak fonksiyonları belirlenememektedir. Manganın fonksiyonları ise belirlenmiş ancak yetersizlik belirtileri tanımlanmamıştır. Deneysel çalışmalara dayanılarak esansiyel oldukları düşünülen silisyum, nikel, arsenik ve vanadyum örnek verilebilir. Kurşun, stronsiyum, kadmiyum, kalay ve brom ile ilgili bilgiler ise çelişkilidir.^{94,95}

Biyokimyasal parametreleri incelenen DS'li bireylerin besinlerle Se, Zn, ve Cu alımları yeterli olsa dahi serumda eksikliği gözlenebilecek minerallerdendir.⁹⁶ Cu ve Zn eksiklikleri eritrositlerdeki Cu- Zn içerikli süperoksit dismutaz artışından kaynaklı olduğu rapor edilmiştir. Başka bir neden olarak DS'li bireylerde Fe eksikliği mevcut

olduğunda Fe yerine Zn protoporfirin'e bağlanmasıyla Zn protoporfirini oluşturacağı ve böylece eritrosit Zn'de artışa sebep olacağı rapor edilmiştir.⁹⁷ Marin ve ark. DS'li bireylerin besin durumlarını inceledikleri çalışmada artan ksantin oksidaz ve süperoksit dismutaz üretimi ile de ürik asit artışına neden olduğu, DS'li bireyde artan serum ürik asit seviyelerinin hiperinsülinemi nedeni olabileceği de bildirilmiştir. Down sendromlu bireylerde artan oksidatif stres için antioksidan bileşenler olan E, C ve beta-karoten vitaminleri ile Se, Zn minerallerine ekstra ihtiyaç duyulmakla birlikte DS'li bireylere özgü eklenti antioksidan miktarları kılavuzlarda yoktur.⁹⁸ Zn eksikliğinde hatalı DNA onarımı, yaşlanma, immün yetmezlik, gecikmiş büyüme ve tiroid disfonksiyonunun rolü mevcuttur.⁸⁸ Tiroid disfonksiyonu olan DS'li bireylerin diyetlerine eklenen Zn ile iştahlarında artma rapor edilmiştir.⁹² İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) karaciğerde üretilerek somatik büyümeyi ve hücre çoğalmasını sağlar. Down sendromlu bireyde Zn ve IGF-1 eksikliğinin büyümede geriliklere neden olabileceği rapor edilmiştir. Zn eksikliğinde; Zn verilmesi sonucu IGF-1 seviyeleri, iştah, bağışıklık ve büyüme hızları artmaktadır.⁹⁹ Down sendromlu kişilerde amino asit profili farklıdır; serumda serotonin, serin, gamma-aminobütirik asit ve glutamat seviyeleri düşük, sistein ve lizin ise artmıştır.¹⁰⁰ Yapılan çalışmalarda DS'li kişilerde özellikle C, B₆ ve A vitamini, Zn, Ca, Fe, folat ve Mg eksiklikleri rapor edilmiştir.^{89,101}

2.4.1 Çinko

Demirden sonra en büyük öneme sahip ve insanlar ile hayvanların büyümeleri ve sağlıklı olmaları için gerekli biyoelement çinkodur. Bakır, demir gibi diğer geçiş metallerinin eşlik ettiği oksidoredüksiyon reaksiyonlarına katılmaz çünkü biyolojik sistemlerde sadece 2⁺ değerlikte bulunmaktadır. Süt, süt ürünleri, et gibi proteinlerden zengin besinlerde bol miktarda çinko bulunur. Bitkisel besinlerde de bulunmakla birlikte, tahıl ve bitkilerin yapısında bulunan selüloz, fitatlar (inositol polifosfatlar) ve diğer lifler emilimini azalttığı için çinkonun biyoyararlanımı bunlarda düşüktür. Çinko ihtiyacı günlük 15 mg kadardır. Çinkonun besinlerle alınan büyük kısmı çinko taşıyan ligandlar aracılığıyla aktif transportla jejunum ve duodenumun proksimal kısmından emilmektedir. Demir, bakır, fosfor ve kalsiyum içeriği yüksek besinler çinko emilimini

azaltmaktadır, proteinden zengin besinler ise çinko emilimini arttırdığı vurgulanmaktadır.⁹⁴

Çinko dolaşımında %60'ı albümine, %40 kadarı α_2 - makroglobuline, az bir kısmı da serbest amino asitler ve transferine bağlanarak taşınmaktadır. Vücuttan atılımı ise başlıca dışkıyla (pankreas salgıları nedeniyle), az miktarda da idrar ve safrayla olmaktadır. İnsan vücudunda toplam 1,4–2,3 gr kadar çinko bulunmaktadır ve bulundukları yerler ise başta prostat bezi, sindirim kanalı, karaciğer, semen, böbrek, kas, deri, saç, kemik ve retinadadır. Vücuttaki çinkonun ise %70 kadarı kolaylıkla mobilize edilemeyen çinko havuzu (sabit fraksiyon) halinde kas, kemik ve deride bulunmaktadır. Eritrositlerin de çinko konsantrasyonu nispeten yüksek olduğu rapor edilmiştir çünkü eritrositlerde, süperoksit dismutaz (SOD) ve karbonik anhidraz gibi çinko içeren enzimlerin miktarı fazladır.⁹⁴

Çinko (Zn), süperoksit dismutaz enziminin 3-D yapısını stabilize etmektedir.¹⁰² Bazı çalışmalar, DS varlığında Zn metabolizmasının değişmekte olduğunu ve plazmadaki bu eser elementin eksikliğinin, genellikle DS'de bulunan metabolik değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.¹⁰³

Bazı çalışmalarda Zn/Cu süperoksit dismutaz aktivitesi, DS'li hastaların plazma ve eritrositlerinde yaklaşık %50 artış görülmüştür.^{104,105} Bazı araştırmacılar için, DS'li hastaların süperoksit dismutaz aktivitesinde gösterilen değişiklikler, olasılıkla ilave bir 21 kromozom bulunan hastaların hücrelerinde bu enzim için gen ekspresyonundaki artıştan kaynaklanmakta olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁶

Çinko minerali, enerjik metabolizmaya ve gen ifadesinin düzenlenmesine katkıda bulunur.¹⁰⁷ Ek olarak, antioksidan sistemde yer alan (örn., süperoksit dismutaz) enzimlerin kofaktörü olarak da görev yapan çinko, membran stabilitesine de katkıda bulunur ve lipid peroksidasyonunun azalmasına yardımcı olmaktadır.¹⁰⁸

2.4.2 Selenyum

Tahıl ve deniz ürünlerinde yüksek konsantrasyonda, ette daha düşük oranda, proteine bağlı selenometyonin, selenosistein gibi selenosülfid, seleno-aminoasitler ve cıvaya bağlı olarak selenyum halinde bulunmaktadır. Besinlerle alınmakta olan selenyum miktarı, besinlerin protein ve toprağın selenyum içeriğiyle dengede olmasından dolayı günlük alınması gereken miktarı, o coğrafi bölgedeki toprağın selenyum içeriğine göre yapılmalıdır. Besinlerle alınan selenyumun %40 civarı bağırsaklardan emilmektedir, fazlası ise vücuttan idrarla uzaklaştırılır.⁹⁴

Selenyum, selenosistein halinde iyodotironin deiyodinaz, tiyoredoksin redüktaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimlerinin yapısında bulunmaktadır. Bir amino asit olan selenosistein, sisteine yapıca benzer, tek farkı sülfür yerine selenyum içermekte olmasıdır. Selenosisteinin genetik bir kodu yoktur ve biyolojik sistemlerdeki diğer amino asitler gibi kodlanmamaktadır. Bitiş kodonu olan UGA kodonu normalde selenosisteini kodlamaktadır. Selenosistein kodonu, yapısında selenosistein içeren enzimlerin sentezi sırasında selenosisteine özgü tRNA aracılığıyla mRNA'daki kodon modifikasyona uğraması sonucu olmakta, kullanılmakta ve sentezler gerçekleşmektedir.⁹⁴

Selenyum fazlalığında en belirgin bulgu saç ve tırnakların dökülmesidir. Deri ve sinir sistemi lezyonları ve diş bozuklukları oluşur. Düşüklere yol açabilir ancak teratojenik etkiye ait delil yoktur.¹⁰⁹

Selenyum eksikliğinde kardiyovasküler hastalıklar (en tipik örneği Keshan hastalığıdır), iskelet kası tutulumu (miyotonik distrofi, Duchenne tipi müsküler distrofi), karaciğer nekrozu, yetersiz gelişme, katarakt, pankreatik hasar, hemolitik anemi, Glanzmann trombastenisi gibi kan hastalıkları, periodontal hastalık, kistik fibrozis, alkolik siroz, lejyoner hastalığı ve nörolojik dejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların risklerinde artış söz konusu olmaktadır. Selenyumun düşük konsantrasyonlarının kanser riskini arttırdığı, suplementasyonun kanser riskini azalttığı ya da fazla miktarlarının kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bacak ülserleri olanlarda da selenyum değerleri düşük bulunmuştur.¹⁰⁹⁻¹¹⁸

2.5 B12 ve Folat

2.5.1 Folat

Folat ve metil eksikliğinin in vivo olarak anormal gen ekspresyonu, bozulmuş sekresyon, kromozomal instabilite ve DNA iplikçik kırılmaları ile ilişkili DNA hipometilasyonu ile sonuçlandığına dair bulgular mevcuttur.¹¹⁹ Metionin döngüsünde bir ara madde olan homosistein, DNA dahil her türlü transmetilasyon reaksiyonu için metil grupları üretmektedir.¹²⁰

Folik asidin B12 vitamini ve çinko minerali ile birlikte çalıştığını ve C vitamininin emilmesini sağladığını belirtmekte fayda da vardır.¹²¹ Homosisteinemili hastalarda verilen yüksek dozlarda folik asit ve vitamin B₁₂'nin homosistein düzeylerini normale getirmek için başarılı olduğu görölmüştür.¹²²

Tek karbonlu birim döngüsünün bilinen biyobelirteçleri olarak folik asit (FA), B₁₂ vitamini (VB₁₂) ve homosistein (Hcy) vardır. VB₁₂ ve FA, homosisteinin metionin oluşturmada remetilasyonunda önemli rol oynamaktadır.¹²³ Metionin ise DNA metilasyonu veya protein sentezi dahil olmak üzere çeşitli metilasyon yollarında bir metil donörü olarak görev yapan S-adenozil metionine (SAM) daha fazla dönüşmek için kullanılan temel amino asittir.¹²⁴

Folat, DNA sentezinde önemli bir rol oynamakta, birçok tümörde kanser gelişiminde olası bir mekanizma olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmaya çalışılan ve suda çözünen temel bir B vitaminidir.¹²⁵⁻¹²⁹ Folat ve kanser riski arasındaki ilişki belirsizliğini korumakta olup, bazı denemeler pozitif ilişkiler gösterirken, bazıları negatif korelasyon göstermiş veya hiç korelasyon göstermemişlerdir.^{125,128} Benzer şekilde B₁₂ vitamini (kobalamin), hücre bölünmesi için gerekli ajanlardan biridir ve anormallikleri, özellikle yüksek seviyeleri, solid kanserler de dahil olmak üzere birçok nedene bağlanmıştır.¹³⁰⁻¹³³

Folat, suda çözünen önemli bir vitamindir ve yeşil yapraklı sebzelerde, gıdalarda, özellikle meyvelerde, karaciğerde doğal olarak bulunur.^{134,135} Güçlendirilmiş gıdalarda

ve takviyelerde bulunan sentezlenmiş folatın formu olan folik asit, doğal olarak oluşan folata göre daha yüksek bir biyoyararlanımı mevcuttur. Folat, birçok metabolik sistemde, özellikle pürin ve pirimidin sentezi, eritropoez süreci ve nükleoprotein sentezi için çeşitli koenzimlerin oluşumu için gerekli olduğu için, doğuştan anomalileri, özellikle nöral tüp kusurlarını önlemek için tahıllara konulmaktadır.¹³⁴ B₁₂ vitamini gibi folat, RNA ve DNA sentezi için karbon kalıntılarının sağlayıcısı görevini de üstlenmektedir. Folik asidin güçlü formu ise tetrahidrofolattır.

Son araştırmalardan bazılarında folik asit eksikliğinde görülen durumlar:

- 1) Folat eksikliği ile yüksek homosistein (arterioskleroz riskinin artması için bir belirteç) arasında bir bağlantı söz konusu olabilir.
- 2) Hiperhomosisteinemi folik asit ile düzeltildiğinde inme riskinin azaldığı bildirilmiştir.
- 3) Hamilelik sırasında folik asit takviyesi ile nöral tüp defekti insidansında azalma görülmüştür.
- 4) Hamilelikte görülen folik asit eksikliği, diyabetle ilişkili doğuştan anomali ve otizm riskini artırabilmektedir.
- 5) Folik asit takviyesi ise kanser riskini artırabilir.

Folatlar hidrofilik moleküller olup biyolojik zarlardan tek başına difüzyonla geçememektedirler. Bu nedenle memeli hücre ve dokularına karmaşık membran transport sistemleri sayesinde geçebilmektedirler. Folatlar genetik ve fonksiyonel olarak farklı olan transport sistemleri kullanmaktadırlar. Bu transportlar FR (Folat Reseptör), PCFT (proton- coupled folat transporter) ve RFC1 (Azaltılmış Folat Taşıyıcısı)'dir. Aralarında en iyi ve en çok karakterize edilip eksprese olanı RFC1 transportudur.¹³⁶ RFC1 genel olarak geniş bir ekspresyon paterni gösterirken, ek folat alım sistemlerinin ekspresyonları belirli dokularla sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle RFC1 memeli hücre ve dokularında folat kofaktörlerinin kandan hücre içine alınmasında major görev alan transport sistemidir.¹³⁷

Bazı araştırmacılar genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra diyetel faktörlerin 21. kromozomun iki çiftini taşıyan yumurtaların oluşması arasında karışık bir bağlantı

olduğunu söylemektedirler. Bu araştırmacılara göre folat metabolizmasının DS riskindeki rolünde diğer bir karışıklık folat taşıyıcıları olan SCL19A1 ve RFC1 ve CBS genlerinin rolü mevcuttur. Bu genlerin trizomilerinin folat ihtiyacını arttırabileceği ve DS'li fetüslerin oluşmasına sebep olabilecek sonuçlar doğurabilecekleri düşünülmektedir.¹³⁸⁻¹⁴²

Memelilerin hücre ve dokularında kandan hücreye folatı taşıyan en önemli transport molekülleri azaltılmış folat taşıyıcıları olmakla beraber folat taşıyıcılarının kan beyin bariyerini geçişi, bazolateral membrandan renal tüplere transportları ve folatın bağırsaktan emilimi gibi önemli görevleri mevcuttur.¹⁴³

2.5.2 B₁₂ vitamini

B₁₂ vitamini (kobalamin), suda çözünen bir vitamin olmakla beraber süt, kırmızı et, ve yumurta gibi sadece hayvansal ürünlerden elde edilir. Terminal ileumda B₁₂ vitamini emilimi için gerekli olan bir glikoprotein olan intrinsik faktör, midede parietal hücreler tarafından üretilmektedir. B₁₂ vitamini intrinsik faktör ile bağlanarak enterositlere taşınmaktadır. Enterositlerde transkobalamine bağlanarak portal sistemle karaciğere taşınır ve karaciğerde depo edilmektedir.¹⁴⁴ B₁₂ vitamini bir kez absorbe edildiğinde, miyelin, DNA ve yağ asitleri sentezinde yer alan enzimler için bir kofaktör olarak kullanılmaktadır. Sonuç olarak ise B₁₂ vitamini eksikliği nörolojik ve hematolojik ve semptomlara yol açabilmektedir. B₁₂ vitamini karaciğerde fazla depolanır; fakat B₁₂ vitamininin uzun süre emilemediği durumlarda (örn., intrinsik faktör eksikliği, diyet yetersizliği, malabsorbsiyon), karaciğerdeki depolar tükenir ve eksiklik meydana gelmektedir.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Plazma vitamin B₁₂; iki plazma proteini olan transkobalamin (%20'si) veya haptocorrine (%80'i) bağlanmaktadır. Transkobalamin vitamin B₁₂'nin hücre içine alınması için gerekli olan bir transport proteinidir fakat haptocorrinin görevi henüz net olarak bilinmemektedir.¹⁴⁴ Spesifik membran reseptörleri ise transkobalamin ile vitamin B₁₂ kompleksini tanır ve bu şekilde vitamin B₁₂ hücre içine girmektedir.¹⁴⁸

B₁₂ vitamini eksikliğinin 3 ana etiyolojisi vardır:

1) Otoimmün: Pernisiyöz anemi, intrinsik faktöre karşı antikorların üretildiği otoimmün bir hadisedir. B₁₂'nin terminal ileum tarafından emilememesi nedeniyle olmaktadır.

2) Malabsorbsiyon: Midedeki parietal hücreler intrinsik faktör ürettiğinden dolayı; gastrik bypass ameliyatı öyküsü olan herhangi bir hasta, Crohn hastalığına bağlı cerrahi rezeksiyon gibi terminal ileumda herhangi bir hasar, çölyak hastalığından kaynaklanan iltihaplanma veya tenya diphyllbothrium latum ile enfeksiyon gibi ince bağırsakta başka hasarlar da B₁₂ vitamini eksikliğine sebep olmaktadır.

3) Diyet Yetersizliği: Vitamin B₁₂ karaciğerde fazla depolanır; bununla birlikte, yaklaşık üç yıl sıkı bir vegan diyeti uygulayan hastalarda ve diyet alımı eksikliğinden dolayı B₁₂ vitamini eksikliği gelişebilmektedir.¹⁴⁹

B₁₂ vitamini metil kobalamin formunda iken, homosisteinin metionine dönüştürülmesinde kullanılan metionin sentaz enziminin kofaktörü olarak görev yapar.¹⁴⁸ Bu reaksiyonun bir yan ürünü olarak metiltetrahidrofolat, tetrahidrofolata dönüştürülür. Tetrahidrofolat, DNA'nın pirimidin bazlarının sentezinde kullanılır. B₁₂ vitamini eksikliğinde homosistein metionine dönüştürülemez ve bu nedenle metiltetrahidrofolat da tetrahidrofolata dönüştürülemez. Bunun neticesinde homosistein seviyeleri birikir ve pirimidin bazları oluşamaz, bu da DNA sentezini yavaşlatarak megaloblastik anemiye sebep olur.

B₁₂ vitamini ayrıca metilmalonil-CoA mutaz enzimi için bir kofaktör olarak kullanılmaktadır. Bu enzim metilmalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştürmektedir. B₁₂ vitamini eksikliği olan hastalarda süksinil CoA'ya dönüştürülemediğinden dolayı metilmalonik asit (MMA) seviyeleri birikmektedir. Yüksek homosistein seviyeleri ile birlikte yüksek MMA seviyelerinin, bu hastalarda görülen nöropati ve ataksi gibi nörolojik defisitler ile miyelin hasarına neden olduğu varsayılmaktadır. B₁₂ vitamini folat/homosistein metabolizmasında transmetilasyonda görevli olan metiltransferaz enziminin kofaktörü olan metilkobalaminin prekürsörü olarak görev yapar. Homosistein remetilasyonu B₁₂ vitamini ve metiltetrahidrofolata sırasıyla koenzim ve kosubstrat olarak ihtiyaç duymaktadır.¹⁵⁰

Total homosistein ile folat ve vitamin B₆'nın günlük diyetle alımıyla ve vitamin B₆, folat, vitamin B₁₂'nin plazma konsantrasyonları arasında doğrusal ancak net olmayan güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.¹⁵¹ Yapılan çalışmalarda hem folik asit hem de B₁₂ vitamini desteğinin açlık plazma homosistein konsantrasyonlarını düşürdüğü gözlemlenmiştir.^{152,153} Sık görülen transkobalamin TC 776 C>G polimorfizmi prolinin arjinine dönüşümü sonucu vitamin B₁₂ metabolizmasını negatif olarak etkilemektedir bu nedenle plazma homosistein seviyeleri artmaktadır.¹³⁷

B₁₂ vitamini eksikliği, bebeklerde gelişme geriliğinin nadir görülen ancak tedavi edilebilir nedenlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde bu eksiklik genellikle sadece anne sütüyle beslenen, anneleri pernisiyöz anemisi olup bilinmeyen veya vejetaryen olan bebeklerde görülmektedir ve doğumda bebekte düşük B₁₂ vitamini depolarına ve anne sütünde yetersiz miktarda B₁₂ vitamini olmasına neden olur. B₁₂ vitamini eksikliğinin semptom ve belirtileri 2 ile 12 ay arasında ortaya çıkmakta olup gelişme geriliği, hipotoni, kusma, uyuşukluk ve gelişimsel becerilerin durması veya gerilemesini kapsamaktadır. B₁₂ vitamini ile tedavi edilen hastalar bu metabolik anormallikleri birkaç gün içinde hızlı bir şekilde düzelebilmektedir.

2.6 Tam kan sayımı, Fe ve Ferritin

2.6.1 Tam kan sayımı

Down sendromu, diğer bireylere kıyasla nispeten daha yüksek makrositoz prevalansı (ortalama eritrosit hacmi büyüklüğü) dahil olmak üzere bazı hematolojik farklılıklara sahip olabilmektedir.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Makrositoz DS'de sağlık sorunları ile ilişkili olmasa da, bu popülasyondaki kırmızı kan hücresi indekslerini kullanarak demir eksikliğinin teşhisine katkıda bulunabilmektedir.^{154,155} Dixon ve meslektaşları tarafından yapılan prospektif, tek sahalı bir çalışmada, DS'de demir eksikliği/demir eksikliği anemisi (DE/DEA) prevalansının genel popülasyona kıyaslandığında benzer olmasına rağmen, bireylerin çoğunda DE/DEA tanısı görülmüştür. Tarama için ise tek başına kırmızı kan hücresi indeksleri kullanılmıştır.¹⁵⁸

Demir eksikliği, anemisi olsun ya da olmasın yaşamın erken dönemlerinde, olumsuz ve uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirilmektedir.^{159,160} Hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan çalışmalarda, erken demir eksikliğinin davranışsal anormalliklerle ilişkili olduğu, nöronal fonksiyonu ve miyelinasyonu etkilediği gösterilmiştir.¹⁶¹ Ayrıca uzun süreli takip çalışmaları ergenlik ve yetişkinlik döneminde davranış ve ruh halindeki değişikliklerle ilişkili, çocuklukta demir eksikliğinin daha zayıf bilişsel işleve sahip olduğunu göstermektedir.^{159,160} Bu sebeple, tüm çocuklar için demir eksikliğini tanımlamak ve tedavi etmek beyin gelişiminin erken bir aşamasında çok önemli bir durumdur.

Demir eksikliği anemisi tipik olarak genel popülasyonda hematokrit veya hemoglobin taranarak saptanmaktadır ve DEA hemoglobin değerleri 11,0 gr/dL'den (110 gr/L) az olarak tanımlanmaktadır.¹⁶² Hemoglobin, genel popülasyonda DEA'nın saptanması için zayıf özgüllüğe fakat iyi bir duyarlılığa sahiptir ve DE'nin altta yatan neden olup olmadığını belirlemek için retikülosit, hemoglobin konsantrasyonu ve serum ferritin ile daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir.¹⁶³ Down sendromlu çocuklarda, mevcut sağlık rehberleri doğumda tam kan sayımı (CBC) yapılmasını ve DE/DEA için ek risk faktörü olmayan çocuklar için hemoglobin seviyelerinin taranmasını (örneğin, düşük diyet demir alımı) öneride bulunmaktadır. Hemoglobin seviyeleri 11,0 gr/dL'den düşük olduğunda veya risk faktörleri mevcut olduğunda veya ferritinin daha fazla değerlendirilmesini önermektedir.³³

Hart ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada yazarlar, Down sendromunda DE ve DEA saptanmasında biyokimyasal ve kırmızı kan hücresi indekslerinin yararını amaçlamaktadır.¹⁶⁴ Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ile ferritin veya transferrin doygunluğu (TS) yüzdesi kombinasyonunun %100 duyarlılığı vermekte olduğu ve ferritin ile birlikte RDW'nin DE/DEA için en yüksek ayırt edici faktör olduklarını gösterdiler. DE tespiti için tek başına hemoglobin yerine Down sendromlu 1 yaşından büyük çocuklar için rutin olarak tam kan sayımı ve ferritin alınması gerektiği kanısına vardılar.

2.6.2 Ferritin

Serum ferritin, vücut demir depolarını yansıtan akut faz proteinidir. Karaciğer hastalığı, otoimmün hastalık, böbrek yetmezliği, enflamasyon, enfeksiyon ve oksidatif stres gibi durumlarda konsantrasyonlarını artırabilir.^{165,166} Bu bozukluklar, serum ferritin düzeylerini 1500 µg/L'nin üzerine çıkarabilmektedir.¹⁶⁷ Ayrıca, beslenme ve metabolik durumlar, serum transferrin konsantrasyonlarını da düşürebilmektedir, bu durum ise transferrin saturasyonunun yanıltıcı şekilde hafif yükselmesine neden olabilmektedir.¹⁶⁸

2.6.3 Demir

Dixon ve ark. bir akademik kurumda yaşları 1 ila 18 arasında değişen DS'li 114 hastayı incelemişler ve genel pediatrik popülasyona benzer şekilde hastaların %10'unda DE ve hastaların %3'ünde DEA bulmuşlardır.^{158,169}

Vücudun çoklu biyolojik fonksiyonları için demir gereklidir. Hücre regülasyonu/proliferasyon, miyoglobin, DNA sentezi, mitokondride elektron taşınması ve hemoglobin sentezi için demir gereklidir.¹⁷⁰

Vücut demirinin yaklaşık üçte ikisi dolaşımdaki eritrositlerde hemoglobinin bir parçası olarak bulunmaktadır, kalan demir ise depo formunda (karaciğer, kemik iliği vb.), miyoglobinde ve çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda yer alan birçok enzimde mevcuttur.¹⁷¹

Dünya çapında en yaygın beslenme eksikliği demirdir ve dünya çapında tahmini 2 milyar insan arasında aneminin ise en yaygın nedenidir.¹⁷² 0-5 yaş arasındaki çocuklar ve üreme çağındaki kadınlar özellikle demir eksikliği açısından risk altındadır.

Anemi olmaksızın demir eksikliği için iyi belirlenmiş tanı kriterleri olmadığı ve semptomlar belirsiz olduğu için kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Anemi

semptomlarına benzer semptomlarla başvuran ve ferritin düşüklüğü olan, normal tam kan sayımı olan hastalarda kronik demir eksikliğinden şüphelenmelidir.¹⁷³

Vücuttaki demirin çoğunluğu eritrositlerde bulunmasından dolayı herhangi bir bölgeden kanama demir eksikliğine neden olabilmektedir. Bu durum gelişmiş ülkelerde demir eksikliğinin en sık nedenidir. Yetersiz diyet alımı ise gelişmiş ülkelerde nadirdir. Diyet demirinin iki formu mevcuttur; Hayvansal kaynaklarda bulunan hem demiri, vücut tarafından bitkisel kaynaklı gıdalardan alınan hem olmayan demire göre daha kolay absorbe olmaktadır. Zayıf sosyo-ekonomik duruma sahip kişiler, vejetaryenler/veganlar ve dengeli beslenmeyen yaşlılar demir eksikliği geliştirmeye eğilimli olanlardır. Yeni yürümeye başlayan çocuklarda aşırı süt veya meyve suyu alımı, uzun süre biberonla beslenme ve atıştırma demir eksikliğine neden olur.¹⁷⁴

Demir homeostazının korunması, emilim ve demir kayıpları dengesi yoluyla gerçekleşmektedir. İnce bağırsakta demir emilimi, vücuttaki demir içeriğinin birincil düzenleyici faktörüdür. Demir, iki değerlikli metal taşıyıcı (DMT1) aracılığıyla enterositler tarafından iki değerlikli biçimde emilmektedir. Bir kez emildiğinde, vücut depoları da yeterliyse ferritinde sekestre edilir. Demir seviyeleri düşük olduğunda ise, demir ferroportin tarafından transferrine bağlanır. Transferrine yüklendikten sonra demir, metabolizma için hücrelere taşınır. Hepsidin ise ferroportini inhibe eden ve demirin dolaşıma emilimini azaltan bir peptittir.¹⁷⁵ Demir, transferrin, transferrin reseptörüne (TfR) bağlandıktan sonra hücrelere girer. Demir seviyeleri ayrıca, demir düzenleyici proteinler 1 ve 2 (IRP1 ve IRP2) tarafından kontrol edilir.¹⁷⁶

Demir eksikliği üç aşamada görülür. Birinci aşamada, demir depoları düşüktür veya yoktur, ancak serum demir konsantrasyonu normaldir. İkinci aşamada, ferritin düşüklüğüne ek olarak transferrin doygunluğu ve serum demiri azalmıştır. Üçüncü aşama, demir depolarının tükenmesi ve serum demir ve transferrin doygunluğunda bir azalma ile birlikte hemoglobinde bir düşüş ile gösterilmektedir.¹⁷⁷ Mutlak demir eksikliği, serum ferritininin 30 ng/mL'den az olması durumunda tanı konmaktadır.^{172,178,179} Hemoglobin, vücut demirinin önemli bir yüzdesi tükenene kadar düşmemektedir. Bu nedenle, normal hemoglobin demir eksikliği tanısını dışlamaz. Ferritin <15 µg/l seviyeleri, yüksek bir demir eksikliği olasılığını öngörmektedir.¹⁸⁰

Semptomların çoğu, genel halsizlik, azalmış egzersiz kapasite, sinirlilik, baş ağrıları, yorgunluk, zayıf konsantrasyon ve eforla nefes darlığını içerebilir ancak bunlarla sınırlı değildir. Pika, bu hastaların yaklaşık yarısında görülür ve pagofaji (buz arzusu) demir eksikliği için oldukça spesifik bir bulgudur.¹⁸¹ Hastalarda disfaji, kırılabilir tırnaklar, huzursuz bacak sendromu, ağız kuruluğu ve saç dökülmesi öyküsü olabilmektedir.

Fizik muayene normal olabilir veya atrofik glossit, cheilosis, kuru cilt, kırılabilir tırnaklar, koilonişi (kaşık şeklinde tırnaklar), saç dökülmesi ve solukluk ortaya çıkarabilir. Kardiyak oskültasyonda sistolik üfürüm duyulabilir.¹⁷⁹



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Özellikleri

Bu çalışma prospektif gözlemsel bir anket çalışması olarak planlandı. Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurul onayı alınarak başlandı. Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-14335 nolu proje olarak desteklendi. Çalışmamıza 0-1 yaş aralığında Down sendromu tanısı almış 53 çocuk ile benzer yaş ve cinsiyette 50 sağlıklı çocuk dahil edildi.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümlerine başvuran ve çalışmaya dahil edilen Down sendromlu infantların sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, yaş dağılımı, doğum ağırlığı, annenin yaşı, annenin öğrenim durumu, anne çalışma durumu, babanın yaşı, babanın öğrenim durumu, baba çalışma durumu, kardeş sayısı, ailenin gelir durumu), beslenme alışkanlıkları yüz yüze anket yöntemi ile sorgulandı. Down sendromluların vücut ölçülerinden elde edilen persentil verileri Down sendromlu çocuklar için oluşturulmuş persentil eğrilerinden elde edildi.⁵⁰ Uygulanan anket Ek-2’de sunuldu. Mineral ve vitamin düzeyleri (25-OH vitamin D₃, vitamin B₁₂, folat, demir ve minerallerden çinko ve selenyum) ve hemogram değerleri tetkik edildi ve veri takip formuna kaydedildi.

Sağlam çocuklar ise Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Sağlam Çocuk bölümüne başvuran herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı infantlardan seçildi. Sağlam çocukların ailelerine de hasta grubuna uygulanan anket yüz yüze yöntem ile uygulandı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan yaklaşık 5 ml kan örneği alınarak laboratuvara gönderildi. Selenyum ve çinko değerleri Özel Deren Laboratuvarından hizmet alımı yoluyla çalışıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Çinko düzeyleri arasındaki etki büyüklüğünü (1,23, farklı ölçüm yerlerine göre en düşük değer) %5 hata ve %80 güçte anlamlı bulacak örneklem büyüklüğü grup başına en az 15'er hasta (%80 güçte 12'şer hasta) olarak ve selenyum düzeyleri arasındaki etki büyüklüğünü (0,60, farklı ölçüm yerlerine göre en düşük değer) %5 hata ve %80 güçte anlamlı bulacak örneklem büyüklüğü grup başına 45'er hasta olarak belirlendi. Bu sebeple bu çalışma için grup başına en az 45'er hasta alınmasına karar verildi.

İstatistiksel analizde SPSS 25.0 sürümü kullanıldı. Çalışmamızda yer alan değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde; sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma minimum, maksimum ve ortanca olarak rapor edildi. Normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre incelendi. Normal dağılım göstermeyen gruplarda ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla olan grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher exact test kullanıldı. Bu değişkenlerin gösteriminde ortanca, minimum ve maksimum değerleri gösterildi. Çalışmamızda yer alan tüm testlerde anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ şartı arandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 53 Down sendromu ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 103 katılımcı dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen 53 Down sendromlu hastanın 39'unda (%73,6) ek kardiyak hastalık olduğu ve 18 (%33,9) hastanın ise kardiyak nedenlerle operasyon geçirdiği saptandı. Toplam 10 (%18,9) hastada ise endokrin hastalığın olduğu tespit edildi. Dört hastada ek bir hastalık olmadığı gözlemlendi.

4.1 Down Sendromu ve Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen Down sendromu hastaları ve sağlıklı kontroller elde edilen demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırıldığında yaş ve doğum kilosu açısından iki grup arasında fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Down sendromu olan grupta kardeş sayısının, anne ve baba yaşının sağlıklı kontrollere göre anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$; Tablo 3).

Vücut ölçüleri açısından Her iki grup karşılaştırıldığında Down sendromu olan gruptaki çocukların vücut ağırlığı persentili diğer gruba göre yüksek ve baş çevresi ölçümleri ise sağlıklı kontrollere göre düşük saptandı (sırasıyla $p=0,049$ ve $p=0,002$). Diğer vücut ölçümleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$;

Tablo 4)

Down sendromu olan hastaların ortalama selenyum değerleri $62,1 \pm 15$ $\mu\text{g/L}$ iken bu değer sağlıklı kontrollerde $62,8 \pm 19,5$ $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı ve arada istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,942$). Çinko açısından ise Down sendromu olan hastaların ortalama çinko değerleri $98,2 \pm 13,7$ $\mu\text{g/dL}$ iken sağlıklı kontrollerin ortalama çinko değerleri $106,9 \pm 21$ $\mu\text{g/dL}$ idi. Sağlıklı kontrollerin ortalama çinko düzeylerinin Down sendromu olan hastalara göre anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı ($p=0,017$). Vitamin B₁₂, toplam demir bağlama kapasitesi, ferritin ve vitamin D₃ değerleri açısından iki grup arasında fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Folat ve demir değerlerinin ise Down sendromu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,042$; Tablo 5).

Tablo 3. Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Down sendromu (n=53)	Sağlıklı kontrol (n=50)	p
Yaş (ay)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	20 $\pm$ 11	16,6 $\pm$ 10,7	0,149
Ortanca	23	15	
Minimum-maksimum	1-36	0-36	
Kardeş sayısı (n)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	3,7 $\pm$ 2	2 $\pm$ 1,1	0,001
Ortanca	3	2	
Minimum-maksimum	1-11	1-5	
Doğum haftası (hafta)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	37,3 $\pm$ 1,3	37,8 $\pm$ 1,5	0,051
Ortanca	38	38	
Minimum-maksimum	31-40	31-40	
Doğum kilosu (gr)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	2843,6 $\pm$ 535,8	2977,7 $\pm$ 517,8	0,288
Ortanca	2800	3000	
Minimum-maksimum	1200-4000	1500-4040	

Anne yaşı (yıl)			
Ortalama±Standart sapma	37±6,6	28,4±4,4	0,001
Ortanca	38	28	
Minimum-maksimum	22-49	19-40	
Baba yaşı (yıl)			
Ortalama±Standart sapma	39,8±7,7	32,3±4,8	0,001
Ortanca	40	32	
Minimum-maksimum	24-60	25-45	
Sadece anne sütü alınan süre (ay)			
Ortalama±Standart sapma	9,1±5,5	10,3±6,4	0,435
Ortanca	8	10	
Minimum-maksimum	0-22	0-24	

Tablo 4. Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin vücut ölçülerinin karşılaştırılması

	Down sendromu (n=53)	Sağlıklı kontrol (n=50)	P
Vücut ağırlığı (gr)			
Ortalama±Standart sapma	9,5±2,8	9,8±2,8	0,663
Ortanca	9,5	10,1	
Minimum-maksimum	1,7-14	3,2-15	
Vücut ağırlığı persentili (%)			
Ortalama±Standart sapma	45,2±22,6	37,1±26,1	0,049
Ortanca	45,62	31,92	
Minimum-maksimum	0,02-97,26	0,04-95,82	
Boy (cm)			
Ortalama±Standart sapma	74,8±10,4	76,9±12,8	0,387
Ortanca	75	77	
Minimum-maksimum	42-89	50-102	
Boy persentili (%)			
Ortalama±Standart sapma	44,5±26,4	37±30,5	0,132
Ortanca	42,07	30,02	
Minimum-maksimum	0,02-98,42	0,03-99,63	
Baş çevresi (cm)			
Ortalama±Standart sapma	43,5±3,2	45,3±3,9	0,002
Ortanca	44	46,5	
Minimum-maksimum	32-48	36-51	
Baş çevresi persentili (%)			
Ortalama±Standart sapma	39,1±24,6	37,8±27,9	0,754
Ortanca	39,74	36,5	
Minimum-maksimum	0,31-99,04	0,03-93,94	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)			
Ortalama±Standart sapma	16,6±1,6	16,2±1,8	0,136
Ortanca	16,78	16,34	
Minimum-maksimum	9,47-19,68	11,39-20,16	
Vücut kitle indeksi persentili (%)			
Ortalama±Standart sapma	47,1±24,4	43,2±29,1	0,406
Ortanca	49,6	37,64	
Minimum-maksimum	0,02-95,45	1,1-97,78	

Tablo 5. Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Down sendromu (n=53)	Sağlıklı kontrol (n=50)	p
Vitamin B₁₂ (mg/L)			
Ortalama±Standart sapma	322,8±188,8	272,6±166,7	0,146
Ortanca	272	237	
Minimum-maksimum	69-1041	38-801	
Folat (ng/mL)			
Ortalama±Standart sapma	20,5±5	18,5±5,8	0,042
Ortanca	24	19	
Minimum-maksimum	8-24	4-24	
Demir (g/dL)			
Ortalama±Standart sapma	62,1±31,8	48,5±26,8	0,042
Ortanca	55	46	
Minimum-maksimum	6-138	7-114	
Toplam demir bağlama kapasitesi (g/dL)			
Ortalama±Standart sapma	284±79,6	302,8±66,9	0,160
Ortanca	283	294	
Minimum-maksimum	128-462	180-425	
Ferritin (ng/mL)			
Ortalama±Standart sapma	49,5±54,8	38,3±43,2	0,179
Ortanca	30,7	25,8	
Minimum-maksimum	3,2-298,8	2,2-255,1	
Selenyum (μg/L)			
Ortalama±Standart sapma	62,1±15	62,8±19,5	0,942
Ortanca	60,55	63,92	
Minimum-maksimum	32,82-93,86	30,66-114,36	
Çinko (μg/dL)			
Ortalama±Standart sapma	98,2±13,7	106,9±21	0,017
Ortanca	98	105	
Minimum-maksimum	70-168	55-159	
Vitamin D₃ (ng/mL)			
Ortalama±Standart sapma	22,9±10,4	24,9±18,7	0,712
Ortanca	21,1	18,6	
Minimum-maksimum	2,6-50,3	2,6-92	

Çalışmamızda selenyum düzeyi yüksek saptanan hiçbir hasta olmadı. Down sendromu olan grupta selenyum düzeyi düşüklüğü saptanan hastaların oranı %64,2 (n=34) iken sağlıklı kontrollerde bu oran %48 (n=24) idi. Ancak arada gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,099). Ortalama çinko düzeyleri Down sendromlu hastalarda daha düşük olmasına rağmen Down sendromu olan hastaların çok büyük bir çoğunluğunun (n=52; %98,1) çinko düzeyleri normal aralıkta idi. Sağlıklı kontrollerin ise %74'ünün (n=37) çinko düzeylerinin normal aralıkta olduğu ve %24'ünün (n=12) ise yüksek düzeyde olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin selenyum ve çinko düzeylerinin karşılaştırılması

	Down sendromu (n=53)	Sağlıklı kontrol (n=50)	p
Selenyum düzeyi* (µg/L), n (%)			
Düşük	34 (64,2)	24 (48)	0,099
Normal	19 (35,8)	26 (52)	
Çinko düzeyi** (µg/dL), n (%)			
Düşük	0 (0)	1 (2)	-
Normal	52 (98,1)	37 (74)	
Yüksek	1 (1,9)	12 (24)	

*: Selenyum düzeyi referans aralığı 63-160 µg/L arasında değerlendirilmiştir.

**: Çinko düzeyi referans aralığı 60-120 µg/dL arasında değerlendirilmiştir.

Down sendromu olan hastalar ile sağlıklı kontroller hemogram değerleri açısından karşılaştırıldığında hemoglobin, hematokrit ve MCV değerlerinin down sendromu olan hastalarda diğer gruba göre anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edildi (p=0,001). Beyaz küre ve platelet değerleri ise down sendromu olan hastalarda sağlık kontrollere göre düşük idi (sırasıyla p=0,001 ve p=0,007; Tablo 7)

Tablo 7. Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Down sendromu (n=53)	Sağlıklı kontrol (n=50)	p
Beyaz küre ($10^3/\mu\text{L}$)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	7,3 $\pm$ 2,6	8,9 $\pm$ 2,4	0,001
Ortanca	6,7	9	
Minimum-maksimum	2,4-17,5	4,4-15,2	
Hemoglobin (g/dL)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	12,6 $\pm$ 1,4	11,8 $\pm$ 1,7	0,001
Ortanca	12,7	11,4	
Minimum-maksimum	9,3-15,5	8,7-17,9	
Hematokrit (%)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	36,4 $\pm$ 3,9	34,1 $\pm$ 4,4	0,001
Ortanca	36,6	33,1	
Minimum-maksimum	25,6-44,5	27,6-52	
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	316,2 $\pm$ 111,1	384,1 $\pm$ 110,2	0,007
Ortanca	307	371	
Minimum-maksimum	60-517	98-656	
MCV (fL)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	84,5 $\pm$ 7,3	76,5 $\pm$ 7,7	0,001
Ortanca	85,5	76,2	
Minimum-maksimum	68,2-102,9	62,2-101,3	

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

Annelerin beslenme alışkanlıklarına göre anket sorularına verdikleri yanıtlar incelendiğinde Down sendromu çocuğu olan annelerin diğer annelere göre daha yüksek oranda süt ürünü ve yeşillik sebze tükettiği saptandı (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,004$). Düzenli bakliyat tüketimi ise Down sendromu çocuğu olan annelerde diğer annelere göre düşük oranda tespit edildi ($p=0,010$). Diğer beslenme alışkanlıkları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$; Tablo 8)

Tablo 8. Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin anne beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması

Sorular	Down sendromu (n=53)	Sağlıklı kontrol (n=50)	p
Gebelik öncesi folik asit kullanımı			
Hayır	15 (28,3)	13 (26)	0,793
Evet	38 (71,7)	37 (74)	
Gebelikte vitamin kullanımı			
Hayır	10 (18,9)	11 (22)	0,308
Evet ama düzensiz	12 (22,6)	17 (34)	
Evet ve düzenli	31 (58,5)	22 (44)	
Anne düzenli süt ürünleri tüketir mi?			
Hayır	16 (30,2)	28 (56)	0,008
Evet	37 (69,8)	22 (44)	
Anne düzenli yumurta tüketir mi?			
Hayır	7 (13,2)	14 (28)	0,063
Evet	46 (86,8)	36 (72)	
Anne düzenli kırmızı et tüketir mi?			
Hayır	24 (45,3)	22 (44)	0,896
Evet	29 (54,7)	28 (56)	
Anne düzenli beyaz et tüketir mi?			
Hayır	8 (15,1)	10 (20)	0,512
Evet	45 (84,9)	40 (80)	
Anne düzenli balık tüketir mi?			
Hayır	39 (73,6)	44 (88)	0,065
Evet	14 (26,4)	6 (12)	
Anne düzenli bakliyat tüketir mi?			
Hayır	11 (20,8)	2 (4)	0,010
Evet	42 (79,2)	48 (96)	
Anne düzenli kuruyemiş tüketir mi?			
Hayır	15 (28,3)	14 (28)	0,973
Evet	38 (71,7)	36 (72)	
Anne düzenli yeşillik sebze tüketir mi?			
Hayır	11 (20,8)	24 (48)	0,004
Evet	42 (79,2)	26 (52)	

Çocukların beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde ise 6-12 ay arasında Down sendromu olan çocukların ek olarak mama tüketim oranlarının sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,005$). Ayrıca Down sendromu olan çocukların vitamin ilacı kullanma oranlarının sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,037$; Tablo 9)

Tablo 9. Down sendromu ve sağlıklı kontrollerin beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması

Sorular	Down sendromu (n=53)	Sağlıklı kontrol (n=50)	p
0-6 ay beslenme alışkanlığı			
Anne sütü	28 (52,8)	33 (66)	-
Anne sütü + Mama	22 (41,5)	16 (32)	
Mama	3 (5,7)	1 (2)	
6-12 ay beslenme alışkanlığı			0,005
Anne sütü + Ek gıda	15 (33,3)	28 (68,3)	
Mama + Ek gıda	12 (26,7)	6 (14,6)	
Anne sütü + Mama + Ek gıda	18 (40)	7 (17,1)	
Çocukta yutma gücü var mı?			0,118
Hayır	49 (92,5)	50 (100)	
Evet	4 (7,5)	0 (0)	
Tamamlayıcı beslenmeye geçme zamanı			1,000
5. ay	2 (4,4)	1 (2,4)	
6 ay ve sonrası	43 (95,6)	41 (97,6)	
Çocuk düzenli süt ürünü tüketir mi?			0,024
Hayır	5 (14,3)	12 (38,7)	
Evet	30 (85,7)	19 (61,3)	
Çocuk düzenli yumurta tüketir mi?			0,979
Hayır	8 (22,9)	7 (22,6)	
Evet	27 (77,1)	24 (77,4)	
Çocuk düzenli kırmızı et tüketir mi?			0,727
Hayır	24 (68,6)	20 (64,5)	
Evet	11 (31,4)	11 (35,5)	
Çocuk düzenli beyaz et tüketir mi?			0,258
Hayır	9 (25,7)	12 (38,7)	
Evet	26 (74,3)	19 (61,3)	
Çocuk düzenli balık eti tüketir mi?			0,179
Hayır	34 (97,1)	27 (87,1)	
Evet	1 (2,9)	4 (12,9)	
Çocuk düzenli bakliyat tüketir mi?			0,979
Hayır	8 (22,9)	7 (22,6)	
Evet	27 (77,1)	24 (77,4)	
Çocuk düzenli yeşillik sebze tüketir mi?			0,566
Hayır	19 (54,3)	19 (61,3)	
Evet	16 (45,7)	12 (38,7)	
Çocuk vitamin ilaçları kullanıyor mu?			0,037
Hayır	33 (94,3)	23 (74,2)	
Evet	2 (5,7)	8 (25,8)	

4.2 Down Sendromu Hastalarının Selenyum Düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen Down sendromlu 53 çocuğun ilk 12 ay içindeki beslenme alışkanlıkları ile selenyum düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde özellikle 6-12 ay arasında anne sütü ve ek gıda ile beslenen çocukların selenyum seviyelerinde düşüklük olduğu tespit edildi. Mama ile beslenen çocukların selenyum seviyeleri anlamlı seviyede daha yüksek saptandı ($p=0,017$). İlk 6 aydaki beslenme alışkanlıkları ile selenyum düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,079$; Tablo 10)

Tablo 10. Çocukların 0-12 ay arasındaki beslenme alışkanlıkları ile selenyum ($\mu\text{g/L}$) düzeylerinin karşılaştırılması

	Selenyum ($\mu\text{g/L}$)			p
	Ort $\pm$ Ss	Ortanca	Min-maks	
0-6 ay beslenme alışkanlığı				
Anne Sütü	58,3 $\pm$ 13,1	58,28	32,82-90,43	0,079
Anne sütü + mama	67,8 $\pm$ 16,2	62,55	42,28-93,86	
Mama	55,7 $\pm$ 14	56,79	41,23-69,07	
6-12 ay beslenme alışkanlığı				
Anne sütü + Ek gıda	55,4 $\pm$ 12,8	54,31	32,82-78,21	0,017
Mama + Ek gıda	72,3 $\pm$ 16,5	67,75	41,23-93,86	
Anne sütü + Mama + Ek gıda	63 $\pm$ 13,4	60,51	42,31-90,43	

Ort $\pm$ Ss: Ortalama $\pm$ Standart sapma, **Min-Maks:** Minimum-Maksimum

Down sendromu olan çocuklar kendi içinde gruplara ayrılarak selenyum seviyeleri açısından karşılaştırıldığında anne beslenme alışkanlıkları ile çocukların selenyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$). Anne beslenme alışkanlıklarına göre Down sendromu olan çocuklarda saptanan selenyum düzeyleri Tablo 11’da gösterildi.

Çocukların kendi beslenme alışkanlıkları ile saptanan selenyum düzeyleri arasında da bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Down sendromu olan çocukların beslenme alışkanlıklarına göre saptanan selenyum düzeyleri ise Tablo 12’da özetlendi.

Tablo 11. Annenin beslenme alışkanlığı ile ilgili sorulara verilen yanıtlara göre selenyum (µg/L) düzeylerinin karşılaştırılması

Soru \ Yanıt	Hayır	Evet	p
Gebelik öncesi folik asit kullanımı			
Ortalama±Standart sapma	63,8±17	61,4±14,4	0,722
Ortanca	62,12	60,51	
Minimum-maksimum	41,23-93,86	32,82-90,43	
Anne düzenli süt ürünleri tüketir mi?			
Ortalama±Standart sapma	59,5±17,3	63,2±14	0,373
Ortanca	58,36	61,16	
Minimum-maksimum	32,82-93,86	38,54-90,43	
Anne düzenli yumurta tüketir mi?			
Ortalama±Standart sapma	68,4±12,6	61,1±15,3	0,238
Ortanca	66,42	60,51	
Minimum-maksimum	56,45-86,14	32,82-93,86	
Anne düzenli kırmızı et tüketir mi?			
Ortalama±Standart sapma	62±13,4	62,2±16,5	0,475
Ortanca	62,34	58,9	
Minimum-maksimum	32,82-90,43	38,54-93,86	
Anne düzenli beyaz et tüketir mi?			
Ortalama±Standart sapma	67,7±14	61,1±15,1	0,243
Ortanca	67,38	60,47	
Minimum-maksimum	46,32-90,43	32,82-93,86	
Anne düzenli balık tüketir mi?			
Ortalama±Standart sapma	61,3±15,6	64,2±13,7	0,614
Ortanca	60,55	60,43	
Minimum-maksimum	32,82-93,86	41,19-86,14	
Anne düzenli bakliyat tüketir mi?			
Ortalama±Standart sapma	65,7±18,2	61,1±14,2	0,776
Ortanca	58,25	61,06	
Minimum-maksimum	46,69-93,86	32,82-90,43	
Anne düzenli kuruyemiş tüketir mi?			
Ortalama±Standart sapma	60,6±13,2	62,7±15,8	0,782
Ortanca	61,16	60,51	
Minimum-maksimum	38,54-84,68	32,82-93,86	
Anne düzenli yeşillik sebze tüketir mi?			
Ortalama±Standart sapma	67,8±15,2	60,6±14,8	0,167
Ortanca	66,44	58,96	
Minimum-maksimum	41,19-86,14	32,82-93,86	

Tablo 12. Çocuğun beslenme alışkanlığı ile ilgili sorulara verilen yanıtlara göre selenyum (µg/L) düzeylerinin karşılaştırılması

Soru \ Yanıt	Hayır	Evet	p
Çocukta yutma gücüğü var mı? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	61,5±15,2 59,01 32,82-93,86	69,3±12,3 64,7 60,47-87,45	0,391
Anne ve çocuk güneş ışığına çıkar mı? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	63,1±15,6 61,48 38,54-93,86	61,4±14,9 60,47 32,82-90,43	0,691
Çocuk düzenli süt ürünü tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	59,1±10,9 60,55 41,23-69,07	64,7±16,8 62,06 32,82-93,86	0,697
Çocuk düzenli yumurta tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	59,2±16,4 59,58 41,23-92,72	65,3±16,1 62,56 32,82-93,86	0,384
Çocuk düzenli kırmızı et tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	63,2±16,2 61,33 32,82-93,86	65,4±16,5 61,99 41,23-90,43	0,903
Çocuk düzenli beyaz et tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	63,7±17,8 58,45 38,54-93,86	64±15,9 62,28 32,82-92,72	0,670
Çocuk düzenli balık eti tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	63,1±15,7 61,27 32,82-93,86	90,4±. 90,43 90,43-90,43	0,171
Çocuk düzenli bakliyat tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	69,4±18,7 70,72 42,31-92,72	62,3±15,3 60,55 32,82-93,86	0,428
Çocuk düzenli yeşillik sebze tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	66,7±16 64,8 38,54-92,72	60,6±16,1 58,96 32,82-93,86	0,271
Çocuk vitamin ilaçları kullanıyor mu? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	62,5±15,4 60,55 32,82-93,86	88±3,4 88 85,57-90,43	0,054

Hastalardan ve ailelerinden elde edilen demografik verilere göre selenyum düzeyleri karşılaştırıldığında demografik veriler ile selenyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$; Tablo 13)

Tablo 13. Demografik verilere göre selenyum ($\mu\text{g/L}$) düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Selenyum ($\mu\text{g/L}$)			p
	Ort $\pm$ Ss	Ortanca	Ort $\pm$ Ss	
Cinsiyet				
Kız	58 $\pm$ 12,6	58,4	41,19-93,86	0,090
Erkek	65,4 $\pm$ 16,3	62	32,82-92,72	
Kardeş sayısı				
Kardeş yok	68,9 $\pm$ 18,6	71,2	42,28-90,43	0,513
1 kardeş	64,2 $\pm$ 11,4	61,6	47,6-84,68	
2 kardeş	58,7 $\pm$ 13,7	56,5	41,19-85,04	
3 kardeş veya daha fazla	60,7 $\pm$ 15,4	60,6	32,82-93,86	
Sağlık güvencesi				
Yok	63,9 $\pm$ 22,5	58,62	38,54-93,86	0,880
Var	61,7 $\pm$ 13,4	61,06	32,82-87,45	
Annenin çalışma durumu				
Çalışmıyor	61,3 $\pm$ 14,4	60,47	32,82-93,86	0,256
Çalışıyor	72,3 $\pm$ 21,2	80,93	41,19-86,14	
Annenin öğretim durumu				
Okuma yazma yok	57,9 $\pm$ 12,3	56,21	38,54-78,46	0,465
İlkokul	65,2 $\pm$ 16,6	62,97	32,82-93,86	
Ortaokul	59,8 $\pm$ 11,8	59,01	41,23-85,04	
Lise	59,5 $\pm$ 23,4	50,11	42,28-86,14	
Üniversite ve üstü	68,8 $\pm$ 19,6	72,68	41,19-90,43	
Babanın çalışma durumu				
Çalışmıyor	52,8 $\pm$ 10,8	58,25	32,82-62,12	0,113
Çalışıyor	63,5 $\pm$ 15,2	61,4	38,54-93,86	
Babanın öğretim durumu				
Okuma yazma yok	62,6 $\pm$.	62,56	62,56-62,56	0,188
İlkokul	56,7 $\pm$ 10,1	58,58	38,54-78,21	
Ortaokul	65,7 $\pm$ 15,1	59,89	46,69-93,86	
Lise	60,2 $\pm$ 16,1	59,74	32,82-87,45	
Üniversite ve üstü	74,8 $\pm$ 18,2	80,93	41,19-90,43	

4.3 Down Sendromlu Hastaların Çinko Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmamız kapsamında değerlendirilen 53 Down sendromu hastasının ilk 12 ayda gözlenen beslenme alışkanlıkları ile çinko düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$; Tablo 14).

Tablo 14. Çocukların 0-12 ay arasındaki beslenme alışkanlıkları ile çinko ($\mu\text{g/dL}$) düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Çinko ($\mu\text{g/dL}$)			p
	Ort $\pm$ Ss	Ortanca	Ort $\pm$ Ss	
0-6 ay beslenme alışkanlığı				
Anne Sütü	96,1 $\pm$ 10,3	97	70-111	0,314
Anne sütü + mama	101,6 $\pm$ 17,4	101	77-168	
Mama	93 $\pm$ 6,9	89	89-101	
6-12 ay beslenme alışkanlığı				
Anne sütü + Ek gıda	98,5 $\pm$ 8,3	100	85-109	0,398
Mama + Ek gıda	99,5 $\pm$ 8,7	101	80-112	
Anne sütü + Mama + Ek gıda	94,9 $\pm$ 10,6	96	70-111	

Annenin beslenme alışkanlıkları ile Down sendromlu çocuğun çinko düzeyleri karşılaştırıldığında gebelik öncesi folik asit kullanan annelerin çocuklarının çinko düzeyleri kullanmayan annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,035$). Annenin beslenme alışkanlıkları ile ilgili diğer faktörler ile çocuğun çinko düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$; Tablo 15).

Çocuğun beslenme alışkanlıklarını sorgulayan anket sorularına verilen yanıtlara göre çinko düzeyleri karşılaştırıldığında Down sendromlu çocukların beslenme alışkanlıkları ile çinko düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$; Tablo 16).

Tablo 15. Annenin beslenme alışkanlığı ile ilgili sorulara verilen yanıtlara göre çinko (µg/dL) düzeylerinin karşılaştırılması

Soru \ Yanıt	Hayır	Evet	p
Gebelik öncesi folik asit kullanımı Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	101,6±7 105 87-111	96,9±15,5 96 70-168	0,035
Anne düzenli süt ürünleri tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	95,3±10,9 96 71-108	99,5±14,7 99 70-168	0,503
Anne düzenli yumurta tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	102,9±29,7 92 80-168	97,5±9,8 98 70-112	0,447
Anne düzenli kırmızı et tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	96,4±10,7 97 70-112	99,8±15,8 98 77-168	0,714
Anne düzenli beyaz et tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	98±7,1 99 89-109	98,3±14,7 98 70-168	0,971
Anne düzenli balık tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	98,9±14,9 99 70-168	96,4±9,8 95 80-109	0,657
Anne düzenli bakliyat tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	97,9±8,1 98 85-107	98,3±14,9 97 70-168	0,947
Anne düzenli kuruyemiş tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	102,5±20,6 99 70-168	96,6±9,7 98 71-112	0,374
Anne düzenli yeşillik sebze tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	104,6±22,8 100 80-168	96,5±9,9 98 70-112	0,328

Tablo 16. Çocuğun beslenme alışkanlığı ile ilgili sorulara verilen yanıtlara göre çinko (µg/dL) düzeylerinin karşılaştırılması

Soru \ Yanıt	Hayır	Evet	p
Çocukta yutma güçlüğü var mı? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	98,1±13,7 97 70-168	99,3±15,5 104 77-112	0,405
Anne ve çocuk güneş ışığına çıkar mı? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	99,2±10,9 103 70-111	97,5±15,6 95 77-168	0,061
Çocuk düzenli süt ürünü tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	91,8±5,9 91 85-101	97,2±10,2 98 70-112	0,128
Çocuk düzenli yumurta tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	93,1±8 90 85-106	97,4±10,2 98 70-112	0,122
Çocuk düzenli kırmızı et tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	96,5±10,6 97 70-112	96,4±8,5 97 77-107	0,958
Çocuk düzenli beyaz et tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	100,1±8 101 87-111	95,2±10,2 96 70-112	0,271
Çocuk düzenli balık eti tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	96,4±10 97 70-112	97±. 97 97-97	1,000
Çocuk düzenli bakliyat tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	97,9±9,8 101 80-107	96±10 96 70-112	0,603
Çocuk düzenli yeşillik sebze tüketir mi? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	96,9±10,6 97 70-112	95,9±9,1 96 80-109	0,567
Çocuk vitamin ilaçları kullanıyor mu? Ortalama±Standart sapma Ortanca Minimum-maksimum	96,3±10,1 96 70-112	99±2,8 99 97-101	0,756

Demografik veriler ile Down sendromu olan çocukların çinko düzeyleri karşılaştırıldığında demografik veriler ile çinko düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Down sendromlu çocukların demografik verileri ve bu veriler ile ilişkili çinko düzeyleri Tablo 17’de özetlendi.

Tablo 17. Demografik veriler ile çinko ($\mu\text{g/dL}$) düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Çinko ($\mu\text{g/dL}$)			p
	Ort $\pm$ Ss	Ortanca	Ort $\pm$ Ss	
Cinsiyet				
Kız	98,4 $\pm$ 10,3	102	70-111	0,263
Erkek	98,1 $\pm$ 16,2	96	71-168	
Kardeş sayısı				
Kardeş yok	97,9 $\pm$ 8,3	99	80-107	0,708
1 kardeş	107,5 $\pm$ 25,3	99	92-168	
2 kardeş	98 $\pm$ 9,5	101	85-109	
3 kardeş veya daha fazla	95,7 $\pm$ 11	97	70-112	
Sağlık güvencesi				
Yok	94,2 $\pm$ 11,6	97	71-107	0,407
Var	99 $\pm$ 14,1	99	70-168	
Annenin çalışma durumu				
Çalışmıyor	98,1 $\pm$ 13,9	97	70-168	0,387
Çalışıyor	99,5 $\pm$ 13,5	105	80-109	
Annenin öğretim durumu				
Okuma yazma yok	96,3 $\pm$ 9,9	98	71-106	0,067
İlkokul	102,9 $\pm$ 19,9	104	70-168	
Ortaokul	93 $\pm$ 8	92	77-109	
Lise	95 $\pm$ 13,2	100	80-105	
Üniversite ve üstü	103,5 $\pm$ 4,6	103	97-109	
Babanın çalışma durumu				
Çalışmıyor	94,6 $\pm$ 10,5	97	77-107	0,478
Çalışıyor	98,8 $\pm$ 14,2	99	70-168	
Babanın öğretim durumu				
Okuma yazma yok	99 $\pm$.	99	99-99	0,847
İlkokul	95,7 $\pm$ 9,1	97	70-105	
Ortaokul	96,9 $\pm$ 11,3	100	71-107	
Lise	100,9 $\pm$ 19,3	97	77-168	
Üniversite ve üstü	99,3 $\pm$ 10,5	101	80-109	

Down sendromu olan çocukların selenyum ve çinko düzeyleri ile demografik veriler ve vücut ölçüsü verileri karşılaştırıldığında çinko ile bu veriler arasında bir korelasyon olmadığı saptandı ($p>0,05$). Selenyum ile vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi arasında ise orta seviye korelasyon olduğu tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18. Selenyum ve çinko düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyon analizi

		Selenyum ($\mu\text{g/L}$)	Çinko ($\mu\text{g/dL}$)
Yaş (ay)	r	0,261	-0,077
	p	0,059	0,585
Kardeş sayısı (n)	r	-0,046	-0,111
	p	0,743	0,428
Doğum haftası (hafta)	r	0,172	-0,034
	p	0,217	0,811
Doğum kilosu (gr)	r	0,1	-0,159
	p	0,478	0,257
Anne yaşı (yıl)	r	0,019	0,019
	p	0,894	0,893
Baba yaşı (yıl)	r	0,055	-0,091
	p	0,695	0,518
Vücut ağırlığı (gr)	r	0,305*	0,01
	p	0,027	0,945
Vücut ağırlığı persentili (%)	r	0,123	0,174
	p	0,381	0,213
Boy (cm)	r	0,314*	-0,012
	p	0,022	0,931
Boy persentili (%)	r	0,102	0,163
	p	0,469	0,243
Baş çevresi (cm)	r	0,340*	0,02
	p	0,013	0,886
Baş çevresi persentili (%)	r	0,196	0,155
	p	0,16	0,266
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	r	0,191	0,045
	p	0,171	0,749
Vücut kitle indeksi persentili (%)	r	0,139	-0,034
	p	0,32	0,81

r: Spearman korelasyon katsayısı

*Anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirildi.

Down sendromlu çocukların, selenyum ve çinko değerleri ile diğer laboratuvar verileri arasında korelasyon olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$; Tablo 19)

Tablo 19. Selenyum ve çinko düzeylerinin diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi

		Selenyum ($\mu\text{g/L}$)	Çinko ($\mu\text{g/dL}$)
Vitamin B₁₂ (mg/L)	r	0,092	0,128
	p	0,516	0,366
Folat (ng/mL)	r	0,075	-0,121
	p	0,593	0,387
Demir (g/dL)	r	0,202	0,041
	p	0,146	0,771
Toplam demir bağlama kapasitesi (g/dL)	r	0,089	-0,242
	p	0,528	0,081
Ferritin (ng/mL)	r	-0,181	-0,054
	p	0,194	0,702
Selenyum ($\mu\text{g/L}$)	r	1	0,173
	p	.	0,216
Çinko ($\mu\text{g/dL}$)	r	0,173	1
	p	0,216	.
Vitamin D₃ (ng/mL)	r	-0,21	-0,122
	p	0,13	0,385
Beyaz küre ($10^3/\mu\text{L}$)	r	0,188	-0,02
	p	0,178	0,885
Hemoglobin (gr/dL)	r	0,237	0,262
	p	0,088	0,058
Hematokrit (%)	r	0,215	0,232
	p	0,123	0,094
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	r	-0,036	-0,053
	p	0,797	0,706
MCV (fL)	r	0,058	0,069
	p	0,678	0,625

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

r: Spearman korelasyon katsayısı

*Anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

En sık görülen kromozom bozukluklarından biri olan Down sendromu, genetik düzensizlik sonucu insanların 21. kromozom çiftinde fazladan bir kromozom bulunmasından kaynaklanmaktadır. DS'li bireylerin beslenme alışkanlıkları ve metabolizmaları sağlıklı bireylere göre farklılıklar göstermektedir. DS'li kişilerde istirahat metabolik hızı azalmakta; bu durum da fazla kilo, obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklara daha yatkın olmalarına neden olmaktadır.¹⁸²⁻¹⁸⁴ DS'li bireylerde görülen bu makronutrisyonel değişikliklerin yanında eser element ve minerallerde de değişiklikler gözlenmektedir.

Biz de çalışmamızda özellikle beslenme alışkanlıklarının oluşmaya başladığı ve bu alışkanlıklar açısından ebeveynlere nispeten daha bağımlı olunan süt çocukluğu döneminde DS'li bireylerin beslenme alışkanlıkları ile kan vitamin/mineral düzeylerinin ilişkisini analiz etmeyi ve bu analiz sonucunda DS'li bireylerde kan vitamin/mineral düzeylerini etkileyen faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Down sendromlu bireylerde beslenme alışkanlıkları ile ilgili gözlenen değişiklikler önceden yapılmış çalışmalar ile ortaya konmuştur.¹⁸⁵ Ancak özellikle süt çocukluğu döneminde DS'li çocukların beslenme alışkanlıklarını inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Genelde çalışmalarda DS'li bireylerde gözlenen obezite oranlarının yüksek olmasına odaklanmıştır ve 6 yaş üstünde daha bağımsız beslenmeye geçilen döneme odaklanmıştır.¹⁸⁶ Hopman¹⁸⁷ ve arkadaşları DS'li 4 yaş altındaki çocukların beslenme alışkanlıkları ile benzer yaşta sağlıklı çocukların beslenme alışkanlıklarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada anne sütü ile beslenme oranı ve süresi her iki grupta benzer saptanmıştır. Ancak sadece anne sütü ile beslenme süreleri DS olan çocuklarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca sebze, et veya nişasta içeren ve çiğneme gerektiren besinlere sağlıklı kontrollerin daha önce başladığı gösterilmiştir. Çocuklar 12 aylıkken DS'li çocukların yaklaşık yarısı meyve, sebze ve et tüketirken 24 aylıkken bu oran yaklaşık %90 civarına çıkmıştır ancak bu zamandan sonra yaklaşık sabit kalmıştır. Yani 4 yaş altındaki DS'li çocukların yaklaşık %10'u düzenli katı gıda ve dolayısıyla meyve,

sebze veya et tüketememektedir. Bu tür gıdaların tüketim oranları sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Pisakan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise DS'li çocukların daha az anne sütü ile beslendiği ve daha sık mama kullanıldığı gösterilmiştir.¹⁸⁸ Bizim çalışmamızda DS'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında beslenme alışkanlıkları ile ilgili önemli farklılıkların olmadığı saptandı. Down sendromlu çocukların beslenme alışkanlıkları arasında mama tercihinin 6-12 ay arası dönemde sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğu saptandı. Ayrıca DS'li çocukların vitamin ilacı kullanım oranlarının sağlıklı çocuklara anlamlı seviyede az olduğu saptandı. Bu dönemde çocukların beslenme alışkanlıkları ebeveynlerinin tercihlerine bağlıdır. Bu tercihlerin ise sağlıklı çocuklar ile DS'li çocuklar arasında önemli farklılıklar göstermediği saptanmıştır. Bu yaş grubunda beslenme alışkanlıklarının bölgesel olarak farklılıklar gösterdiği literatür verilerinde de gözlenmektedir. Bu bölgesel farklılıkların geleneklerden ve yürütülen emzirme kampanyalarının farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁸⁷ Bizim çalışmamızda saptandığı üzere ülkemizde DS'li süt çocuklarının beslenme alışkanlıklarının sağlıklı çocuklar ile önemli farklılıklar göstermediği ortaya konmuştur.

Literatürde DS'li bireylerin beslenme alışkanlıklarını sorgulayan birçok çalışma olmasına rağmen bu bireylerin annelerinin beslenme alışkanlıklarını sorgulayan çalışma gözlenmemiştir. Bu yönüyle çalışmamız pilot bir çalışmadır. DS'li bireyler ile sağlıklı kontrollerin anneleri beslenme alışkanlıklarına göre karşılaştırıldığında DS'li çocuğu olan annelerin diğer grubun annelerine göre daha yüksek oranda süt ürünü ve yeşillik sebze tükettiği ve daha düşük oranda bakliyat tükettiği gözlemlendi. Gebelik öncesi folik asit ve vitamin kullanımı dahil diğer beslenme alışkanlıkları açısından iki grup arasında fark olmadığı tespit edildi. Folatlar, tek karbonlu biyosentetik ve epigenetik süreçler için gerekli olan temel besinlerdir. Hücrel folat düzeylerinde görülen bir eksiklik, anormal DNA metilasyonu, nokta mutasyonları, kromozom kırılması, kusurlu kromozom rekombinasyonu ve anöploidi ile sonuçlanabilmektedir. Metabolik enzimlerin genetik polimorfizmlerine bağlı olarak folat/homosistein metabolizmasındaki bozuklukların Down sendromlu (DS) bir bebeğe sahip olma riskini artırabileceği ilk kez 1999 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.¹⁸⁹ Bu tarihin ardından yapılan binlerce çalışmada DS'li bir bebeğe sahip olma riski ile folat arasındaki ilişki incelenmiştir.¹⁹⁰ Ancak yine de yapılan birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmaya rağmen kesin olarak folik asit ile DS

ilişkisi ortaya konamamıştır çünkü bu konu hakkında çok çelişkili veriler mevcuttur.¹⁹⁰ Bizim çalışmamızda bu çelişkiye paralel olarak gebelik öncesi folik asit ve multivitamin kullanımı ile DS'li bir bebeğe sahip olma arasında bir ilişki saptanamamıştır. Elde ettiğimiz diğer verilerin literatür karşılığı olmadığından karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Ancak elde ettiğimiz veriler, annenin beslenme alışkanlıklarının çocuğun DS'li olması ile bir ilişkisi olmadığını düşündürmektedir.

Hemogram değerlerinin DS'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre değişkenlik gösterdiği ve bu durumun özellikle hormonal nedenlerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Yazar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DS'li çocukların laboratuvar parametreleri üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada DS'li çocukların beyaz küre, hemoglobin, hematokrit ve platelet değerlerinin sağlıklı çocuklara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁹¹ Garcez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hemoglobin ve hematokrit değerlerinin DS'li çocuklarda daha düşük seviyede olduğu ve MCV değerinin ise DS'li çocuklarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁹² Bu çalışmada hemogram parametrelerinde gözlenen değişikliğin DS'li bireylerde oksidatif strese gözlenen farklılıklardan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Çalışmamızda DS'li çocuklar ile sağlıklı çocukların hemogram değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında önemli farklılıklar olduğu saptandı. DS'li çocukların beyaz küre ve platelet değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı seviyede düşük olduğu tespit edildi. Hemoglobin ve hematokrit değerleri ise DS'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulundu. DS'li çocuklarda hemogram değerlerinde gözlenen değişikliklerin sebebi kesin olarak ortaya konmasa da biz bu durumun beslenme kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Beslenme alışkanlıkları ile çocukların hemoglobin ve hematokrit değerlerinin değişebileceği daha önceden yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.^{193,194} Bu nedenlerle özellikle hemoglobin ve hematokrit değerlerinde gözlenen bu değişikliklerin beslenme alışkanlıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Literatürde genel olarak DS'li çocuklardan ziyade bu çocukların annelerinin folat ve vitamin B₁₂ düzeylerine odaklanılmıştır. DS'li süt çocukların folat ve vitamin B₁₂ düzeylerini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu durumun asıl nedeni folat ve vitamin B₁₂ metabolizmasındaki defektlerin DS'li çocuğa sahip olma ihtimalini artırdığına dair çıkan çalışmalardır.^{189,195} Magenis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DS'li çocukların folat ve vitamin B₁₂ düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre düşük olduğu

saptanmıştır.¹⁹⁵ Dixon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DS'li bireylerde direkt olarak folik asit ve vitamin B12 düzeylerine bakılmasa da periferik yaymada bu vitaminlerin eksikliğini düşündürecek herhangi bir bulguya da rastlanmamıştır.¹⁵⁵ Bu düşüklüğün sonucunda bu hastalarda homosistein seviyelerinin yükseldiğinden de bahsedilmiştir. Ellis ve arkadaşları ise DS'li çocuklara folik asit ile birlikte selenyum ve çinko takviyesi vermişlerdir ve çocukları takip etmişlerdir. Takip sonucunda çocukların kontrol grubuna göre herhangi bir psikolojik ve nörolojik fayda görmediği saptanmıştır.¹⁹⁶ Bu sonuç dışardan yapılan takviyelerin ile bir sonuç elde edilemeyeceğini ve bu hasta grubunda asıl sorunun metabolizma ile ilgili fizyolojik bozukluklar olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda vitamin B₁₂ düzeyleri açısından DS'li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında bir fark saptanmasa da folik asit düzeylerinin DS olan çocuklarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu veri literatür ile çelişmektedir. Bu yükseklik ile ilgili herhangi bir açıklamamız bulunmamaktadır.

Down sendromu olan çocukların demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi yıllardır araştırılmaktadır. Dixon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DS'li çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi genel popülasyonla benzer oranda gözlenmektedir.¹⁵⁵ Tenenbaum ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DS'li çocuklarda demir eksikliği anemisinin oranını %8,1 olarak saptamıştır.¹⁹⁷ Bu oran genel popülasyonlarda yapılan çalışmalardan yüksek gibi görünmektedir. Ancak çalışmanın yapıldığı Yahudi ve arap toplumunda sağlıklı çocuklarda DEA görülme oranının %15 ile %60 arasında değiştiği göz önüne alındığında genel popülasyona göre düşük bir oran olduğu görülmektedir. Down sendromu olan çocukların demir düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu gözlemlendi. Demir bağlama kapasiteleri ise DS'li çocuklarda daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında gözlenen farkın anlamlı olmadığı tespit edildi. Ferritin seviyelerinin de DS'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olmasına rağmen bu yüksekliğin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi. Literatür verilerinde DS'li bireylerde gözlenen demir eksikliği ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. Genel popülasyondan daha fazla demir eksikliği gözlemlendiğini gösteren çalışmalar bulunduğu gibi tam tersi daha az oranda demir eşikliği ve anemisi gözlemlendiğini belirten çalışmalar da mevcuttur.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz bulgulara benzer çalışmalar mevcut olduğundan elde ettiğimiz verilerin literatüre uyumlu olduğu söylenebilir.

Arco ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DS'li bireylerinde serum vitamin ve mineral düzeylerini değerlendirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada vitamin D₃ açısından DS'li bireylerin eksiklik göstermediği ortaya konmuştur.¹⁹⁸ Mageniz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da vitamin D düzeyleri DS'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında benzer bulunmuştur.¹⁹⁹ Stagi ve arkadaşlarının çalışmasında ise çocukluk çağındaki ve adölesan çağındaki DS'li çocuklar ile sağlıklı kontroller D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.⁸ Çalışmada DS'li bireylerin D vitamini düzeylerinin anlamlı seviyede düşük olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunda vitamin D₃ düzeylerinin düşük olmasının temel nedeninin DS'li bireylerin genellikle dışarıda daha az ve fiziksel olarak aktif olmak için daha az zaman harcamaları, aşırı kilolu ve/veya obez olmaya yatkın olmaları ve tüm bu faktörlerin vitamin D₃ değerlerinin düşmesine katkıda bulunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise vitamin D₃ seviyeleri DS'li ve sağlıklı çocuklar arasında farklılık göstermemekteydi. Literatür verilerine bakıldığında çok değişken veriler mevcuttur. DS olan bireylerde vitamin D₃ eksikliğinin gösterildiği çalışmalar olmakla beraber DS'li bireylerde vitamin D metabolizmasındaki farklılıklar kesin olarak gösterilmemiştir. Elde ettiğimiz veriler ile uyumlu olan çalışmalar bulunmakla beraber tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda daha net sonuçlar elde edilebilmek adına mevsimsel etkilerin de göz önüne alındığı geniş çaplı kohort çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Down sendromu hastalarında çinko eksikliğinin görüldüğüne dair birçok çalışma mevcuttur. Saghazadeh ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde, Down sendromu hastalarının mikronutrisyon profilini çıkararak bu hastalardaki selenyum ve çinko değerlerini incelemişlerdir.¹⁰⁰ Bu meta-analiz kapsamında 30'dan fazla çalışma incelenmiştir. Araştırmacılar inceledikleri çalışmalarda elde edilen en çarpıcı sonucun çinko düzeylerinin DS'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunun saptanması olarak belirtmişlerdir. Derlenen 31 farklı çalışmadan 3'ü hariç tüm çalışmalarda DS'li katılımcıların kan çinko düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Ayrıca bu sonuca paralel olarak DS'li bireylerin serum çinko seviyeleri de sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır. Eritrosit içi çinko düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalarda ise eritrosit içi çinko düzeylerinin DS'li bireylerde yüksek olduğu tespit

edilmiştir. Ancak bu çalışmada çinko düzeyleri değerlendirilse de hastaların beslenme alışkanlıkları dikkate alınmamıştır. Çalışmamızda DS'li çocukların çinko ve selenyum değerleri özel olarak incelenmiş olup bu minerallerin diğer faktörler ile ilişkisi de araştırılmıştır. Çinko değerlerinin DS'li çocuklarda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Ancak çinko düşüklüğü hiçbir DS'li hastada gözlenmemiştir. Yalnızca bir DS hastasında çinko düzeyi referans aralığın üstünde saptanmış olup diğer DS'li çocuklarda normal aralıktaydı. Çocukların ilk 12 ayda gözlenen beslenme alışkanlıkları ile çinko düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Annelerin beslenme alışkanlıkları ile çinko düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise gebelik öncesi folik asit kullanan annelerin çocuklarının çinko düzeylerinin diğer gruba göre düşük olduğu saptandı. Çocukların beslenme alışkanlıkları ile çinko düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi. Diğer demografik veriler ve laboratuvar parametreleri ile de çinko düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Çinko eksikliği olan DS'li bireylerde immün yetmezlik, büyüme gelişme geriliği ve erken yaşlanma görülebilmektedir.⁸⁸ DS olan bireylerde gözlenen bu çinko eksikliğinin temel nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir ancak açıklayabilecek bazı görüşler mevcuttur. Histidin, özellikle amino asit-metal kompleksinin oluşumuna katkıda bulunan amino asitler arasındadır. Yapılan çalışmalar, DS'li kişilerin beyin dokularındaki histidin düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir.²⁰⁰ Bu nedenle, amino asit-metal kompleksinin oluşumu azalmakta ve böylece çinkonun idrarla atılımını artmaktadır. Bu durumun ise DS'li bireylerde çinko eksikliğine neden olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan, eser element olan selenyum, bazı amino asitlerin oluşumunda yer almaktadır. Selenyum eksikliği görülmesinin amino asit anormalliklerini artırabileceği ve dolayısıyla çinko eksikliğine yol açabileceği düşünülmektedir.²⁰¹ Bu teoriler DS'li bireylerde gözlenen çinko eksikliğini kısmen açıklasa da kesin fizyolojik mekanizmalar henüz ortaya konamamıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde DS'li bireylerde gözlenen çinko eksikliğinin beslenme alışkanlıkları ile ilgili olmadığı; daha çok metabolizmada ve amino asit anormalliklerinden kaynaklandığı ortaya konulmuştur.

Down sendromlu bireylerde selenyum düzeylerinde saptanan farklılıklar uzun zamandır dikkat çekmektedir. Saghazadeh ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde 16 farklı çalışmada DS'li bireyler ile sağlıklı kontrollerin selenyum düzeylerinin

karşılaştırılmasını analiz etmişlerdir ve çalışmaların genelinde kan ve serum selenyum düzeylerinin DS'li bireylerde daha düşük olduğunu saptamışlardır.¹⁰⁰ Ancak bu çalışmada beslenme alışkanlıkları dikkate alınmamıştır. Çalışmamızda ayrıntılı olarak değerlendirilen bir diğer parametre ise kan selenyum düzeyidir. Selenyum düzeyleri açısından DS'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında bir farklılık saptanmadı. Ayrıca istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da selenyum düzeyi düşüklüğü DS'li çocuklarda daha sık gözlenmekteydi. İlk 6 ayda gözlenen beslenme alışkanlıkları ile selenyum düzeyleri arasında fark olmasa da 6-12 ay arasında mama ve ek gıda ile beslenen çocukların selenyum değerlerinin anne sütü ve ek gıda ile beslenen çocuklara göre anlamlı seviyede yüksek olduğu gözlemlendi. Mama tüketiminin anne sütüne göre selenyum düzeyini daha çok yükselttiği gözlemlendi. Annenin ve çocuğun beslenme alışkanlıkları ile DS'li çocuğun kan selenyum düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Aynı şekilde çocuğun demografik özellikleri ile selenyum arasında bir ilişki yoktu. Selenyum ile vücut ölçüleri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi arttıkça selenyum düzeylerinin de arttığı saptandı. Boy ve vücut ağırlığı iyi beslenmenin önemli ölçütlerindendir. Bu parametrelerin artış göstermesi ile selenyum seviyesi arasındaki ilişki bize iyi beslenen çocukların selenyum düzeylerinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda çinko ve selenyum elementlerinin DS'li bireylerdeki düzeyleri çalışılmış olsa da birçok eser elementin DS'li bireyde düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰ Down sendromunda gözlenen eser element seviyelerindeki düşüklüklerin, esansiyel aminoasit ve parathormon seviyelerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Gebelik döneminde amniyotik sıvı analizlerinde esansiyel aminoasit seviyelerinin DS'li bebeklerin amniyotik sıvılarında daha yüksek olduğu ve bu durumun bebeklerde gözlenen düşük seviye aminoasit seviyelerine yol açabileceği gösterilmiştir.²⁰² Ayrıca bebeklik döneminde gözlenen bu esansiyel aminoasit eksikliğinin yaşlılık döneminde de devam ettiği gösterilmiştir.²⁰³ Bu sonuçlar yaştan bağımsız olarak DS'li bireylerin her yaşta eser elementler açısından eksiklik yaşadıklarını bize göstermektedir. Sonuç olarak çalışmamızda DS'li bireylerde eser element seviyelerinde gözlenen farklılıkların temelde metabolizmada gözlenen farklılıklardan kaynaklandığı ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkisinin zayıf olduğu gösterildi.

Çalışmamızın güçlü yönleri incelendiğinde; çalışmamızın en güçlü yönlerinden biri elde ettiğimiz objektif parametrelerin anket soruları ile desteklenmesidir. Ayrıca çalışmamızın kontrollü bir çalışma olması sonucunda sağlıklı kontroller ile tüm parametreler karşılaştırılabilmiştir. Literatürde DS’li çocukların annelerinin beslenme alışkanlıklarını değerlendiren çalışma bulunmadığından çalışmamız bu yönüyle pilot çalışmalardan biridir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında ise düzenli takip yapılmamış olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarındandır. Çalışmamıza dahil edilen 53 Down sendromlu hastanın çoğunluğunda ek kardiyak ve endokrin hastalıkların olması ve ayrıca kardiyak nedenlerle operasyon geçiren hastaların bulunması da önemli kısıtlılıklardandır. Down sendromlu 4 hastada ek hastalık olmadığı saptandı. Ayrıca diyetin günlük olarak sık aralıklarla takip edilmesi ve diyet programlarının uygulanması ile beslenme alışkanlıklarının daha objektif takip edilebileceği düşünülmektedir. Gelecekte yapılacak olan çalışmaların çok merkezli ve kohort çalışma olarak dizayn edilmesi ile daha net sonuçların elde edilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu alanda randomize kontrollü çalışma dizaynına sahip DS’li hastalara diyet programlarının uygulanan ve bu programlar sonucunda vitamin ve mineral düzeylerinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz tüm veriler bütüncül olarak değerlendirildiğinde süt çocukluğu döneminde beslenme alışkanlıkları açısından DS’li ve sağlıklı çocuklar arasında önemli farklılıklar bulunmamaktadır. Hemogram değerleri dışında diğer laboratuvar parametreleri açısından da iki grup arasında önemli farklılıklar olmadığı saptanmıştır. DS’li çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında gözlenen farkların özellikle metabolizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir ancak bu faktör bizim çalışmamızın konusunun dışındadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 0-1 yaş aralığında 53 Down sendromlu çocuk ve benzer yaş ve cinsiyette 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. Down sendromlu çocuklar ile sağlıklı çocukların beslenme alışkanlıkları ile kan vitamin ve mineral düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamız sonucunda şu sonuçlar elde edildi;

1. Down sendromlu çocukların ortalama anne/baba yaşı ve kardeş sayısı sağlıklı çocuklara göre yüksek idi ($p=0,001$).
2. Vücut ölçülerine bakıldığında vücut ağırlığı persentili down sendromlu çocuklarda diğer gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,049$). Baş çevresi ise down sendromlu çocuklarda daha düşüktü ($p=0,002$). Diğer vücut ölçüleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).
3. Down sendromu olan hastaların ortalama selenyum değerleri $62,1\pm 15$ $\mu\text{g/L}$ iken bu değer sağlıklı kontrollerde $62,8\pm 19,5$ $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı ve arada istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,942$). Çinko açısından ise Down sendromu olan hastaların ortalama çinko değerleri $98,2\pm 13,7$ $\mu\text{g/dL}$ iken sağlıklı kontrollerin ortalama çinko değerleri $106,9\pm 21$ $\mu\text{g/dL}$ idi. Sağlıklı kontrollerin ortalama çinko düzeylerinin Down sendromu olan hastalara göre anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı ($p=0,017$). Vitamin B₁₂, toplam demir bağlama kapasitesi, ferritin ve vitamin D3 değerleri açısından iki grup arasında fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Folat ve demir değerlerinin ise Down sendromu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,042$).
4. Down sendromu olan hastaların hiçbirinde çinko düzeyi düşüklüğü saptanmadı.
5. Selenyum düşüklüğü Down sendromu olan hastalarda %64,2 oranında görülmekteydi. Bu oran sağlıklı çocuklarda %48 olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,099$).

6. Down sendromu olan hastalar ile sağlıklı kontroller hemogram değerleri açısından karşılaştırıldığında hemoglobinin, hematokrit ve MCV değerlerinin down sendromu olan hastalarda diğer gruba göre anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Beyaz küre ve platelet değerleri ise down sendromu olan hastalarda sağlık kontrollere göre düşük idi (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,007$).
7. Annelerin beslenme alışkanlıkları karşılaştırıldığında Down sendromlu çocukların annelerinin daha sık süt ürünleri ve yeşillik tükettiği (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,004$) ve buna karşılıklı sağlıklı çocukların annelerinin ise daha sık bakliyat tükettiği saptandı ($p=0,010$). Gebelik ncesi folik asit ve vitamin takviyesi kullanımı dahil diğer beslenme alışkanlıkları açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).
8. Down sendromlu çocukların vitamin ilacı kullanma alışkanlığının sağlıklı çocuklara göre az olduğu saptandı ($p=0,037$). Ayrıca 6-12 ay arasında Down sendromlu çocukların ek olarak mama tüketiminin daha sık olduğu tespit edildi ($p=0,005$). Diğer beslenme alışkanlıkları açısından iki grup arasında fark gözlenmedi ($p>0,05$).
9. İkinci 6 aylık dönemde mama tüketen Down sendromlu çocukların selenyum değerlerinin mama tüketmeyen çocuklara göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,017$). İlk 6 aylık beslenme alışkanlığı ile selenyum düzeyleri arasında ilişki olmadığı gözlendi ($p>0,05$).
10. Hem annenin hem de çocuğun beslenme alışkanlıkları ile kan selenyum ve çinko düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$).
11. Çinko düzeyleri ile diğer parametreler arasında bir korelasyon olmadığı saptandı ($p>0,05$).
12. Selenyum değerleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). Ancak vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ile selenyum düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,022$ ve $p=0,013$).

Özellikle çalışmamızın odak noktasında bulunan selenyum düzeylerinin düşüklüğünün DS'li çocuklarda daha sık gözleendiği saptanmıştır. Ancak bu eksikliğin beslenme alışkanlıkları ile bir ilişkisinin olmaması eser elementlerin DS'li çocuklardaki metabolizmasında farklılıklar olabileceğini ortaya koymaktadır. Eser elementlerin düzeylerinin DS'li çocuklarda daha yakından takip edilmesi, bu çocuklarda oluşabilecek eksikliklere karşı farkındalık düzeyinin artırılması ve gerekli elementlerin takviyesinin erken aşamada uygulanması önerilmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. **Patiroglu T, Cansever M, Bektas F.** Underlying factors of recurrent infections in patients with down syndrome. Northern clinics of Istanbul. **2018**;5(2):163-8.
2. **Bay CA, Steele MW.** Genetik Bozukluklar ve Dismorfik Durumlar. In: Basil JZ, Holly WD, editors. Pediatrik Fiziksel Tanı Atlası. 5th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; **2010**. 9-11.
3. **Burgio GR, Lanzavecchia A, Maccario R, Vitiello A, Plebani A, Ugazio AG.** Immunodeficiency in Down's syndrome: T-lymphocyte subset imbalance in trisomic children. Clinical and experimental immunology. **1978**;33(2):298.
4. **Rarick GL, Seefeldt V.** Observations from longitudinal data on growth in stature and sitting height of children with Down's syndrome. Journal of Mental Deficiency Research. **1974**.
5. **Hickey F, Hickey E, Summar KL.** Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner. Advances in pediatrics. **2012**;59(1):137-57.
6. **Magenis ML, Machado AG, Bongiorno AM, Silva MAD, Castro K, Perry IDS.** Dietary practices of children and adolescents with Down syndrome. Journal of intellectual disabilities : JOID. **2018**;22(2):125-34.
7. **Wrzochal A, Gładys-Jakubczyk A, Suliga E.** Evaluation of diet in preschool-age children with Down syndrome – preliminary examination. Medical Studies. **2019**;35:128-38.
8. **Stagi S, Lapi E, Romano S, Bargiacchi S, Brambilla A, Giglio S, et al.** Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome. International journal of endocrinology. **2015**;2015.
9. **Aktaş D.** Kromozom hastalıkları. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. 2th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; **2017**. 1985-6.
10. **Dunn PM.** Dr Langdon Down (1828-1896) and 'mongolism'. Archives of disease in childhood. **1991**;66(7 Spec No):827.
11. **Papoulidis I, Papageorgiou E, Siomou E, Oikonomidou E, Thomaidis L, Vetro A, et al.** A patient with partial trisomy 21 and 7q deletion expresses mild Down syndrome phenotype. Gene. **2014**;536(2):441-3.

12. **Ostermaier KK.** Down syndrome: Clinical features and diagnosis. UpToDate: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate Waltham Accessed Feb. **2019**;4:2018.
13. **Plaiasu V.** Down syndrome–genetics and cardiogenetics. *Maedica*. **2017**;12(3):208.
14. **Pankaj G, Avani K, Salil V.** Prevalence of Down syndrome in Western India: A cytogenetic study. *British Journal of Medicine and Medical Research*. **2015**;5(10):1255.
15. Hospital MG. What is mosaic Down syndrome? 2019 [Available from: <https://www.massgeneral.org/children/down-syndrome/mosaic-down-syndrome>].
16. **Apak MY.** Tıbbi genetik ve genetik hastalıklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatric*. 3th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; **2010**. 133-62.
17. **Tunçbilek E.** Genetik Danışma ve Doğum Öncesi Tanı. *Katkı Pediatrik Dergi*. **1991**;18:651-8.
18. **Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al.** The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*. **2000**;405(6784):311-9.
19. **Patterson D.** The integrated map of human chromosome 21. *Progress in clinical and biological research*. **1995**;393:43-55.
20. **Ackerman C, Locke AE, Feingold E, Reshey B, Espana K, Thusberg J, et al.** An excess of deleterious variants in VEGF-A pathway genes in Down-syndrome-associated atrioventricular septal defects. *The American Journal of Human Genetics*. **2012**;91(4):646-59.
21. **Breia P, Mendes R, Silvestre A, Gonçalves MJ, Figueira MJ, Bispo R.** Adults with Down syndrome: characterization of a Portuguese sample. *Acta Médica Portuguesa*. **2014**;27(3):357-63.
22. **Seçkin AN.** Down Sendromlu Hastalarda CD19 Kompleksi Ve Bellek B Hücreleri (Uzmanlık Tezi). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi. **2015**:4.
23. **Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE.** Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Mental retardation*. **1998**;36(3):175-81.
24. **Hall B.** Mongolism in newborn infants: an examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. *Clinical Pediatrics*. **1966**;5(1):4-12.
25. **Mondi V, Piersigilli F, Salvatori G, Auriti C.** The skin as an early expression of malignancies in the neonatal age: a review of the literature and a case series. *BioMed research international*. **2015**;2015.

26. **McGregor-Schuerman M, Sang ALF, Bihari S, Ramdajal N, Suijkerbuijk RF, van Ravenswaaij-Arts CMA.** A child with complementary mosaic trisomy 8 and mosaic trisomy 21; clinical description of Warkany-Down syndrome and mechanism of origin. *European journal of medical genetics.* **2020**;63(6):103922.
27. **Rupp PA, Fouad GT, Egelston CA, Reifsteck CA, Olson SB, Knosp WM, et al.** Identification, genomic organization and mRNA expression of CRELD1, the founding member of a unique family of matricellular proteins. *Gene.* **2002**;293(1-2):47-57.
28. **Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F.** Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *Journal of intellectual disability research : JIDR.* **2000**;44 (Pt 2):138-46.
29. **Janicki MP, Dalton AJ.** Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. *Ment Retard.* **2000**;38(3):276-88.
30. **Lai F, Williams RS.** A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Archives of neurology.* **1989**;46(8):849-53.
31. **Jones EL, Mok K, Hanney M, Harold D, Sims R, Williams J, et al.** Evidence that PICALM affects age at onset of Alzheimer's dementia in Down syndrome. *Neurobiol Aging.* **2013**;34(10):2441.e1-e24415.
32. **Scriver CR.** The metabolic & molecular bases of inherited disease: **New York; Montreal: McGraw-Hill; 2001.**
33. **Bull MJ.** Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* **2011**;128(2):393-406.
34. **Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA.** Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics.* **2001**;107(1):42-5.
35. **Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D.** Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child.* **2004**;89(11):1014-7.
36. **Brewster HF, Cannon HE.** Acute lymphatic leukemia: Report of a case in eleventh month mongolina idiot. *New Orleans Med Surg J.* **1930**;82:872-3.
37. **Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M.** Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet (London, England).* **2000**;355(9199):165-9.
38. **Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al.** Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nature genetics.* **2002**;32(1):148-52.

39. **Kearney L, Gonzalez De Castro D, Yeung J, Procter J, Horsley SW, Eguchi-Ishimae M, et al.** Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. **2009**;113(3):646-8.
40. **Morrison RA, McGrath A, Davidson G, Brown JJ, Murray GD, Lever AF.** Low blood pressure in Down's syndrome, A link with Alzheimer's disease? *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. **1996**;28(4):569-75.
41. **Miller JM, Sherrill JG, Hathaway WE.** Thrombocythemia in the myeloproliferative disorder of Down's syndrome. *Pediatrics*. **1967**;40(5):847-50.
42. **Naiman JL, Oski F, Mellman W.** Phosphokinase activity of erythrocytes in mongolism. *The Lancet*. **1965**;285(7389):821.
43. **Kuşkonmaz B, Çetin M.** Down Sendromunda AML. *Katkı Pediatri Dergisi*. **2004**;26:397.
44. **Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al.** Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *The Journal of pediatrics*. **1984**;104(4):545-9.
45. **Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP.** Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. *Journal of Perinatology*. **2014**;34(12):936-40.
46. **Annerén G, Gustavson KH, Sara VR, Tuvemo T.** Growth retardation in Down syndrome in relation to insulin- like growth factors and growth hormone. *American Journal of Medical Genetics*. **1990**;37(S7):59-62.
47. **Torrado C, Bastian W, Wisniewski KE, Castells S.** Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. *The Journal of pediatrics*. **1991**;119(3):478-83.
48. **Anneren G, Sara VR, Hall K, Tuvemo T.** Growth and somatomedin responses to growth hormone in Down's syndrome. *Archives of disease in childhood*. **1986**;61(1):48-52.
49. **Castells S, Beaulieu I, Torrado C, Wisniewski KE, Zarny S, Gelato MC.** Hypothalamic versus pituitary dysfunction in Down's syndrome as cause of growth retardation. *Journal of Intellectual Disability Research*. **1996**;40(6):509-17.
50. **Tüysüz B, Gökner NT, Öztürk B.** Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. **2012**;158(11):2656-64.
51. **Pradhan M, Dalal A, Khan F, Agrawal S.** Fertility in men with Down syndrome: a case report. *Fertility and sterility*. **2006**;86(6):1765-e1.

52. **Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, et al.** Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. **2013**.
53. **Reisner H.** Essentials of Rubin's Pathology: **Lippincott Williams & Wilkins; 2013**.
54. **Watts R, Vyas H.** An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. *Archives of disease in childhood*. **2013**;98(10):812-7.
55. **Davidson M.** Primary Care for Children and Adolescents with Down Syndrome. *Pediatric clinics of North America*. **2008**;55:1099-111, xi.
56. **Byard RW.** Forensic issues in Down syndrome fatalities. *Journal of forensic and legal medicine*. **2007**;14(8):475-81.
57. **Shott SR, Amin R, Chini B, Heubi C, Hotze S, Akers R.** Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. **2006**;132(4):432-6.
58. **Turner S, Sloper P, Cunningham C, Knussen C.** Health problems in children with Down's syndrome. *Child: care, health and development*. **1990**;16(2):83-97.
59. **Ram G, Chinen J.** Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*. **2011**;164(1):9-16.
60. **Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sánchez I.** Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatric pulmonology*. **2003**;36(2):137-41.
61. **Lam DJ, Jensen CC, Mueller BA, Starr JR, Cunningham ML, Weaver EM.** Pediatric sleep apnea and craniofacial anomalies: a population- based case-control study. *The Laryngoscope*. **2010**;120(10):2098-105.
62. **Dyken ME, Lin-Dyken DC, Poulton S, Zimmerman MB, Sedars E.** Prospective polysomnographic analysis of obstructive sleep apnea in down syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. **2003**;157(7):655-60.
63. **Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SLD.** Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics*. **1991**;88(1):132-9.
64. **Kawai T, Wada Y, Enmoto T, Nishiyama K, Kitaura K, Sato S, et al.** Comparison of hemodynamic data before and after corrective surgery for Down's syndrome and ventricular septal defect. *Heart and vessels*. **1995**;10(3):154-7.
65. **Balkany TJ, Mischke RE, Downs MP, Jafek BW.** Ossicular abnormalities in Down's syndrome. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. **1979**;87(3):372-84.

66. **Bush D, Abman SH, Galambos C.** Prominent Intrapulmonary Bronchopulmonary Anastomoses and Abnormal Lung Development in Infants and Children with Down Syndrome. *J Pediatr.* **2017**;180:156-62.e1.
67. **Bruijn M, van der Aa LB, van Rijn RR, Bos AP, van Woensel JBM.** High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med.* **2007**;33(12):2179-82.
68. **Macchini F, Leva E, Torricelli M, Valadè A.** Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches. *Clin Exp Gastroenterol.* **2011**;4:19-22.
69. **Lee ML, Gale RP, Yap PL.** Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency. *Annual review of medicine.* **1997**;48:93-102.
70. **Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, Eberly MD.** Children with Down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. *J Pediatr.* **2015**;166(3):703-9.e2.
71. **Yi H, Lanctôt KL, Bont L, Bloemers BL, Weijerman M, Broers C, et al.** Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: a prospective cohort study. *Pediatrics.* **2014**;133(6):1031-7.
72. **Thomas K, Bourke J, Girdler S, Bebbington A, Jacoby P, Leonard H.** Variation over time in medical conditions and health service utilization of children with Down syndrome. *J Pediatr.* **2011**;158(2):194-200.e1.
73. **Bianchi ML.** Osteoporosis in children and adolescents. *Bone.* **2007**;41(4):486-95.
74. **Lips P.** Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology.* **2006**;92(1):4-8.
75. **Ataş A, Çakmak A, Soran M.** D vitamin metabolizması ve Rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi.* **2008**;4(1):1-7.
76. **Al-Ishaq RK, Kubatka P, Brozmanova M, Gazdikova K, Caprnda M, Büsselberg D.** Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Archives of physiology and biochemistry.* **2021**;127(3):195-209.
77. **Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R.** Incidence of rickets among 0-to 3-year-old children in Erzurum. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* **1999**;42:389-96.
78. **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.

79. **Thomas MK, Demay MB.** VITAMIN D DEFICIENCY AND DISORDERS OF VITAMIN D METABOLISM. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. **2000**;29(3):611-27.
80. **Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al.** Vitamin D in the healthy European paediatric population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. **2013**;56(6):692-701.
81. **Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al.** Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. **2016**;101(2):394-415.
82. **Holick MF.** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. **2004**;80(6 Suppl):1678s-88s.
83. **Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D.** Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US) Washington (DC); 2011.
84. **Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF.** Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* (London, England). **1998**;351(9105):805-6.
85. **Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, et al.** Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. **2008**;93(7):2716-21.
86. **Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M.** Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. **2009**;8(4):270-2.
87. **Bundak R, Bas F, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Saka N, et al.** Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *European journal of pediatrics*. **2014**;173(7):861-9.
88. **Laverty A.** Down's Syndrome: Nutritional aspects. In: Caballero B, editor. *Encyclopedia of human nutrition*. 3th ed.: Elsevier; **2013**. 84-9.
89. **Çoğullu Ö.** Down Sendromu A'dan Z'ye. Ankara: **Nobel Tıp Kitabevleri; 2018**.
90. **Butler C, Knox AJ, Bowersox J, Forbes S, Patterson D.** The production of transgenic mice expressing human cystathionine beta-synthase to study Down syndrome. *Behavior genetics*. **2006**;36(3):429-38.
91. **Obeid R, Hartmuth K, Herrmann W, Gortner L, Rohrer TR, Geisel J, et al.** Blood biomarkers of methylation in Down syndrome and metabolic simulations using a mathematical model. *Molecular nutrition & food research*. **2012**;56(10):1582-9.

92. **Mazurek D, Wyka J.** Down syndrome--genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*. **2015**;66(3):189-94.
93. **Fang YZ, Yang S, Wu G.** Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. **2002**;18(10):872-9.
94. **Gül A.** Nazal Polip Dokusunda Antioksidan Enzim ve Eser Element Düzeyleri (Uzmanlık Tezi). , Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniveristesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı. **2008**.
95. **Ademoğlu E.** Eser ve Ultraeser Elementler. In: Gürdöl F, Ademoğlu E, editors. *Biyokimya*. Ankara: Nobel yayıncılık; **2006**. 613-25.
96. **Lima AS, Cardoso BR, Cozzolino SF.** Nutritional status of zinc in children with Down syndrome. *Biological trace element research*. **2010**;133(1):20-8.
97. **Thiel R, Fowkes SW.** Down syndrome and thyroid dysfunction: should nutritional support be the first-line treatment? *Medical hypotheses*. **2007**;69(4):809-15.
98. **Soler Marín A, Xandri Graupera JM.** Nutritional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. *Nutricion hospitalaria*. **2011**;26(5):1059-66.
99. **AbdAllah AM, Raffa S, Alaidaroos T, Obaid R, Abuznada J.** Nutritional status of some children and adolescents with Down syndrome in Jeddah. *Life Science Journal*. **2013**;10:1310-8.
100. **Saghazadeh A, Mahmoudi M, Dehghani Ashkezari A, Oliaie Rezaie N, Rezaei N.** Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PloS one*. **2017**;12(4):e0175437.
101. **Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasis S, Guerra-Junior G.** 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.
102. **Salgueiro M, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia M, Caro R, Paoli T, et al.** Zinc as an essential micronutrient: A review. *Nutrition Research - NUTR RES*. **2000**;20:737-55.
103. **Licastro F, Mariani RA, Faldella G, Carpenè E, Guidicini G, Rangoni A, et al.** Immune-endocrine status and coeliac disease in children with Down's syndrome: relationships with zinc and cognitive efficiency. *Brain research bulletin*. **2001**;55(2):313-7.
104. **Pinto M, Neves J, Palha M, Bicho M.** Oxidative stress in Portuguese children with Down syndrome. *Down's syndrome, research and practice : the journal of the Sarah Duffen Centre*. **2002**;8(2):79-82.

105. **Garcez ME, Peres W, Salvador M.** Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with Down syndrome. *Mayo Clinic proceedings.* **2005**;80(12):1607-11.
106. **Zitnanová I, Korytár P, Sobotová H, Horáková L, Sustrová M, Pueschel S, et al.** Markers of oxidative stress in children with Down syndrome. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* **2006**;44(3):306-10.
107. **Yenigun A, Ozkinay F, Cogulu O, Coker C, Cetiner N, Ozden G, et al.** Hair zinc level in Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice.* **2004**;9(2):53-7.
108. **Maret W.** Zinc biochemistry, physiology, and homeostasis - Recent insights and current trends. *BioMetals.* **2001**;14:187-90.
109. **Akkuş İ, Şekeroğlu R, Üner A, Aköz M, Kurt E.** Selenyum: Dağılışı, metabolizması ve fizyopatolojisi. *SÜ Tıp Fak Dergisi.* **1991**;4:547-5.
110. **Moore JA, Noiva R, Wells IC.** Selenium concentrations in plasma of patients with arteriographically defined coronary atherosclerosis. *Clinical chemistry.* **1984**;30(7):1171-3.
111. **Agren MS, Strömberg HE, Rindby A, Hallmans G.** Selenium, zinc, iron and copper levels in serum of patients with arterial and venous leg ulcers. *Acta dermato-venereologica.* **1986**;66(3):237-40.
112. **Schrauzer GN, Molenaar T, Mead S, Kuehn K, Yamamoto H, Araki E.** Selenium in the blood of Japanese and American women with and without breast cancer and fibrocystic disease. *Japanese Journal of Cancer Research GANN.* **1985**;76(5):374-7.
113. **Vinceti M, Rothman KJ, Bergomi M, Borciani N, Serra L, Vivoli G.** Excess melanoma incidence in a cohort exposed to high levels of environmental selenium. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* **1998**;7(10):853-6.
114. **Combs Jr GF, Gray WP.** Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacology & therapeutics.* **1998**;79(3):179-92.
115. **Combs GF, Clark LC, Turnbull BW.** Reduction of cancer mortality and incidence by selenium supplementation. *Medizinische Klinik.* **1997**;92(3):42-5.
116. **Knekt P, Marniemi J, Teppo L, Heliövaara M, Aromaa A.** Is low selenium status a risk factor for lung cancer? *American journal of epidemiology.* **1998**;148(10):975-82.
117. **Prevention of Keshan cardiomyopathy by sodium selenite.** *Nutrition reviews.* **1980**;38(8):278-9.

118. **Stadtman TC.** Some selenium-dependent biochemical processes. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* **1979**;48:1-28.
119. **Fenech M.** Recommended dietary allowances (RDAs) for genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* **2001**;480:51-4.
120. **Eskes T.** Abnormal folate metabolism in mothers with Down syndrome offspring: review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* **2006**;124(2):130-3.
121. **Das UN.** Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease—but how and why? Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids. **2008**;78(1):11-9.
122. **Homocysteine Lowering Trialists C.** Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Bmj.* **1998**;316(7135):894-8.
123. **Bhargava S, Tyagi SC.** Nutriepigenetic regulation by folate–homocysteine–methionine axis: a review. *Molecular and cellular biochemistry.* **2014**;387(1):55-61.
124. **Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA.** Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene.* **2014**;533(1):11-20.
125. **Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C.** Folate and its impact on cancer risk. *Current nutrition reports.* **2018**;7(3):70-84.
126. **Zhang D, Wen X, Wu W, Guo Y, Cui W.** Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals. *PloS one.* **2015**;10(5):e0123423.
127. **Zhao Y, Guo C, Hu H, Zheng L, Ma J, Jiang L, et al.** Folate intake, serum folate levels and esophageal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis. *Oncotarget.* **2017**;8(6):10458.
128. **Chang S-C, Goldstein BY, Mu L, Cai L, You N-CY, He N, et al.** Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and cancers of the esophagus, stomach, and liver in a Chinese population. *Nutrition and cancer.* **2015**;67(2):212-23.
129. **Jaber MA.** Serum levels of folate and vitamin B12 in oral epithelial dysplasia. **2015.**
130. **Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM.** The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM: An International Journal of Medicine.* **2013**;106(6):505-15.

131. **Arendt JFB, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT.** Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *Journal of the National Cancer Institute.* **2013**;105(23):1799-805.
132. **Arendt JFH, Sørensen HT, Horsfall LJ, Petersen I.** Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* **2019**;28(4):814-21.
133. **Urbanski G, Hamel J-F, Prouveur B, Annweiler C, Ghali A, Cassereau J, et al.** Strength of the association of elevated vitamin B12 and solid cancers: an adjusted case-control study. *Journal of Clinical Medicine.* **2020**;9(2):474.
134. **Green R, Datta Mitra A.** Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *The Medical clinics of North America.* **2017**;101(2):297-317.
135. **Attia AAA, Amer M, Hassan M, Din SFG.** Low serum folic acid can be a potential independent risk factor for erectile dysfunction: a prospective case-control study. *International urology and nephrology.* **2019**;51(2):223-9.
136. **Zhao R, Matherly LH, Goldman ID.** Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert reviews in molecular medicine.* **2009**;11.
137. **von Castel-Dunwoody KM, Kauwell GPA, Shelnutt KP, Vaughn JD, Griffin ER, Maneval DR, et al.** Transcobalamin 776C→ G polymorphism negatively affects vitamin B-12 metabolism. *The American journal of clinical nutrition.* **2005**;81(6):1436-41.
138. **O'Leary VB, Parle- McDermott A, Molloy AM, Kirke PN, Johnson Z, Conley M, et al.** MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *American journal of medical genetics.* **2002**;107(2):151-5.
139. **Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Zampieri BL, Haddad R, Eberlin MN, Pavarino-Bertelli EC.** Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and elevated plasma concentrations of homocysteine: maternal risk factors for Down syndrome in Brazil. *Genet Mol Res.* **2008**;7(1):33-42.
140. **James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, et al.** Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *The American journal of clinical nutrition.* **1999**;70(4):495-501.
141. **da Silva LRJ, Vergani N, Galdieri LdC, Ribeiro Porto MP, Longhitano SB, Brunoni D, et al.** Relationship between polymorphisms in genes involved in homocysteine metabolism and maternal risk for Down syndrome in Brazil. *American journal of medical genetics Part A.* **2005**;135(3):263-7.

142. **Martínez- Frías ML, Pérez B, Desviat LR, Castro M, Leal F, Rodríguez L, et al.** Maternal polymorphisms 677C- T and 1298A- C of MTHFR, and 66A- G MTRR genes: Is there any relationship between polymorphisms of the folate pathway, maternal homocysteine levels, and the risk for having a child with Down syndrome? *American Journal of Medical Genetics Part A.* **2006**;140(9):987-97.
143. **Hou Z, Matherly LH.** Oligomeric structure of the human reduced folate carrier: identification of homo-oligomers and dominant-negative effects on carrier expression and function. *Journal of Biological Chemistry.* **2009**;284(5):3285-93.
144. **Seetharam B, Bose S, Li N.** Cellular import of cobalamin (vitamin B-12). *The Journal of nutrition.* **1999**;129(10):1761-4.
145. **Layden AJ, Täse K, Finkelstein JL.** Neglected tropical diseases and vitamin B12: a review of the current evidence. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* **2018**;112(10):423-35.
146. **Miller JW.** Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Advances in nutrition (Bethesda, Md).* **2018**;9(4):511s-8s.
147. **Fritz J, Walia C, Elkadri A, Pipkorn R, Dunn RK, Sieracki R, et al.** A Systematic Review of Micronutrient Deficiencies in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases.* **2019**;25(3):445-59.
148. **Carmel R.** The distribution of endogenous cobalamin among cobalamin-binding proteins in the blood in normal and abnormal states. *The American journal of clinical nutrition.* **1985**;41(4):713-9.
149. **Ankar A, Kumar A.** Vitamin B12 deficiency. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing;* **2021**.
150. **Grillo LBdN, Acácio GL, Barini R, Pinto Jr W, Bertuzzo CS.** Mutations in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene and Down syndrome. *Cadernos de saude publica.* **2002**;18(6):1795-7.
151. **Van Asselt D, Pasman J, Vingerhoets D.** Positive effect of cobalamin supplementation on cognitive performance and cerebral function in free-living older subjects with low plasma cobalamin levels. *Neth J Med.* **1998**;52:S2.
152. **Brattström L, Israelsson B, Lindgärde F, Hultberg B.** Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Metabolism.* **1988**;37(2):175-8.
153. **Brattström LE, Israelsson B, Jeppsson JO, Hultberg BL.** Folic acid—an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* **1988**;48(3):215-21.

154. **Starc TJ.** Erythrocyte macrocytosis in infants and children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics.* **1992**;121(4):578-81.

155. **Dixon NE, Crissman BG, Smith PB, Zimmerman SA, Worley G, Kishnani PS.** Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *J Pediatr.* **2010**;157(6):967-71.e1.

156. **Roizen NJ, Amarose AP.** Hematologic abnormalities in children with Down syndrome. *American journal of medical genetics.* **1993**;46(5):510-2.

157. **Akin K.** Macrocytosis and leukopenia in Down's syndrome. *Jama.* **1988**;259(6):842-.

158. **Dixon NE, Crissman BG, Smith PB, Zimmerman SA, Worley G, Kishnani PS.** Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics.* **2010**;157(6):967-71.

159. **Lozoff B, Smith JB, Kaciroti N, Clark KM, Guevara S, Jimenez E.** Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. *The Journal of pediatrics.* **2013**;163(5):1260-6.

160. **Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T.** Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutrition reviews.* **2006**;64(suppl_2):S34-S43.

161. **Georgieff MK.** Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutrition reviews.* **2011**;69(suppl_1):S43-S8.

162. **Siu AL.** Screening for Iron Deficiency Anemia in Young Children: USPSTF Recommendation Statement. *Pediatrics.* **2015**;136(4):746-52.

163. **Baker RD, Greer FR.** Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* **2010**;126(5):1040-50.

164. **Hart SJ, Zimmerman K, Linardic CM, Cannon S, Pastore A, Patsiogiannis V, et al.** Detection of iron deficiency in children with Down syndrome. *Genetics in Medicine.* **2020**;22(2):317-25.

165. **Pasricha SRS, Flecknoe- Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al.** Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Medical Journal of Australia.* **2010**;193(9):525-32.

166. **Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L.** Iron deficiency anaemia. *The Lancet.* **2016**;387(10021):907-16.

167. **Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A.** The epidemiology of hyperferritinaemia. *World journal of gastroenterology: WJG.* **2006**;12(36):5866.

168. **Wish JB.** Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. **2006**;1(Supplement 1):S4-S8.
169. **Luke AMY, Sutton M, Schoeller DA, Roizen NJM.** Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome. *Journal of the American Dietetic Association*. **1996**;96(12):1262-7.
170. **Philip KEJ, Sadaka AS, Polkey MI, Hopkinson NS, Steptoe A, Fancourt D.** The prevalence and associated mortality of non- anaemic iron deficiency in older adults: a 14 years observational cohort study. *British Journal of Haematology*. **2020**;189(3):566-72.
171. **Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R.** Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. **2014**;19(2):164-74.
172. **Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P.** Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. **2015**;102(6):1585-94.
173. **Hanif N, Anwer F.** Chronic iron deficiency. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; **2021**.
174. **Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G.** Iron deficiency in early childhood in the United States: risk factors and racial/ethnic disparities. *Pediatrics*. **2007**;120(3):568-75.
175. **Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L.** Iron deficiency anaemia. *Lancet (London, England)*. **2016**;387(10021):907-16.
176. **Kotze MJ, van Velden DP, van Rensburg SJ, Erasmus R.** Pathogenic Mechanisms Underlying Iron Deficiency and Iron Overload: New Insights for Clinical Application. *Ejifec*. **2009**;20(2):108-23.
177. **Özdemir N.** Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk pediatri arsi*. **2015**;50(1):11-9.
178. **Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M, Pavía J, Gomollón F, Liunbruno GM, et al.** Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. **2017**;15(5):422-37.
179. **Bermejo F, García-López S.** A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World journal of gastroenterology*. **2009**;15(37):4638-43.
180. **Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C.** Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia. *Journal of General Internal Medicine*. **1992**;7(2):145-53.

181. **Rector WG.** Pica. *Journal of General Internal Medicine.* **1989**;4(6):512-3.
182. **Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE.** Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard.* **1998**;36(3):175-81.
183. **Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al.** Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics.* **1988**;81(1):102-10.
184. **Milunsky A, Neurath PW.** Diabetes mellitus in Down's syndrome. *Archives of Environmental Health: An International Journal.* **1968**;17(3):372-6.
185. **Doğan E, Çekal N, Körükçü Ö.** A study on the examination of eating behaviors and eating habits of individuals with Down syndrome. *Journal of Human Sciences.* **2020**;17(2):684-99.
186. **Mazurek D, Wyka J.** Down syndrome - genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny.* **2015**;66(3).
187. **Hopman E, Csizmadia CG, Bastiani WF, Engels QM, De Graaf EA, Cessie SL, et al.** Eating Habits of Young Children with Down Syndrome in The Netherlands: Adequate Nutrient Intakes but Delayed Introduction of Solid Food. *Journal of the American Dietetic Association.* **1998**;98(7):790-4.
188. **Pisacane A, Toscano E, Pirri I, Continisio P, Andria G, Zoli B, et al.** Down syndrome and breastfeeding. *Acta Paediatrica.* **2003**;92(12):1479-81.
189. **James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, et al.** Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *The American journal of clinical nutrition.* **1999**;70(4):495-501.
190. **Coppedè F.** The complex relationship between folate/homocysteine metabolism and risk of Down syndrome. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* **2009**;682(1):54-70.
191. **Yazar A, Yorulmaz A, Esra T, Fatih A, Ahmet S.** A relationship between subclinical hypothyroidism and hematologic parameters in patients with Down Syndrome. *Family Practice and Palliative Care.* **2018**;3(2):92-7.
192. **Garcez ME, Peres W, Salvador M.** Oxidative Stress and Hematologic and Biochemical Parameters in Individuals With Down Syndrome. *Mayo Clinic proceedings.* **2005**;80(12):1607-11.
193. **Brigety RE, Pearson HA.** Effects of dietary and iron supplementation on hematocrit levels of preschool children. *The Journal of Pediatrics.* **1970**;76(5):757-60.

194. **Yip R, Parvanta I, Scanlon K, Borland EW, Russell CM, Trowbridge FL.** Pediatric nutrition surveillance system—United States, 1980–1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report: CDC Surveillance Summaries.* **1992**;1-24.
195. **Patterson D.** Folate metabolism and the risk of Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice.* **2008**;12(2):93-7.
196. **Ellis JM, Tan HK, Gilbert RE, Muller DPR, Henley W, Moy R, et al.** Supplementation with antioxidants and folinic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial. *Bmj.* **2008**;336(7644):594-7.
197. **Tenenbaum A, Malkiel S, Wexler ID, Levy-Khademi F, Revel-Vilk S, Stepensky P.** Anemia in children with Down syndrome. *International journal of pediatrics.* **2011**;2011.
198. **Del Arco C, Riancho JA, Luzuriaga C, Gonzalez-Macias J, FlóRez J.** Vitamin D status in children with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research.* **1992**;36(3):251-7.
199. **Magenis ML, Machado AG, Bongioio AM, Silva MAd, Castro K, Perry IDS.** Dietary practices of children and adolescents with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disabilities.* **2017**;22(2):125-34.
200. **Weitzdoerfer R, Stolzlechner D, Dierssen M, Ferreres J, Fountoulakis M, Lubec G.** Reduction of nucleoside diphosphate kinase B, Rab GDP-dissociation inhibitor beta and histidine triad nucleotide-binding protein in fetal Down syndrome brain. *Protein expression in Down Syndrome brain: Springer;* **2001.** 347-59.
201. **Bottino NR, Banks CH, Irgolic KJ, Micks P, Wheeler AE, Zingaro RA.** Selenium containing amino acids and proteins in marine algae. *Phytochemistry.* **1984**;23(11):2445-52.
202. **Whittle N, Sartori SB, Dierssen M, Lubec G, Singewald N.** Fetal Down syndrome brains exhibit aberrant levels of neurotransmitters critical for normal brain development. *Pediatrics.* **2007**;120(6):e1465-e71.
203. **Coppus AW, Fekkes D, Verhoeven WMA, Tuinier S, Egger JIM, Van Duijn CM.** Plasma amino acids and neopterin in healthy persons with Down's syndrome. *Journal of neural transmission.* **2007**;114(8):1041-5.

EKLER

Ek-1. Anket formu

Olgu no:
1.Çocuğun adı soyadı:
2. Anketin uygulandığı Tarih: / / (gün/ay/yıl)
3. Çocuğun Doğum tarihi: / / (gün/ay/yıl)
4. Cinsiyeti: 1. Kız 2. Erkek
5. Dosya numarası:
6. Anne / Baba Tel:
7. Kardeş sayısı 1. Kardeşi yok 2. Bir kardeş 3. İki kardeş 4. Üç ve daha fazla kardeş
8. Hastamız kaçınıcı çocuk:
9. Doğum haftası:
10. Doğum kilosu:
11. Sağlık güvencesi: 1. Yok 2. Var
12. Annenin yaşı:
13. Annenin çalışma durumu: 1. Çalışmıyor 2. Çalışıyor
14. Annenin öğrenim durumu: 1. Okur yazar değil 2. İlkokul

3. Ortaokul 4. Lise 5. Üniversite/yüksek lisans
15. Babanın yaşı:
16. Babanın çalışma durumu: 1. Çalışmıyor 2. Çalışıyor
17. Babanın öğrenim durumu: 1. Okur yazar değil 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Üniversite/yüksek lisans
18. Down sendromu tanısı var mı? 1. Yok 2. Var ise aşağıdaki soruyu cevaplayınız
19. Down Sendromu tanısını ne zaman almış? 1. Doğumdan önce 2. Doğumdan sonra (kaçıncı ayda)
20. Çocuğunuzun tanısı konmuş başka kronik bir hastalığı var mı? 1. Hayır 2. Evet ise hastalığın adı
21. VA: kg (.....p) (DOWN SENDROMLU HASTALAR İÇİN; DOWN SEND. PERSENTİL EĞRİLERİNİ KULLANINIZ) BOY: cm (.....p) BÇ: cm (..... p) VKİ:
22. Ailenizin aylık geliri ne kadardır? 1. Düzenli geliri yok 2. Asgari ücret 3. Asgari ücret -7500 TL arası 4. 7500-12500 TL arası 5. 12500 TL üstü
23. Çocuğunuzun yutma güçlüğü var mı? 1. Hayır 2. Evet
24. Anneye gebelik öncesi folik asit başlandı mı? 1. Hayır 2. Evet

25. Anne gebelikte vitaminler aldı mı? (decavit-elavit-pronatal-folic plus-folic trio vb.) 1. Hayır 2. Evet, düzensiz 3. Evet, sürekli
26. 0-6 ay beslenmesi nasıl ? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir) 1. Anne sütü 2. Mama 3. Ek gıda
27. 6-12 ay beslenmesi nasıl? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir) 1. Anne sütü 2. Mama 3. Ek gıda
28. Ne kadar süre sadece anne sütü aldı? Ay
29. Çocuk tamamlayıcı beslenmeye ne zaman geçti? 1. 4. ayda 2. 5. ayda 3. 6. ay sonrası
30. Anne günde 2-3 bardak süt/yoğurt tüketimi ve kibrit büyüklüğünde peynir tüketir mi? (Çinko – Demir - Folat – Selenyum – B12) 1. Hayır 2. Evet
31. Anne haftada 3-4 tane yumurta tüketir mi? (Demir - Selenyum – B12) 1. Hayır 2. Evet
32. Anne haftada 2-3 gün, 100-150 gr kırmızı et tüketir mi? (Çinko – Demir - Selenyum – B12 - Folat) 1. Hayır 2. Evet
33. Anne haftada 2-3 gün, 100-150 gr beyaz et tüketir mi? (Çinko – Demir - Selenyum – B12 - Folat) 1. Hayır 2. Evet
34. Anne haftada 1-2 gün, 100-150 gr balık eti tüketir? (Çinko – Demir - Selenyum – B12 - Folat) 1. Hayır 2. Evet
35. Anne haftada 1 gün kurubaklagil/ bakliyat tüketir? (Demir – Çinko - Selenyum - Folat) 1. Hayır 2. Evet
36. Anne haftada 1 gün kuruyemiş tüketir? (Demir – Çinko - Selenyum) 1. Hayır 2. Evet

37. Anne her gün yeşillik sebze tüketir mi? (Demir – Çinko – Folat - Selenyum) 1. Hayır 2. Evet
38. Anne ve çocuk günde 15 dk kadar güneş ışığından faydalanır mı (kollar ve bacaklar açık olacak şekilde ve direkt temasla)? (D vitamini) 1. Hayır 2. Evet
39. Çocuk günde 1 bardak süt/yoğurt tüketir mi? (Çinko – Demir - Folat – Selenyum – B12) 1. Hayır 2. Evet
40. Çocuk haftada 1-2 tane yumurta tüketir mi? (Demir - Selenyum – B12) 1. Hayır 2. Evet
41. Çocuk haftada 1 gün, 100 gr kadar kırmızı et tüketir mi? (Çinko – Demir - Selenyum – B12 - Folat) 1. Hayır 2. Evet
42. Çocuk haftada 1 gün, 100 gr kadar beyaz et tüketir mi? (Çinko – Demir - Selenyum – B12 - Folat) 1. Hayır 2. Evet
43. Çocuk haftada 1 gün 50-75 gr kadar balık eti tüketir? (Çinko – Demir - Selenyum – B12 - Folat) 1. Hayır 2. Evet
44. Çocuk ayda 1 gün kurubaklagil/ bakliyat tüketir? (Demir – Çinko - Selenyum - Folat) 1. Hayır 2. Evet
45. Çocuk ayda 1 gün kuruyemiş tüketir? (Demir – Çinko - Selenyum) 1. Hayır 2. Evet
46. Çocuk 3-4 günde bir yeşillik sebze tüketir mi? (Demir – Çinko – Folat - Selenyum) 1. Hayır 2. Evet
47. Çocuk vitamin ilaçları kullanıyor mu? (1-3 yaş arası çocuklara sorulacak) 1. Hayır 2. Evet

48. Biyokimyasal parametreler

Vitamin B12		WBC	
Folat		HGB	
Fe		HTC	
TIBC		PLT	
Ferritin		MCV	
Selenyum			
Çinko			
25-OH vit.d3			