

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

**DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROZ RİSK  
FAKTÖRLERİNİN KLİNİK, LABORATUVAR VE  
EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ayşe Büşra PEKAL**

**DANIŞMAN  
Dr. Münevver YILMAZ**

**DENİZLİ – 2021**

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

**DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROZ RİSK  
FAKTÖRLERİNİN KLİNİK, LABORATUVAR VE  
EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe Büşra PEKAL**

**DANIŞMAN**

**Dr. Münevver YILMAZ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 07.08.2020 tarih ve 2020TIPF017 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bana yardımcı olan her soruma sabırla cevap verip beni yönlendiren ve hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok sevdiğim ve saydığım tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Münevver YILMAZ'a,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak beni her konuda destekleyen, asistanlık sürecinin zorluklarını aşmamda yardımcı olan Doç. Dr. İlknur GİRİŞGEN'e,

Uzmanlık eğitimimden vazgeçmek üzereyken bana tekrar bu yolda yürümem için destek olup mezun olduğumda kendime güvenen bir pediatrist olmamda emeği olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Dolunay GÜRSES ve diğer tüm hocalarıma,

Pediatric asistanlığı ile ilgili güzel anılar paylaştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni yetiştirip büyüten annem Mine BAŞCI ve babam Alim BAŞCI'ya,

Hayatla ilgili her konuda bana destek olduğu gibi tezimle ilgili her aşamada da yanımda olup bana moral ve motivasyon sağlayan çok sevdiğim eşim Yücel PEKAL'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Büşra PEKAL

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DOWN SENDROMU.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.1. Görülme Sıklığı.....	5
2.1.3.2. Risk Faktörleri.....	6
2.1.4. Prenatal Tanı.....	7
2.1.5. Klinik Özellikler.....	8
2.1.5.1. Dismorfik Bulgular.....	8
2.1.5.2. Mental Retardasyon.....	11
2.1.5.3. Kalp ve Damar Hastalıkları.....	11
2.1.5.4. Gastrointestinal Anomaliler.....	12
2.1.5.5. Büyüme.....	12
2.1.5.6. Göz Problemleri.....	13
2.1.5.7. İşitme Problemleri.....	14
2.1.5.8. Endokrin Bozukluklar.....	14
2.1.5.9. Hematolojik Bozukluklar.....	14
2.1.5.10. Göğüs Hastalıkları.....	16
2.1.5.11. Cilt Hastalıkları.....	16
2.1.5.12. Ürolojik Anomaliler.....	16

2.1.5.13. Eklem Hastalıkları.....	16
2.1.5.14. İmmün Yetmezlikler .....	17
2.2. ARTERİYOSKLEROZ.....	17
2.3. ATEROSKLEROZ.....	18
2.3.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri .....	18
2.3.2. Epidemiyoloji .....	18
2.3.3. Patofizyoloji .....	19
2.3.4. Morfoloji .....	20
2.3.4.1. Yağlı Çizgilenme.....	20
2.3.4.2. Aterosklerotik Plak.....	21
2.3.5. Aterosklerozun Klinik Sonuçları.....	22
2.3.5.1. Plak Ruptürü ve Erozyonu .....	22
2.3.5.2. Trombüs Oluşumu.....	22
2.3.5.3. Vazokonstriksiyon.....	22
2.3.5.3. Anevrizma .....	22
2.3.6. İnflamasyon ve Ateroskleroz.....	23
2.3.7. Nitrik Oksit ve Ateroskleroz .....	23
2.3.8. Endotelin-1 ve Ateroskleroz.....	24
2.4. ADİPOZ DOKUNUN FONKSİYONLARI VE ADİPOSİTOKİNLER	25
2.4.1. Leptin .....	26
2.4.1.1. Leptin ve Kardiyovasküler Sistem .....	27
2.4.2 Visfatin .....	28
2.4.2.1. Visfatin ve Kardiyovasküler Sistem.....	28
2.4.3 Speksin .....	29
2.4.3.1. Speksin ve Kardiyovasküler Sistem.....	31
2.5.HOMOSİSTEİN.....	32
2.6. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD) .....	34
2.7. EPİKADİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI .....	34
2.8. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (CIMT).....	35
2.9. AORTİK STİFFNESS.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	38
3.1. Çalışma Grubu.....	38

3.2. Venöz Kan Örnekleme .....	38
3.2.1. Serum Speksin Düzeyinin Belirlenmesi.....	38
3.2.2. Serum Leptin Düzeyinin Belirlenmesi .....	39
3.2.3. Serum Visfatin Düzeyinin Belirlenmesi .....	39
3.2.4. Serum CXCL2 Düzeyinin Belirlenmesi.....	39
3.2.5. Serum Endotelin-1 Düzeyinin Belirlenmesi .....	39
3.2.6. Serum NOS Düzeyinin Belirlenmesi .....	39
3.2.7. Serum Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi .....	39
3.2.8. Serum TAS ve TOS Düzeyinin Belirlenmesi .....	39
3.3. Ekokardiyografik (EKO) Değerlendirme.....	40
3.4. Ateroskleroz Riskinin Değerlendirilmesi .....	40
3.4.1. Aortik Stiffness Parametreleri .....	40
3.4.2. Karotis İntima Media Kalınlığı (CIMT) Değerlendirilmesi.....	41
3.4.3. Epikardiyal Yağ Dokusu Değerlendirilmesi .....	41
3.5. İstatistiksel Analiz .....	41
4. BULGULAR .....	42
5. TARTIŞMA .....	65
6. SONUÇLAR .....	82
7. KAYNAKLAR.....	88

## SİMGELER VE KISALTMALAR

APP	: Amiloid Öncü Proteini
AS	: Ateroskleroz
ASD	: Atriyal Septal Defekt
CIMT	: Karotis İntima Media Kalınlığı
CXCL-2	: CXC Motif Ligand 2
DD	: Doku Doppler
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DS	: Down Sendromu
EKO	: Ekokardiyografi
ET-1	: Endotelin-1
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Hs-CRP	: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein oxLDL
NIPS	: Noninvaziv Pretanal Tarama
NOS	: Nitrit Oksit Sentaz
NP-Q	: Nöropeptit-Q
OxLDL	: Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PAVSD	: Parsiyel Atriyoventriküler Septal Defekt
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPX	: Speksin
TAS	: Total Antioksidan Kapasite
TAVSD	: Total Atriyoventriküler Septal Defekt
TG	: Trigliserit
TOF	: Fallot Tetralojisi
TOS	: Total Oksidan Kapasite
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VSD	: Ventriküler Septal Defekt

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> A, 1950-2013 döneminde ABD'de DS prevalansı. B, ABD'de 1974-2013 dönemi için gebelik sonuçları. (Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):9. Published 2020 kaynağından modifiye edilerek yazılmıştır.).....	6
<b>Şekil 2.</b> A, DS'li bir çocuğun yüzü B, bir erkeğin karyotipi DS'de görüldüğü gibi trizomi 21 ile. Bu karyotip, 21 çiftinde fazladan bir kromozom olmak üzere 46 yerine 47 kromozom ortaya çıkarır. (Nelson textbook pediatrics 21st edition alınmıştır.) ....	8
<b>Şekil 3.</b> A, Bir term ve B, preterm bebekte tasvir edilen DS'nin karakteristik yüz özellikleri: Epikantal kıvrımlar, eğimli palpebral fissürler, düz burun köprüsü ve çıkıntılı dil. (Neonatoloji Atlası, WB Saunders, Philadelphia 2000'den alınmıştır.) ..	9
<b>Şekil 4.</b> LDL'nin damar intima matrisinde oksitlenmesi (oxLDL) aterom oluşumunun ilk adımıdır (Spronk, H. M., van der Voort, D., & Ten Cate, H. (2004). Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. Thrombosis journal kaynağından modifiye edilerek yazılmıştır.) .....	20
<b>Şekil 5.</b> Aterogenezde endotel bozulmasının aşamaları. (Spronk, H. M., van der Voort, D., & Ten Cate, H. (2004). Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. Thrombosis journal kaynağından modifiye edilerek yazılmıştır.) .....	21
<b>Şekil 6.</b> Leptinin kardiyovasküler sistemdeki metabolik etkileri (Pereira, S., Cline, D. L., Glavas, M. M., Covey, S. D., & Kieffer, T. J. (2021). Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. Endocrine reviews, 42(1), 1-28 kaynağından modifiye edilmiştir.).....	27
<b>Şekil 7.</b> Speksinin fizyolojik ve patofizyolojik etkileri (LV, Shuang-Yu, et al. Emerging roles of NPQ/spexin in physiology and pathology. Frontiers in pharmacology, 2019, 10: 457 kaynağından modifiye edilmiştir.) .....	31
<b>Şekil 8.</b> Homosistein Metabolizması (Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 eksikliği. Güncel Gastroenteroloji 2004; 8(3): 199-204 kaynağından modifiye edilerek yazılmıştır.) .....	32
<b>Şekil 9.</b> Epikardiyal yağ dokusu ve metabolik sendrom ilişkisi (Villasante Fricke, A. C., & Iacobellis, G. (2019). Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. International journal of molecular sciences kaynağından modifiye edilmiştir.) .....	35
<b>Şekil 10.</b> Arteriyel Stiffness oluşum şeması (Palombo, C., & Kozakova, M. (2016). (Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. Vascular pharmacology, 77, 1–7 kaynağından modifiye edilmiştir.) .....	37
<b>Şekil 11.</b> Gruplara göre leptin, visfatin ve speksin düzeyleri .....	57
<b>Şekil 12.</b> Gruplara göre CXCL2 ve hs-CRP düzeyleri .....	57
<b>Şekil 13.</b> Gruplara göre ET-1 ve NOS düzeyleri .....	58
<b>Şekil 14.</b> Gruplara göre venöz kan homosistein düzeyleri .....	58
<b>Şekil 15.</b> Gruplara göre venöz kan TAS ve TOS düzeyleri .....	59



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Yenidoğan Döneminde Down Sendromunun Klinik Özellikleri .....	10
<b>Tablo 2.</b> Çalışma grubunun yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri.....	42
<b>Tablo 3.</b> Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.</b> Çalışma grubunun fizik muayene bulguları .....	44
<b>Tablo 5.</b> Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 6.</b> Çalışma grubunun ekokardiyografi bulguları .....	46
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması .....	47
<b>Tablo 8.</b> Çalışma grubunun arteriyel sertleşme, CIMT ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı parametrelerinin ölçümleri.....	50
<b>Tablo 9.</b> Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre arteriyel sertleşme, CIMT ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı parametrelerinin karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 10.</b> Çalışma grubunun hemogram ve açlık kan tetkiklerinin düzeyleri .....	52
<b>Tablo 11.</b> Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre hemogram ve açlık kan tetkiklerinin düzeyleri .....	54
<b>Tablo 12.</b> Çalışma grubunun SPX, visfatin, leptin, CXCL2, ET-1, NOS, homosistein, hs-CRP, TAS, TOS düzeyleri .....	55
<b>Tablo 13.</b> Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre SPX, visfatin, leptin, CXCL2, ET-1, NOS, homosistein, hs-CRP, TAS, TOS düzeyleri.....	56
<b>Tablo 14.</b> DS grubundakilerin venöz kan visfatin, leptin, SPX, CXCL2, hs-CRP, endotelin-1, NOS, homosistein ve TAS-TOS düzeyleri arasındaki ilişki.....	60
<b>Tablo 15.</b> Kontrol grubundakilerin venöz kan visfatin, leptin, SPX, CXCL2, hs-CRP, endotelin-1, NOS, homosistein ve TAS-TOS düzeyleri arasındaki ilişki.....	61
<b>Tablo 16.</b> Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının diğer parametreler ile ilişkisi .....	63
<b>Tablo 17.</b> DS grubunda bağımlı değişken olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığının çoklu lineer regresyon analizi .....	64

## ÖZET

### **Down Sendromlu Çocuklarda Ateroskleroz Risk Faktörlerinin Klinik, Laboratuvar ve Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi**

Dr. Ayşe Büşra Pekal

Down sendromu, mayoz bölünme sırasında 21. kromozomun ayrılmamasından kaynaklanan metabolik ve genetik bir hastalıktır. Down sendromlularda ilerleyen yaşlarda koroner arter hastalığı sıklığında artış gözlenmediği gibi normal popülasyondan daha düşük olduğu bulunmuştur. Aterosklerozun erken belirteçlerinden olan karotis intima media kalınlığı ve arteriyel sertleşmenin de Down sendromlularda normal popülasyona göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Down sendromlularda bozulmuş lipid metabolizması ve artmış obezite sıklığına rağmen, aterosklerotik hastalık insidansı düşüktür ve bu dirençten sorumlu mekanizmalar yeterince anlaşılammıştır. Bu çalışmada Down sendromlu çocuklarda ateroskleroz riskinin belirlenmesi ve gelişmesine etki edebilecek risk faktörlerini araştırmayı hedefledik.

Bu amaçla çalışmamıza iki grup olarak 35 Down sendromlu ve 35 Down sendromu olmayan çocuk alındı. Çalışmaya alınan tüm çocuklara ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografi ile standart ölçümler, arteriyel sertleşme, karotis intima media kalınlığı ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü yapıldı. Venöz kan örneklerinden açlık kan şekeri, açlık kan lipitleri, hs-CRP, insülin, serum CXCL2, visfatin, leptin, speksin, endotelin-1, nitrit oksit sentaz, homosistein, total oksidan ve antioksidan kapasite düzeyleri ölçüldü.

Gruplar arasında arteriyel sertleşme ve karotis intima media kalınlığı ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ) Down sendromlu çocukların epikardiyal yağ dokusu kalınlık değeri kontrol grubundaki çocuklara göre daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda Down sendromu ve kontrol gruplarındaki çocukların hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, LDL, kolesterol, folat ve serbest T4 ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Down sendromu grubundaki çocukların HDL düzeyi değerlendirildiğinde

ise, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p=0,001$ ). Buna karşın, Down sendromu grubundaki çocukların trigliserit düzeyi, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ( $p=0,029$ ). Down sendromu grubundaki çocukların vitamin B12 düzeyi, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0,038$ ), Down sendromu grubundaki çocukların TSH düzeyi ise, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,007$ ).

Adipokin düzeyleri gruplar arasında değerlendirildiğinde, venöz kan leptin ( $p=0,0001$ ), visfatin ( $p=0,0001$ ) ve speksin ( $p=0,013$ ) düzeyleri Down sendromlu çocuklarda daha düşük saptandı. İnflamasyon parametreleri gruplar arasında değerlendirildiğinde, Down sendromlu çocuklarda venöz kan CXCL2 ( $p=0,0001$ ) düzeyleri daha düşük, hs-CRP ( $p=0,001$ ) daha yüksek saptandı. Endotel foksiyonunu değerlendirildiğinde venöz kan endotelin-1 ( $p=0,0001$ ) düzeyleri ve venöz kan nitrit oksit sentaz ( $p=0,0001$ ) düzeyleri Down sendromlu çocuklarda daha düşük saptandı. Down sendromlu çocukların venöz kan homosistein ( $p=0,0001$ ) düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptanırken total oksidan ve antioksidan kapasite düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya alınan DS'lilerin visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS ve homosistein düzeylerinde pozitif korelasyon olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Buna karşın, hs-CRP, TAS ve TOS düzeyleri ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca DS grubundaki olguların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yaş, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve CIMT arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). DS grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile HDL arasında negatif korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ).

Bu çalışmada çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında Down sendromlularda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yaş ( $p=0,001$ ), kilo ( $p=0,005$ ), VKİ ( $p=0,035$ ), bel çevresi ( $p=0,01$ ), kalça çevresi ( $p=0,022$ ), HDL ( $p=0,042$ ) ve karotis intima media kalınlığı ( $p=0,025$ ) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik.

Sonuç olarak DS'lilerde CIMT ve aortik stiffness parametrelerini kontrol grubuna göre benzer bulsak da AS'nin önemli bir göstergesi olarak kabul edilen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı azalmış bulundu. Bu sonuç DS'lilerde AS gelişim

riskinin düşük olduğunu desteklemektedir. DS'lilerde leptin, visfatin, SPX, CXCL2, NOS, ET-1 ve homosisteinin düşük olması DS'lilerin, aynı yaştaki DS'li olmayanlara göre farklı, kendine özgü bir inflamatuvar ve metabolik davranış sergilediğinin göstergesi olabilir. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gereklidir. Ek olarak çalışmamız leptin, visfatin, SPX, CXCL2, NOS, ET-1 ve homosisteinin aterojenik etkilerini desteklemektedir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Adipokinler, Ateroskleroz, Down sendromu, Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, Karotis intima media kalınlığı

## SUMMARY

### **Clinical, Laboratory and Echocardiographic Evaluation of Atherosclerosis Risk Factors in Children with Down Syndrome**

Dr. Ayşe Büşra Pekal

Down syndrome is a metabolic and genetic disease that results from the failure of the 21st chromosome to separate during meiosis. There was no increase in the incidence of coronary artery disease in people with Down syndrome in advancing ages, and it was found to be lower than the normal population. Carotid intima media thickness and arterial stiffness, which are early markers of atherosclerosis, were also found to be lower in Down syndrome than in the normal population. Despite impaired lipid metabolism and increased obesity frequency in Down syndromes, the incidence of atherosclerotic disease is low and the mechanisms responsible for this resistance are poorly understood. In this study, we aimed to determine the risk of atherosclerosis in children with Down syndrome and to investigate the risk factors that may affect its development.

For this purpose, two groups of 35 children with Down syndrome and 35 without Down syndrome were included in our study. Echocardiographic examination was performed in all children included in the study. Standard measurements, arterial stiffness, carotid intima-media thickness and epicardial adipose tissue thickness were measured by echocardiography. Fasting blood glucose, fasting blood lipids, hs-CRP, insulin, serum CXCL2, visfatin, leptin, spexin, endothelin-1, nitrite oxide synthase, homocysteine, total oxidant and antioxidant capacity levels were measured from venous blood samples.

There was no significant difference in arterial stiffness and carotid intima-media thickness measurements between the groups ( $p>0.05$ ). Only the children with Down syndrome had lower epicardial adipose tissue thickness values than the children in the control group ( $p<0.05$ ). In our study, no significant difference was found between hemoglobin, white blood cell count, platelet count, fasting glucose, insulin, HOMA-IR, LDL, cholesterol, folate and free T4 measurements in children in Down syndrome

and control groups ( $p>0.05$ ). When the HDL level of the children in the Down syndrome group was evaluated, it was found to be significantly lower than the children in the control group ( $p=0.001$ ). On the other hand, the triglyceride level of the children in the Down syndrome group was found to be significantly higher than the children in the control group ( $p=0.029$ ). The vitamin B12 level of the children in the Down syndrome group was significantly lower than the children in the control group ( $p=0.038$ ), the TSH level of the children in the Down syndrome group was significantly higher than the children in the control group ( $p=0.007$ ).

When adipokine levels were evaluated between groups, venous blood leptin ( $p=0.0001$ ), visfatin ( $p=0.0001$ ) and spexin ( $p=0.013$ ) levels were found to be lower in children with Down syndrome. When inflammation parameters were evaluated between groups, venous blood CXCL2 ( $p=0.0001$ ) levels were lower and hs-CRP ( $p=0.001$ ) higher in children with Down syndrome. When endothelial function was evaluated, venous blood endothelin-1 ( $p=0.0001$ ) levels and venous blood nitrite oxide synthase ( $p=0.0001$ ) levels were found to be lower in children with Down syndrome. While the venous blood homocysteine ( $p=0.0001$ ) levels of the children with Down syndrome were found to be significantly lower than the children in the control group, no difference was found between the levels of total oxidant and antioxidant capacity ( $p>0.05$ ).

It was determined that there was a positive correlation in the levels of visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS and homocysteine in the DS patients included in the study ( $p<0,05$ ). On the other hand, no correlation was found between hs-CRP, TAS and TOS levels and other parameters ( $p>0,05$ ). In addition, a positive correlation was found between epicardial adipose tissue thickness and age, weight, waist circumference, hip circumference, and CIMT in the DS group ( $p<0,05$ ). There was a negative correlation between epicardial adipose tissue thickness and HDL in the DS group ( $p<0,05$ ).

In this study, when multiple linear regression analysis was performed, we showed that there is a significant relationship between epicardial adipose tissue thickness and age ( $p=0,001$ ), weight ( $p=0,005$ ), BMI ( $p=0,035$ ), waist circumference ( $p=0.01$ ), hip circumference ( $p=0,022$ ), HDL ( $p=0,042$ ) and carotid intima-media thickness ( $p=0,025$ ) in Down syndrome patients.

As a result, although we found CIMT and aortic stiffness parameters to be similar in DS patients compared to the control group, epicardial adipose tissue thickness, which is considered an important indicator of AS, was found to be decreased. This result supports the low risk of AS development in DS patients. Low levels of leptin, visfatin, SPX, CXCL2, NOS, ET-1, and homocysteine in DS patients may indicate that DS patients exhibit a distinctive inflammatory and metabolic behavior compared to non-DS patients of the same age. However, more work needs to be done in this regard. In addition, our study supports the atherogenic effects of leptin, visfatin, SPX, CXCL2, NOS, ET-1 and homocysteine, and more studies are needed on this subject.

**Key words:** Adipokines, Atherosclerosis, Down syndrome, Epicardial adipose tissue thickness, Carotid intima media thickness

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Down sendromu (DS), mayoz bölünme sırasında 21. kromozomun ayrılmamasından kaynaklanan metabolik ve genetik bir hastalıktır (1). Tıp alanındaki gelişmelerle birlikte DS'li hastaların yaşam süresi uzamıştır. DS'lilerde ilerleyen yaşlarda koroner arter hastalığı (KAH) sıklığında artış gözlenmediği gibi normal popülasyondan daha düşük olduğu bulunmuştur (2, 3). Postmortem otopsi çalışmalarında ve biyopsilerde DS'lilerde aterom plağı görülmediği çalışmalar olduğu gibi, düşük oranda aterom plaklarının ve daha az kalsiyum içeriğinin olduğu çalışmalar da vardır (4-6). Aterosklerozun (AS) erken belirteçlerinden olan karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve arteriyel sertleşmenin de DS'lilerde normal popülasyona göre daha düşük olduğu da bildirilmiştir (7-10).

AS, subendotelyal tabakada aterosklerotik plakların oluşumu, düz kas hücre proliferasyonu, aktive edilmiş immün hücrelerin birikmesi ve adventisyanın kalınlaşması ile karakterizedir (11). AS, arterlerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup patogenezinde hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi, yaş (45 yaşından büyük erkek ve 55 yaşından büyük kadın), erkek cinsiyet, güçlü aile öyküsü, sedanter yaşam tarzı ve obezite olmasına karşın kesin nedeni ortaya koyulamamıştır (12). DS'lilerde bozulmuş lipid metabolizması ve artmış obezite sıklığına rağmen, aterosklerotik hastalık ve KAH insidansı düşüktür ve bu dirençten sorumlu mekanizmalar yeterince anlaşılamamıştır (5, 6, 13-15).

DS'li hastalarda 21. kromozomun üzerinde bulunan süperoksit dismutaz (SOD) ve sistasyonin-beta sentaz (CBS) genlerinin aşırı ekspresyonun KAH insidansında azalma ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar vardır (16). SOD enzim aktivitesindeki artış ile birlikte antioksidan kapasitedeki artışın ve CBS'deki artış ile birlikte de homosistein sentezindeki azalmanın DS'li hastalarda KAH sıklığındaki azalmanın altında yatan neden olabileceği öne sürülmüştür (17, 18).

AS'nin patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalarda inflamasyonun rolü olduğu da bulunmuştur. İnflamasyon, obezite, diyabet, AS ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarla bağlantılıdır. DS'lilerde inflamatuvar sitokinlerin ve C- raktif proteinin (CRP) düşük ya da yüksek bulunduğu çalışmalar vardır bu nedenle anormal



bir inflamatuvar yanıt olduğuna dair klinik kanıtlar güçlenmiştir (19, 20). Bir kemokin olan CXC motif ligand 2 (CXCL2), kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır ve aterosklerotik plakların oluşumuna katkıda bulunan nötrofillerin alımı ve yapışmasında rol almaktadır (21).

Adipoz doku, adipokinler adı verilen biyoaktif faktörleri sentezleyen ve salgılayan endokrin bir organdır. Adipokinlerden biri olan leptin, vücut yağ yüzdesiyle pozitif korelasyon göstermektedir. Bu mekanizmanın DS'lilerde benzer olup olmadığı açık değildir fakat DS'lilerde daha yüksek leptin seviyesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (22-25). Bir diğer adipokin olan visfatinin, lökosit aktivasyonunu, adezyon molekülü sentezini ve proinflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (26). Visfatinin ayrıca endotelial disfonksiyona neden olan inflamasyon ve oksidasyonda da önemli rol oynadığı gösterilmiştir (27, 28). Literatürde yalnızca bir çalışmada DS'lilerde visfatin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (29). Speksin (SPX), yeni bir endojen nöropeptittir ve beslenme davranışı, gastrointestinal motilite, obezite, diyabet, enerji metabolizması, endokrin, zihinsel ve kardiyovasküler hastalıklarda rolü vardır (30).

Nitrit oksit (NO), vasküler tonusu, kan basıncı homeostazını, fibrinolizisi ve trombosit ve lökosit yapışmasını düzenleyen güçlü bir oksidandır. Ayrıca, vasküler düz kas hücrelerinin anormal proliferasyonunu inhibe ederek koruyucu bir rol oynar. NO, endotel hücrelerinde nitrit oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından üretilir (31). Endotelin-1 (ET-1), NO ile etkileşerek vazokonstriksiyon, inflamasyon ve endotelial hücrelerin proliferasyonunu düzenleyen bir peptiddir. Pulmoner hipertansiyonlu DS'lilerde ET-1 düzeyine bakılan çalışmalar yapılmış olup ET-1'in yüksek veya normal olduğu saptanmıştır (32,33).

Visseral yağ dokusu obezite ile ilişkili patolojik durumlarla güçlü korelasyon göstermektedir. Epikardiyal yağ dokusu, serbest yağ asitleri, adipokin ve inflamatuvar sitokinler gibi biyoaktif moleküllerin salgılandığı bir kaynak olup intraabdominal visseral yağ dokuyu yansıtmaktadır ve bu dokunun ekokardiyografik (EKO) olarak değerlendirilmesi visseral yağ dokusunun değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteçdir. Transtorasik EKO epikardiyal yağ dokusu kalınlığının tespitinde kullanılmakta olan kolay ve güvenilir bir ultrasonografik görüntüleme metodudur.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, bağımsız bir kardiyovasküler risk belirteci olarak görülmektedir (34).

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızın amacı, DS'li çocuklarda AS riskinin belirlenmesi ve gelişmesine etki edebilecek risk faktörlerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla standart EKO değerlendirme sonrası arteriyal sertleşme, CIMT ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünün yapılması ve venöz kan örneklerinden açlık kan şekeri, açlık kan lipitleri, hs-CRP, insülin, serum CXCL2, visfatin, leptin, SPX, ET-1, NOS, homosistein, total oksidan (TOS) ve antioksidan (TAS) kapasite düzeylerinin ölçülmesi planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DOWN SENDROMU

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Down sendromu (DS), çeşitli dismorfik özellikler, doğumsal malformasyonlar ile karakterize, nörofizyolojik ve nöropsikolojik özellikleri olan genetik kaynaklı sendrom kompleksi olarak tanımlanır. DS, kromozom hastalıkları içinde en sık görülen, orta ve ağır mental retardasyon nedenlerinin de büyük birçoğunu oluşturan bir sendromdur (1).

DS, 1846 yılında ilk kez Edouard Onesimus Seguin tarafından tanımlanmış ancak klinik belirtileri John Langdon Down tarafından 1866'da bildirilmiştir (35). John Langdon Down, mental retarde çocuklar arasında davranış ve fizik bulgular bakımından belirgin farklılıklar olduğunu fark etmiş ve bu hastaları “mongoloid idiotlar” diye tarif etmiştir (35). Mongol ırkındaki insanların yüz özelliklerine benzerliklerinden dolayı bir dönem mongolizm olarak adlandırılmış olsa da bu isimlendirmenin zaman içinde kullanımı azalmıştır (36).

DS'nin kromozomal anormalliklere bağlı olabileceği fikri ilk kez 1930 yılında Waardenberg ve Bleyer tarafından ileri sürülmüştür (37). 1959'da Dr. Jerome Lejuene ve arkadaşları bu sendroma ekstra bir kromozomun yol açtığını saptamışlardır (38).

#### 2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Kısmi veya tam trizomi 21, DS'nin genomik nedenidir (39). DS'nin klinik olarak aynı olmalarına rağmen, regüler trizomi tipi (serbest trizomi), translokasyon tipi ve mozaik tip olmak üzere üç sitogenetik tipi vardır.

Regüler trizomi, DS'li bireylerin %95'inde mevcuttur ve mayoz bölünmede ayrışmama sonucu ortaya çıkar. En sık maternal mayoz I (~%66) veya mayoz II'deki (~%21) ayrılmaması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Daha az sıklıkta paternal mayoz I (~%3) veya mayoz II'deki (%5) veya zigot oluştuktan sonra mitozdaki (%5) ayrılmama nedeniyle de oluşabilmektedir (40).

Translokasyon tipinde; toplam kromozom sayısı 46 olup 21. kromozomun bir parçasının 14, 21 veya 22. kromozomlardan birine translokasyon olması sonucu ortaya

çıkır. Etkilenen bireylerin ~%5'inde görülür; genellikle t (14; 21) veya t (21; 21) tiplerine rastlanmaktadır (41).

Mozaik trizomi ise, DS'li bireylerin ~%2'sinde görülür. Mitotik ayrılmama sonucu oluşur. Hücrelerin bir kısmında normal, yani 46 kromozom varken bir kısmında 21.kromozom çiftinden üç adet bulunur. Klinik daha hafif seyirlidir (42).

DS'nin fenotipik farklılıklarının altında yatan biyolojik karışıklıkları açıklamak için iki ana hipotez öne çıkmıştır: birincisi, aşırı eksprese edilmiş insan 21. kromozom genlerinin doğrudan etkileri; ikincisi, ekstra insan 21. kromozomda gen ekspresyonunun spesifik olmayan global bozukluğunun genel biyolojik homeostazın bozulmasına yol açtığı gelişimsel dengesizliktir (43). 21. kromozom trizomisinin en basit etkisi, tek bir 21. kromozom geninin artan miktarının doğrudan etkisidir. Örneğin, amiloid öncü proteini (APP) kodlayan bir 21. kromozom geni ile artan APP miktarı, DS'li bireylerde erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı duyarlılığını artırır. Ayrıca, bir fare trizomi 21 modelinde (Ts65Dn) APP kopya sayısının iki katına çıkarılmasının, artmış APP'nin tüm etkilerini olmasa da bazılarını hafiflettiği görülmüştür (44)

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

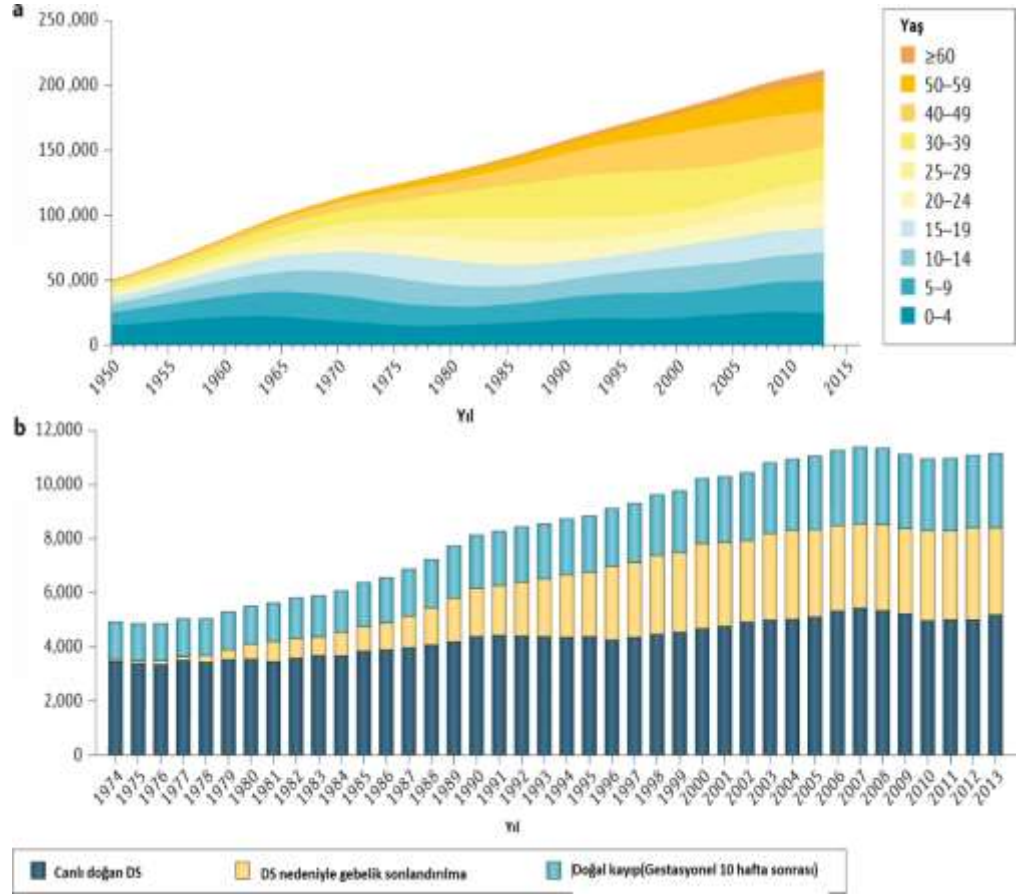
#### **2.1.3.1. Görülme Sıklığı**

DS'nin yaşam boyu sıklığı, küresel nüfus arttıkça önemli ölçüde artmaktadır. Örneğin, ABD'de DS'nin popülasyon prevalansı 1950'de ~50.000'den (10.000 kişi başına 3.3) 2013'te ~212.000'e (10.000 kişi başına 6.7) artmıştır (45). Prevalans, DS'li bireylerin hayatta kalmasındaki gelişmeler nedeniyle de yükselmiştir (46). ABD'de DS'li bireylerin ortalama yaşam beklentisi, 1950'de tahmini ortalama 26 yıl iken 2010'da 58 yıla yükselmiştir (46) (Şekil-1).

2015 itibarıyla, DS popülasyon prevalansı tahminleri Avrupa (10.000 kişide 4,9), Doğu Bloğu ülkeleri (10.000 kişide 3,3) için rapor edilmiştir (47).

DS görülme sıklığı canlı doğumlarda yaklaşık 733'te 1'dir; gebelikteki sıklığı bu oranın iki katından fazladır; aradaki fark, erken gebelik kayıplarından

kaynaklanmaktadır (48). Ülkemizde DS'li doğan canlı bebek oranı; Türkiye Özürlüler Araştırması (2002, 2011) verilerine göre ortalama 8-10 / 100,00'dur (49).



Şekil 1. A, 1950-2013 döneminde ABD'de DS prevalansı. B, ABD'de 1974-2013 dönemi için gebelik sonuçları. (Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):9. Published 2020 kaynağından modifiye edilerek yazılmıştır.)

### 2.1.3.2. Risk Faktörleri

Gebe kalma sırasındaki ileri anne yaşı, tüm otozomal trizomilerde olduğu gibi, trizomi 21 için de önemli bir risk faktörüdür (50). Bu risk, oosit oluşumunda meydana gelen mayotik bölünmeler sırasında meydana gelen homolog kromozomların veya kromatitlerin ayrılmaması ile ilişkilidir (51). İleri anne yaşı hem maternal mayoz I'de hem de mayoz II'de kromozom 21 ayırım hataları ile ilişkilendirilmiştir (52).

Çevresel faktörler de ayrılmama riskini artırabilir, ancak her faktörün maruziyet miktar ve zamanlamasının tanımlanmasına ilişkin sorunlar nedeniyle riskin

belirlenmesi zordur. Trizomi 21 riskini etkileyen çevresel faktörler arasında tütün kullanımı, folik asit takviyesi ve oral kontraseptif kullanımı bulunur (53).

#### **2.1.4. Prenatal Tanı**

Gelişmiş ülkelerde, DS için prenatal tarama, rutin doğum öncesi bakımın bir parçası olarak sunulmaktadır. 1980'lerden bu yana, birincil prenatal tarama yaklaşımı, ilk trimesterde maternal serum biyokimyasal parametrelerin analizlerini ve daha yakın zamanda fetal ense kalınlığı ölçmenin bir kombinasyonunu içeriyordu (54). Başlangıçta, ikinci trimesterde maternal serum ve amniyotik sıvıdaki  $\alpha$ -fetoprotein seviyeleri ölçülüyordu. Yakın zamanda,  $\beta$ -insan koryonik gonadotropin, konjuge olmayan östriol, inhibin A ve gebelikle ilişkili plazma proteini A dahil olmak üzere ek maternal parametreler ölçülebilmektedir. Her kadın için fetüste DS riski, analiz değerleri, gebelik yaşı ve anne yaşı, sigara içme durumu ve şeker hastası olup olmadığı gibi demografik bilgilerin girildiği bir bilgisayar algoritması kullanılarak hesaplanır. Klinik uygulamada kullanılan sayısal risk sınır değerleri, referans noktalarında farklılık gösterir. Profesyonel kılavuzlarda, pozitif tarama sonuçları olan hamile kadınlara test sonrası danışmanlık, amniyosentez veya koryon villus örnekleme ve ardından genetik analiz önerilmektedir (55).

DS'yi gösterebilen birinci trimester ultrasonografi özellikleri arasında gebelik yaşı için artmış ense kalınlığı ölçümü ve diğer dört ilk trimester belirteci bulunur; burun kemiğinin olmaması, frontomaksiller açının artması, triküs pit kapak yetersizliği ve duktus venozusta akımın olmaması veya azalmasıdır (54). İkinci trimester anomali taraması, gebeliğin 18-20. haftalarında rutin yapılır ve artmış ense kalınlığı ve femur-humerus uzunluklarının ölçümleri yapılır. Diğer ultrasonografi belirteçleri; kistik higroma, büyük dil, koroid pleksus kistleri, hafif ventrikülomegali, kalp anomalileri, barsak ekojenitesinde artış, duodenal atrezi, piyelektazi, klinodaktili ve birinci-ikinci ayak parmakları arasında geniş bir boşluk bulunmasıdır (56).

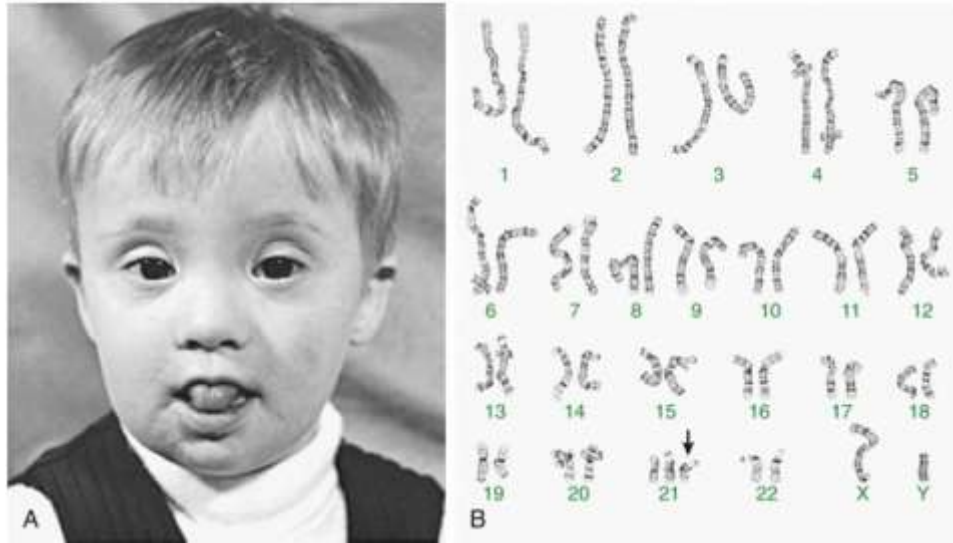
Bu yöntemlerin pozitif prediktif değerlerinin düşük olması nedeniyle, fetal kromozom anöploidileri için yeni belirteçler aranmaya devam edilmiştir. 2011 yılında, maternal serumda hüresiz DNA dizilimi yani noninvaziv prenatal tarama (NIPS) klinik olarak kullanılabilir hale gelmiştir (57). Gebelikte, annenin kan dolaşımı, kendi hücrelerinden ve plasentadan gelen hücrelerden gelen bir hüresiz DNA karışımı

içerir. Plasenta hücreleri gebelik boyunca annenin kan dolaşımına dökülür. Plasental hücrelerdeki DNA genellikle fetüsün DNA'sı ile aynıdır. Serumdan hücre DNA'nın analizi, fetüse zarar vermeden belirli genetik anomalilerin erken tespiti için bir fırsat sağlar. ABD ve birçok Avrupa ülkesinde birincil veya ikincil tarama testi olarak NIPS kullanılmaktadır.

Bir meta-analizde, DS'li bir fetüse sahip olma riski yüksek veya düşük olan gebe kadınlarda NIPS'in pozitif prediktif değerini incelediğinde bu değer sırasıyla %91 ve %82 olduğu bulunmuştur (58). Daha da önemlisi, NIPS gebelik yaşına bağlı değildir ve 10 hafta ile doğum arasında herhangi bir zamanda gerçekleştirilebilir.

### 2.1.5. Klinik Özellikler

Trizomi 21, orta derecede mental retardasyonun en yaygın genetik nedenidir. Bilişsel bozukluğa ek olarak, DS'li bireyler doğuştan anomaliler ve karakteristik dismorfik özelliklere sahiptir (Şekil 2).



Şekil 2. A, DS'li bir çocuğun yüzü B, bir erkeğin karyotipi DS'de görüldüğü gibi trizomi 21 ile. Bu karyotip, 21 çiftinde fazladan bir kromozom olmak üzere 46 yerine 47 kromozom ortaya çıkarır. (Nelson textbook pediatrics 21st edition alınmıştır.)

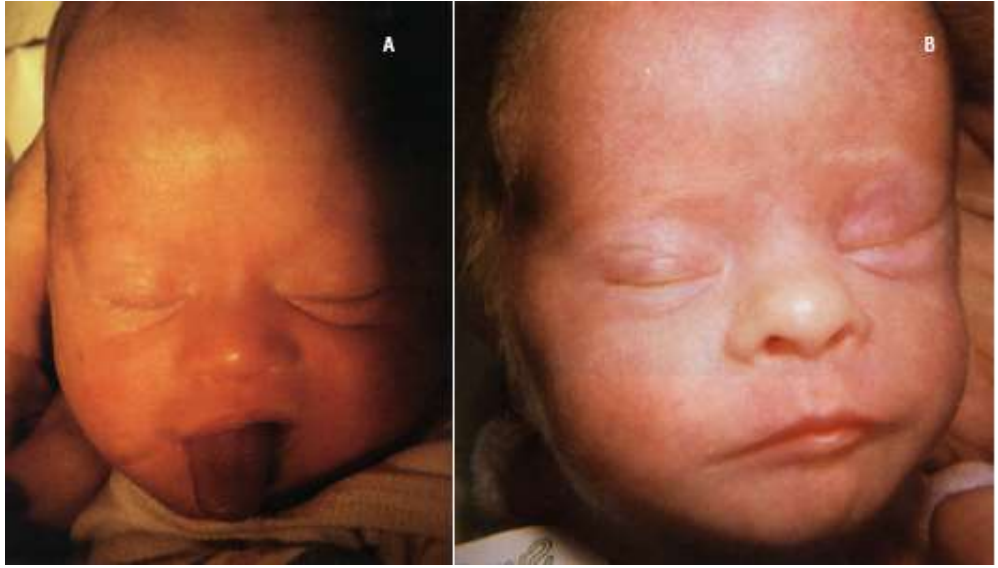
#### 2.1.5.1. Dismorfik Bulgular

Dik palpebral fissürler, epikantal kıvrımlar ve brakisefali, DS'li bireylerin neredeyse tamamında görülmektedir. Diğer dismorfik özelliklerinin her biri, vakaların

yüzde 47-82'sinde mevcuttur (59). Bu özellikler ağırlıklı olarak baş, boyun ve ekstremitelerdedir.

#### 2.1.5.1.1. Baş ve Boyun

DS'nin baş ve boynu etkileyen karakteristik dismorfik özellikleri şunları içerir: Dik palpebral fissürler (Şekil-3), epikantik kıvrımlar (Şekil-3), yassı bir yüz, basık burun kökü (Şekil-3), katlanmış veya displastik, düşük ve küçük kulaklar, brakisefali, Brushfield lekeleri, açık ağız, çıkıntılı ve çatlak dil (Şekil-3), kısa boyun, ense bölgesinde cilt kalınlığında artış, dar damak ve anormal dişler.



Şekil 3. A, Bir term ve B, preterm bebekte tasvir edilen DS'nin karakteristik yüz özellikleri: Epikantal kıvrımlar, eğimli palpebral fissürler, düz burun köprüsü ve çıkıntılı dil. (Neonatoloji Atlası, WB Saunders, Philadelphia 2000'den alınmıştır.)

#### 2.1.5.1.2. Ekstremiteler

Ekstremiteleri etkileyen DS'nin karakteristik dismorfik özellikleri şunları içerir: Kısa geniş eller, hipoplastik orta falanks ile eğik beşinci parmak, enine palmar (Simian) kıvrım, birinci ve ikinci ayak parmakları arasındaki boşluk (sandalet boşluğu), eklemlerin aşırı esnekliği.

#### 2.1.5.1.3. Yenidoğan Dönemi

Karakteristik dismorfik özelliklerden on tanesi yenidoğan döneminden itibaren sık görülür ve genellikle doğumdan hemen sonra fark edilir. Bunlar; yassı bir yüz (Şekil- 3), yukarı doğru çekik gözler (Şekil- 3), anormal kulaklar, hipotoni, zayıf moro



refleksi, beşinci parmağın orta falanksının displazisi, enine palmar (Simian) kıvrım, ense bölgesinde aşırı cilt kalınlığı, eklemlerin aşırı esnekliği, pelvis displazisidir. Tablo-1’de yenidoğan döneminde DS’lilerin klinik özellikleri verilmiştir.

**Tablo 1. Yenidoğan Döneminde Down Sendromunun Klinik Özellikleri**

<b>SANTRAL SİNİR SİSTEMİ</b>
Hipotoni Zayıf moro refleksi Gelişimsel gecikme
<b>KRANİYOFASİYAL</b>
Düz oksiputlu brakisefali Yassı yüz Yukarı doğru çekik gözler Epikantal kıvrımlar Brushfield lekeleri Üç fontanel Gecikmiş fontanel kapanması Frontal sinüs ve orta yüz hipoplazisi Hafif mikrosefali Kısa, sert damak Küçük ve basık burun Çıkıntılı dil, açık ağız Küçük displastik kulaklar
<b>KARDİYOVASKÜLER</b>
Endokardiyal yastık defektleri Ventriküler septal defekt Atriyal septal defekt Patent duktus arteriozus Aberrant subklavyen arter Pulmoner hipertansiyon
<b>KAS-İSKELET</b>
Eklemlerin aşırı esnekliği Kısa boyun Kısa metakarpaller ve falanksalar Klinodaktilili ve kısa 5. parmak Tek enine palmar kıvrım (Simian çizgisi) 1. ve 2. ayak parmakları arasında geniş boşluk Pelvik displazi Kısa sternum İki sternal manubrium kemikleşme merkezi
<b>GASTROİNTESTİNAL</b>
Duodenal atrezi Halka şeklinde (anuler) pankreas Trakeoözofageal fistül Hirschsprung hastalığı İmporfore anüs Yenidoğan kolestazi
<b>CİLT</b>
Kutis marmoratus

### **2.1.5.2. Mental Retardasyon**

Geniş bir aralıkta olmasına rağmen neredeyse tüm DS'li bireylerde bilişsel bozukluk vardır. Birçoğu hafif-orta derecede mental retarde olup, zeka düzeyi (IQ) sırasıyla 50-70 veya 35-50 aralığındadır, ancak bazılarında 20-35 IQ ile ileri derecede mental retardasyon vardır (2). Gelişimsel bozukluk, yaşamın ilk yılında belirgin hale gelir. Genel olarak, ortalama oturma (11 ay), emekleme (17 ay) ve yürüme (26 ay) yaşı, takvim yaşının yaklaşık iki katıdır (60).

#### **2.1.5.2.1. Davranışsal ve Psikiyatrik Bozukluklar**

Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar DS'li çocuklarda, DS'li olmayan çocuklardan daha sık görülmektedir. Fakat, diğer nedenlere bağlı mental retardasyonu olanlara göre sıklığı daha azdır (61). Psikiyatrik bozukluklar 20 yaşından küçük DS'li bireylerin %17,6'sını etkilemektedir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranış bozukluğu veya saldırgan davranış gibi yıkıcı davranış bozuklukları en yaygın olanlardır. Çoğunlukla majör depresif hastalık veya saldırgan davranıştan oluşan psikiyatrik bozukluklar, DS'li yetişkinlerin %25,6'sını etkilemektedir (62).

Otizm, DS'nin ortak bir komorbiditesidir ve DS'li çocukların %7'sini etkiler (63). Teşhis genellikle DS'li olmayan çocuklara kıyasla gecikir (64). Bazı DS'li çocuklarda bu durum, okul çağında yeni başlayan veya kötüleşen otistik benzeri özellikler, Alzheimer noktasına kadar ilerleyen bilişsel gerileme ve yeni başlangıçlı uykusuzluk ile ortaya çıkabilir (65).

#### **2.1.5.2.1. Demans ve Alzheimer Hastalığı**

DS'li yetişkinlerde genellikle yaşamın altıncı dekatında Alzheimer hastalığına özgü nöropatolojik ve fonksiyonel değişiklikler gelişir (66).

### **2.1.5.3. Kalp ve Damar Hastalıkları**

DS'li bireylerin yaklaşık yarısında doğumsal kalp hastalığı (DKH) vardır (67) (68). İngiltere'nin kuzeydoğu bölgesinde 1985 ile 2006 yılları arasında DS'li doğan 821 bebekten 342'sinde (%42) kardiyovasküler anormallikler tespit edilmiştir ve %23'de birden fazla anormallik bulunmuştur. Birincil lezyon olarak belirlenenler;

total atriyoventriküler septal defekt (TAVSD) (%37), ventriküler septal defekt (VSD) (%31), atriyal septal defekt (ASD) (%15), parsiyel atriyoventriküler septal defekt (PAVSD) (%6), fallot tetralojisi (TOF) (%5) dir. İkincil lezyon en yaygın olarak bir ASD veya patent duktus arteriozus (PDA)'dur (69). Son yıllarda bu oranların arttığı ve DS'li bireylerin ~%50'sinde DKH görüldüğü saptanmış olup en sık olarak AVSD (DS'li bireylerde DKH'lerin %42'si), VSD (%22) ve ASD (%16) tespit edilmiştir (70) Ülkemizde yapılan bir çalışmada da DS'li hastaların %77,5'inde DKH mevcut bulunmuştur. Bu hastaların %49,3'ün de sekundum tip ASD, %33,7'sinde VSD, %18,1'inde TAVSD, %10,8'inde PDA, %3,7'sinde biküspit aortik kapak saptandı. (71).

DKH'ı olmayan bazı asemptomatik DS'li ergen ve yetişkinlerde kapak anormallikleri geliştiği görülmüştür. DS'li 35 hastadan oluşan bir seride, ortalama 20 yaşında %46'sında mitral kapak prolapsusu ve %6'sında aort yetersizliği saptanmıştır (72).

Pulmoner hipertansiyon da DS'lilerde sık saptanır, retrospektif bir incelemede DS'lilerin %28'inde görülmüştür (73).

#### ***2.1.5.4. Gastrointestinal Anomaliler***

Trizomi 21'li bireylerin yaklaşık %5'inde gastrointestinal anomaliler ortaya çıkar (74). Anüler pankreas ile ilişkili olan duodenal atrezi veya stenoz, %2,5 oranında ortaya çıkan en karakteristik anomalidir. Trakeoözofageal fistül ile birlikte imperfore anüs ve özofagus atrezisi daha az oranda görülür (59).

Hirschsprung hastalığı DS'de genel popülasyona göre daha yaygındır, ancak risk %1'den azdır (2). Hirschsprung hastalığı olan çocuklar arasında yaklaşık %2-15'inde trizomi 21 vardır (75, 76).

#### ***2.1.5.5. Büyüme***

DS'li bebeklerde doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi DS'li olmayan bebeklere göre daha küçüktür. DS'li yenidoğanlar, kardeşlerinden yaklaşık 0,18-0,37 kg daha az kiloludur (77). Doğumdaki ortalama boy, kontrol yenidoğanlara göre yaklaşık 0,5 standart sapma daha kısadır (78). DS'li çocuklarda, büyüme parametreleri ergenliğe

kadar daha düşüktür ve büyüme atağı daha erken olmaktadır (erkeklerde 11 ve kızlarda 9,5 yaş) (79). Bu nedenle DS'li çocuklar için özel persentil eğrileri geliştirilmiştir. 2015 yılında Zemel ve arkadaşları DS'li çocuklar için bu yeni ve özel büyüme çizelgelerini geliştirmiştir (80).

#### **2.1.5.5.1. Kısa Boy**

Büyüme hızı, özellikle bebeklik ve ergenlik döneminde, DS'li olmayan çocuklara kıyasla DS'lilerde azdır. Boy kısalığından şiddetli DKH'ı olan çocuklar en çok etkilenmektedir (77). DS'li yetişkinlerde, erkeklerde ve kadınlarda ortalama boy sırasıyla 157 ve 144 cm ve ortalama ağırlık, erkeklerde ve kadınlarda 71 ve 64 kg saptanmıştır (81).

DS ile ilişkili büyüme geriliğinin nedeni bilinmemektedir. Bazı hastalarda düşük insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyeleri ve azalmış büyüme hormonu (GH) salgılanması bildirilmiştir (82). Serum GH seviyeleri DS'li çocuklarda düşük değildir (83), ancak hipotalamik disfonksiyonun bir sonucu olarak suboptimal endojen GH üretimi gösterilmiştir (84).

#### **2.1.5.5.2. Obezite**

DS'de obezite prevalansı genel popülasyona göre daha yüksektir (sırasıyla erkekler ve kadınlar için %45'e karşı %33, %56'ya karşı %36) (81). Bunun DS'li çocuklarda ve yetişkinlerde azalmış istirahat metabolik hızından kaynaklandığı düşünülmektedir (85).

#### **2.1.5.6. Göz Problemleri**

Oftalmolojik bozukluklar DS'li çocukların çoğunu etkiler ve en yaygın olan bozukluklar arasında kırma kusurları (miyopi, hipermetropi, astigmatizm) (%35-76), şaşılık (%25-57), nistagmus (%18-22) vardır (86). Katarakt, DS'li yenidoğanların %5'inde görülür. Yaşamın ikinci dekatından başlayarak birçok DS'lide kornea opasiteleri ve zaman zaman glokom gelişir. Oküler bozuklukların sıklığı yaşla birlikte artar. Bir çalışmada, 2 -12 aylık DS'li bebeklerin %38'inde ve 5-12 yaşındaki DS'li çocukların %80'inde göz anormalliklerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (87).

### **2.1.5.7. İşitme Problemleri**

İşitme bozukluğu, DS'li bireylerin %38-78'ini etkilemektedir (88). Otitis media, DS'li çocukların %50-70'ini etkileyen sık görülen bir sorundur ve genellikle bu popülasyonda işitme kaybının en sık nedenidir (2). Doğuştan işitme kaybı, bir retrospektif incelemede toplam yenidoğan popülasyonunda %0,25 iken DS'li yenidoğanların %15'inde saptanmıştır (89).

### **2.1.5.8. Endokrin Bozukluklar**

DS'deki endokrin anormallikler arasında tiroid disfonksiyonu ve diyabet bulunur.

#### **2.1.5.8.1. Tiroid Hastalıkları**

DS'de tiroid bozuklukları çok yaygındır. DS'li erişkinlerde hipotiroidi prevalansı %3-54 arasında değişmektedir (90). Hipertiroidi de nispeten yaygındır ve DS'li yetişkinlerin %2,5'inde görülür (91). Bununla birlikte, belirgin tiroid hastalığı semptomları olmayan DS'lilerde tiroid hormon düzeylerinde bir kayma olması, bu grupta normal değerlerin farklı olabileceğini düşündürmektedir. Yenidoğan tarama programında, DS'li yenidoğanlarda T4 konsantrasyonlarının normal dağılıma sahip ancak genel popülasyondan daha düşük konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür (92).

#### **2.1.5.8.2. Diyabet**

DS'de tip 1 diyabet riski artmış gibi görünmektedir (93). Hollanda'da 14 yaşına kadar olan çocuklarda yapılan bir araştırmadan elde edilen veriler, DS'de tip 1 diyabet riskinin genel popülasyona göre üç kat daha fazla olduğunu göstermektedir (yılda 100.000'de 50'ye karşı 12,4) (94). Başka bir çalışmada ise, dokuz yaşına kadar olan DS'li çocuklarda tahmini tip 1 diyabet prevalansı, aynı yaştaki kontrol popülasyonundan sekiz kat daha fazla bulunmuştur (100.000'de 335'e karşı 40) (95).

### **2.1.5.9. Hematolojik Bozukluklar**

Kırmızı kan hücrelerini, beyaz kan hücrelerini ve trombositleri etkileyen hematolojik anormallikler DS'de özellikle çocukluk döneminde yaygındır. DS'de yaşam boyu lösemi riski %1-1,5'tir (96). Trizomi 21'li yenidoğanların yaklaşık %65'inde polisitemi vardır (97). Kord kanında ölçülen plazma eritropoietin konsantrasyonu DS'li bebeklerde kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır, bu da

kronik fetal hipokseminin yüksek polisitemi insidansını açıklayabileceğini düşündürmektedir (98).

DS'li çocuklarda sıklıkla makrositoz vardır ve 2-6 yaş DS'li çocuklarda ortalama korpüsküler hacim (MCV), kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır (86.9'a karşı 80.6 fL). DS'lilerde hematokrit kontrol grubundan daha yüksek (%39,1'e karşı %36,9), ancak yaşa göre normal sınırlardadır (99).

DS'lilerde beyaz kan hücresi sayıları azalmış ve bebeklik döneminde trombositozun yaygın olduğu da görülmüştür, trombositopeni ise nadirdir (99).

#### 2.1.5.9.1. Geçici Miyeloproliferatif Bozukluk

Geçici lösemi veya geçici anormal miyelopoez olarak da bilinen geçici miyeloproliferatif bozukluk, neredeyse tamamen DS'li yenidoğanlarda görülen bir lösemi türüdür. Tipik olarak tam bir kan sayımı (periferik yaymada blastların belirlenmesi) ile rutin taramada tespit edilir. Yenidoğanların çoğu asemptomatiktir ve bozukluk 2-3 aya kadar kendiliğinden düzelebilir. Bazılarında ise hidrops fetalis, hiperlökositoz, karaciğer yetmezliği ve kardiyopulmoner yetmezlik gibi ciddi sorunlar gelişir.

#### 2.1.5.9.2. Akut Megakaryoblastik Lösemi

Prospektif ve retrospektif çalışmalarda, geçici lösemili bebeklerin %26'sında daha sonra, akut megakaryoblastik lösemi (AMKL) olarak da bilinen Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemine göre M7 akut miyeloid lösemi (AML-M7) alt tipinin geliştiği görülmüştür. Hatta bu alt tipin diğer bir isimlendirilmesi DS miyeloid lösemidir (ML-DS). AMKL, 50-200 DS'li çocuktan yaklaşık 1'inde görülür. Bu insidans, DS'li çocuklarda DS'li olmayan çocuklara göre yaklaşık 500 kat daha fazladır (100).

AMKL, yaşamın ilk dört yılında gelişir ve prognozu DS'li olmayan hastalardan farklı değildir (101).

#### **2.1.5.9.3. Akut Lenfoblastik Lösemi**

ALL gelişme riski, DS'li olmayan çocuklara kıyasla DS'de yaklaşık 10-20 kat daha yüksektir ve ALL'li tüm hastaların %1-3'ünü oluşturur. Klinik görünüm, DS'li olmayan çocuklara benzerdir (102).

#### **2.1.5.10. Göğüs Hastalıkları**

DS'li çocukların %60'ında uyku apnesi ve astım dahil olmak üzere solunum rahatsızlıklarının olduğu bildirilmiştir (103). DS'li çocuklarda daha sık görülen diğer pulmoner komplikasyonlar; pulmoner vasküler bozukluklar, parankimal akciğer hastalığı, üst ve alt hava yolu anormallikleri ve kronik aspirasyonu içerir. Solunum yolu enfeksiyonları da daha sıktır ve genellikle DS'li olmayan çocuklara göre daha şiddetlidir (104).

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), obez olmayanlar da dahil olmak üzere DS'li çocukların en az yüzde 30-75'inde görülür. Mekanizma, üst hava yolu tıkanıklığına yol açan yumuşak doku ve iskelet değişiklikleridir. Aralıklı hipoksemi, pulmoner hipertansiyona yol açabilir ve mental retardasyona katkıda bulunabilir (105).

#### **2.1.5.11. Cilt Hastalıkları**

DS'li çocukların çoğu, iyi huylu olarak kabul edilen cilt bozukluklarına sahiptir. Bunların arasında; palmoplantar hiperkeratoz, seboreik dermatit, çatlak dil, kutis marmoratus, harita dil, kserozis, alopesi areata vardır (106). Ergenlerde en yaygın durum, hastaların %50-60'ını etkileyen folikülitir (107).

#### **2.1.5.12. Ürolojik Anomaliler**

Çalışmalar, DS'li çocuklarda ürolojik anormallik insidansının arttığını düşündürmektedir. Bunlar hipospadias (250 erkekte 1), kriptorşidizm (erkeklerin %14-27'si), testis kanseri ve böbrek malformasyonları (%3,5) olarak saptanmıştır (108).

#### **2.1.5.13. Eklem Hastalıkları**

DS artropatisinin prevalansı 1000'de 8-10'dur veya genel popülasyonda juvenil idiyopatik artrit (JIA) prevalansının yaklaşık altı katıdır. JIA'lı DS'li hastaları içeren bir çalışmada 30 vakanın, 17'sinin semptom başlangıcında poliartiküler hastalığa sahip

olduğu ve 13'ünde semptom başlangıcında oligoartiküler hastalık olduğu, ancak bunlardan 7'sinin poliartiküler hastalığa ilerlediği görölmüştür (109).

#### **2.1.5.14. İmmün Yetmezlikler**

DS'liler enfeksiyona, otoimmün bozukluklara ve malignitelere karşı artan duyarlılıkla ilişkili olduğu düşünölen çeşitli immünolojik bozukluklara sahiptir (110). Kemotaktik kusurlar, azalmış immünoglobulin G4 (IgG4) seviyeleri, T hücresi ve B hücre sistemlerinin kantitatif ve kalitatif anormallikleri gösterilmiştir (111). Bunların primer immün yetmezliği mi yoksa bağışıklık sisteminin erken yaşlanmasını mı temsil ettiği belirsizdir.

### **2.2. ARTERİYOSKLEROZ**

Arteriyoskleroz, kelime anlamı “arterlerin sertleşmesi” dir. Arter duvarlarının kalınlaşmasını ve elastikiyet kaybını anlatan genel bir terimdir. Dört farklı tipi vardır:

1) Arteriyoskleroz: Küçük arterleri ve arteriyolleri etkiler. Hyalen ve hiperplastik arteriyoskleroz olarak iki grupta incelenir. Hyalen arteriyoskleroz benign hipertansiyonda, arteriyol duvarında homojen bir kalınlaşma ve lümen daralma ile birlikte görülür (112). Hiperplastik arteriyoskleroz ise şiddetli hipertansiyonda görölen, damarda “soğan zarı” görünümüne neden olan hyalen arteriyosklerozun daha şiddetli bir formudur (113).

2) Mönckeberg medial sklerozu: Tipik olarak 50 yaşından büyük kişilerde, musküler arterlerde genellikle iç elastik laminada kalsifikasyon ile karakterizedir. Lezyonlar damar lümenine girmez ve genellikle klinik olarak anlamlı bulgu vermez (114).

3) Fibromusküler intimal hiperplazi: Arteriyollerden daha büyük musküler arterlerde meydana gelen aterosklerotik olmayan bir süreçtir. Bu durum ağırlıklı olarak inflamasyon (iyileşmiş bir arterit veya transplant ile ilişkili arteriyopatide) veya mekanik yaralanma (stentler veya balon anjiyoplasti) tarafından tetiklenir ve düz kas hücresi ve hücre dışı matriks açısından zengin bir lezyondur. Bu iyileşme tepkisi damar lümenlerinde önemli ölçüde darlığa neden olabilir. Stent içi restenozun ve organ nakillerinde uzun vadeli temel sorunların da nedenidir (115).



4) Ateroskleroz: Yunanca'da “yulaf ezmesi” ve “sertleşme” sözcüklerinden meydana gelir ve klinik olarak en sık görülen modeldir.

### **2.3. ATEROSKLEROZ**

AS, primer olarak orta ve büyük boyuttaki elastik arterlerin intima tabakasını etkileyen, karakteristik lezyonu plak olan ve asemptomatik yağlı çizgilenmelerden damar lümenini daraltan stabil veya komplike lezyonlara kadar değişik formları olan kesintisiz bir süreçtir. AS, arterlerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve batılılaşmış toplumdaki tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinin altında yatan nedendir. Esas olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve kalıntı lipoprotein partiküllerinin birikimi ile başlayan, lipid kaynaklı bir süreçtir ve özellikle arterlerdeki dallanma noktalarında, akışın bozulduğu bölgelerde aktif bir inflamatuvar süreçtir; kalp krizi, felç ve periferik arter hastalığı ile sonuçlanan aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların birincil nedenidir (116).

#### **2.3.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

AS, multifaktöryel bir etiyojolojiye sahiptir. En yaygın risk faktörleri arasında hiperkolesterolemi (LDL-kolesterol), hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi, yaş (45 yaşından büyük erkek ve 55 yaşından büyük kadın), erkek cinsiyet ve güçlü aile öyküsü (55 yaşından küçük erkek akraba ve 65 yaşın altındaki kadın akraba) bulunur. Ayrıca sedanter bir yaşam tarzı, obezite, doymuş ve trans yağ asitleri açısından yüksek diyetler ve bazı genetik mutasyonlar riske katkıda bulunur. Ayrıca yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinin düşük olmasının da risk faktörü olduğu kabul edilir (12, 117).

#### **2.3.2. Epidemiyoloji**

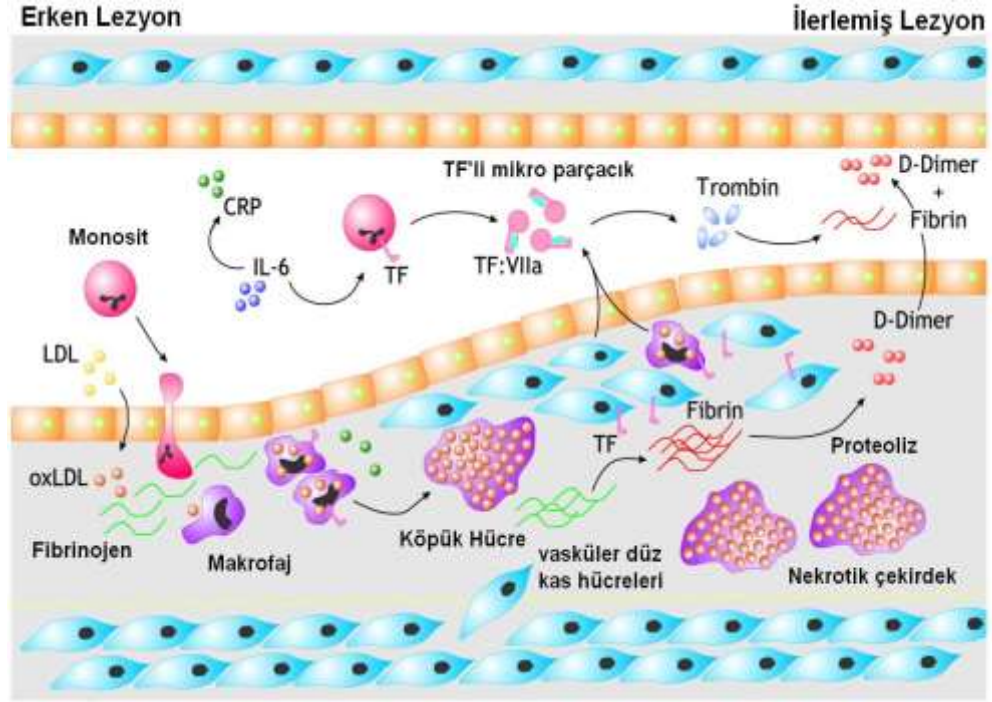
AS, ağırlıklı olarak asemptomatik bir durum olduğundan, insidansı doğru bir şekilde belirlemek zordur. AS, kardiyovasküler hastalıkların ana nedeni olarak kabul edilir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık esas olarak kalp ve beyni etkiler. İskemik kalp hastalığı (İKH) ve inme, sırasıyla dünyanın birinci ve beşinci ölüm nedenleridir (118, 119).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 610.000 kişi kalp hastalığından öldüğü ve her 4 ölümden 1'inin nedeninin koroner kalp hastalığı olduğu

bilinmektedir. Batı dünyasında her yıl 370.000'den fazla insanı öldüren başlıca ölüm nedeni de koroner kalp hastalığıdır (120).

### **2.3.3. Patofizyoloji**

Arter duvarı üç katmandan oluşur: iç katman- intima, ara katman- media ve dış katman- adventisya. İntima, tek bir endotel hücre tabakası, ince bazal membran ve subendotelial kollajen lif tabakasından oluşur. Media, düz kas hücreleri, elastin ve kolajen liflerinden oluşan bir ağdan oluşur. Adventisya dış tabakadır ve çoğunlukla gevşek bağ dokusundan oluşur. AS, intimadaki endotel tabakasında aterosklerotik plakların oluşumu, düz kas hücre proliferasyonu, aktive edilmiş inflamatuvar hücrelerin birikmesi ve plak oluşumu bölgesinde adventisya kalınlaşması ile karakterizedir. Normalde arter duvarında çeşitli inflamatuvar hücreler bulunur, AS'nin ilerlemesi sırasında sayıları önemli ölçüde artar. Fizyolojik koşullarda, inflamatuvar hücreler aort duvarına göç eder ve dolaşıma geri dönerek dokuda emigrasyon ve marginasyon aşamalarını gerçekleştirir (121). AS'nin erken aşamalarında, plazmada yüksek konsantrasyonda LDL'ler, aort duvarında birikir ve ardından LDL oksidasyonu (oxLDL), endotel hücrelerini aktive eder. Bu durum monositlerin aort duvarına göçünü başlatır. Monositler, oxLDL'leri yutan ve lipit dolu köpük hücrelere dönüşen makrofajlara farklılaşır. Makrofajlar da modifiye edilmiş LDL'lerin birikmesi, bu hücreler tarafından sitokin üretimini aktive eder. Sitokinler, diğer inflamatuvar hücrelerin akışını, aktivasyonunu teşvik eder ardından plakta tutulmalarına aracılık ederek plakta ve çevresindeki adventisyada inflamatuvar hücrelerin daha fazla birikmesine yol açar (Şekil-4) (122).



Şekil 4. LDL'nin damar intima matrisinde oksitlenmesi (oxLDL) aterom oluşumunun ilk adımındır (Spronk, H. M., van der Voort, D., & Ten Cate, H. (2004). Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. Thrombosis journal kaynağından modifiye edilerek yazılmıştır.)

### 2.3.4. Morfoloji

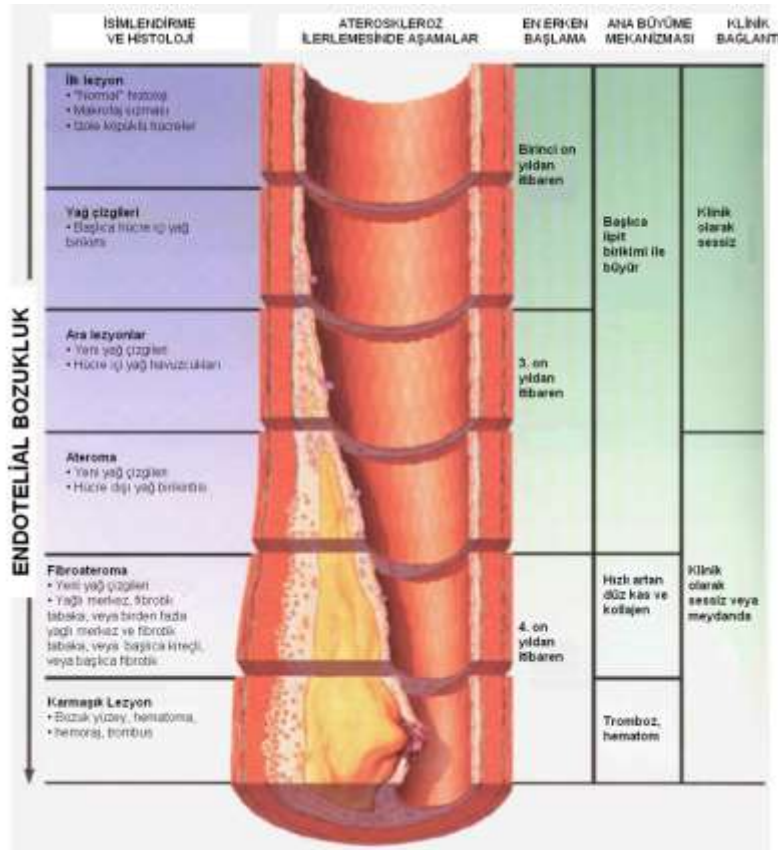
#### 2.3.4.1. Yağlı Çizgilenme

Çok sayıda köpük hücrelerinin intimada birikmesi ile oluşur. Erken yaşlarda bile gözlenebilen AS lezyonudur. Makroskopik olarak yağlı çizgilere bakıldığında genelde 1 cm ya da daha uzun, sarı, maküller ve kan akımı yönünde çizgiler olarak görülürler (Şekil-5). Önemli bir akış bozukluğuna neden olmazlar. Yağlı çizgiler, 1 yaşından küçük bebeklerin aortlarında görülebileceği gibi 10 yaşından büyük çocuklarda ise tüm arterlerde görülebilir. Tüm yağlı çizgiler aterosklerotik plağa ilerlemeyebilir. Kan LDL düzeyini artması ile birlikte lezyona göç eden lipid miktarı artar ve lezyonda birikim yaparak büyümesine neden olur. Eğer tersi olursa kan LDL düzeyi azalır, lezyon bir ileri lezyona ilerlemez ve küçülür (123).

### 2.3.4.2. Aterosklerotik Plak

Bu lezyonların temel özellikleri intimal kalınlaşma ve lipit birikmesidir. Makroskopik olarak ateromatöz plaklar beyaz veya sarı renkli, damar intimasından yükselmiş lezyonlardır; çapı 0.3 ila 1,5 cm arasında değişir, ancak birleşebilir ve daha büyük kütleler oluşturabilirler. Plaklar üzerinde biriken trombüs nedeniyle ülser plaklar kırmızı-kahverengi bir renk alırlar. Mikroskopik olarak lipit çekirdek, büyük miktarda düz kas hücreleri, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstra sellüler matriksten oluşmaktadır (123).

Olgunlaşan aterom plağında lipit çekirdeğin üzeri fibröz başlık ile örtülüdür. Fibröz başlık medyadan intimaya geçen düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan (kollajen lifleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar) oluşur (Şekil-5) (123).



Şekil 5. Aterogenezde endotel bozulmasının aşamaları. (Spronk, H. M., van der Voort, D., & Ten Cate, H. (2004). Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. Thrombosis journal kaynağından modifiye edilerek yazılmıştır.)

En şiddetli AS tutulumu abdominal aortadadır ve bunu koroner arterler izler. Üst ekstremitte damarları, mezenterik ve renal arterler gibi genellikle korunur. Herhangi bir damarda, AS'nin çeşitli aşamalarındaki lezyonlar sıklıkla bir arada bulunabilir (123).

### **2.3.5. Aterosklerozun Klinik Sonuçları**

#### **2.3.5.1. Plak Rüptürü ve Erozyonu**

Plak yırtılması değişik mekanizmaların kombinasyonları sonucunda oluşmakta ve klinik olarak trombüs oluşumunu tetiklemektedir. Oluşan trombüs kısmi ya da tam damar tıkanıklığı oluşturarak infarktüse neden olmaktadır.

Aktif rüptür, makrofajlardan fibröz kapsülü zayıflatan proteolitik enzimlerin sekresyonu ile ilgilidir. Pasif plak rüptürü, fiziksel kuvvetler ile ilgili olup, bunlar fibröz kapsülün en zayıf noktasında oluşmaktadır.

Plak erozyonu, plak rüptürünün yanlarında görülür ve akut koroner sendromların mekanizmalarından birisidir. Kadınlar, diyabetikler ve hipertansif hastalarda sık görülmektedir (123).

#### **2.3.5.2. Trombüs Oluşumu**

Plak rüptürü ve erozyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Yarattığı darlığın derecesine göre de klinik sonuçlar ortaya çıkar. Tam bir darlık koroner damarlarda akut myokart infarktüsü, beyin damarlarında oluşursa serebral infarkt (inme), ekstremitte damarlarında ise periferik damar hastalığı ile sonuçlanır (123).

#### **2.3.5.3. Vazokonstriksiyon**

Rüptür bölgesindeki trombositlerden, serotonin ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktör maddeler salınmaktadır. Bunlar plağın rüptür bölgesi veya mikrodolaşımda vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Prinzmetal varyant anginada bu vazokonstriktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (123).

#### **2.3.5.3. Anevrizma**

Aterosklerotik yapının damar duvarında yaptığı hasar sonrası o bölgedeki damar duvarı zayıflar. Bu zayıf bölge abdominal aorta gibi yüksek kan basıncının etkisindeki bir bölgede ise anevrizma oluşumu için zemin hazırlar (123).

### **2.3.6. İnflamasyon ve Ateroskleroz**

AS'nin erken fazı, ox-LDL'ye karşı inflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilir. Bu fazda, hiperkolesterolemi koşulları, proinflamatuvar faktörlerin salınmasıyla endotelial ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna yol açar. Makrofajlar, inflamasyonda önemli rol alan hücrelerdir. Kemoatraktanlara ve kemokinlere maruz kalmanın ardından monositler, endotelial hücre ligandlarına bağlanır. Bu monositler, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) aracılığıyla makrofajlara farklılaşır. Aktivasyondan sonra monositler iki ana makrofaj fenotipine farklılaşır: M1 ve M2 makrofajları. Hem inflamatuvar M1 hem de düzenleyici M2 makrofajları aterosklerotik lezyonlarda bulunur. M1 makrofajları, modifiye edilmiş LDL alımından sonra proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak inflamasyona katkıda bulunur, bu da IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. M2 makrofajlar, eferositoz ve IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 sitokinleri salarak plak inflamasyonunu gidermek için anti-inflamatuvar fonksiyonlara sahiptir (124).

Kemokin CXC motif ligand 2 (CXCL2), CXC kemokin ailesine ait küçük bir sitokindir; ilk olarak 1988'de izole edilmiştir. CXCL2'nin temel işlevi, inflamasyon veya yaralanmaya yanıt olarak nötrofilleri hasarlı dokulara hızlı bir şekilde aktarmaktır. CXCL2 aynı zamanda, nötrofillerin homeostazının korunmasında ve nötrofillerin kemik iliğinden mobilizasyonunun düzenlenmesinde, endotel hücrelerine yapışmasında ve kan dolaşımına taşınmasında da rol oynar. Ek olarak, CXCL2'nin aktivasyonu, nötrofillerin hızlı mobilizasyonuna yol açar ve kandaki nötrofillerin sayısını önemli ölçüde artırır. Birçok çalışma, CXCL2'nin kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını tespit etmiştir. Örneğin, CXCL2, AS'de aterosklerotik plakların oluşumuna katkıda bulunan nötrofillerin alımı ve yapışması için güçlü bir kemokin olarak görev yapar. Ayrıca, CXCL2, obezite sırasında AS'nin patolojik sürecini hızlandıran kronik inflamasyona neden olmaktadır ve miyokarda CXCL2'nin aşırı ekspresyonunun, miyokard hücre hasarına yol açtığı bildirilmiştir (21).

### **2.3.7. Nitrik Oksit ve Ateroskleroz**

NO, vasküler tonusu, kan basıncı homeostazını, fibrinolizisi, trombosit ve lökosit adezyonunu düzenleyen güçlü bir oksidandır. NO ayrıca vasküler düz kas

hücrelerinin anormal proliferasyonunu inhibe ederek koruyucu bir rol oynar. NO, endotel hücrelerinde L-argininin L-sitrüline dönüştürülmesi ile üretilir. Bu dönüştürülme nitrit oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından sağlanır; kofaktör olarak kalsiyum, flavin adenin dinükleotidi, flavin mononükleotidi ve tetrahidrobiopterin (BH4) kullanılır. Mevcut çalışmalar ateroskleroza NOS'un endotel (eNOS) izoformu için iki yolu desteklemektedir. Fizyolojik koşullarda, dokudaki bir antiaterojenik molekül olan BH4, NO üretimini aktive etmek için eNOS aktivitesini düzenler. Bununla birlikte, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve diyabetes mellitus, oksidatif stresi artırarak BH4'ü okside ederek BH4 eksikliğine yol açar. Dokudaki düşük BH4 seviyeleri, NOS ve  $O_2^-$  'in ayrılmasını indükler ve endotel hücre hasarına neden olur. Sonuç olarak NO düşüklüğü AS için risk faktörü oluşturmaktadır (31).

### **2.3.8. Endotelin-1 ve Ateroskleroz**

ET-1, NO ile etkileşerek vazokonstriksiyon, inflamasyon ve endotel hücrelerin proliferasyonunu düzenleyen 21-amino asitli peptiddir. ET-1 ekspresyonu tümör nekrozis faktör (TNF) - $\alpha$ , tümör büyüme faktörü (TGF) - $\beta$ , IL-1, oxLDL, anjiyotensin II ve hipoksi tarafından indüklenir. Aktivatör protein 1, hipoksi ile indüklenebilir faktör dahil olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. ET-1, ET dönüştürücü enzimler tarafından oluşturulur ve endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere birçok hücrede eksprese edilir. İki ET-reseptör alt tipi (ET-A ve ET-B) daha önce tanımlanmıştır. ET-1, vazokonstriksiyonu indüklemek için vasküler düz kas hücreleri üzerindeki ET-A reseptörlerine ve NO salınımı ile vazodilatasyon için endotel hücreler üzerindeki ET-B reseptörlerine bağlanır. ET-1 ekspresyonu, eNOS tarafından hem inhibe edilebilir hem de uyarılabilir. Aterosklerotik arterlerdeki oxLDL, ET-1'in serbest bırakılmasını ve artmış doku seviyelerini uyarır. Yüksek ET-1 konsantrasyonları endotel hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler. Ek olarak, ET-1 vasküler düz kas hücre proliferasyonunu, makrofajlarda sitokin ve süperoksit üretimini uyarır. Köpük hücre oluşumundan sonra, ET-B reseptörlerine bağlanarak ET-1 üretiminde artışa neden olur (31).

## 2.4. ADİPOZ DOKUNUN FONKSİYONLARI VE ADİPOZİTOKİNLER

Adipoz doku, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşmaktadır. Adipositler mezoderm kaynaklıdır ve intrauterin 15. haftadan itibaren fibroblastlardan gelişirler (125). En çok hayatın ilk iki yılında oluşurlar. Matür yağ hücresinin bölünme yeteneği yoktur, inaktif durumda fibroblasta benzer ve sitoplazmasında trigliserid depolar. Adipositlerin büyüklükleri 20-200 µm arasındadır. Adipoz doku zengin bir kapiller ağa sahiptir.

Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) olarak adlandırılan iki tip adipoz doku vardır. Adipoz doku, organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır. Adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler.

Adipoz doku oldukça aktif bir metabolik ve endokrin organdır. Adipoz doku, adipositlerin yanı sıra, bağ dokusu matriksi, sinir dokusu, stromovasküler hücreler ve inflamatuvar hücreleri içerir. Adipoz dokunun, enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak, artık hem lokal (otokrin / parakrin) hem de sistemik (endokrin) düzeyde etki eden adipokinler olarak bilinen çeşitli biyoaktif peptidleri eksprese ettiği ve salgıladığı bilinmektedir. Bu bileşenler birlikte entegre bir birim olarak işlev görür. Adipoz doku hormon sistemlerinden ve merkezi sinir sisteminden gelen afferent sinyallere yanıt verir. Adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı molekül olan bu faktörler adipositokinler (adipokinler) olarak bilinmektedir. Adipokinlerin başında leptin, sitokinler, adiponektin, kompleman bileşenleri, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, renin-anjiyotensin sistemi proteinleri ve resistin bulunur. Adipoz doku ayrıca seks steroidleri ve glukokortikoidlerin metabolizması için önemli bir bölgedir. Adipoz dokunun hem fazlalığı hem de eksikliği endokrin fonksiyonları etkileyerek metabolik sonuçlara neden olmaktadır (126).

Adipoz dokuda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glikoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır. Bu yönleriyle adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir (127).



### 2.4.1. Leptin

Leptin bir adipokindir ve adı Yunanca ince anlamına gelen leptos kelimesinden türemiştir. Leptin, ilk defa Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır (128). 1994'teki ilk keşfinden bu yana önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve insan rekombinant leptininin şu anda farmakolojik kullanımı onaylanmıştır (129). Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 16 kDa olan polipeptid yapısında bir hormondur. Leptin geni insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunur (130). Başlıca adipositlerden salgılanmakta olup hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Leptin primer olarak beyaz adipoz doku tarafından sentezlenir ve enerji rezervi için bir endokrin sinyal olarak görev yapar (131). Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişkilidir. Düzeyleri en iyi vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon göstermektedir. Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir. Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı, düzeylerinde düşüğe yol açar. Diğer üretim yerleri; plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli ve koryokarsinoma hücreleridir (132). Leptinin salgılanması, diüurnal ritimde ve pulsatil vasıfta olup yarılanma ömrü 75 dakikadır. Gün ortasında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 arasında zirve yaparak en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Diüurnal salınımından, uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun leptin salınımı üzerindeki etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (133).

Leptin, dolaşıma salındıktan sonra plazmada serbest ve bağlı formda bulunur. Dolaşımdaki leptin bağlayıcı proteinlerle birleşmekte ve plazmadaki düzeyi değişkenlik göstermektedir. Hipotalamik-pituiter eksenleri düzenleyen bir hormon olarak kabul edilmektedir. Leptin, ob (obese) geninin bir ürünüdür. Leptin reseptörlerinin Ob – Ra, Ob – Rb, Ob – Rc, Ob – Rd, Ob – Re ve Ob – Rf olmak üzere 6 izoformu bulunmaktadır. Leptin reseptörleri santral sinir sistemi ve periferde yerleşmiş olup santral sinir sisteminde daha çok hipotalamusun arkuat nükleusunda bulunmaktadır. Leptin reseptörü klas1 sitokin ailesinin üyesidir. Bu grubun içinde interferon, IL-2 ve büyüme hormonu reseptörleri bulunur (134).

### 2.4.1.1. Leptin ve Kardiyovasküler Sistem

Leptinin kalp ve damar sistemi üzerindeki doğrudan etkileri, kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri nedeniyle artan ilgi konusudur (135). Leptinin, kalpteki glikoz oksidasyonu üzerine doğrudan etkisi gösterilmemiştir (136). In vitro çalışmalar, leptinin, kardiyomiyositler tarafından yağ asidi alımını ve oksidasyonu arttırdığını göstermektedir (137). Bu da trigliserid birikiminde azalmaya neden olmaktadır (136). Leptinin ayrıca kan basıncını artırdığı ve vasküler düz kas kasılmasını artırdığı gösterilmiştir (138). AS gelişiminde ve ilerlemesinde leptinin rolü tartışmalıdır ve bu etkiden sorumlu birçok farklı mekanizma olduğu savunulmaktadır. Leptin vasküler endotel hücrelerde ROS üretimini arttırarak muhtemelen LDL oksitlenmesine neden olmaktadır ve aterojenik ox-LDL oluşmaktadır. Leptin endotel hücrelerinde NO üretimini arttırmaktadır (139-141). Hayvan deneylerinde leptinin, dolaşımdaki kolesterolün düşmesine neden olduğu görülmüştür. (142) (Şekil-6). AS'ye yönelik yapılan hayvan deneylerinde, leptin sinyalindeki eksikliğin esas olarak kolesterol metabolizmasını değiştirerek AS'yi arttırdığı ve gelişimini hızlandırdığı saptanmıştır (143).



Şekil 6. Leptinin kardiyovasküler sistemdeki metabolik etkileri (Pereira, S., Cline, D. L., Glavas, M. M., Covey, S. D., & Kieffer, T. J. (2021). Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocrine reviews*, 42(1), 1–28 kaynağından modifiye edilmiştir.)

## 2.4.2 Visfatin

Visfatin daha önceleri B lenfositler için bir büyüme faktörü olarak tanımlanan ve pre B cell colony enhancing factor (PBEF) olarak bilinen ve 2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve 52 kDA ağırlığında bir sitokindir (144). İnsanda visfatin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir (145). Visfatin, insanların visseral yağ dokusunda yüksek oranda bulunmaktadır. Visfatinin düşük plazma glukoz seviyeli farelerde ve hücre kültürlerinde insülin benzeri etkileri görülmüştür (146). Visfatin, karaciğerde glikoz oluşumuna (glukoneogenez) ve salgılanmasına neden olmaktadır. Miyosit ve adipositlerde glikoz alımını ve metabolizmasını arttırmak için insülin ile sinerjik olarak çalıştığı için hipoglisemiye neden olmaktadır. İnsülin-mimetik etkisinin nasıl ortaya çıktığı üzerine yapılan çalışmalarda; insülin reseptörleri üzerinden fakat benzer afinitelere sahip farklı bölgelere bağlanarak ve insülinin etkisini potansiyalize ederek ortaya çıktığı gösterilmiştir (147). Visfatinin hipoksi, inflamasyon ve hiperglisemi ile pozitif korelasyon gösterdiği, insülin, somatostatin ve statinlerle ise negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (148).

Visfatinin hücrel etkisi kesin olarak bilinmemekle beraber, adiposit differansiasyonu üzerine otokrin ve parakrin etkileri olabileceği, ayrıca insülinin periferik dokudaki etkisini düzenleyen endokrin fonksiyon gösterebileceği ileri sürülmüştür (149). Yapılan bir çalışmada visfatinin obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu görülmüştür (150).

Visfatin ve obezite ile ilişkili analizler açısından çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalar visfatin ve obezite arasında pozitif korelasyon bildirirken (151, 152), diğerlerinde obezlerde düşük plazma visfatin seviyeleri gösterilmiştir (153, 154). Tip II DM olan ve olmayan obez hastalarda yapılan bir çalışmada tip II DM'li hastalarda yüksek visfatin düzeyleri saptanmış, bu da visfatinin obeziteden ziyade tip II DM ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (155).

### 2.4.2.1. *Visfatin ve Kardiyovasküler Sistem*

Visfatin, aterosklerotik plak stabilitesi dahil olmak üzere damar sistemini etkileyen birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Visfatin, HDL kolesterol ile pozitif

korelasyon gösterirken, aynı zamanda plak makrofajları tarafından eksprese edilir ve plak stabilizasyonunda rol oynar (156).

Bazı çalışmalar visfatinin plak stabilizasyonunu indüklediğini bildirirken (157) (158), diğerleri visfatinin kollajen sentezini desteklediğini, vasküler düz kas hücresi çoğalmasını arttırdığını göstermiştir (159). Ayrıca eNOS'u aktive ederek endotel hücre fonksiyonunu iyileştirir (160). Özellikle, bu etkilerin aterosklerotik lezyonu stabilize ettiği ve plak kopması riskini azalttığı bilinmektedir (161).

### **2.4.3 Speksin**

Speksin (SPX), 14 amino asit uzunluğunda yeni tanımlanmış bir peptid hormondur (162). SPX, ilk önce farelerin yemek borusu ve midesinde tespit edilmiştir (162). Prepropeptid yapıda olan insan SPX'i, C12ORF39 geni tarafından kodlanmaktadır (163). SPX'in, galanın reseptörü 2/3 (GALR2/3) için doğal bir ligand olduğu kanıtlanmıştır (164). Klasik bir nöropeptid olan galanın, beslenme ve enerji homeostazı, ozmotik düzenleme ve su alımı, ağrı, rejenerasyon ve nöron yenilenmesi, Alzheimer hastalığı, serebral iskemi ve inme, epilepsi, anksiyete bozuklukları gibi çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik süreçler üzerinde etkiye sahiptir (165). SPX'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte adrenokortikal hücre çoğalmasının düzenlenmesine doğrudan dahil olduğu gösterilmiş ve pankreastan da salgılandığı ispatlanmıştır (166). Ratlarda yapılan çalışmalarda SPX'in hipotalamus, pons, serebral korteks, böbrek, yumurtalık, tiroid, ön hipofiz, mide, adrenal bezler, pankreas ve viseral yağ dokusunda üretildiği gösterilmiştir (167).

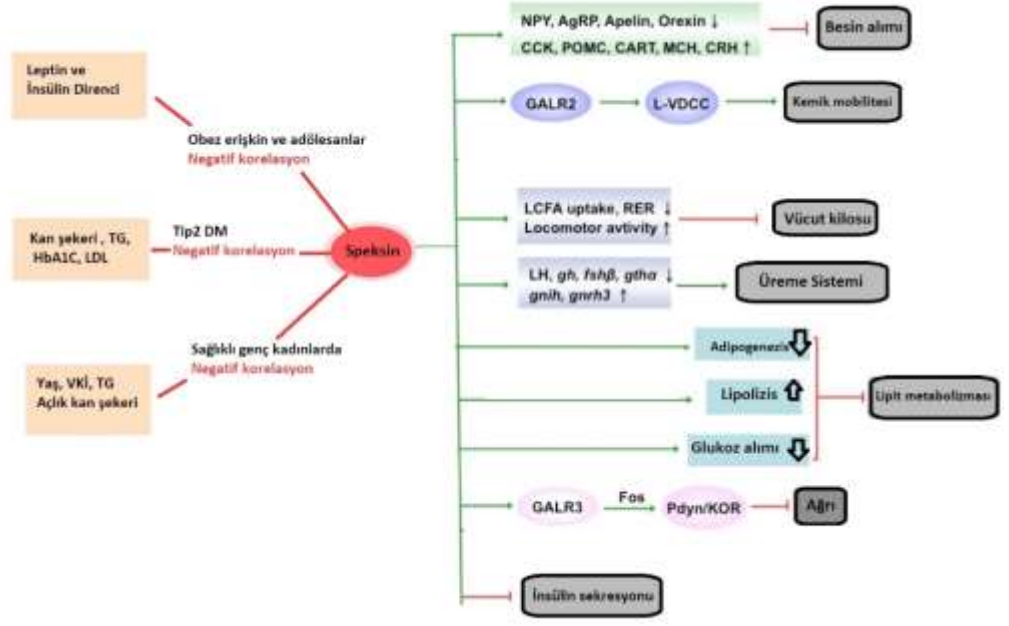
Uzun zincirli yağ asidi alımının ve depolanmasının vücut ağırlığı kontrolü için anahtar bir faktör olduğu iyi bilinmektedir (168). SPX tedavisi, diyetle indüklenmiş obez sıçanlardan izole edilen adipositlere ve hepatositlere uzun zincirli yağ asidi alımı üzerinde baskılayıcı bir etki yaratmıştır.

Obezlerde, zayıf yetişkinlere ve çocuklara kıyasla anlamlı olarak daha düşük SPX düzeyleri saptanmıştır ve doygunluk hissine neden olan bir molekül olduğu düşünülmektedir (169). Ayrıca, SPX'in tip 2 diyabet hastalarında glikoz ve lipid metabolizmasında önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştür. Tip 2 DM'de

serum SPX düzeyleri, sağlıklı bireylerden daha düşük saptanmış ve SPX, kan glikozu, TG, HBA1c ve LDL kolesterol ile negatif korelasyon göstermiştir (170).

SPX'in çocukluklarda obezitede önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kumar ve arkadaşları obez çocuklarda SPX düzeylerini normal kilolu çocuklara göre daha düşük saptamışlardır (171). Son olarak Behrooz ve arkadaşları da benzer şekilde dolaşımdaki SPX düzeylerini obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre anlamlı derecede düşük bulmuştur (172). Tip 1 diyabetli olgularda yapılan bir çalışmada düşük SPX düzeylerinin glikoz, lipit değişkenleri ve VKİ'den bağımsız olduğu görülmüş ve bu durumun SPX'in pankreastan salınımı ile ilişkilendirilmiştir (173). Tip 2 diyabetli erişkinlerde açlık kan glikozu ile SPX düzeylerinin ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (170). SPX ayrıca gıda alımını inhibe etmekte, vücut ağırlığını azaltmakta, gastrointestinal motiliteyi arttırmakta ve obez hastalarda leptin ile negatif korelasyon göstermektedir (30).

SPX'in bu fonksiyonlarının dışında birçok fonksiyonunun olduğu gösterilmiştir (Şekil-7) (30).



Şekil 7. Spexinin fizyolojik ve patofizyolojik etkileri (LV, Shuang-Yu, et al. Emerging roles of NPQ/spexin in physiology and pathology. Frontiers in pharmacology, 2019, 10: 457 kaynağından modifiye edilmiştir.)

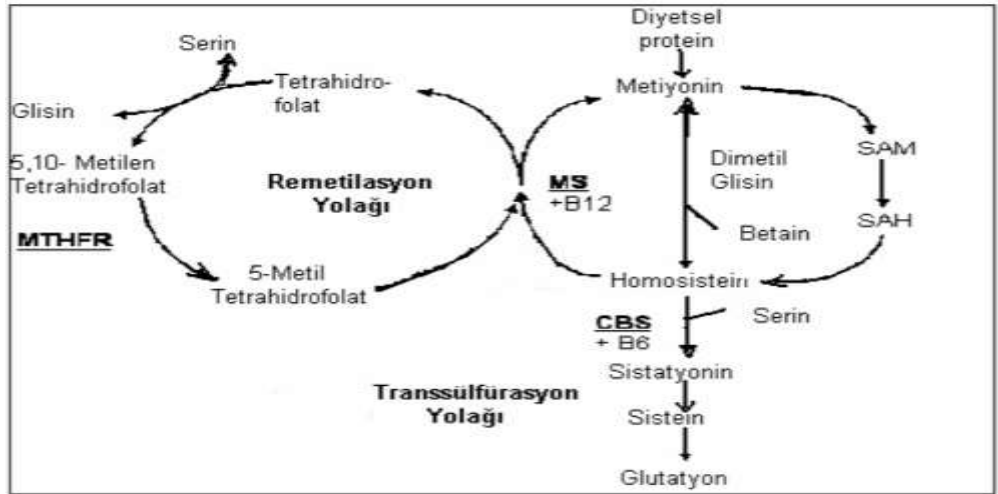
#### 2.4.3.1. Spexin ve Kardiyovasküler Sistem

Obezitenin, kardiyovasküler sistem hastalığı gelişiminde ve miyokard enfarktüsü riskinde artışa neden olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. AS sürecinin çocuklukta başladığı ve yetişkinlikte hastalığa yol açtığı iyi bilinmektedir. Genç bireylerde hem aortta hem de koroner arterlerde aşırı kilo ile artan aterosklerotik lezyon varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu da gösterilmiştir. Obezitenin neden olduğu düzensizlikler, özellikle yağ dokusunda ve diğer organlarda kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açtığından ve obezitede SPX üzerine yapılan çalışmalara dayanarak, SPX'in kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir biyolojik belirteç olabileceği düşünülmüştür. Yağ dokusunda SPX ekspresyonu ve dolaşımdaki SPX konsantrasyonları, obezitesi olan bireylerde belirgin şekilde azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (172). SPX'i kardiyovasküler hastalığın risk faktörleriyle ilişkilendiren çalışmalar da vardır. SPX, visceral yağ dokusu arasındaki güçlü ilişki nedeniyle, kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilebilecek yeni bir peptid hormondur. Yakın tarihli bir çalışma SPX'nin hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncı,

LDL ve trigliserit ile güçlü negatif korelasyonun olduğunu, kolesterol ve HDL ile pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir (174, 175).

## 2.5.HOMOSİSTEİN

Homosistein, metiyoninin sisteine dönüştürülmesiyle oluşan bir ara amino asittir. Vücutta homosistein, metiyonine dönüştürülebilir veya belirli B vitaminleri yardımıyla sisteine dönüştürülebilir. Homosistein, iki yoldan biriyle metabolize edilir: Transsülfürasyon ve yeniden metilasyon. Homosisteinin sisteine transsülfürasyonu, bir kofaktör olarak piridoksal fosfat (vitamin B6) gerektiren bir süreç olan sistatyonin-beta-sentaz tarafından katalize edilir. Homosisteinin yeniden metillenmesi metiyonin üretir. Bu reaksiyon, metiyonin sentaz veya betain-homosistein metiltransferaz ile katalize edilir. B12 Vitamini (kobalamin), metiyonin sentaz için kofaktör olan metilkobalaminin öncüsüdür (Şekil-8).



Şekil 8. Homosistein Metabolizması (Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 eksikliği. Güncel Gastroenteroloji 2004; 8(3): 199-204 kaynağından modifiye edilerek yazılmıştır.)

Plazma homosistein seviyesindeki artış ile vasküler hastalık arasında klinik ilişki, ilk defa 1969 yılında McCully tarafından ortaya koyulmuştur ve plazma homosistein seviyesi yüksek ve homosistinürisi olan iki çocuğun otopsisinde yaygın arteriyel tromboz saptanmıştır (176). 1992 yılında Kang ve arkadaşları tarafından

yapılan metaanaliz de bu hipotezi desteklemiştir ve hiperhomosisteineminin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (177).

Plazma homosistein seviyelerindeki yükselmeler şunlardan kaynaklanabilir:

**Genetik faktörler-** Genetik hiperhomosisteineminin en yaygın biçimi, enzimatik aktivitenin azaldığı termolabil bir metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) varyantının üretiminden kaynaklanır. Sorumlu gen yaygındır; ABD'de nüfusun yaklaşık yüzde 30 termolabil varyantı için heterozigot olan MTHFR ve yüzde 10 homozigot şeklindedir (178).

**Vitamin eksiklikleri-** Kandaki artmış homosistein seviyeleri folat, B6 vitamini veya B12 vitamini eksikliğini yansıtabilir. Özellikle plazma folat ve B12 seviyeleri, homosistein konsantrasyonunun güçlü belirleyicileridir. Homosistein seviyeleri, folat tüketimiyle ters orantılıdır (179).

**Kronik böbrek hastalığı-** Azalan böbrek fonksiyonu ve bozulmuş metabolizma nedeniyle homosistein düzeylerini artırabilir.

**İlaçlar-** Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan fibratlar ve nikotinik asit gibi bazı ilaçlar homosistein düzeylerini yaklaşık yüzde 30 artırabilir; ancak bunun klinik önemi belirsizdir (180).

**Sigara-** Sigara içmek homosistein düzeylerini yükseltebilir (181).

Kandaki belirgin şekilde yüksek homosistein seviyeleri, birincil aterosklerotik ve protrombotik özelliklere sahiptir. Homosistein ile indüklenen vasküler hasarın histopatolojik özellikleri arasında intimal kalınlaşma, elastik lamina bozulması, düz kas hipertrofisi, belirgin trombosit birikimi ve trombositlerle zenginleştirilmiş tıkaçıcı trombüs oluşumu yer almaktadır (182, 183).

Yüksek homosistein seviyeleri, artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara ve diyabet gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin aksine, homosisteini düşürmenin kardiyovasküler olayları önlediği gösterilememiştir (184).



## 2.6. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD)

SOD, antioksidan enzim repertuarında  $O_2$  anyon dismutasyonunu  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'ye katalize eden ilk savunma hattıdır. İnsanlarda üç SOD izoformu tanımlanmıştır. Bunlar arasında sitozolik bakır-çinko bağımlı form (CuZnSOD, SOD1), mitokondriyal manganez bağımlı form (manganez bağımlı SOD [MnSOD], SOD2) ve hücre dışı bakır-çinko bağımlı form (hücre dışı SOD [ecSOD], SOD3). Her izoformun,  $O_2$ 'yi dismute etmek için aktif bölgesinde bir redoks geçiş metali gerektirmesi dikkate değerdir (10).

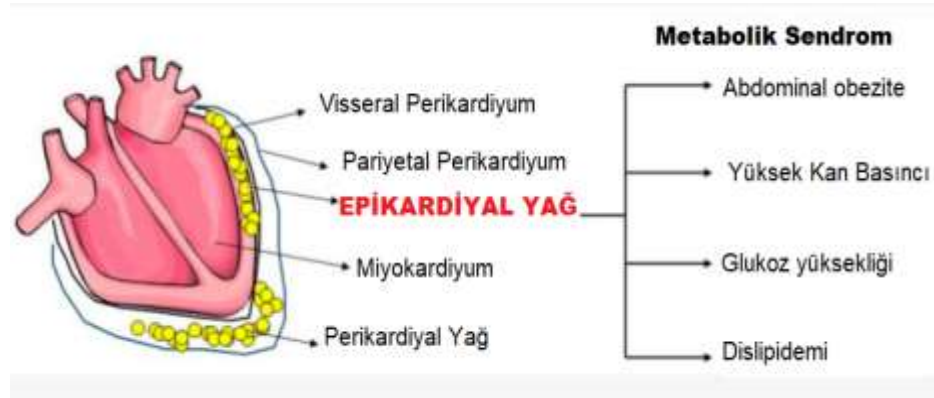
Mitokondriyal ROS üretimi, AS, hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler ile ilgili çeşitli bozukluklarda rol oynar. Artmış  $O_2$ 'ye bağlı oksidatif stres, hipertansiyon sırasında periferik kan damarlarında gösterilmiştir. Miyokard, normal hücrel aktivite sırasında üretilen ROS'u metabolize edebilen endojen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemlerle donatılmıştır. Kolesterol oksidasyon ürünleri, ox-LDL'nin başlıca sitotoksik bileşenleri olarak rapor edilmiştir ve vasküler hücrelerde kolesterol birikimini uyardığı bildirilmiştir. MnSOD aşırı ekspresyonu AS'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Artan  $O_2^-$  üretimi, bir dizi ROS üretimine ve redoks durumunun bozulmasına yol açar.  $O_2^-$ 'nin nitrik oksit (NO) ile kombinasyonu vazodilatasyonu bozarken, peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) ile reaksiyonu MnSOD inaktivasyonuna ve LDL oksidasyonuna yol açar. Bu değişiklikler KAH ile ilişkili risk faktörlerini artırır (185).

## 2.7. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI

Epikardiyal yağ dokusu, kalbin viseral yağ dokusudur. Miyokard ve viseral perikard arasında yer alır; genellikle atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda bulunur. Fizyolojik olarak, mekanik koruma sağlayarak, miyokard için bir enerji kaynağı olarak görev alır ve anti-inflamatuar adipokinler üreterek kardiyoprotektif bir rol oynar (186).

Epikardiyal yağ dokusu, viseral yağ dokusunu ve obeziteyi yansıtan yeni kardiyometabolik bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Epikardiyal yağ dokusu, miyokard ile doğrudan temas halindedir ve metabolik olarak çok aktiftir (187). Epikardiyal adipositler, serbest yağ asitleri, interlökin-6, TNF-a, anjiyotensin II ve

plazminojen aktivator inhibitörü-1 dahil olmak üzere çok sayıda sitokin ve vazoaaktif peptit salgılayabilir. Bu moleküllerin tümü bağımsız olarak kardiyovasküler riski artırabilir. Son çalışmalar, düşük kalorili diyet veya egzersiz programları ile kilo kaybının epikardiyal yağ dokusunu azaltabileceğini göstermiştir (188). Anjina pektorisli 374 hastadan oluşan bir çalışmada, BT ile ölçülen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom ve koroner AS ile ilişkilendirilmiştir (189) (Şekil-9). Ayrıca, epikardiyal yağ dokusunun EKO değerlendirmesi, hastalarda subklinik AS ve artmış kardiyovasküler riskin basit bir belirteci olma potansiyeline sahip olabileceği çalışmalarda da gösterilmiştir (190).



Şekil 9. Epikardiyal yağ dokusu ve metabolik sendrom ilişkisi (Villasante Fricke, A. C., & Iacobellis, G. (2019). Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. International journal of molecular sciences kaynağından modifiye edilmiştir.)

## 2.8. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (CİMT)

CİMT, aterosklerozun varlığı ve progresyonun gösterebilen bir belirteçtir. CİMT, basit, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir şekilde ölçülebildiği için dünya çapında kullanılmaktadır. Birçok çalışma, CİMT ölçümlerinin kardiyovasküler hastalık riskini ve insidansını değerlendirmede yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, 2010 Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) kılavuzları, orta düzeyde KVH riski olan asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için CİMT'in sınıf IIa düzeyinde kullanılmasını savunmuştur (191).

Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için CİMT kullanımına ilişkin bir meta-analiz, artan CİMT'in gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olmasına rağmen,

CIMT'in vasküler risk tahmininde rutin kullanımını önermemektedir (192). 2013 ACC/AHA kılavuzları, ilk kardiyovasküler olayın risk değerlendirmesi için klinik uygulamada rutin CIMT ölçümünün önerilmediğini belirtmiştir (193). Bu nedenle karotis ultrasonografisi, klinik uygulamada kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesi için temel bir araç olmalıdır. Klinik ortamda CIMT'ı ölçmek için global bir standart olmadığından, CIMT'ın kardiyovasküler risk sınıflandırmasında yararlı olup olmadığı tartışmalıdır (194).

## **2.9. AORTİK STİFFNESS**

Arteriyel stiffness, yaşlanma ve risk faktörlerinin etkisi altında arterlerin esas olarak hücre dışı matriksini etkileyen dejeneratif bir süreçten kaynaklanır. Hücre dışı matriks proteinlerindeki ve damar duvarının arteriyel sertleşme ile ilgili mekanik özelliklerindeki değişiklikler, AS sürecinde yer alan birçok mekanizmayı harekete geçirebilir. Karotis-femoral nabız dalga hızı dahil olmak üzere, klinik ortamda büyük arter sertliğini tahmin etmek için artık birkaç invaziv olmayan yöntem mevcuttur. Kardiyovasküler olaylar için arteriyel stiffness bağımsız bir belirteç olarak görülmeye başlanmıştır. Arteriyel stiffness, kardiyovasküler risk sınıflandırması ve bireysel “biyolojik yaş” tahmini için bir doku biyobelirtecidir.

Arteriyel stiffness ve AS arasındaki olası bağlantı, aralarındaki ilişkinin karmaşık olması ve kendi aralarında çok sayıda farklı hemodinamik, mekanik, metabolik ve enzimatik mekanizma içermesi nedeniyle net olarak belirlenememiştir (Şekil-10).

Sonuç olarak, artık klinik kullanım için arteriyel stiffness değerlendirmesine yönelik çoklu yaklaşımlar mevcuttur. Arteriyel stiffness ile aterosklerotik sürecin başlaması ve ilerlemesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca, arteriyel stiffness ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişki olduğu ile ilgili yeni bilgiler mevcuttur (195).



Şekil 10. Arteriyel Stiffness oluşum şeması (Palombo, C., & Kozakova, M. (2016). (Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascular pharmacology*, 77, 1–7 kaynağından modifiye edilmiştir.)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 12/05/2020 tarih ve 09 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2020 – Kasım 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) bünyesinde çocuk hastalıkları ve çocuk kardioloji polikliniğe başvuran 8-18 yaş aralığındaki çocuklar alınmıştır. Toplamda 70 hasta çalışmaya alındı ve kesitsel karşılaştırmalı bir çalışma gerçekleştirildi. DS çalışma grubuna karyotip ve fenotip DS tanısı alan 35 hasta, kontrol grubuna çocuk kardiolojiye polikliniğine göğüs ağrısı ile başvurup EKO'su normal saptanan 35 hasta alındı. Tüm katılımcılara antropometrik ölçümler (ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve kalça çevresi), sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB, DKB), ortalama kan basıncı (OKB) ve kalp atım hızının kaydedilmesi dahil olmak üzere tam bir fizik muayene yapılmıştır. Kontrol grubundaki çocuklar için Neyzi boy, kilo ve VKİ persentil eğrisi (196), DS'liler için Zemel boy, kilo ve VKİ persentil eğrisi kullanılmıştır (80). Tüm kan tetkikleri, bir gece açlıktan (12 saat) sonra sabah yapılmıştır. Hemodinamik olarak anlamlı doğumsal kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyonu, ciddi aritmisi, diyabetes mellitusu, çölyak hastalığı olan, aktif malignite tedavisi alan, vazoaaktif ve antifolat ilaç kullanan hastalar ve yakın tarihli cerrahi girişim öyküsü, ailede dislipidemi, erken koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### 3.2. Venöz Kan Örnekleme

Alınan venöz kan örneklerinden açlık kan şekeri, açlık lipitleri, hs-CRP, insülin düzeyi bakılıp HOMA-IR hesaplandı. Aynı zamanda alınan ek bir kan santrifüj edildikten sonra -80 derecelik dolapta ependorf tüplerinin içerisinde saklandı, sonrasında "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemiyle serum CXCL2, visfatin, leptin, SPX, ET-1, NOS, TAS, TOS ve homosistein düzeyi çalışıldı.

##### 3.2.1. Serum Speksin Düzeyinin Belirlenmesi

SPX serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Spexin ELISA (Katalog no: E3507Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü.

### **3.2.2. Serum Leptin Düzeyinin Belirlenmesi**

Leptin serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Leptin ELISA (Katalog no: E1559Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü.

### **3.2.3. Serum Visfatin Düzeyinin Belirlenmesi**

Visfatin serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Visfatin ELISA (Katalog no: E0025Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü.

### **3.2.4. Serum CXCL2 Düzeyinin Belirlenmesi**

CXCL2 serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human CXC-Chemokine Ligand 2 ELISA (Katalog no: E6648Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü.

### **3.2.5. Serum Endotelin-1 Düzeyinin Belirlenmesi**

ET-1 serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Endothelin 1 ELISA (Katalog no: E1238Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü.

### **3.2.6. Serum NOS Düzeyinin Belirlenmesi**

NOS serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Nitricoxide Synthase 1 ELISA (Katalog no: E6433Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü.

### **3.2.7. Serum Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi**

Homosistein serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Homocysteine ELISA (Katalog no: E3292Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü.

### **3.2.8. Serum TAS ve TOS Düzeyinin Belirlenmesi**

TAS ve TOS düzeylerinin kantitatif düzeyleri, Rel Assay Diagnostics Total Oxidant Status and Antioxidant Status test kiti kullanılarak ölçüldü.

### 3.3. Ekokardiyografik (EKO) Değerlendirme

EKO (2 boyutlu, M-mod) GE Vivid S5 marka cihaz ile 3-5 MHz transducer ile sol lateral dekübitus pozisyonunda gerçekleştirildi. Her bir katılımcıya, Amerikan ve Avrupa EKO Derneği kılavuzlarında bulunan standart görüntü ve tekniklere uygun olarak EKO yapıldı. Standart EKO değerlendirmesi; 2D (iki boyutlu), pulsed-Doppler, renkli akım Doppler ve M-mode EKO oluşuyordu. Standart M-mod EKO ile, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) (sol ventrikül diyastol sonu volüm- sol ventrikül sistol sonu volüm / sol ventrikül diyastol sonu volüm), fraksiyonel kısalma (FS) (sol ventrikül diyastol sonu çap (LVed)- sol ventrikül sistol sonu çap (LVes) / sol ventrikül diyastol sonu çap (LVed)), diyastol ve sistol sonu çapları (ED), interventriküler septum (IVS) ve sol ventrikül arka duvar diyastol kalınlığı (LVADed) ve sistol sonu kalınlığı (LVADes) ölçüldü. Ayrıca interventriküler septum endiyastol kalınlığı (IVSed), triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi (TAPSE) ölçüldü (197, 198). Miyokard performans indeksi (MPI) basit, kullanılabilir ve girişimsel olmayan bir yöntem olarak kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla tanımlanmış olup doku doppler (DD) ölçümleri ile hesaplandı. DD ile elde edilen MPI'yi hesaplamak amacıyla izovolumetrik kontraksiyon (IC), izovolumetrik relaksasyon (IR) ve ejeksiyon zamanı (ET) mitral anulustan alındı. MPI her bir bölgeden ölçülen IC ve IR toplamının ET'ye bölünmesi ile hesaplandı (199). Ayrıca DD ile septum diyastolik dalga (Sa), erken diyastolik dalga (Ea), geç diyastolik dalga (Aa), erken diyastolik dalganın tepe geç diyastolik dalgaya oranı (Ea/Aa) ve gecikme zamanı (DT) ölçüldü.

### 3.4. Ateroskleroz Riskinin Değerlendirilmesi

Standart değerlendirme sonrası arteriyel sertleşme, CIMT ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü yapıldı.

#### 3.4.1. Aortik Stiffness Parametreleri

Arteriyel sertleşme asendan ve abdominal aortadan EKO ile aortik stiffness parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Aortik stiffness parametreleri olarak; aortik strain, beta indeksi ve distensibilitenin alındı (200).

$$\text{Aortik Strain (\%)} = (\text{sistolik çap} - \text{diyastolik çap}) \times 100 / \text{diyastolik çap}$$

$$\text{Aortik beta İndeksi} = \ln (\text{sistolik basınç} / \text{diyastolik basınç}) / \text{aortik strain}$$

Distensibilite = 2 (aortik strain) / (sistolik basınç-diyastolik basınç)

### **3.4.2. Karotis İntima Media Kalınlığı (CIMT) Değerlendirilmesi**

CIMT ölçümü Amerikan EKO Derneğinin önerilerine uygun olarak karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesiyle, ana karotis arterin 1 cm'lik distal bölümünden ve transdüsere uzak olan arka duvarından yapıldı. Katılımcılar sırt üstü pozisyonda, başları 45° dik konumdayken intimanın ön kenarından adventisya tabakasının başlangıcına olan mesafesi ölçüldü (201).

### **3.4.3. Epikardiyal Yağ Dokusu Değerlendirilmesi**

Epikardiyal yağ dokusu, sağ ventrikül ile perikardın iç yaprağı arasında konumlanmış göreceli olarak düşük ekojeniteli bir alandır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünde; parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarına komşu, ventrikül bazaline yakın 1/3'lük kesitten (aortik anulusa dik olan bir noktadan) ölçümü yapıldı (202).

## **3.5. İstatistiksel Analiz**

Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu ( $d=0.614$ ) görülmüştür. 2 çalışma grubu arasında bu düzeyde bir etki büyüklüğü elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda çalışmaya en az 68 kişi alındığında (her grup için en az 34 kişi) %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma grubu Haziran 2020 – Kasım 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) çocuk hastalıkları ve çocuk kardiyoloji polikliniklerine başvuran çalışma kriterlerine uygun 35'i DS'li, 35'i ise benzer yaş ve cinsiyetteki DS'li olmayan sağlıklı çocuktan oluşuyordu. Çalışma grubu DS ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı.

Çalışmaya alınan tüm çocukların 34'ü (%48,6) kız, 36'sı (%51,4) erkekti (Tablo 2). Çalışma grubunun tamamı değerlendirildiğinde çocukların yaş ortalaması  $11,71\pm 3,33$  yıl olarak saptandı (Tablo 2). Tüm çocukların antropometrik ölçümleri ise; vücut ağırlığı  $41,61\pm 15,27$  kg, boy  $141,67\pm 17,7$  cm, VKİ  $19,82\pm 4,64$  kg/cm<sup>2</sup>, bel çevresi  $68,86\pm 12,94$  cm, kalça çevresi  $82,41\pm 13,2$  cm olarak saptandı (Tablo 2).

**Tablo 2. Çalışma grubunun yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri**

	n (%K)	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	34/36 (%48,6)		
<b>Yaş (Yıl)</b>		11,71±3,33 (8-18)	11 (8-15)
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>		41,61±15,27 (17-82)	40,25 (28,38-52,75)
<b>Boy (cm)</b>		141,67±17,7 (109-182)	141 (130,75-155,5)
<b>VKİ (kg/cm<sup>2</sup>)</b>		19,82±4,64 (13-33)	18,8 (16,23-22,13)
<b>Bel Çevresi (cm)</b>		68,86±12,94 (50-107)	67 (58,75-75,5)
<b>Kalça Çevresi (cm)</b>		82,41±13,2 (60-110)	83 (70-92)

cm: Santimetre, kg: Kilogram, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde DS grubu 17 kız, 18 erkek kontrol grubu 17 kız, 18 erkekten oluşuyordu (Tablo 3). Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Olguların yaş, vücut ağırlığı, ağırlık persentilleri, VKİ, VKİ persentilleri, bel ve kalça çevresi ölçümleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3. Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması**

	DS Grubu (n=35)			Kontrol Grubu (n=35)			p*
	n (%K)	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	n (%K)	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	17/18 (%48,6)			17/18 (%48,6)			1,000
<b>Yaş (yıl)</b>		11,71±3,36 (8-18)	11 (8-15)		11,71±3,36 (8-18)	11 (8-15)	1,000 z: 0
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>		39,53±16,81 (17-82)	37,5 (25-49)		43,7±13,49 (23-67)	44 (30-56)	0,125 z:-1,53
<b>Ağırlık Persentil</b>		41,43±27,76 (3-93)	37 (19-64)		49,9±31,14 (4-96)	51 (18-80)	0,240 z:-1,17
<b>Boy (cm)</b>		132,69±15,1 (109-165)	133 (119-145)		150,66±15 (121- 182)	153 (136-160)	<b>0,0001</b> <b>t:-4,90</b>
<b>Boy Persentil</b>		46,67±32,83 (0-94)	46 (13-78)		57,4±27,96 (9-95)	60 (31-82)	0,153 z -1,42
<b>VKİ (kg/cm<sup>2</sup>)</b>		21,03±5,54 (13-33)	19,7 (16,4-23)		18,6±3,16 (14-27)	18 (16-21)	0,106 z:-1,61
<b>VKİ Persentil</b>		43,31±29,82 (1-93)	40 (14-74)		44,54±29,4 (1-95)	40 (16-72)	0,724 z:-0,35
<b>Bel Çevresi (cm)</b>		70,17±15,25 (50-107)	67 (57-80)		67,54±10,1 (52-94)	67 (60-74)	0,746 z:-0,23
<b>Kalça Çevresi (cm)</b>		81,8 ± 14,48 (60-110)	82 (70-91)		83,03±11,9 (64-102)	85 (70-92)	0,589 z:-0,54

n: Hasta sayısı, cm: Santimetre, kg: Kilogram, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, VKİ: Vücut kitle indeksi, \*Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

DS grubundaki çocukların boy ortalaması, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (DS grubu=132,69±15,18 cm, kontrol

grubu=150,66±15,46 cm, p=0,0001). DS grubu belirgin olarak kısaydı. Ancak DS'li çocuklar Zemel persentil eğrilerine göre, kontrol grubu Neyzi persentil eğrisine göre değerlendirildiğinde boy persentillerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 3).

Çalışmaya alınan tüm çocuklar ek hastalıklar açısından sorgulandığında DS grubunda 27 (%77,1) çocukta ek hastalık saptandı, 12 (%34,3) çocukta hipotiroidi, 10 (%31,4) çocukta DKH, 1 (%2,9) çocukta epilepsi, 1 (%2,9) çocukta epilepsi ve DKH birlikte, 1 (%2,9) çocukta otizm, 1 (%2,9) çocukta GİS hastalığı ve 1 (%2,9) çocukta da cilt hastalığı saptandı. Kontrol grubunda dahil edilme kriterlerine uygun olarak ek hastalığı olan yoktu. DKH açısından bakıldığında Down grubunda 11 (%31,4) çocukta DKH saptandı, 5 (%14,3) çocukta hafif kapak yetmezliği, 3 (%8,6) çocukta ASD, 1 (%2,9) çocukta VSD, 1 (%2,9) çocukta opere PDA ve 1 (%2,9) çocukta da PFO saptandı. Kontrol grubunda DKH saptanmadı. Çalışma grubundaki tüm çocukların fizik muayenelerinde KTA 89,64±17,51 atım/dk, parsiyel oksijen saturasyonu (sPO<sub>2</sub>), 98,5±1,24, SKB 110,04±10,19 mm/Hg, DKB 68,53±8,85 mmHg ve OKB 82,37±8,73 mm/Hg saptandı (Tablo 4).

**Tablo 4. Çalışma grubunun fizik muayene bulguları**

	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)
<b>KTA (atım/dk)</b>	93,54±17,51 (60-150)	88 (75-100)
<b>sPO<sub>2</sub> (%)</b>	98,5±1,24 (95-100)	99 (98-99)
<b>SKB (mm/Hg)</b>	110,04±10,19 (72-138)	110 (104-115,5)
<b>DKB (mm/Hg)</b>	68,53±8,85 (48-86)	70 (62-74)
<b>OKB (mm/Hg)</b>	82,37±8,73 (56-102)	83,33 (76,58-88,08)

dk:Dakika, KTA:Kalp tepe atımı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min:Minimum, Maks: Maksimum, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı, mm/hg: Milimetre/civa, sPO<sub>2</sub>: Saturasyon

Çalışmamızda DS ve kontrol gruplarındaki çocukların KTA, sPO<sub>2</sub>, SKB, DKB ve ortalama kan basıncı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 5).

**Tablo 5. Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması**

	DS Grubu (n=35)		Kontrol Grubu (n=35)		p*
	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	
<b>KTA (atım/dk)</b>	93,54±19,18 (60-150)	93 (83-100)	85,74±14,94 (68-125)	83 (75-99)	0,066 z: -1,83
<b>sPO<sub>2</sub></b>	98,23±1,26 (95-100)	99 (97-99)	98,77±1,17 (96-100)	99 (98-100)	0,60 z: -1,87
<b>SKB (mm/hg)</b>	109,83±11,88 (72-138)	110 (102-117)	110,26±8,33 (95-133)	110 (104-115)	0,862 t: -0,17
<b>DKB (mm/hg)</b>	67,97±9,57 (48-86)	70 (61-75)	69,09±8,18 (48-85)	70 (63-74)	0,602 t: -0,52
<b>OKB (mm/hg)</b>	81,92±9,85 (56-102)	83,33 (76,67-88)	82,81±7,55 (65-95,67)	83,33 (76,33-88,33)	0,674 t: -0,42

dk:dakika, KTA:Kalp tepe atımı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min:Minimum, Maks: Maksimum, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı, mm/hg:Milimetre/civa, sPO<sub>2</sub>: Saturasyon, \*Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Çalışma grubundaki tüm çocukların EKO parametrelerinde LVADed 0,66±0,1 cm, LVed 3,82±0,5 cm, IVSed 0,69±0,1 cm, EF %65,86±3,16, FS %35,67±2,57, LA 2,41±0,32 cm, RV bazal 3,5±0,53 cm, RV midkaviter 3,16±0,52 cm, RV uzun aks 6,1±1,02 cm, TAPSE 2,19±0,32 cm, LV kitle indeks 52,71±15,1 gr/m<sup>2</sup> saptandı (Tablo 6). Çalışma grubundaki tüm çocukların DD EKO parametrelerinde LV MPI 0,39±0,07, RV MPI 0,43±0,08, mitral Sa 7,63±1,52 (m/sn), mitral Ea 12,64±2,01 (m/sn), mitral Aa 6,63±1,57 (m/sn), mitral Ea/Aa 1,99±0,45 (m/sn), mitral DT 66,57±8,19 msn, triküspit Sa 10±1,51 (m/sn), triküspit Ea 13,93±2,29 (m/sn), triküspit Aa 9,14±2,18 (m/sn), triküspit Ea/Aa 1,58±0,32 (m/sn), triküspit DT 74,89±10,31 m/sn saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6. Çalışma grubunun ekokardiyografi bulguları**

	<b>Ort±SS (Min-Maks)</b>	<b>Ortanca (%25-%75)</b>
<b>LVADed (cm)</b>	0,66±0,1 (0,4-0,9)	0,7 (0,6-0,7)
<b>LVed (cm)</b>	3,82±0,5 (2,7-4,9)	3,9 (3,5-4,1)
<b>IVSed (cm)</b>	0,69±0,1 (0,5-0,9)	0,7 (0,6-0,7)
<b>EF (%)</b>	65,86±3,16 (60-74)	65 (63-68)
<b>FS (%)</b>	35,67±2,57 (31-43)	35 (34-37)
<b>LA (cm)</b>	2,41±0,32 (1,6-3,1)	2,4 (2,2-2,6)
<b>RV Bazal (cm)</b>	3,5±0,53 (2,3-4,7)	3,5 (3,1-3,9)
<b>RV Midkaviter (cm)</b>	3,16±0,52 (2,2-4,2)	3,25 (2,7-3,6)
<b>RV Uzun Aks (cm)</b>	6,1±1,02 (1,2-8)	6,05 (5,48-6,73)
<b>TAPSE (cm)</b>	2,19±0,32 (1,6-3,1)	2,2 (1,9-2,4)
<b>LV Kitle İndeks (gr/m<sup>2</sup>)</b>	52,71±15,1 (24,55-91,79)	50,29 (35,38-112,6)
<b>DD LV MPI</b>	0,39±0,07 (0,16-0,63)	0,39 (0,35-0,42)
<b>DD RV MPI</b>	0,43±0,08 (0,27-0,79)	0,43 (0,38-0,47)
<b>DD Mitral Sa (m/sn)</b>	7,63±1,52 (5-13)	8 (6-8)
<b>DD Mitral Ea (m/sn)</b>	12,64±2,01 (7-19)	12 (11-14)
<b>DD Mitral Aa (m/sn)</b>	6,63±1,57 (4-10)	6 (5-8)
<b>DD Mitral Ea/Aa</b>	1,99±0,45 (1,2-3)	2 (1,67-2,33)
<b>DD Mitral DT (m/sn)</b>	66,57±8,19 (50-89)	67 (61-72)
<b>DD Triküspit Sa (m/sn)</b>	10±1,51 (6-14)	10 (9-11)
<b>DD Triküspit Ea (m/sn)</b>	13,93±2,29 (6-19)	14 (13-16)
<b>DD Triküspit Aa (m/sn)</b>	9,14±2,18 (5-17)	9 (8-11)
<b>DD Triküspit Ea/Aa</b>	1,58±0,32 (0,5-2,29)	1,56 (1,39-1,78)
<b>DD Triküspit DT (m/sn)</b>	74,89±10,31 (55-105)	72 (67-83)

cm: Santimetre, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min:Minimum, Maks: Maksimum, LVADed: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı, LVed: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSed: Interventriküler septum diyastol sonu kalınlığı, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, TAPSE: Triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi, Sa: , Ea: Erken diyastolik dalga , Aa: Geç diyastolik dalga , Ea/Aa: Erken diyastolik dalga/ tepe geç diyastolik dalga oranı, DT: Gecikme zamanı , DD: Doku doppler, MPI: Miyokardiyal performans indeksi, m/sn: Metre/saniye

Gruplar arasında EKO parametreleri değerlendirildiğinde LVED; DS grubunda  $3,57\pm0,46$  cm, kontrol grubunda  $4,07\pm0,41$  cm, IVSed; DS grubunda  $0,65\pm0,09$  cm, kontrol grubunda  $0,72\pm0,09$  cm, LA; DS grubunda  $2,28\pm0,28$  cm, kontrol grubunda  $2,55\pm0,31$  cm, RV bazal; DS grubunda  $3,37\pm0,5$  cm, kontrol grubunda  $3,64\pm0,54$  cm, RV midkaviter; DS grubunda  $2,99\pm0,49$  cm, kontrol grubunda  $3,33\pm0,49$  cm, RV uzun aks; DS grubunda  $5,95\pm0,83$  cm, kontrol grubunda  $6,24\pm1,17$  cm, TAPSE; DS grubunda  $2,08\pm0,28$  cm, kontrol grubunda  $2,31\pm0,31$  cm, LV kitle indeksi; DS grubunda  $48,69\pm15,2$  gr/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda  $56,73\pm14,7$  gr/m<sup>2</sup> ile DS grubunda anlamlı düşük saptandı. ( $p<0,05$ ) (Tablo 7). Gruplarda LVADed; DS grubunda  $0,64\pm0,1$  cm, kontrol grubunda  $0,68\pm0,09$  cm, EF; DS grubunda  $\%66,03\pm3,58$ , kontrol grubunda  $\%65,69\pm2,73$ , FS; DS grubunda  $\%35,63\pm2,86$ , kontrol grubunda  $\%35,71\pm2,3$ , saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

Olguların gruplara göre DD EKO parametrelerine bakıldığında DD mitral Sa; DS grubunda  $7,23\pm1,21$  (m/sn), kontrol grubunda  $8,03\pm1,71$  (m/sn), DD mitral Ea; DS grubunda  $11,71\pm1,58$  (m/sn), kontrol grubunda  $13,57\pm1,97$  (m/sn), DD mitral Ea/Aa; DS grubunda  $1,84\pm0,47$  (m/sn), kontrol grubunda  $2,13\pm0,38$  (m/sn) saptandı. DS grubundaki çocukların DD mitral Sa, DD mitral Ea, DD mitral Ea/Aa değerleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 7). LV MPI; DS grubunda  $0,41\pm0,09$ , kontrol grubunda  $0,38\pm0,04$ , RV MPI; DS grubunda  $0,43\pm0,1$ , kontrol grubunda  $0,43\pm0,05$ , DD mitral Aa; DS grubunda  $6,66\pm1,55$  (m/sn), kontrol grubunda  $6,66\pm1,61$  (m/sn), mitral DT; DS grubunda  $67,51\pm8,8$  (m/sn), kontrol grubunda  $65,63\pm7,55$  (m/sn), DD triküspit Sa; DS grubunda  $9,69\pm1,66$  (m/sn), kontrol grubunda  $10,31\pm1,3$  (m/sn), DD triküspit Ea; DS grubunda  $13,77\pm2,49$  (m/sn), kontrol grubunda  $14,09\pm2,11$  (m/sn), DD triküspit Aa; DS grubunda  $9,11\pm2,61$  (m/sn), kontrol grubunda  $9,17\pm1,67$  (m/sn), DD triküspit Ea/Aa; DS grubunda  $1,58\pm0,32$  (m/sn), kontrol grubunda  $1,58\pm0,33$  (m/sn), DD triküspit DT; DS grubunda  $75,17\pm11,06$  msn, kontrol grubunda  $74,6\pm9,65$  msn saptandı ve bu parametrelerde ise anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7. Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması**

	DS Grubu (n=35)		Kontrol Grubu (n=35)		p*
	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	
<b>LVADed (cm)</b>	0,64±0,1 (0,4-0,9)	0,6 (0,6-0,7)	0,68±0,09 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,7)	0,058 z: -1,89
<b>LVed (cm)</b>	3,57±0,46 (2,7-4,4)	3,7 (3,1-3,9)	4,07±0,41 (3-4,9)	4,1 (3,9-4,3)	<b>0,0001</b> <b>t: -4,80</b>
<b>IVSed (cm)</b>	0,65±0,09 (0,5-0,9)	0,7 (0,6-0,7)	0,72±0,09 (0,5-0,9)	0,7 (0,7-0,8)	<b>0,001</b> <b>z: -3,18</b>
<b>EF (%)</b>	66,03±3,58 (60-74)	65 (63-68)	65,69±2,73 (62-71)	65 (63-68)	0,836 z: -0,20
<b>FS (%)</b>	35,63±2,86 (31-43)	35 (33-37)	35,71±2,3 (32-41)	35 (34-37)	0,656 z: -0,44
<b>LA (cm)</b>	2,28±0,28 (1,6-2,9)	2,3 (2,1-2,4)	2,55±0,31 (2-3,1)	2,5 (2,3-2,8)	<b>0,0001</b> <b>t: -3,87</b>
<b>RV Bazal (cm)</b>	3,37±0,5 (2,7-4,7)	3,3 (3-3,7)	3,64±0,54 (2,3-4,5)	3,7 (3,3-4,1)	<b>0,015</b> <b>z: -2,44</b>
<b>RV Midkaviter (cm)</b>	2,99±0,49 (2,2-4)	3 (2,5-3,4)	3,33±0,49 (2,5-4,2)	3,4 (2,8-3,7)	<b>0,005</b> <b>t: -2,87</b>
<b>RV Uzun Aks (cm)</b>	5,95±0,83 (4,5-7,8)	6 (5,2-6,5)	6,24±1,17 (1,2-8)	6,5 (5,6-7)	<b>0,049</b> <b>z: -1,96</b>
<b>TAPSE (cm)</b>	2,08±0,28 (1,6-2,8)	2,1 (1,8-2,2)	2,31±0,31 (1,8-3,1)	2,3 (2,1-2,5)	<b>0,002</b> <b>t: -3,20</b>
<b>LV Kitle İndeks (gr/m<sup>2</sup>)</b>	48,69±15,2 (24,55-91,79)	46,4 (36,6-56,84)	56,73±14,7 (35,38-112,6)	54,18 (47,24-62,08)	<b>0,015</b> <b>z: -2,43</b>
<b>DD LV MPI</b>	0,41±0,09 (0,16- 0,63)	0,4 (0,35-0,45)	0,38±0,04 (0,32-0,49)	0,38 (0,35-0,4)	0,084 t: 1,76
<b>DD RV MPI</b>	0,43±0,1 (0,27- 0,79)	0,42 (0,37-0,47)	0,43±0,05 (0,31-0,52)	0,43 (0,39-0,46)	0,939 z: -0,07
<b>DD Mitral Sa (m/sn)</b>	7,23±1,21 (5-10)	7 (6-8)	8,03±1,71 (5-13)	8 (7-9)	<b>0,038</b> <b>z: -2,07</b>

<b>DD Mitral Ea (m/sn)</b>	11,71±1,58 (7-15)	12 (11-13)	13,57±1,97 (10-19)	13 (12-15)	<b>0,0001</b> <b>t: -4,34</b>
<b>DD Mitral Aa (m/sn)</b>	6,66±1,55 (4-10)	6 (6-7)	6,6±1,61 (4-10)	6 (5-8)	0,759 z: -0,30
<b>DD Mitral Ea/Aa</b>	1,84±0,47 (1,2- 2,8)	1,75 (1,43-2,17)	2,13±0,38 (1,2-3)	2 (1,89-2,4)	<b>0,007</b> <b>t: -2,78</b>
<b>DD Mitral DT (m/sn)</b>	67,51±8,8 (55-89)	67 (61-72)	65,63±7,55 (50-83)	67 (61-72)	0,487 z: -0,69
<b>DD Triküspit Sa (m/sn)</b>	9,69±1,66 (6-13)	10 (8-11)	10,31±1,3 (8-14)	10 (10-11)	0,142 z: -1,46
<b>DD Triküspit Ea (m/sn)</b>	13,77±2,49 (9-19)	14 (12-16)	14,09±2,11 (6-17)	14 (13-16)	0,336 z: -0,96
<b>DD Triküspit Aa(m/sn)</b>	9,11±2,61 (5-17)	9 (7-11)	9,17±1,67 (7-13)	9 (8-10)	0,655 z: -0,44
<b>DD Triküspit Ea/Aa</b>	1,58±0,32 (0,9- 2,29)	1,56 (1,33-1,78)	1,58±0,33 (0,5-2,14)	1,57 (1,4-1,78)	0,959 t: -0,05
<b>DD Triküspit DT(m/sn)</b>	75,17±11,06 (55- 105)	72 (67-83)	74,6±9,65 (55-94)	72 (67-83)	0,995 z: -0,006

cm: Santimetre, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min:Minimum, Maks: Maksimum, LVADed: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı, LVed: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSed: Interventriküler septum diyastol sonu kalınlığı, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, TAPSE: Triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi, Sa: , Ea: Erken diyastolik dalga , Aa: Geç diyastolik dalga , Ea/Aa: Erken diyastolik dalga/ tepe geç diyastolik dalga oranı, DT: Gecikme zamanı , DD: Doku doppler, MPI: Miyokardiyal performans indeksi, m/sn: Metre/saniye

AS bulgularının değerlendirilmesi için öncelikle asendan aortanın ve abdominal aortanın sistolik ve diyastolik ölçümleri yapıldı, bu ölçümlere bakılarak asendan ve abdominal aortanın aortik stiffness parametreleri; aortik strain, beta indeksi, distensibilite ölçümleri, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve CIMT ölçümleri yapıldı. Çalışma grubunda, asendan aorta sistol 2,32±0,26 cm, asendan aorta diyastol 1,9±0,25 cm, asendan aortik strain 0,22±0,06, asendan aorta beta indeks 2,32±0,77, asendan aorta distensibilite 13,40±4,97 10<sup>-3</sup> cm<sup>2</sup> dynes<sup>-1</sup>, abdominal aorta sistol 1,4±0,23 cm, abdominal aorta diyastol 1,11±0,2 cm, abdominal aorta strain 0,27±0,08, abdominal aorta beta indeks 1,92±0,68, abdominal aorta distensibilite 13,40±4,99 10<sup>-3</sup> cm<sup>2</sup> dynes<sup>-1</sup>, CIMT 6,91±1,16 mm, epikardiyal yağ dokusu 5,42±1,15 mm saptandı.



**Tablo 8. Çalışma grubunun arteriyel sertleşme, CIMT ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı parametrelerinin ölçümleri**

	<b>Ort±SS (Min-Maks)</b>	<b>Ortanca (%25-%75)</b>
<b>Asendan Aorta Sistol (cm)</b>	2,32±0,26 (1,9-3,1)	2,3 (2,1-2,5)
<b>Asendan Aorta Diyastol (cm)</b>	1,9±0,25 (1,4-2,6)	1,9 (1,7-2)
<b>Asendan Aortik Strain</b>	0,22±0,06 (0,09-0,33)	0,2 (0,18-0,26)
<b>Asendan Aorta Beta İndeks</b>	2,32±0,77 (1,13-5,19)	2,3 (1,8-2,73)
<b>Asendan Aorta Distensibilite (10<sup>-3</sup> cm<sup>2</sup> dynes<sup>-1</sup>)</b>	13,40±4,97 (4,83-35,71)	15,14 (8,08-13,51)
<b>Abdominal Aorta Sistol (cm)</b>	1,4±0,23 (1-2)	1,4 (1,2-1,5)
<b>Abdominal Aorta Diyastol (cm)</b>	1,11±0,2 (0,8-1,6)	1,1 (0,9-1,23)
<b>Abdominal Aortik Strain</b>	0,27±0,08 (0,09-0,5)	0,27 (0,21-0,33)
<b>Abdominal Aorta Beta İndeks</b>	1,92±0,68 (0,84-4,97)	1,73 (1,45-2,37)
<b>Abdominal Aorta Distensibilite (10<sup>-3</sup> cm<sup>2</sup> dynes<sup>-1</sup>)</b>	13,40±4,99 (5,0-31,2)	12,65 (9,09-16,6)
<b>CIMT (mm)</b>	6,91±1,16 (4,5-9)	7 (6-8)
<b>Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)</b>	5,42±1,15 (3-8)	5 (5-6)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, cm: Santimetre, mm: Milimetre Min: Minimum, Maks: Maksimum, CIMT: Karotis intima media kalınlığı

Gruplar arasında asendan aorta sistol, asendan aorta diyastol, asendan aortik strain, asendan aorta beta indeks, asendan aorta distensibilite, abdominal aorta sistol, abdominal aorta diyastol, abdominal aorta strain, abdominal aorta beta indeks, abdominal aorta distensibilite ve CIMT ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sadece DS grubundaki çocuklarda epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları  $5,07±0,88$  mm, kontrol grubundaki çocuklarda ise  $5,77±1,29$  mm saptanarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre arteriyel sertleşme, CIMT ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı parametrelerinin karşılaştırılması**

	DS Grubu (n=35)		Kontrol Grubu (n=35)		p*
	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	
<b>Asendan Aorta Sistol (cm)</b>	2,28±0,27 (1,9-3)	2,3 (2-2,5)	2,34±0,25 (1,9-3,1)	2,4 (2,2-2,5)	0,188 t: -1,33
<b>Asendan Aorta Diyastol (cm)</b>	1,84±0,25 (1,4-2,5)	1,8 (1,6-2)	1,91±0,26 (1,5-2,6)	2 (1,7-2)	0,672 t: -0,42
<b>Asendan Aortik Strain</b>	0,24±0,10 (0,11-0,64)	0,21 (0,18-0,27)	0,23±0,06 (0,08-0,65)	0,23 (0,19-0,28)	0,715 z: -0,36
<b>Asendan Aorta Beta İndeks</b>	2,24±0,78 (1,83-2,76)	2,42 (1,86-2,76)	2,2±0,91 (1,13-5,19)	2,04 (1,64-2,40)	0,363 z: -0,91
<b>Asendan Aorta Distensibilite (10<sup>-3</sup> cm<sup>2</sup> dynes<sup>-1</sup>)</b>	12,16±6,14 (6,94-35,71)	9,75 (8,08-13,51)	11,42±3,53 (4,83-19,6)	10,79 (9,52-13,51)	0,470 z: -0,72
<b>Abdominal Aorta Sistol (cm)</b>	1,36±0,22 (1-1,9)	1,3 (1,2-1,5)	1,42±0,22 (1,1-2)	1,4 (1,2-1,6)	0,301 z: -1,03
<b>Abdominal Aorta Diyastol (cm)</b>	1,09±0,19 (0,8-1,6)	1,1 (1-1,2)	1,11±0,2 (0,8-1,6)	1,1 (0,9-1,3)	0,597 z: -0,52
<b>Abdominal Aortik Strain</b>	0,25±0,07 (0,09-0,4)	0,25 (0,2-0,30)	0,28±0,08 (0,14-0,5)	0,27 (0,25-0,33)	0,143 z: -1,46
<b>Abdominal Aorta Beta İndeks</b>	2,06±0,75 (1,08-4,97)	1,87 (1,53-2,51)	1,77±0,58 (0,83-3,16)	1,63 (1,39-2,06)	0,075 z: -1,78
<b>Abdominal Aorta Distensibilite (10<sup>-3</sup> cm<sup>2</sup> dynes<sup>-1</sup>)</b>	12,64±4,97 (5,0-31,2)	11,76 (9,09-15,87)	14,17±4,49 (6,77-27,02)	13,55 (11,5-16,6)	0,122 z: -1,54
<b>CIMT (mm)</b>	6,91±1,25 (4,5-9)	7 (6-8)	6,91±1,08 (5-9)	7 (6-7,5)	1,00 t: 0
<b>Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)</b>	5,07±0,88 (4-7)	5 (4-5,5)	5,77±1,29 (3-8)	6 (5-7)	<b>0,013</b> <b>z: -2,49</b>

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, cm: Santimetre, mm: Milimetre, Min: Minimum, Maks: Maksimum, CIMT: Karotis intima media kalınlığı \*Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Çalışmaya alınan tüm çocuklardan alınan venöz kan örneklerinden hemogram, açlık kan şekeri, açlık lipitleri, insülin düzeyi bakılıp HOMA-IR hesaplandı. Ayrıca B12 vitamini, folat düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri de bakıldı. Hemogram

parametreleri değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı (WBC)  $6,71\pm 1,86 \times 10^3/\text{mm}^3$ , hemoglobin değeri  $14,13\pm 1,44 \text{ g/dl}$ , trombosit sayısı  $291,8\pm 624,94 \times 10^3/\text{mm}^3$  saptandı. Bakılan açlık venöz kanında glukoz  $93,57\pm 7,88 \text{ mg/dl}$ , insülin  $12,71\pm 6,97 \text{ mg/dl}$ , HOMA-IR  $2,98\pm 1,71$ , HDL  $51,64\pm 10,89 \text{ mg/dl}$ , LDL  $75,83\pm 18,93 \text{ mg/dl}$ , kolesterol  $145,96\pm 25,29 \text{ mg/dl}$ , TG  $92,31\pm 38,97 \text{ mg/dl}$  bulundu. Ayrıca alınan venöz kandan bakılan vitamin B12 düzeyi  $343,14\pm 138,2 \text{ ng/L}$ , folat düzeyi  $10,36\pm 11,66 \text{ ug/L}$ , TSH değeri  $3,01\pm 1,3 \text{ mU/L}$ , serbest T4  $1,27\pm 0,2 \text{ ng/dl}$  idi (Tablo 10).

**Tablo 10. Çalışma grubunun hemogram ve açlık kan tetkiklerinin düzeyleri**

	<b>Ort±SS (Min-Maks)</b>	<b>Ortanca (%25-%75)</b>
<b>Beyaz Küre Sayısı</b> ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	6,71±1,86 (3,96-11,87)	6,29 (5,44-7,83)
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	14,13±1,44 (9,-17,2)	14,1 (13,5-15,03)
<b>Trombosit Sayısı (<math>\times 10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	291,8±624,94 (171-427)	283,5 (252-327)
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	93,57±7,88 (74-118)	94 (88-97)
<b>İnsülin (mg/dl)</b>	12,71±6,97 (2,42-47)	11,05 (7,91-16,5)
<b>HOMA-IR</b>	2,98±1,71 (0,5-11,2)	2,5 (1,78-3,93)
<b>HDL (mg/dl)</b>	51,64±10,89 (30-80)	51 (43,75-60,25)
<b>LDL (mg/dl)</b>	75,83±18,93 (35-125)	72 (64-85,5)
<b>Kolesterol (mg/dl)</b>	145,96±25,29 (85-208)	142,5 (128,5-158,25)
<b>TG (mg/dl)</b>	92,31±38,97 (31-221)	88 (60,5-111,25)
<b>Vitamin B12 (ng/L)</b>	343,14±138,2 (100-791)	318,5 (248-385,25)
<b>Folat (ug/L)</b>	10,36±11,66 (3-102)	8,88 (6,38-11,35)
<b>TSH (mU/L)</b>	3,01±1,3 (0,62-6,53)	2,89 (2-3,9)
<b>sT4 (ng/dl)</b>	1,27±0,2 (0,62-1,74)	1,24 (1,16-1,44)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, mg: miligram, dl: desilitre, L: litre, ng: nanogram, mU: miliÜnite,

Çalışmamızda DS ve kontrol gruplarındaki çocukların hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, LDL, kolesterol, folat ve serbest T4 ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). DS grubundaki çocukların HDL düzeyi değerlendirildiğinde ise, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (DS grubu= $47,49\pm 8,6$  mg/dl, kontrol grubu= $55,8\pm 11,46$  mg/dl,  $p=0,001$ ) (Tablo 11). Buna karşın, DS grubundaki çocukların TG düzeyi, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu (DS grubu= $101,54\pm 40,78$  mg/dl, kontrol grubu= $83,09\pm 35,27$  mg/dl,  $p=0,029$ ) (Tablo 11). DS grubundaki çocukların vitamin B12 düzeyi, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşüktü (DS grubu= $316,6\pm 142,56$  ng/L, kontrol grubu= $369,69\pm 130,33$  ng/L  $p=0,038$ ), DS grubundaki çocukların TSH düzeyi ise, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksekti (DS grubu= $3,42\pm 1,39$  mU/L, kontrol grubu= $2,6\pm 1,08$  mU/L  $p=0,007$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre hemogram ve açlık kan tetkiklerinin düzeyleri**

	DS Grubu (n=35)		Kontrol Grubu (n=35)		p*
	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	
<b>Beyaz Küre Sayısı</b> (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,59±2,15 (3,96-11,87)	6,02 (4,76-8,33)	6,84±1,54 (4,23-11,47)	6,3 (5,78-7,79)	0,229 z: -1,20
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	14,16±1,62 (9,1- 16,9)	14,2 (13,5-15,2)	14,09±1,27 (10,7-17,2)	14 (13,5-14,8)	0,421 z: -0,80
<b>Trombosit Sayısı</b> (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	305,45±695,58 (197-427)	302 (244-378)	278,86±519,69 (171-405)	274 (256-300)	0,067 t: 1,86
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	93,06±9,19 (74-118)	93 (87-97)	94,09±6,4 (83-110)	95 (90-97)	0,499 z: -0,67
<b>İnsülin (mg/dl)</b>	13,48±8,16 (2,42-47)	11,2 (7,63-18,2)	11,94±5,53 (3,31-28)	10,9 (7,97-16)	0,424 z: -0,79
<b>HOMA-IR</b>	3,15±1,99 (0,5-11,2)	2,6 (1,7-4,1)	2,81±1,39 (0,7-6,7)	2,4 (1,8-3,7)	0,438 z: -0,77
<b>HDL (mg/dl)</b>	47,49±8,6 (30-62)	46 (41-55)	55,8±11,46 (37-80)	52 (47-64)	<b>0,001</b> <b>t: -3,43</b>
<b>LDL (mg/dl)</b>	76,34±21,63 (35-125)	72 (64-90)	75,31±16,1 (48-122)	73 (66-82)	0,879 z: -0,15
<b>Kolesterol (mg/dl)</b>	144,17±28,21 (85- 205)	140 (127-161)	147,74 ± 22,26 (104- 208)	148 (133-157)	0,559 t: -0,58
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	101,54±40,78 (37- 221)	99 (73-127)	83,09 35,27 (31- 193)	78 (56-102)	<b>0,029</b> z: -2,17
<b>Vitamin B12 (ng/L)</b>	316,6±142,56 (100- 791)	300 (225-360)	369,69±130,33 (172- 716)	356 (275-438)	<b>0,038</b> z: -2,07
<b>Folat (ug/L)</b>	8,68±3,51 (3- 17,8)	8,14 (6,09-10,3)	12,03 ± 16,06 (3,63- 102)	9,01 (6,63-12,6)	0,332 z: -0,96
<b>TSH (mU/L)</b>	3,42±1,39 (0,62- 6,53)	3,52 (2,03-4,26)	2,6 ± 1,08 (1,08- 5,9)	2,37 (1,78-3,29)	<b>0,007</b> <b>t: 2,77</b>
<b>sT4 (ng/dl)</b>	1,25±0,2 (0,62- 1,6)	1,2 (1,1-1,44)	1,29 ± 0,2 (0,75- 1,74)	1,25 (1,19-1,44)	0,312 z: -1,01

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, mg: miligram, dl: desilitre, L: litre, ng: nanogram, mU: miliÜnite, \* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Olguların -80 derecede saklanmış kanlarından SPX, visfatin, leptin, CXCL2, ET-1, NOS, homosistein, hs-CRP, TAS, TOS düzeyleri bakıldı. Çalışılan parametreler değerlendirildiğinde SPX değeri 644±190 ng/L, visfatin değeri 19,02±7,41 ng/ml, leptin değeri 1,57±0,75 ng/ml, CXCL2 değeri 211,92±110,51 ng/L, ET-1 değeri 90,79±74,74 ng/L, NOS değeri 4,93±2,11 ng/ml, homosistein değeri 8,67±3,6 nmol/ml, hs-CRP değeri 1,08±1,29 mg/L, TAS değeri 1,56±0,14, TOS değeri 12,49±7,49 saptandı (Tablo 12).

**Tablo 12. Çalışma grubunun SPX, visfatin, leptin, CXCL2, ET-1, NOS, homosistein, hs-CRP, TAS, TOS düzeyleri**

	Ort±SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)
<b>Leptin (ng/ml)</b>	1,57±0,75 (0,79-6,35)	1,4 (1,21-1,65)
<b>Visfatin (ng/ml)</b>	19,02±7,41(9,26-66,66)	17,61 (15,62-20,62)
<b>SPX (ng/L)</b>	644±190 (360-1381)	598,35 (530-702)
<b>CXCL2 (ng/L)</b>	211,92±110,51 (68,85-881,49)	186,72 (152,37-232,39)
<b>ET-1 (ng/L)</b>	90,79±74,74 (40,82-671)	78,94 (66,07-92,38)
<b>NOS (ng/ml)</b>	4,93±2,11 (2,33-16,75)	4,41 (3,88-5,73)
<b>Homosistein (nmol/ml)</b>	8,67±3,6 (4,02-27,13)	7,67 (6,63-9,29)
<b>hsCRP (mg/L)</b>	1,08±1,29 (0-5,55)	0,54 (0,29-1,37)
<b>TAS (mEq/L)</b>	1,56±0,14 (1,3-1,94)	1,55 (1,46-1,65)
<b>TOS (mEq/L)</b>	12,49±7,49 (6,08-58,78)	10,04 (8,85-13,12)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, mg: miligram, dl: Desilitre, L: litre, ng: Nanogram, nmol: Nanomol, mEq: Miliekuvalan, SPX: Speksin, CXCL2: Kemokin CXC Motif Ligand 2, ET-1: Endotelin 1, NOS: Nitrik oksit sentaz, hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, TAS: Total antioksidan seviyesi, TOS: Total oksidan seviyesi

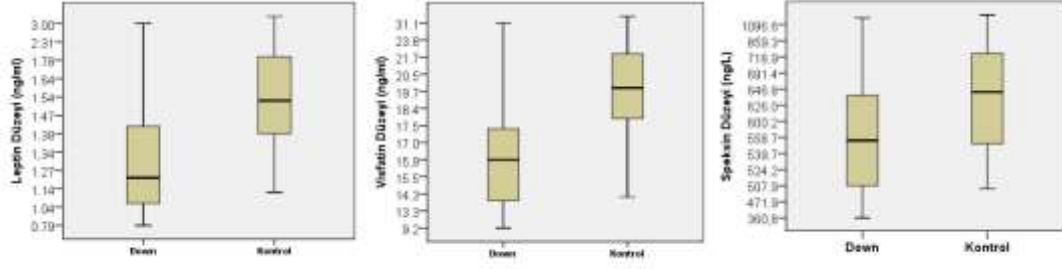
Adipokin düzeyleri gruplar arasında değerlendirildiğinde, DS grubunda olan çocukların venöz kan leptin, visfatin ve SPX düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (DS grubu leptin=1,33±0,47ng/ml, kontrol grubu leptin=1,8±0,89ng/ml, p=0,0001, DS grubu visfatin=16,61±4,42ng/ml, kontrol grubu

visfatin=21,43±8,94ng/ml, p=0,0001, DS grubu SPX=606±188 ng/L, kontrol grubu SPX=682±187 ng/L, p=0,013) (Tablo 13) (Şekil 11).

**Tablo 13. Çalışmaya alınan çocukların gruplara göre SPX, visfatin, leptin, CXCL2, ET-1, NOS, homosistein, hs-CRP, TAS, TOS düzeyleri**

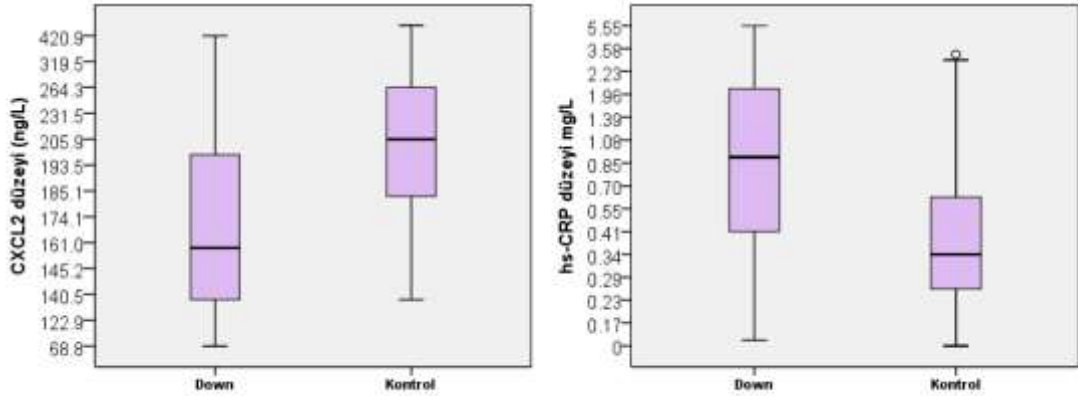
	DS Grubu (n=35)		Kontrol Grubu (n=35)		p* z:
	Ort±SS (min-maks)	Ortanca (%25-%75)	Ort±SS (min-maks)	Ortanca (%25-%75)	
<b>Leptin (ng/ml)</b>	1,33±0,47 (0,79-3,01)	1,22 (1,05-1,42)	1,8±0,89 (1,11-6,35)	1,54 (1,38-1,83)	<b>0,0001</b> <b>-4,36</b>
<b>Visfatin (ng/ml)</b>	16,61±4,42 (9,26-31,13)	15,95 (13,72-17,34)	21,43±8,94 (14,2-66,66)	19,78 (17,63-21,83)	<b>0,0001</b> <b>-4,27</b>
<b>SPX (ng/L)</b>	606±188 (360-1166)	557 (486-641)	682±187 (497-1381)	643 (553-720)	<b>0,013</b> <b>-2,48</b>
<b>CXCL2 (ng/L)</b>	179,06±76,49 (68,85-420,98)	156,74 (138,71-199,44)	244,78±129,28 (139,65-881,49)	205,97 (180,53-264,37)	<b>0,0001</b> <b>-3,64</b>
<b>ET-1 (ng/L)</b>	73,18±27,44 (40,82-167,8)	67,42 (55,45-75,09)	108,39±99,73 (65,33-671)	87,01 (79,28-101,81)	<b>0,0001</b> <b>-4,78</b>
<b>NOS (ng/ml)</b>	4,2±1,59 (2,33-9,6)	3,94 (3,18-4,63)	5,66±2,33 (3,74-16,75)	5 (4,39-5,93)	<b>0,0001</b> <b>-4,34</b>
<b>Homosistein (nmol/ml)</b>	7,34±2,57 (4,02-15,22)	6,86 (5,8-7,68)	10±4,01 (5,99-27,13)	8,68 (7,67-11,82)	<b>0,0001</b> <b>-4,22</b>
<b>hsCRP (mg/L)</b>	1,51±1,54 (0,11-5,55)	0,88 (0,39-1,99)	0,64±0,78 (0-3,49)	0,34 (0,25-0,67)	<b>0,001</b> <b>-3,23</b>
<b>TAS (mEq/L)</b>	1,58±0,14 (1,32-1,94)	1,59 (1,46-1,67)	1,54±0,14 (1,3-1,93)	1,54 (1,45-1,61)	0,227 z: -1,26
<b>TOS (mEq/L)</b>	12,64±5,76 (6,08-30,87)	10,27 (9,25-15,03)	12,33±8,97 (7,26-58,78)	9,49 (8,33-13,06)	0,190 z: -1,31

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, mg: miligram, dl: Desilitre, L: litre, ng: Nanogram, nmol: Nanomol, mEq: Miliekuvalan, SPX: Speksin, CXCL2: Kemokin CXC Motif Ligand 2, ET-1: Endotelin 1, NOS: Nitrik oksit sentaz, hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, TAS: Total antioksidan seviyesi, TOS: Total oksidan seviyesi



**Şekil 11. Gruplara göre leptin, visfatin ve spepsin düzeyleri**

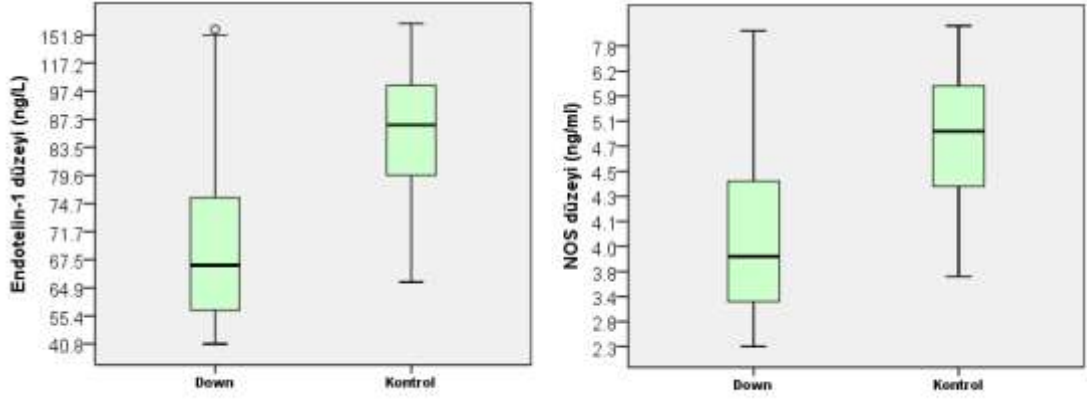
İnflamasyon parametreleri gruplar arasında değerlendirildiğinde, DS grubunda olan çocukların venöz kan CXCL2 düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük, hs-CRP düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (DS grubu CXCL2=179,06±76,49ng/L, kontrol grubu CXCL2=244,78±129,28ng/L, p=0,0001, DS grubu hs-CRP=1,51±1,54mg/L, kontrol grubu hs-CRP=0,64±0,78mg/L, p=0,001) (Tablo 13) (Şekil 12).



**Şekil 12. Gruplara göre CXCL2 ve hs-CRP düzeyleri**

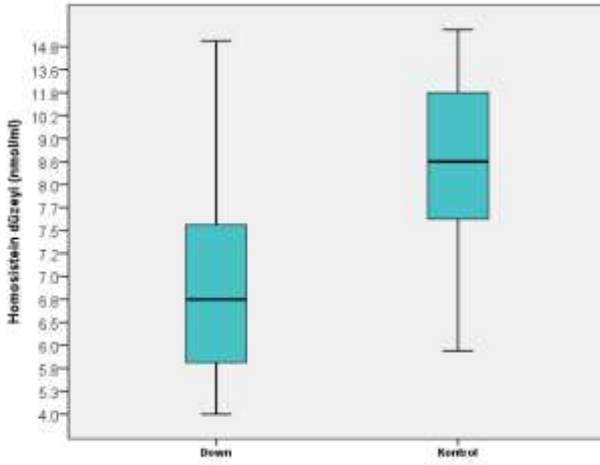
Endotel foksionunu değerlendirmek için ET-1 ve NOS düzeylerine bakıldığında DS grubunda olan çocukların venöz kan ET-1 düzeyleri ve venöz kan NOS düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (DS grubu ET-1=73,18±27,44ng/L, kontrol grubu ET-1=108,39±99,73ng/L, p=0,0001, DS grubu NOS=4,2±1,59ng/ml, Kontrol grubu NOS=5,66±2,33ng/ml, p=0,0001) (Tablo 13) (Şekil 13).





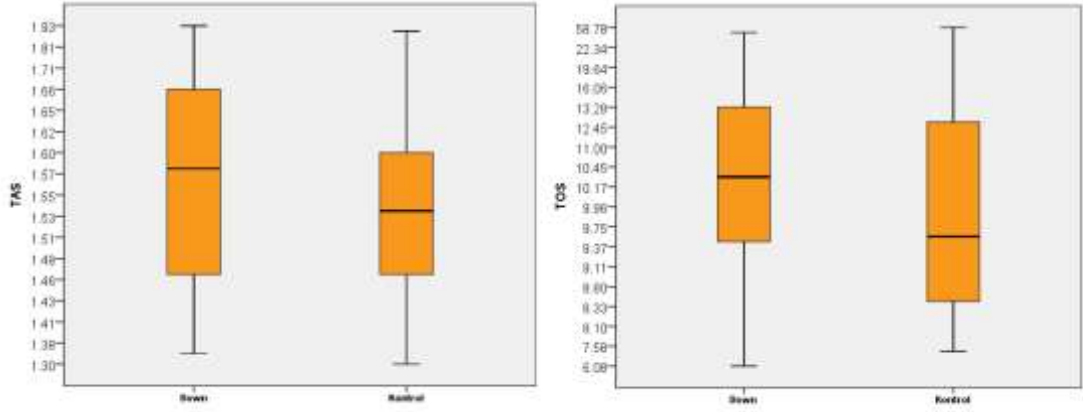
**Şekil 13. Gruplara göre ET-1 ve NOS düzeyleri**

DS grubunda olan çocukların venöz kan homosistein düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (DS grubu= $7,34 \pm 2,57$ nmol/ml, kontrol grubu= $10 \pm 4,01$ nmol/ml,  $p=0,0001$ ) (Tablo 13) (Şekil 14).



**Şekil 14. Gruplara göre venöz kan homosistein düzeyleri**

Çalışmamızda DS ve kontrol gruplarındaki çocukların venöz kan TAS ve TOS düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13) (Şekil 15).



**Şekil 15. Gruplara göre venöz kan TAS ve TOS düzeyleri**

Çalışmamızda DS grubundaki olguların venöz kan visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS ve homosistein düzeyleri arasında ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 14). Çalışmaya alınan DS'lilerin visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS ve homosistein düzeylerinde pozitif korelasyon olduğu saptandı (Tablo 14). Buna karşın, hs-CRP, TAS ve TOS düzeyleri ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. DS grubundakilerin venöz kan visfatin, leptin, SPX, CXCL2, hs-CRP, endotelin-1, NOS, homosistein ve TAS-TOS düzeyleri arasındaki ilişki**

		DS grup									
		Visfatin	Leptin	SPX	CXCL2	hs-CRP	ET-1	NOS	Homosistein	TAS	TOS
<b>Visfatin</b>		-									
<i>r</i>			0,715	0,822	0,785	0,112	0,724	0,834	0,902	-0,40	-0,14
<i>p</i>			<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,521	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,817	0,400
<b>Leptin</b>			-								
<i>r</i>				0,770	0,792	-0,01	0,679	0,776	0,795	-0,03	-0,14
<i>p</i>				<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,937	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,834	0,404
<b>SPX</b>				-							
<i>r</i>					0,846	-0,01	0,801	0,864	0,844	-0,04	-0,20
<i>p</i>					<b>0,0001</b>	0,950	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,780	0,235
<b>CXCL2</b>					-						
<i>r</i>						0,045	0,722	0,865	0,870	-0,15	-0,09
<i>p</i>						0,799	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,363	0,571
<b>hs-CRP</b>						-					
<i>r</i>							0,043	0,026	0,115	0,020	0,152
<i>p</i>							0,805	0,881	0,512	0,911	0,383
<b>ET-1</b>							-				
<i>r</i>								0,826	0,742	-0,10	-0,01
<i>p</i>								<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,541	0,927
<b>NOS</b>								-			
<i>r</i>									0,895	-0,06	-0,02
<i>p</i>									<b>0,0001</b>	0,719	0,892
<b>Homosistein</b>									-		
<i>r</i>										-0,02	-0,00
<i>p</i>										0,883	0,995
<b>TAS</b>										-	
<i>r</i>											0,112
<i>p</i>											0,523

CXCL2: Kemokin CXC Motif Ligand 2, NOS: Nitrik oksit sentaz, hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, TAS: Total antioksidan seviyesi, TOS: Total oksidan seviyesi, SPX: Speksin, ET-1: Endotelin-1

Kontrol grubunda olguların venöz kan visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS ve homosistein düzeyleri arasında ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 15). Çalışmaya alınan kontrol grubunun visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS ve homosistein düzeylerinde pozitif korelasyon olduğu saptandı (Tablo 15). Buna karşın, hs-CRP,

TAS ve TOS düzeyleri ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 15). Ancak, hs-CRP ile TAS düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15. Kontrol grubundakilerin venöz kan visfatin, leptin, SPX, CXCL2, hs-CRP, endotelin-1, NOS, homosistein ve TAS-TOS düzeyleri arasındaki ilişki**

Kontrol grup										
	Visfatin	Leptin	SPX	CXCL2	hs-CRP	ET-1	NOS	Homosistein	TAS	TOS
<b>Visfatin</b>										
<i>r</i>	-	0,772	0,749	0,842	0,047	0,800	0,808	0,795	-0,08	-0,05
<i>p</i>		<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,789	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,634	0,765
<b>Leptin</b>										
<i>r</i>		-	0,842	0,828	-0,10	0,878	0,834	0,848	-0,18	-0,12
<i>p</i>			<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,559	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,634	0,765
<b>SPX</b>										
<i>r</i>			-	0,912	-0,06	0,795	0,919	0,932	-0,06	-0,24
<i>p</i>				<b>0,0001</b>	0,698	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,722	0,155
<b>CXCL2</b>										
<i>r</i>				-	0,011	0,788	0,918	0,926	-0,03	-0,03
<i>P</i>					0,949	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,827	0,842
<b>hs-CRP</b>										
<i>r</i>					-	-0,08	-0,17	-0,052	0,454	0,254
<i>p</i>						0,616	0,315	0,768	<b>0,006</b>	0,141
<b>ET-1</b>										
<i>r</i>						-	0,804	0,801	-0,26	-0,28
<i>p</i>							<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,126	0,100
<b>NOS</b>										
<i>r</i>							-	0,896	-0,10	-0,20
<i>p</i>								<b>0,0001</b>	0,538	0,247
<b>Homosistein</b>										
<i>r</i>								-	-0,08	-0,13
<i>p</i>									0,631	0,439
<b>TAS</b>										
<i>r</i>									-	0,351
<i>p</i>										<b>0,039</b>

CXCL2: Kemokin CXC Motif Ligand 2, NOS: Nitrik oksit sentaz, hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, TAS: Total antioksidan seviyesi, TOS: Total oksidan seviyesi, SPX: Speksin, ET-1: Endotelin-1

Çalışmamızda DS ve kontrol gruplarındaki olguların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile bel çevresi ve CIMT arasında ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 16). Her iki grupta da epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile bel çevresi ve CIMT arasında pozitif bir korelasyon saptandı (Tablo 16). DS grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yaş, kilo, kalça çevresi ve HDL arasında ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) ama kontrol grubunda ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16). DS grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile HDL arasında negatif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile VKİ ve hs-CRP arasında ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) ama DS grubunda ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16). Her iki grupta da epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile TG, visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS, homosistein, TAS ve TOS arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının diğere parametreler ile ilişkisi**

	Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı			
	DS		Kontrol	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
<b>Yaş</b>	0,452	<b>0,006</b>	-0,021	0,905
<b>Vücut Ağırlığı</b>	0,354	<b>0,037</b>	0,239	0,167
<b>VKİ</b>	0,254	0,141	0,378	<b>0,025</b>
<b>Bel Çevresi</b>	0,342	<b>0,044</b>	0,348	<b>0,041</b>
<b>Kalça Çevresi</b>	0,344	<b>0,043</b>	0,200	0,249
<b>HDL</b>	-0,337	<b>0,048</b>	-0,249	0,150
<b>TG</b>	0,107	0,540	0,176	0,312
<b>CIMT</b>	0,380	<b>0,024</b>	0,541	<b>0,001</b>
<b>Asendan Aorta Beta İndeks</b>	0,043	0,807	0,208	0,230
<b>Abdominal Aorta Beta İndeks</b>	-0,201	0,202	0,189	0,277
<b>Visfatin</b>	0,124	0,478	-0,009	0,958
<b>Leptin</b>	0,105	0,549	-0,031	0,860
<b>Speksin</b>	0,115	0,511	-0,013	0,940
<b>CXCL2</b>	0,219	0,206	-0,006	0,971
<b>hs-CRP</b>	0,119	0,251	0,433	<b>0,009</b>
<b>Endotelin-1</b>	0,287	0,094	-0,124	0,478
<b>NOS</b>	0,146	0,401	-0,074	0,671
<b>Homosistein</b>	0,179	0,304	-0,019	0,913
<b>TAS</b>	0,146	0,404	0,269	0,119
<b>TOS</b>	0,016	0,926	-0,190	0,274

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, VKİ: Vücut kitle indeksi, CIMT: Karotis intima media kalınlığı, CXCL2: Kemokin CXC Motif Ligand 2, NOS: Nitrik oksit sentaz, hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, TAS: Total antioksidan seviyesi, TOS: Total oksidan seviyesi

Bu çalışmada bağımlı değişken olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve bağımsız değişken olarak yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, HDL, trigliserit ve CIMT çoklu lineer regresyon analizi kullanılarak test edilmiştir. DS grupta epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yaş (p=0,001), kilo (p=0,005), VKİ (p=0,035), bel çevresi (p=0,01), kalça çevresi (p=0,022), HDL (p=0,042) ve CIMT (p=0,025) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik (Tablo 17).

**Tablo 17. DS grubunda bağımlı değişken olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve bağımsız değişken olarak yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, HDL, trigliserit ve CIMT ile çoklu lineer regresyon analizi**

	<i>Std. Beta</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<b>Yaş</b>	0,542	3,708	<b>0,001</b>
<b>Vücut Ağırlığı</b>	0,467	3,03	<b>0,005</b>
<b>VKİ</b>	0,357	2,195	<b>0,035</b>
<b>Bel Çevresi</b>	0,428	2,718	<b>0,01</b>
<b>Kalça Çevresi</b>	0,387	2,411	<b>0,022</b>
<b>HDL</b>	-0,345	-2,113	<b>0,042</b>
<b>TG</b>	0,204	1,197	0,24
<b>CIMT</b>	0,378	2,345	<b>0,025</b>

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, VKİ: Vücut kitle indeksi, CIMT: Karotis intima media kalınlığı

## 5. TARTIŞMA

DS dünya çapında en sık görülen kromozomal anormalliktir ve görülme sıklığı 700-800 canlı doğumda birdir (48). Avrupa genelinde, yaklaşık yılda 9000 bebek DS'li olarak doğmaktadır. ABD'de 691 canlı doğumda bir sıklık bildirilmiştir (46). 21. kromozomdaki fazla genetik materyal; dismorfik bulgular ve mental retardasyona ek olarak konjenital kalp hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, epilepsi ve diğer nörolojik anormallikler, immün yetmezlikler, başlıca lösemi olmak üzere hematolojik hastalıklar, görme ve işitme bozuklukları, otoimmün ve endokrin hastalıklar, erken yaşlanma, Alzheimer hastalığı gibi pek çok klinik birlikteliğe yol açar. Son yıllarda gelişen medikal tedaviler, takip ve sosyal çalışmalarla DS'li bireylerin yaşam kalitesinin arttığı görülmektedir. DS'lilerde ilerleyen yaşlarda KAH sıklığında artış gözlenmediği gibi normal popülasyondan daha düşük olduğu önceki çalışmalarda tespit edilmiştir (2, 3). Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda DS'lilerde AS risk faktörleri ve ilişkili olabilecek parametreler değerlendirildi.

Epidemiyolojik özellikleri karşılaştırıldığında çalışmamızda cinsiyet ve yaş ortalamaları DS ve kontrol grubunda benzerdi. Vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Literatür incelendiğinde sonuçlar değişken olmakla beraber DS'li gençlerin, DS'li olmayan gençlerden daha kilolu ve DS'li gençlerde obezitenin daha sık olduğu görülmektedir (203). Doğumsal kalp hastalığı, obstrüktif uyku apnesi ve serebral palsy gibi mobilizasyonu engelleyen komorbid hastalıkların obezite ve fazla kilo ile ilişkili olduğu görülmüştür (204). Çalışmamızda mobilizasyonu engelleyebilecek komorbid hastalıkları olan DS'lilerin çalışma dışı bırakılmasının, iki grup arasında vücut ağırlığı açısından farklılık saptamamıza sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Zemel ve arkadaşlarının 2015 yılında 2-20 yaş arasındaki DS'li çocuklar için yaptıkları çalışmada ilk VKİ çizelgeleri oluşturulmuştur (80). Çalışmamızda DS ve kontrol grubunun VKİ'leri benzer bulundu. DS'lilerin VKİ persentillerinin hesaplanmasında Zemel çizelgeleri kullanılmış olup kontrol grubuna göre VKİ persentillerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Kelly ve arkadaşları da 2019 yılında yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde



benzer yaş grubundaki DS'li ve DS'li olmayan çocuklarda VKİ açısından anlamlı farklılık saptanamışlardır (205).

DS'li çocukların ekstremitelemi DS'li olmayan çocuklara göre daha kısadır, bu da boylarının daha kısa olmasına neden olmaktadır (80, 205). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da DS'lilerin daha kısa olduğu bulundu. Fakat DS'liler Zemel persentil eğrilerine göre değerlendirildiğinde boy persentillerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Gutierrez-Hervas ve arkadaşlarının 2020 yılında 113 ergende yaptıkları çalışmada vücut yağ göstergelerinden vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi ölçümleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DS'lilerde daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışma ayrıntılı incelendiğinde DS'li bireyler çalışmaya alınırken bir dışlama kriteri uygulanmadığı görülmüştür (29). Bizim çalışmamızda komorbid hastalığı olup özellikle sedanter yaşamı arttırdığı bilinen ağır konjenital kalp hastalığı olan DS'liler çalışmaya alınmadığı için bel çevresi ve kalça çevresi ölçümlerinin DS'lilerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Down ve kontrol gruplarındaki çocukların fizik muayene bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 2013 yılında Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KTA, DS'li bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (206). Bizim çalışmamızda benzer şekilde KTA, DS grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. DS'liler ve kontrol grupları arasında SKB ve DKB'de fark saptanmayan çalışmalar olduğu gibi DS'lilerde KB'yi düşük saptadığı çalışmalar da vardır. İlk kez 1975 yılında Murdoch ve arkadaşları ve daha sonra 1979 yılında Richards ve arkadaşları DS'li hastalarda kan basıncını, DS'li olmayan bireylerle karşılaştırmış ve her yaştaki DS'lilerde kontrollere kıyasla daha düşük kan basıncı saptamışlardır (4, 207). 1989 yılında Herttua ve arkadaşları DS'lilerde kontrollere göre daha düşük SKB ve DKB olduğunu saptamışlardır (6). Kelly ve arkadaşlarının 2019 yılında DS'lilerde yaptığı çalışmada SKB, DKB ve OKB ölçümleri yapılmış olup çalışmamıza benzer şekilde DS'liler ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (205).

DS'li çocuklarda sıklıkla makrositoz görülür (97). Bir çalışmada, DS'lilerde hemoglobin daha yüksek saptanmış, ancak hepsi yaşa göre normal sınırlarda bulunmuştur (99). Ayrıca DS'lilerde WBC sayısı genellikle düşük ve trombosit sayısı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hemoglobin ve WBC değerleri arasında DS ve kontrol grubunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı şekilde trombosit sayısında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken DS grubunda trombosit sayısının daha yüksek olduğu görüldü.

DS'lilerde çocuklukta başlayan otoimmün diyabet prevalansı, genel popülasyonun dört katından fazladır (208, 209). Tip 2 DM'nin de DS'lilerde nispeten erken yaşta artan bir sıklıkta ortaya çıktığı görülmüştür (210). Çalışmamızda DS'li çocukların glikoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuyla benzer bulundu. DM'li hastalarda AS riskinin artması ve adipokinlerin kan şekeri düzeyinden etkilenmesi nedeni ile Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle glikoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri arasında gruplar arasında fark saptanmadığını düşünmekteyiz.

Folat, kofaktör olarak B12 vitamini kullanan tek karbonlu biyosentetik ve epigenetik işlemler için gerekli olan temel besinlerden sağlanan vitamindir. DS'li çocukların serum folik asit ve B12 vitamini seviyelerinin DS'li olmayan çocuklara göre daha düşük olduğu görülmüştür (3, 211, 212). Mısır'da 2010 yılında Meguid ve arkadaşlarının DS'lilerde B12 vitamini ve folat durumunu incelemek için yaptığı çalışmada da DS'lilerde B12 vitamini ve folat düzeyi düşük bulunmuştur (213). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde B12 vitamini ve folat düzeyleri DS grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı. Ancak B12 vitamini düşüklüğü anlamlı iken folat düzeyindeki düşüklüğün anlamlı olmadığı bulundu.

DS'li çocuklarda konjenital hipotiroidi varlığının genel popülasyona oranla 35 kat fazla görüldüğü belirtilmiştir (214). DS'de hipotiroidi sıklığı çeşitli uluslararası çalışmalarda %13,7-51 arasında bildirilmiştir (215). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %13-40 olarak belirlenmiştir (71, 216). Çalışmamızda da benzer şekilde DS'lilerde konjenital hipotiroidi oranı %34,3 olarak saptandı. DS grubunda kontrol grubuna göre TSH düzeyleri belirgin yüksekti fakat hipotiroidi tanısı alan hastalar

ilaçlarını düzenli bir şekilde kullandıkları için aktif hipotiroidisi olan yoktu ve sT4 düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı.

DKH'ı DS'li çocuklarda sık görülen bir sorundur. DS'li bireylerin ~%50'sinde DKH görüldüğü saptanmış olup en sık olarak AVSD (DS'li bireylerde DKH'lerin %42'si), VSD (%22) ve ASD (%16) tespit edilmiştir (70) Ülkemizde yapılan bir çalışmada da DS'li hastaların %77,5'inde DKH bulunmuştur (71). Bizim çalışmamızda kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldığından DKH sıklığı %31,4 gibi düşük bir oranda bulundu.

DS'liler DS'li olmayanlara göre sedanter yaşam, obezite ve hipertansiyon gibi yaygın kardiyovasküler risk faktörlerine yatkınlıkları nedeniyle yapısal olarak normal olmalarına rağmen bu çocuklarda kalp fonksiyonları etkilenebilir. EKO ölçümlerine bakıldığında Al-Biltagi ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışma, DS'li çocuklarda konvansiyonel EKO ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Ek olarak DS'li çocuklarda sağ ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyon da saptamışlardır (217). Ülkemizde 2016 yılında Ballı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, DD mitral Ea/Aa, triküspit Ea/Aa, DS'lilerde kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, DS'lilerde mitral ve triküspit Ea daha düşük saptanmıştır. Sağ ve sol ventrikül MPI DS'lilerde kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (218). Bizim çalışmamızda ise DS grubundaki çocukların LVed, IVSed, LA, RV bazal, RV midkaviter, RV uzun aks, TAPSE ve LV kitle indeks değerleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. DS grubundaki çocukların doppler mitral Sa, doppler mitral Ea ve doppler mitral Ea/Aa değerleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Çalışmamızda RV ve LV boyutları DS grubunda küçük bulundu ancak fonksiyonları değerlendirdiğimizde, sistolik fonksiyonları gösteren EF ve FS'de hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları birlikte değerlendiren MPI'da fark saptanmazken LV diyastolik disfonksiyonu ile uyumlu olarak mitral kapak Ea ve Ea/Aa daha düşük bulundu. Ayrıca RV sistolik fonksiyonunu gösteren TAPSE ve LV sistolik fonksiyonunu gösteren mitral kapak Sa düşük saptandı.

İlk kez 1977 yılında Murdoch ve arkadaşları, DS'li hastalar ile benzer yaş ve cinsiyetteki DS'li olmayan hastalarda yaptıkları postmortem otopsi çalışmasında

DS'lilerde aterom plağının olmadığını tespit etmişlerdir (4). Bu nedenle, DS'lilerde, AS içermeyen bir model kavramı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmadan yola çıkarak 1987 yılında Brattström ve arkadaşları 15 DS'li hastanın otopsilerinin yalnızca birinde hafif arteriyoskleroz tespit etmiştir ve bu bulgu ile arteriyoskleroz sıklığının, DS'lilerde benzer yaştaki bireylerden daha düşük olduğunu göstermişlerdir (5). Yine postmortem yapılan başka çalışmalarda, 1989 yılında Yla-Herttua ve arkadaşları tarafından DS'li hastaların koroner arterlerinde, kontrol grubuna göre daha düşük oranda plak ve daha az kalsiyum içeriği olduğu ve 2017 yılında Head ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da DS'li olgularda serebrovasküler AS ve arteriyosklerozun daha nadir olduğu saptanmıştır (6, 14). Sobey ve arkadaşlarının 1993 ve 2010 yılları arasında hastaneye yatış verilerine dayanarak Avustralya'da yaptıkları bir kohort çalışmasında KAH'a bağlı ölüm, DS'li hastalarda benzer yaş grubundaki kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (15).

Endotel disfonksiyonunun aterosklerotik sürecin başlangıcında anahtar bir olay olduğuna inanılmaktadır. Endotelial disfonksiyon aynı zamanda arterlerin "fonksiyonel" sertleşmesine de yol açmaktadır. Klinik çalışmalarda arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonu arasında yakın bir ilişki gözlemlenmiştir (219, 220). Erişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, arteriyel stiffness ile aterosklerotik yük arasında ve ayrıca arteriyel sertlik ile kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (221-224). Beta sertlik indeksinin arterin elastik özellikleri ile birlikte aterosklerotik hasarını da yansıttığı öne sürülmektedir (222). Karotis ve aort distensibilitesinin aterosklerotik yük ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur (223). Çocuklarda ve ergenlerde yapılan çalışmalarda ise 2020 yılında Laitinen ve arkadaşlarının 11-19 yaş arası çocuklarda diyet ile subklinik AS arasındaki ilişki incelendiği çalışmada diyetin ana hedefine uyan grupta aortik distensibilitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (225). 2020 yılında Gourgari ve arkadaşları Tip 1 ve 2 DM'li ergenlerde ve genç erişkinlerde yaptıkları çalışmada LDL ile arteriyel sertleşme arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (226). 2017 yılında Mikola ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük distensibilitesi olan 11-19 yaş arası çocuklarda, daha yüksek VKİ ve daha yüksek SKB ve DKB olduğunu göstermişlerdir (227). Nabız dalga hızı (PWV), arteriyel sertliği ölçen invazif olmayan farklı bir yöntemdir. 2011 yılında Rodrigues ve arkadaşlarının, 2017 yılında Parra ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmalarda PWV kullanılarak arteriyel sertlik ölçülmüş ve DS'li hastalarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır (9, 228). Tersine 2013 yılında Hu ve arkadaşları ise yetişkin DS'lilerde grubun aortik beta indeksini kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır (206). Çalışmamızda DS grubunda kontrol grubuna göre aortik strain, distensibilite ve aortik beta indeksi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun çalışma grubumuzun yaş ortalamasının düşük olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Otopsi çalışmaları, arter duvarındaki en erken morfolojik değişikliklerin abdominal aortta ortaya çıktığını ortaya koymuştur (225). Bizim çalışmamızda da abdominal aortik strain daha düşük saptanmasına rağmen anlamlı farklılık bulunmadı.

CIMT erken AS'nin bir göstergesi olarak tanınmaktadır ve gelecekteki vasküler olayları tahmin etmek için kullanılmaktadır. CIMT'ın, kardiyovasküler risk faktörleri ve arteriyel hipertansiyonu olan çocuklarda hedef organ hasarını gösteren belirteçler ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir (229, 230). Elkiran ve arkadaşları ile Arslan ve arkadaşlarının adölesan obezlerde yaptıkları çalışmada obez hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek CIMT olduğu bulunmuştur (231-232). 2020 yılında Laitinen ve arkadaşlarının ergen çocuklarda yaptığı çalışmada diyetine dikkat eden ve etmeyenler arasında CIMT ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (225). 2010 yılında Draheim ve arkadaşları DS'li yetişkinlerin, sağlıklı yetişkinlere göre daha düşük CIMT'a sahip olduğunu ve 2017 yılında Parra ve arkadaşları da CIMT'ın belirgin olarak erişkin DS'lilerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (7, 228). Hu ve arkadaşlarının yaptıkları ortalama yaşın 26 olduğu çalışmada ise DS grubu ile kontrol grubu arasında CIMT'da anlamlı farklılık bulunmamıştır (206). Bizim çalışmamızda iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeninin çalışmamızın daha düşük yaş grubunda yapılmış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Benzer şekilde Sarıcı ve arkadaşları da yenidoğan dönemindeki DS'lilerde CIMT'da gruplar arasında farklılık saptamamışlardır (233).

Epikardiyal yağ dokusu, serbest yağ asitleri, adipokinler ve inflamatuvar sitokinler gibi biyoaktif moleküllerin salgılandığı bir kaynak olup intraabdominal visseral yağ dokuyu yansıtmaktadır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, bağımsız bir kardiyovasküler risk belirteci olarak görölmektedir (34). Kardiyovasküler

hastalıklarda epikardiyal yağ dokusunun rolü, aşırı lipid biriktirme, vasküler endotel fonksiyonunu bozabilen ve AS gelişimini destekleyen proinflamatuvar moleküller ve diğer vazoaaktif maddeleri üretme kapasitesi ile açıklanmaktadır. Ayrıca koroner arterlere anatomik yakınlık nedeniyle, daha kalın ve işlevsiz bir epikardiyal yağ dokusu, koroner AS'nin gelişimine ve ilerlemesine aktif olarak katkıda bulunmaktadır (34, 188, 234) 2016 yılında Barbaro ve arkadaşlarının ortalama yaşı 8 olan 73 çocuğu dahil ettiği çalışma obezitenin epikardiyal yağ dokusu kalınlığına etkisini incelemiştir. Bu çalışmada aşırı kilolu çocuklarda VKİ ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (235). 2019 yılında Chambers ve arkadaşlarının Tip 1 DM'li gençlerde yaptığı çalışmada ise, Tip 1 DM'li gençlerin kontrollere kıyasla daha yüksek epikardiyal yağ dokusu kalınlığına sahip olduğu bulunmuştur (236). Ülkemizde 2014 yılında Alp ve arkadaşlarının 6-17 yaş arası obez ve HT olan hastalarda yaptığı çalışmada hipertansif obez çocuklarda VKİ, SKB ve bel çevresi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (237). Literatüre bakıldığında DS'li hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda DS grubundaki çocukların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Bu sonuç DS'li çocuklarda aterosklerotik yükün benzer yaş ve kilodaki çocuklara göre daha az olduğunu desteklemektedir.

DS'li hastalarda dislipidemi olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. 1999 yılında Nagyova ve arkadaşlarının ve 2017 yılında Piedra ve arkadaşlarının DS'li hastalarda yaptıkları çalışmalarda kontrol gruplarına göre daha düşük HDL ve daha yüksek TG düzeyi saptanmıştır (238, 239). Daha sonra yapılan çalışmalarda da DS'li hastalarda daha yüksek TG ve LDL, daha düşük HDL saptanmıştır (7, 19). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde kontrol grubuna göre DS grubunda daha düşük HDL, daha yüksek TG düzeyi bulundu. Fakat, LDL ve kolesterol düzeyleri iki grupta benzerdi.

Adipoz doku, artık bir trigliserit deposu olarak kabul edilmemektedir. Adipokinler adı verilen biyoaktif faktörleri sentezleyen ve salgılayan endokrin bir organdır. Son yıllarda, adipokinlerin düşük dereceli inflamasyon ve kardiyovasküler komplikasyonların biyobelirteçleri olarak potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir.

AS gelişiminde ve ilerlemesinde leptinin rolü tartışmalıdır ve bu etkiden sorumlu birçok farklı mekanizma olduğu savunulmaktadır. Leptin vasküler endotel hücrelerde ROS üretimini arttırarak muhtemelen LDL oksitlenmesine neden olmaktadır ve aterojenik ox-LDL oluşmaktadır (139-141). Leptin, endotel disfonksiyonunun indüklenmesi, inflamatuvar reaksiyonun uyarılması, oksidatif stres, trombosit agregasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu gibi birçok potansiyel aterojenik etki gösterir. Yüksek leptin düzeyinin, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak akut kardiyovasküler olayları, koroner anjiyoplasti sonrası restenozu ve serebral inmeyi öngördüğü gösterilmiştir. Ek olarak, plazma leptini, CIMT ve koroner arter kalsifikasyonları gibi subklinik AS belirteçleri ile koreledir (240). Adiposit birikimi ve enerji dengesinin hormonal düzenleyicileri arasında, plazmadaki leptin seviyeleri genel popülasyonda olduğu kadar DS'li çocuklar ve ergenlerde de lipid birikimi ile ilişkilidir (23, 241). 2008 yılında Magge ve arkadaşları DS'li çocuklarda, DS'li olmayan kardeşlerinden daha yüksek leptin düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir (22). 2012 yılında Yahia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DS'li obez çocukların obez olmayan DS'li çocuklardan daha yüksek leptin seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir (23). 2014 yılında El Gebali ve arkadaşlarının ve 2017 yılında Tenneti ve arkadaşlarının DS'li hastalarda yaptığı çalışmalarda da DS'lilerde daha yüksek leptin seviyesi olduğu tespit edilmiştir (24) (25). Buna karşın, DS'li yenidoğanlarda, ergenlerde ve yetişkinlerde, DS'li olmayan kontrollere kıyasla daha düşük leptin seviyeleri olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (29, 242 243). Son olarak 2019 yılında Gutierrez-Hervas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada leptin düzeyi kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar olmaksızın DS grubunda daha yüksek seviyelere doğru bir eğilim olduğu görülmüştür fakat DS grubu VKİ'ye göre iki ayrı gruba ayrıldığında VKİ'si yüksek DS'li ergenlerin kontrollerden daha düşük leptin değerleri olduğu gözlemlenmiştir (29). Bizim çalışmamızda DS grubunda olan çocukların venöz kan leptin düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Çalışmamızda da en son yapılan Gutierrez-Hervas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi DS grubunda düşük leptin seviyesinin bulunmasının nedeni iki grup arasında kilo ve VKİ arasında anlamlı farklılık saptamamız olabilir. Obezitenin leptin düzeyini etkileyen önemli bir etken olduğu bilinmekte olup obezitenin leptin değerini arttırması etkisinden

çalışmamızda iki grup arasında kilo ve VKİ açısından fark olmamasıyla korunuldu. Sonuç olarak, DS'li çocuklarda çeşitli kardiyometabolik risk faktörlerinde, özellikle leptin konsantrasyonlarında ve leptin direncinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

Visfatin ilk olarak 1994 yılında lenfositlerden salınan, sitokin benzeri yeni moleküller aranırken bulunmuştur. Visfatinin, lökosit aktivasyonunu, adezyon molekülü sentezini ve proinflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı gösterilmiştir. 2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları visfatinin temel olarak viseral yağ dokusunda eksprese edildiğini bildirmişlerdir ve plazma visfatin seviyelerinin visseral adipoz doku ile güçlü, subkutan adipoz doku ile ise zayıf bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Visfatin, aterosklerotik plak stabilitesi dahil olmak üzere damar sistemini etkileyen birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Visfatin, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterirken, aynı zamanda plak makrofajları tarafından eksprese edilmekte ve plak stabilizasyonunda rol oynamaktadır (156). Bazı çalışmalar visfatinin plak stabilizasyonunu indüklediğini bildirirken (157, 158), diğerleri visfatinin kollajen sentezini desteklediğini, vasküler düz kas hücresi çoğalmasını arttırdığını göstermiştir (159). Ayrıca eNOS'u aktive ederek endotel hücre fonksiyonunu iyileştirir (160). Özellikle, bu etkilerin aterosklerotik lezyonu stabilize ettiği ve plak kopması riskini azalttığı bilinmektedir (161). AS ile ilişkili hastalıklarda visfatinin ekspresyonu, dolaşımdaki seviyeleri ve rolü hakkında tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Çoğu çalışma, DM, obezite, hipertansiyon, böbrek ve kardiyovasküler hastalıkta artan visfatin seviyelerini göstermiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar bu hastalıklarda daha düşük visfatin seviyeleri bildirmiştir. Klinik çalışmalardaki farklılıklar, visfatinin çok faktörlü düzenlenmesine bağlanabilir (244). DS'li hastalarda visfatin düzeyi hakkında literatür incelendiğinde, 2019 yılında Gutierrez-Hervas ve arkadaşlarının yaptıkları dışında çalışma olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada, DS'lilerin çoğunda tespit edilemeyen visfatin düzeyleri olmasına rağmen, bu düzeyler saptanabilir olduğunda, DS'lilerde kontrol grubuna göre daha yüksek visfatin düzeyi olduğu saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda ise DS grubunda olan çocukların venöz kan visfatin düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Literatürdeki tek çalışma ile bizim çalışmamızdaki uyumsuzluğun nedeni net olarak bilinmemekle birlikte Gutierrez-Hervas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DS grubunun çoğunluğunda saptanamayan visfatin seviyelerinin (%38,9) bulunmasına bağlı



olabileceği kanısındayız. Visfatin visseral yağdan salgılanır, genellikle kardiyovasküler hastalıklarda artar, genel popülasyonda insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda visfatin düzeyinin DS grubunda benzer yaş ve kilodaki kontrol grubuna göre belirgin düşük olması, DS'lilerde ilerleyen yaşlarda KAH ve AS'nin daha nadir görülmesinin bir nedeni olabileceği hakkında şüphe uyandırmıştır. Özellikle ilerleyen yaş dönemlerinde AS'nin nadir tespit edildiği DS gruplarında visfatin düzeyi araştırılmaya açıktır.

Nöropeptit Q (NPQ) olarak da adlandırılan SPX yeni bir endojen nöropeptittir. SPX'in beslenme davranışı, gastrointestinal motilite, obezite, diyabet, enerji metabolizması, endokrin, zihinsel ve kardiyovasküler hastalıklarda rolü vardır. SPX'in kardiyovasküler sistem ile ilişkisini inceleyen çalışmalara baktığımızda 2012 yılında Toll ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, farelerde intraserebroventriküler yoldan uygulanan SPX ile ortalama arteriyel basınçta artış, kalp atış hızında azalma olduğu tespit edilmiştir (245). SPX'i kardiyovasküler hastalığın risk faktörleriyle ilişkilendiren çalışmalar da vardır. SPX, viseral yağ dokusu arasındaki güçlü ilişki nedeniyle, kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilebilecek yeni bir peptid hormondur (174, 175). Literatür incelendiğinde DS'lilerde SPX düzeyi bakılan bir çalışma görülmemiştir. Çalışmamız DS'lilerde SPX düzeyinin bakıldığı ilk çalışmadır. DS grubunda olan çocukların venöz kan SPX düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Yaptığımız çalışmanın, SPX'nin özellikle kardiyometabolik hastalıklarla ilgili metabolik düzenlemesi hakkında gelecekteki araştırmalar için yeni fikirler sağlaması beklenmektedir.

Sonuç olarak adipokinlerden leptin, visfatin ve SPX değerlendirildiğinde bu adipokinlerin DS'lilerde düşük saptanmasının, ilerleyen dönemlerde DS'lilerde aterosklerotik süreçlerin az görülmesinin altta yatan sebeplerinden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

İnflamasyon; obezite, diyabet, AS ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarla bağlantılıdır. DS'lilerin inflamatuvar sitokinlerindeki değişiklikler ile ilgili yapılan çalışmalar arasında tutarsızlıklar vardır. 2017 yılında Zhang ve arkadaşları, toplam 917 DS'linin incelendiği 19 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz yayınlamışlardır. Bu metaanalizin sonucuna göre, DS'lilerde periferik

dolaşımdaki TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN-  $\gamma$  düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10'da ise anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (20). DS'lilerde yapılan çalışmaların bazılarında CRP'nin kontrol gruplarına göre normal olduğu bildirilmişken çalışmaların bazılarında ise yüksek bulunmuştur (20). Bu nedenle, DS'lilerin dolaşımındaki anormal kemokin ve CRP düzeyi fikrini doğrulamak için daha çok çalışmaya gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlarla, DS'lilerde anormal bir inflamatuvar yanıt olduğuna dair klinik kanıtlar güçlenmiştir. 2019 yılında Magge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DS'lilerde daha yüksek hs-CRP ve IL-6 olduğu saptanmıştır (19). Bizim çalışmamızda da DS grubunda olan çocukların venöz kan hs-CRP düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

CXCL2, CXC kemokin ailesine ait küçük bir sitokindir ve temel işlevi, inflamasyon veya yaralanmaya yanıt olarak nötrofilleri hasarlı dokulara hızlı bir şekilde aktarmaktır. CXCL2 aynı zamanda, nötrofillerin homeostazının korunmasında ve nötrofillerin kemik iliğinden mobilizasyonunun düzenlenmesinde, endotel hücrelerine yapışmasında ve kan dolaşımına taşınmasında da rol oynar. CXCL2, AS'de aterosklerotik plakların oluşumuna katkıda bulunan nötrofillerin alımı ve yapışması için güçlü bir kemokin olarak görev yapar. Ayrıca, CXCL2, obezite sırasında AS'nin patolojik sürecini hızlandırarak kronik inflamasyona neden olmaktadır. Miyokarda CXCL2'nin aşırı ekspresyonu, miyokard hücre hasarına yol açmaktadır (21). CXCL2, AS'de önemli fizyolojik roller oynayan, güçlü bir kemotaktik etkiye sahip anahtar bir inflamatuvar faktördür (246). Yang ve arkadaşlarının koroner arter plağı olan erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada koroner AS'si olan hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla serumda CXCL2 yüksek saptanmıştır (247). Literatür incelendiğinde DS'lilerde CXCL2 ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız CXCL2'nin DS'lilerde bakıldığı ilk çalışma olup çalışmamızda DS grubunda olan çocukların venöz kan CXCL2 düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı.

AS'nin erken fazı, ox-LDL'ye karşı inflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilir. Bu fazda, hiperkolesterolemi koşulları, proinflamatuvar faktörlerin salınmasıyla endotelial ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna yol açar. Çalışmamızda DS'lilerde

anormal bir inflamatuvar yanıt olduğunu göstermek için hs-CRP bakılmış olup DS'lilerde yüksek saptandı. AS'nin patofizyolojisinde de inflamasyonun büyük bir rolü olduğu bilinmekle birlikte CXCL2 gibi bir kemokinin AS'de patofizyolojik süreci hızlandırıp kronik inflamasyona neden olduğu da önceki çalışmalardan bilinmektedir (21). DS'lilerde de bu kemokinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanması, DS'lilerde inflamatuvar süreçlerin fazla olmasına karşın AS'deki inflamatuvar süreçlerden korunduklarını düşündürmüştür.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak DS'lilerde inflamatuvar sürecin daha aktif olduğunu gösteren hs-CRP yüksek saptandı. İnflamatuvar süreçte rol oynayan ve AS'deki kronik inflamasyonu arttırdığı bilinen kemokin ailesine ait CXCL2 ise ilk defa DS'lilerde çalışılmış olup kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre ilerleyen yaşlarda DS'lilerde aterosklerotik süreçler ve KAH gibi hastalıkların daha nadir görülmesinde CXCL2'nin düşük düzeyde saptanması rol oynuyor olabilir. Bu süreçlerin daha net ortaya koyulması için DS'lilerde diğer inflamatuvar parametreler ile CXCL2'nin bakılmasına ve daha ileri yaş grubunda yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Hiperhomosisteineminin aterojenik özelliğinin, endotel fonksiyon bozukluğundan ve endotel hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. DS'lilerde bulunan sistatyonin-beta sentaz (CBS) geninin de trizomi nedeniyle aşırı eksprese edildiği bulunmuştur. CBS, homosisteinin sisteine dönüşümünü katalize ederek, KAH ile ilişkili olduğu düşünülen homosistein seviyelerinin azalmasına neden olur (17). Chadeaux ve arkadaşları 1988 yılında yaptıkları bir çalışmada DS'li bireylerde CBS enzim aktivitesinde %157'lik bir artış ve daha düşük homosistein düzeyi saptamışlardır (18). Homosistein metabolizması için gerekli olan vitamin kofaktörlerin (B12, B6 vitaminleri ve folat) alınan besindeki eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Belirgin olarak yükselmiş homosistein konsantrasyonları, kofaktör olarak esansiyel vitamin B12'in ve ko-substrat olarak folatın diyetdeki eksikliğinde de gözlenmiştir. Normal kişilerde serum vitamin B12 ve folat ile plazma homosisteini arasında negatif bir korelasyon vardır (248). Bizim çalışmamızda ise DS'lilerde B12 vitamini belirgin düşük saptanırken folat düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. B12 vitamini düşük saptanmasına rağmen DS'lilerde homosistein düzeyinin düşük saptanmasının

nedeni CBS'deki artış ile birlikte de homosistein sentezindeki azalma ile açıklanabilir. Pogribna ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada DS'li 42 çocukta daha düşük homosistein düzeyi saptamışlardır (249). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, DS grubunda olan çocukların venöz kan homosistein düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. CBS'deki artış ile birlikte de homosistein sentezindeki azalmanın DS'li hastalarda KAH sıklığındaki azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise DS'li hastalarda homosistein düzeyinin anlamlı düzeyde düşük saptanması bu ilişkiyi destekler niteliktedir.

Süperoksit radikallerinin oksidan etkisinin azalması için vücudumuzda süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi koruyucu antioksidan enzim sistemleri bulunmaktadır. SOD, antioksidan enzimlerden olup  $O_2^-$ 'den  $H_2O_2$ 'ye anyon dismutasyonunu katalize eden ilk savunma hattıdır. Ayrıca SOD'un aşırı ekspresyonunun AS'yi inhibe ettiği saptanmıştır (10). SOD'un aşırı ekspresyonunun AS'yi inhibe ettiğinin saptanması üzerine SOD ile DS'li hastalar arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. 1976 yılında Sinet ve arkadaşları 21. kromozomda bulunan SOD geninin aşırı ekspresyonunu göstermiştir. DS'li hastaların eritrositlerinde SOD aktivitesini araştırmış ve yaklaşık %50'lik bir aktivite artışı olduğunu bulmuşlardır (16).

DS'lilerde SOD geni aşırı eksprese edildiği için, SOD aktivitesinin artması ve oksidan aktivitenin düşük olması beklenir ama oxLDL'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır. 2007 yılında Licastro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DS'li çocukların ve yetişkinlerin plazmasında yüksek düzeyde oxLDL bulunmuştur (3). SOD geninin aşırı ekspresyonun, DS'li hastalarda artmış oksidatif strese ve bunun sonucunda oksidatif hücre hasarına yol açtığı bildirilmiştir (16). Çalışmamızda ise DS ve kontrol gruplarındaki çocukların venöz kan TAS ve TOS düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

NO, vasküler tonusu, kan basıncı homeostazını, fibrinolizisi, trombosit ve lökosit adezyonunu düzenleyen güçlü bir oksidandır. NO, endotel hücrelerinde L-argininin L-sitrüline dönüştürülmesi ile üretilir. Bu dönüştürülme NOS enzimi tarafından sağlanır. NO oldukça reaktiftir (birkaç saniyelik bir yarı ömre sahiptir)

ancak membranlar arasında serbestçe difüze olur. Bu yüzden çalışmamızda NO düzeyi değil NOS düzeyi ölçüldü. NO düşüklüğü AS için risk faktörü oluşturduğu bildirilmektedir. NOS düzeyindeki artış NO düzeyinde düşüğe neden olmaktadır (31). Chung ve arkadaşları Çinli çocuk popülasyonunda aşırı kilolu veya obez olanların, normal kilolu olanlardan daha yüksek NO metabolitlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir (250). 2019 yılında Orlando ve arkadaşları aşırı kilo ve yüksek KB'a sahip 238 çocuktan oluşan bir kohortta NO düzeyinin DKB ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (251). 2006 yılında Cua ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DS'lilerde çeşitli eNOS polimorfizmleri değerlendirildiğinde kontrol grubu ile DS'liler arasında fark saptanmamıştır (252). 2009 yılında Tranquilli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fetal DS'li gebelerin amniyon sıvısında NO seviyesini yüksek olduğu, 2011 yılında Salvolini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise fetal DS'li gebelerin amniyotik sıvı mezenkimal kök hücrelerinde düşük NOS ekspresyonu ve amniyon sıvısında yüksek seviyede NO olduğu tespit edilmiştir (253, 254). 2016 yılında He ve arkadaşlarının DS'li çocuklarda yaptığı çalışmada, DS'li ve DS'li olmayan çocuklar arasında NOS açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (255). Bizim çalışmamızda ise DS grubunda olan çocukların venöz kan NOS düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı.

ET-1, NO ile etkileşerek vazokonstriksiyon, inflamasyon ve endotelial hücrelerin proliferasyonunu düzenleyen 21 amino asitli bir peptiddir. Artan ET-1 ve reseptörlerinin, DM'de AS ve vasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan birçok patofizyolojik olaya aracılık ettikleri gösterilmiştir (256). Hiperglisemi, hiperkolesterolemi, arteriyel hipertansiyon, östrojen eksikliği ve yaşlanma gibi bazı yüksek kardiyovasküler risk durumlarında ET-1 sentezinin arttığı gösterilmiştir (257). Selvaraju ve arkadaşları aşırı kilolu çocuklarda plazma ET-1 düzeylerini, normal kilolu yaşlılarına göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (258). Ayrıca, obez çocuklarda ve ergenlerde sıklıkla bulunan insülin direncinin, ET-1'in artmasına katkıda bulunabileceği Ferri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiştir (259). Głowińska ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri (obezite, hipertansiyon ve DM) olan bir grup Polonyalı ergende ET-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (260). Banaszak ve arkadaşları hem primer hem de böbrek hastalığına

sekonder hipertansiyonu olan hipertansif adölesanlarda kontrollere kıyasla ET-1 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (261). 2007 yılında Kageyama ve arkadaşlarının pulmoner hipertansiyonu olan DS'li ve pulmoner hipertansiyonu olan DS'li olmayan çocuklarda ameliyat öncesinde ve sonrasında ET-1 seviyelerini araştırdıkları çalışmada plazma ET-1 seviyeleri DS'lilerde DS'li olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (32). 2009 yılında Sungur ve arkadaşlarının pulmoner hipertansiyonu olan DS'li ve DS olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada ET-1 seviyeleri açısından fark bulunmamıştır (33). Bizim çalışmamızda ise DS grubunda olan çocukların venöz kan ET-1 düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Çalışmamızda pulmoner hipertansiyonu olan DS'li de bulunmadığı için pulmoner hipertansiyonun DS'lilerdeki ET-1'i etkilemesinden korunulmuştur.

Endotel hücreleri tarafından üretilen NO ve ET-1, düz kas hücrelerinin kasılması üzerinde zıt etkileri vardır. NO ve ET-1, AS patofizyolojisinde aterosklerotik plağın tonusunun Yin ve Yang'ı olarak görülmektedir (262). Katona ve arkadaşları hipertansif bir ergen popülasyonunda, normotansif kontrollere kıyasla daha yüksek plazma ET-1 ve daha düşük NO değerleri bulmuştur (263). Sonuç olarak bizim çalışmamızda NOS'un düşük düzeyde bulunması DS grubunda NO'nun ortamda yüksek olup sentezine ihtiyaç duyulmamasından kaynaklı olabilir ve bu yüzden DS grubunda NOS düzeyi düşük saptanmış olabilir. Çalışmamızda ET-1'in de DS grubunda düşük saptanması nedeniyle DS'lilerin AS'den çift etkiyle korunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda DS grubundakilerin venöz kan visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS ve homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Buna karşın, hs-CRP, TAS ve TOS düzeyleri ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı. Xia ve arkadaşları obez ve hipertansiyonlu erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada visfatin ve leptin arasında korelasyon saptamamışlardır (264). Nurbakhsh ve arkadaşlarının da obez çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada da benzer şekilde visfatin ve leptin arasında korelasyon bulunmamıştır (265). Kumar ve arkadaşları obez ergenlerde yaptıkları bir çalışmada SPX ve leptin arasında ters ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (266). Bizim çalışmamızda ise visfatin ve leptin ile leptin ve SPX arasında

pozitif korelasyon saptandı. Bunun nedeni gruplar arasında vücut ağırlığı, VKİ ve kan basıncı açısından fark olmaması ve DS grubumuzda obez ve hipertansiyonu olan hasta bulunmaması olabilir. Ek olarak adipokinlerin DS'lilerde birbirlerini farklı etkileyebileceğinden kaynaklanabilir.

Aboutaleb ve arkadaşlarının İran'da obez erişkinlerde yaptıkları çalışmada hs-CRP ile leptin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (267). Navarro ve arkadaşlarının çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada hs-CRP ile leptin arasında güçlü ilişki saptanmıştır (268). Çalışmamızda ise hs-CRP ile leptin seviyesi arasında korelasyon saptanmazken leptin ile CXCL2 arasında pozitif korelasyon saptanmamasının nedenini farklı inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Leptinin in vitro endotel hücrelerinde ET-1'i indüklediği ve in vivo olarak ET-1 aktivitesini uyardığı gösterilmiştir (269). Schinzari ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fizyolojik koşullar altında leptinin insan dolaşımında hem ET-1 hem de NO aktivitesini uyardığını göstermektedir (270). Çalışmamızda benzer şekilde leptin ile CXCL2, NOS ve ET-1 arasında pozitif korele şekilde ilişki saptandı. Basati ve arkadaşları KAH'ı olan erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada leptin ve homosistein arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde leptin ve homosistein arasında pozitif ilişki saptandı (271). Leptine ek olarak, bizim çalışmamızda ilk kez visfatin ve SPX'in de NOS, ET-1 CXCL2 ve homosistein ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Bu sonuçlarda, adipokinler ile inflamatuvar süreç ve endotel fonksiyonları arasında ilişki olduğunu desteklemektedir.

Elshorbagy ve arkadaşları Suudi Arabistan'da, Cabrera-Rego ve arkadaşları Küba'da, Akyol ve arkadaşları da ülkemizde obez çocuklarda yaptıkları çalışmalarda obezite ve metabolik sendromlu hastalarda epikardiyal yağ tabakası ölçümünün CIMT ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (272-274). 2019 yılında Lopez-Bermejo ve arkadaşları sağlıklı çocuklarda, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile CIMT arasında ilişki saptamışlardır (275). Çalışmamızda benzer şekilde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile CIMT arasında pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca Elshorbagy ve arkadaşları ile Akyol ve arkadaşlarının çalışmasında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile VKİ, bel çevresi ve TG seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.

Ayrıca bu iki çalışmada epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, çok değişkenli regresyon analizinde CIMT'ın tek bağımsız öngörücü olduğunu bulmuşlardır (272-274). Bizim çalışmamızda da epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, çok değişkenli regresyon analizinde CIMT ile yükseltici yönde ilişkisi bulundu. Epikardiyal yağ dokusu ölçümleri yetişkinlerde AS ile ilişkili olduğu gibi çocuklarda da kardiyometabolik riskin değerlendirilmesi için uygun bir araç olabilir.

Sonuç olarak DS'lilerde CIMT ve aortik stiffness parametrelerini kontrol grubuna göre benzer bulsak da AS'nin önemli bir göstergesi olarak kabul edilen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı azalmış bulundu. Bu sonuç DS'lilerde AS gelişim riskinin düşük olduğunu desteklemektedir. DS'lilerde leptin, visfatin, SPX, CXCL2, NOS, ET-1 ve homosisteinin düşük olması DS'lilerin, aynı yaştaki DS'li olmayanlara göre farklı, kendine özgü bir inflamatuvar ve metabolik davranış sergilediğinin göstergesi olabilir. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gereklidir. Ek olarak çalışmamız leptin, visfatin, SPX, CXCL2, NOS, ET-1 ve homosisteinin aterosjenik etkilerini desteklemektedir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR

DS'li ve DS'li olmayan çocuklarda AS risk faktörlerinin klinik, labarotuvuar ve EKO olarak değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Çalışmaya alınan tüm çocukların 34'ü (%48,6) kız, 36'sı (%51,4) erkekti. DS grubu 17 kız, 18 erkek kontrol grubu 17 kız, 18 erkekten oluşuyordu. Çalışma grubunun tamamı değerlendirildiğinde çocukların yaş ortalaması  $11,71 \pm 3,33$  yıl olarak saptandı. Ortalama yaş; DS grubunda  $11,71 \pm 3,36$  yıl, kontrol grubunda  $11,71 \pm 3,36$  yıl idi. DS ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).
- Tüm çocukların antropometrik ölçümleri ise; vücut ağırlığı  $41,61 \pm 15,27$  kg, boy  $141,67 \pm 17,7$  cm, VKİ  $19,82 \pm 4,64$ , bel çevresi  $68,86 \pm 12,94$  cm, kalça çevresi  $82,41 \pm 13,2$  cm olarak saptandı. Olguların vücut ağırlığı, ağırlık persentilleri, VKİ, VKİ persentilleri, bel ve kalça çevresi ölçümleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).
- Boy uzunluğu; DS grubunda  $132,69 \pm 15,1$  cm, kontrol grubunda  $150,66 \pm 15,46$  cm idi. DS ve kontrol grubunda boy uzunları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ( $p = 0,0001$ ). DS'li çocuklar Zemel persentil eğrilerine göre, kontrol grubu Neyzi persentil eğrisine göre değerlendirildiğinde boy persentillerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).
- Ek hastalıklar; DS grubunda 27 (%77,1) çocukta ek hastalık saptandı, 12 (%34,3) çocukta hipotiroidi, 10 (%31,4) çocukta DKH, 1 (%2,9) çocukta epilepsi, 1 (%2,9) çocukta epilepsi ve DKH birlikte, 1 (%2,9) çocukta otizm, 1 (%2,9) çocukta GİS hastalığı ve 1 (%2,9) çocukta da cilt hastalığı saptandı. Kontrol grubunda dahil edilme kriterlerine uygun olarak ek hastalığı olan çocuk yoktu.
- Çalışma grubundaki tüm çocukların fizik muayenelerinde KTA  $89,64 \pm 17,51$  atım/dk, parsiyel oksijen saturasyonu  $98,5 \pm 1,24$ , SKB  $110,04 \pm 10,19$  mm/Hg, DKB  $68,53 \pm 8,85$  mmHg ve OKB  $82,37 \pm 8,73$

mm/Hg saptandı. Çalışmamızda DS ve kontrol gruplarındaki çocukların KTA, parsiyel oksijen saturasyonu, SKB, DKB ve ortalama kan basıncı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Çalışma grubundaki tüm çocuklarda EKO'da LVADed, LVed, IVSed, EF, FS, LA, RV bazal, RV midkaviter, RV uzun aks, TAPSE, LV kitle indeksi ölçüldü. Olguların gruplara göre EKO değerleri bakıldığında LVADed; DS grubunda  $0,64\pm0,1$  mm, kontrol grubunda  $0,68\pm0,09$  mm, LVed; DS grubunda  $3,57\pm0,46$  mm, kontrol grubunda  $4,07\pm0,41$  mm, IVSed; DS grubunda  $0,65\pm0,09$  mm, kontrol grubunda  $0,72\pm0,09$  mm, EF; DS grubunda  $\%66,03\pm3,58$ , kontrol grubunda  $\%65,69\pm2,73$ , FS; DS grubunda  $\%35,63\pm2,86$ , kontrol grubunda  $\%35,71\pm2,3$ , LA; DS grubunda  $2,28\pm0,28$  mm, kontrol grubunda  $2,55\pm0,31$  mm, RV bazal; DS grubunda  $3,37\pm0,5$  mm, kontrol grubunda  $3,64\pm0,54$  mm, RV midkaviter; DS grubunda  $2,99\pm0,49$  mm, kontrol grubunda  $3,33\pm0,49$  mm, RV uzun aks; DS grubunda  $5,95\pm0,83$  mm, kontrol grubunda  $6,24\pm1,17$  mm, TAPSE; DS grubunda  $2,08\pm0,28$  mm, kontrol grubunda  $2,31\pm0,31$  mm, LV kitle indeksi; DS grubunda  $48,69\pm15,2$  cm/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda  $56,73\pm14,7$  cm/m<sup>2</sup> saptandı.
- DS grubundaki çocukların LVed, IVSed, LA, RV bazal, RV midkaviter, RV uzun aks, TAPSE ve LV kitle değerleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0,05$ )
- Çalışma grubundaki tüm çocukların DD EKO'da LV MPI, RV MPI, mitral Sa, mitral Ea, mitral Aa, mitral Ea/Aa, mitral DT, triküspit Sa, triküspit Ea, triküspit Aa, triküspit Ea/Aa, triküspit DT ölçüldü. Olguların gruplara göre DD EKO parametrelerine bakıldığında DD mitral Sa; DS grubunda  $7,23\pm1,21$  (m/sn), kontrol grubunda  $8,03\pm1,71$  (m/sn), DD mitral Ea; DS grubunda  $11,71\pm1,58$  (m/sn), kontrol grubunda  $13,57\pm1,97$  (m/sn), DD mitral Ea/Aa; DS grubunda  $1,84\pm0,47$  (m/sn), kontrol grubunda  $2,13\pm0,38$  (m/sn) saptandı. DS grubundaki çocukların DD mitral Sa, DD mitral Ea, DD mitral Ea/Aa değerleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük

saptandı ( $p<0,05$ ). Bakılan diğer DD EKO ölçümlerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- AS'nin arter bulgularını değerlendirilmesi için bakılan parametrelerin ölçümleri ortalama; asendan aorta sistol  $2,32\pm0,26$  cm, asendan aorta diyastol  $1,9\pm0,25$  cm, asendan aortik strain  $0,22\pm0,06$ , asendan aorta beta indeks  $2,32\pm0,77$ , asendan aorta distensibilite  $13,40\pm4,97$   $10^{-3}$   $\text{cm}^2$  dynes-1, abdominal aorta sistol  $1,4\pm0,23$  cm, abdominal aorta diyastol  $1,11\pm0,2$  cm, abdominal aorta strain  $0,27\pm0,08$ , abdominal aorta beta indeks  $1,92\pm0,68$ , abdominal aorta distensibilite  $13,40\pm4,99$   $10^{-3}$   $\text{cm}^2$  dynes-1, CIMT  $6,91\pm1,16$  cm, epikardiyal yağ dokusu  $5,42\pm1,15$  cm saptandı. Gruplar arasında asendan aorta sistol, asendan aorta diyastol, asendan aortik strain, asendan aorta beta indeks, asendan aorta distensibilite, abdominal aorta sistol, abdominal aorta diyastol, abdominal aorta strain, abdominal aorta beta indeks, abdominal aorta distensibilite ve CIMT ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sadece DS grubundaki çocukların epikardiyal yağ dokusu kalınlık değeri  $5,07\pm0,88$  cm, kontrol grubundaki çocukların ise  $5,77\pm1,29$  cm saptanarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ).
- Çalışmaya alınan tüm çocuklardan alınan venöz kan örneklerinden hemogram, açlık kan şekeri, açlık lipitleri, insülin düzeyi bakılıp HOMA-IR hesaplandı. Ayrıca B12 vitamini, folat düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri de bakıldı. Hemogram parametreleri değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı (WBC)  $6,71\pm1,86$   $\times 10^3/\text{mm}^3$ , hemoglobin değeri  $14,13\pm1,44$  g/dl, trombosit sayısı  $291,8\pm624,94$   $\times 10^3/\text{mm}^3$  saptandı. Bakılan açlık venöz kanında glukoz  $93,57\pm7,88$  mg/dl, insülin  $12,71\pm6,97$  mg/dl, HOMA-IR  $2,98\pm1,71$ , HDL  $51,64\pm10,89$  mg/dl, LDL  $75,83\pm18,93$  mg/dl, kolesterol  $145,96\pm25,29$  mg/dl, TG  $92,31\pm38,97$  mg/dl bulundu. Ayrıca alınan venöz kandan bakılan vitamin B12 düzeyi  $343,14\pm138,2$  ng/L, folat düzeyi  $10,36\pm11,66$  ug/L, TSH değeri  $3,01\pm1,3$  mU/L, serbest T4  $1,27\pm0,2$  ng/dl idi.

- Çalışmamızda DS ve kontrol gruplarındaki çocukların hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, LDL, kolesterol, folat ve serbest T4 ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- DS grubundaki çocukların HDL düzeyi  $47,49\pm 8,6$  mg/dl, kontrol grubundaki çocukların  $55,8\pm 11,46$  mg/dl saptandı. DS grubundaki çocukların HDL düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p=0,001$ ).
- DS grubundaki çocukların TG düzeyi  $101,54\pm 40,78$  mg/dl, kontrol grubundaki çocukların  $83,09\pm 35,27$  mg/dl saptandı. DS grubundaki çocukların TG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ( $p=0,029$ ).
- DS grubundaki çocukların vitamin B12 düzeyi  $316,6\pm 142,56$  ng/L, kontrol grubundaki çocukların  $369,69\pm 130,33$  ng/L saptandı. DS grubundaki çocukların B12 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0,038$ ).
- DS grubundaki çocukların TSH düzeyi  $3,42\pm 1,39$  mU/L, kontrol grubundaki çocukların  $2,6\pm 1,08$  mU/L saptandı. DS grubundaki çocukların TSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,007$ ).
- Olguların -80 derecede saklanmış kanlarından SPX, visfatin, leptin, CXCL2, ET-1, NOS, homosistein, hs-CRP, TAS, TOS düzeyleri bakıldı. Ortalama değerleri; SPX değeri  $644\pm 190$  ng/L, visfatin değeri  $19,02\pm 7,41$  ng/ml, leptin değeri  $1,57\pm 0,75$  ng/ml, CXCL2 değeri  $211,92\pm 110,51$  ng/L, ET-1 değeri  $90,79\pm 74,74$  ng/L, NOS değeri  $4,93\pm 2,11$  ng/ml, homosistein değeri  $8,67\pm 3,6$  nmol/ml, hs-CRP değeri  $1,08\pm 1,29$  mg/L, TAS değeri  $1,56\pm 0,14$ , TOS değeri  $12,49\pm 7,49$  saptandı.
- Adipokin düzeyleri gruplar arasında değerlendirildiğinde, DS grubunda olan çocukların venöz kan leptin düzeyi  $1,33\pm 0,47$  ng/ml, kontrol grubunda leptin düzeyi  $1,8\pm 0,89$  ng/ml saptandı. DS grubunda leptin kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı.

(p=0,0001). DS grubunda çocukların venöz kan visfatin düzeyi  $16,61\pm 4,42$ ng/ml, kontrol grubunda visfatin düzeyi  $21,43\pm 8,94$ ng/ml saptandı. DS grubunda visfatin kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,0001). DS grubunda çocukların venöz kan SPX düzeyi  $606\pm 188$  ng/L, kontrol grubunda SPX düzeyi  $682\pm 187$  ng/L saptandı. DS grubunda SPX kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,013).

- İnflamasyon parametreleri gruplar arasında değerlendirildiğinde, DS grubunda olan çocukların venöz kan CXCL2 düzeyleri  $179,06\pm 76,49$ ng/L, kontrol grubunda  $244,78\pm 129,28$ ng/L saptandı. DS grubunda CXCL2 düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,0001). DS grubunda olan çocukların venöz kan hs\_CRP düzeyleri  $1,51\pm 1,54$ mg/L, kontrol grubunda  $0,64\pm 0,78$ mg/L saptandı DS grubunda hs\_CRP düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,001).
- Endotel foksiyonunu değerlendirmek için ET-1 ve NOS düzeylerine bakıldı. DS grubunda olan çocukların venöz kan ET-1 düzeyi  $73,18\pm 27,44$ ng/L, kontrol grubunda  $108,39\pm 99,73$ ng/L saptandı. DS grubunda ET-1 düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,0001). DS grubunda olan çocukların venöz kan NOS düzeyi  $4,2\pm 1,59$ ng/ml, kontrol grubunda  $5,66\pm 2,33$ ng/ml saptandı. DS grubunda NOS düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,0001).
- DS grubunda olan çocukların venöz kan homosistein düzeyi  $7,34\pm 2,57$ nmol/ml, kontrol grubunda  $10\pm 4,01$ nmol/ml saptandı. DS grubunda olan çocukların venöz kan homosistein düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,0001).
- DS grubunda olan çocukların venöz kan TAS düzeyi  $1,58\pm 0,14$  mEq/L, kontrol grubunda  $1,54\pm 0,14$  mEq/L saptandı. DS grubunda olan çocukların venöz kan TOS düzeyi  $12,64\pm 5,76$  mEq/L, kontrol grubunda  $12,33\pm 8,97$  mEq/L saptandı. Çalışmamızda DS ve kontrol

gruplarındaki çocukların venöz kan TAS ve TOS düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Çalışmamızda DS grubundaki olguların venöz kan visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS ve homosistein düzeyleri arasında ilişki saptandı ( $p <0,05$ ). Çalışmaya alınan DS'lilerin visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS ve homosistein düzeylerinde pozitif korelasyon olduğu saptandı. Buna karşın, hs-CRP, TAS ve TOS düzeyleri ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı ( $p >0,05$ ).
- Çalışmamızda DS ve kontrol gruplarındaki olguların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile bel çevresi ve CIMT arasında ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Her iki grupta da epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile bel çevresi ve CIMT arasında pozitif bir korelasyon saptandı. DS grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yaş, kilo, kalça çevresi ve HDL arasında ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) ama kontrol grubunda ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). DS grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile HDL arasında negatif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile VKİ ve hs-CRP arasında ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) ama DS grubunda ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grupta da epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile TG, visfatin, leptin, SPX, CXCL2, ET-1, NOS, homosistein, TAS ve TOS arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- Bağımlı değişken olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve bağımsız değişken olarak yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, HDL, trigliserit ve CIMT çoklu lineer regresyon analizi kullanılarak test edilmiştir. DS grupta epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yaş ( $p=0,001$ ), kilo ( $p=0,005$ ), VKİ ( $p=0,035$ ), bel çevresi ( $p=0,01$ ), kalça çevresi ( $p=0,022$ ), HDL ( $p=0,042$ ) ve CIMT ( $p=0,025$ ) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik.

## 7. KAYNAKLAR

1. Epstein CJ (1995) Down syndrome (trisomy 21). In: Stansbury JB, Wyngarden JB, Fredrickson DS (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 3d ed. McGraw-Hill, New York, pp 749–795.
2. Bull MJ. Committee on genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393–406.
3. Licastro F, Marocchi A, Penco S, et al. Does Down's syndrome support the homocysteine theory of atherogenesis? Experience in elderly subjects with trisomy 21. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43: 381–387.
4. Murdoch JC, Rodger JC, Rao SS, Fletcher CD, Dunnigan MG. Down's syndrome: an atheroma-free model? *Br Med J*. 1977 Jul 23;2(6081):226-8.
5. Brattström L, Englund E, Brun A. Does Down syndrome support homocysteine theory of arteriosclerosis? *Lancet*. 1987 Feb 14;1(8529):391-2. PubMed PMID: 2880201.
6. Ylä-Herttua S, Luoma J, Nikkari T, Kivimäki T. Down's syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1989 Apr;76(2-3):269-72. PubMed PMID: 2525042.
7. Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR. Comparison of intima-media thickness of the carotid artery and cardiovascular disease risk factors in adults with versus without the Down syndrome. *Am J Cardiol*. 2010 Nov 15;106(10):15126.
8. Parra P, Costa R, de Asúa DR, Moldenhauer F, Suárez C. Atherosclerotic Surrogate Markers in Adults With Down Syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Feb;19(2):205-211. .
9. Rodrigues AN, Coelho LC, Goncalves WL, Gouvea SA, Vasconcellos MJ, Cunha RS, Abreu GR. Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:375-81.

10. Bresciani G, da Cruz IB, González-Gallego J. Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation. *Adv Clin Chem.* 2015;68:87-130.
11. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc).* 2016 Nov;81(11):1358-1370. Review. PubMed PMID: 27914461; PubMed Central PMCID: PMC5471837.
12. Reiss, A. B., Grossfeld, D., Kasselmann, L. J., Renna, H. A., Vernice, N. A., Drewes, W., König, J., Carsons, S. E., & DeLeon, J. (2019). Adenosine and the Cardiovascular System. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other. interventions*, 19(5), 449–464.
13. Murdoch JC, Rodger JC, Rao SS, Fletcher CD, Dunnigan MG. Down's syndrome: an atheroma-free model? *Br Med J.* 1977 Jul 23;2(6081):226-8.
14. Head E, Phelan MJ, Doran E, Kim RC, Poon WW, Schmitt FA, Lott IT. Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2017 Dec 1;5(1):93. .
15. Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS One.* 2015 Sep 30;10(9):e0137093.
16. Sinet PM. Metabolism of oxygen derivatives in down's syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;396:83-94. PubMed PMID: 6217779.
17. Vis JC, Duffels MG, Winter MM, Weijerman ME, Cobben JM, Huisman SA, Mulder BJ. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res.* 2009 May;53(5):419-25. .
18. Chadeaux B, Ceballos I, Hamet M, Coude M, Poissonnier M, Kamoun P, Allard D. Is absence of atheroma in Down syndrome due to decreased homocysteine levels? *Lancet.* 1988 Sep 24;2(8613):741.



19. Magge SN, Zemel BS, Papan ME, Gidding SS, Kelly A. Cardiometabolic Risk and Body Composition in Youth With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2019 Aug;144(2). pii:e20190137. doi: 10.1542/peds.2019-0137. Epub 2019 Jul 17. .
20. Zhang Y, Che M, Yuan J, Yu Y, Cao C, Qin XY, Cheng Y. Aberrations in circulating inflammatory cytokine levels in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Sep 19;8(48):84489-84496.
21. Guo LY, Yang F, Peng LJ, Li YB, Wang AP. CXCL2, a new critical factor and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Clin Exp Hypertens*. 2019 Nov 21:1-10.
22. Magge SN, O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. *J Pediatr*. 2008 Mar;152(3):321-6. .
23. Yahia S, El-Farahaty RM, El-Hawary AK, El-Hussiny MA, Abdel-Maseih H, et al. Leptin, insulin and thyroid hormones in a cohort of Egyptian obese Down syndrome children: a comparative study. *BMC Endocr Disord* 2012;12:22.
24. H.H. El Gebali, E.A. Zaky, S.H. Agwa, E.Z. Mohamed Leptin: insulin like growth factor-1 and thyroid profile in a studied sample of Egyptian children with Down syndrome *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 15 (2014), pp. 131-138.
25. Tenneti N, Dayal D, Sharda S, Panigrahi I, Didi M, Attri SV, Sachdeva N, Bhalla AK. Concentrations of leptin, adiponectin and other metabolic parameters in non-obese children with Down syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Aug 28;30(8):831-837. .
26. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 21; 307(5708): 426-30.

27. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(2): 115-30.
28. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):202-7. .
29. Gutierrez-Hervas A, Gómez-Martínez S, Izquierdo-Gómez R, Veiga OL, Perez-Bey A, Castro-Piñero J, Marcos A. Inflammation and fatness in adolescents with and without Down syndrome: UP & DOWN study. *J Intellect Disabil Res*. 2019 Dec 20. .
30. LV, Shuang-Yu, et al. Emerging roles of NPQ/spexin in physiology and pathology. *Frontiers in pharmacology*, 2019, 10: 457.
31. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 22;18(10). pii:E2034. doi: 10.3390/ijms18102034. Review. PubMed PMID: 28937652; PubMed Central PMCID: PMC5666716.
32. Kageyama K, Hashimoto S, Nakajima Y, Shime N, Hashimoto S. The change of plasma endothelin-1 levels before and after surgery with or without Down syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2007 Nov;17(11):1071-7. .
33. Sungur M, Ocal B, Oğuz D, Karademir S, Karakurt C, Senocak F. Plasma endothelin-1 and nitrate levels in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect-associated pulmonary hypertension: a comparison with non-Down's syndrome children. *Eur. J Pediatr*. 2009 May;168(5):593-7.
34. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003 Feb;11(2):304-10.
35. Down JLH. 1866. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital Reports* 3:259-262.

36. Waardenburg JP, Bleyer A, Karter K. Early conjectures that Down Syndrome is caused by chromosomal nondisjunction. *Bulletin Of The History Of Medicine* 2002; 76: 528-563.

37. Waardenburg JP, Bleyer A, Carter K. Early conjectures that Down syndrome is caused by chromosomal nondisjunction. *Bulletin Of The History Of Medicine* 2002;76:528–563.

38. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med* 1959;143:256–265.

39. LeJeune, J., Gautier, M. & Turpin, R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children [French]. *C. R. Hebd. Seances. Acad. Sci.* 248, 1721–1722 (1959). This study is the first description of the chromosomal abnormality in DS.

40. Hassold, T. & Hunt, P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat. Rev. Genet.* 2, 280–291 (2001).

41. Morris, J. K., Alberman, E., Mutton, D. & Jacobs, P. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome: England and Wales 1989-2009. *Am. J. Med. Genet. A* 158, 1151–1157 (2012).

42. Lyle, R. et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur. J. Hum. Genet.* 17, 454–466 (2009).

43. Pritchard, M. & Kola, I. The ‘gene dosage effect’ hypothesis versus the ‘amplified developmental instability’ hypothesis in Down syndrome. *J. Neural Transm.* 57, 293–303 (1999).

44. Salehi, A. et al. Increased App expression in a mouse model of Down’s syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron* 51, 29–42 (2006). A study that provided support for the hypothesis that neuronal degeneration in DS is due to increased APP expression.

45. de Graaf, G., Buckley, F. & Skotko, B. People living with Down syndrome in the USA: births and population. Down Syndrome Education International.
46. de Graaf, G., Buckley, F. & Skotko, B. G. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet. Med.* 19, 439–447 (2017).
47. de Graaf, G., Buckley, F. & Skotko, B. G. Birth and population prevalence of Down syndrome in European countries. (Poster presented at the World Down Syndrome Congress 2018).
48. Carlos A. Bacino, Down Syndrome. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 21st Ed (Kliegman RM, ST Geme JW). USA. 2019; 3011-22.
49. Ocak Z, Ozlu T, Yazicioglu HF, Ozyurt O, Aygun M. Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: report of 6124 cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:139-46.
50. Nagaoka, S. I., Hassold, T. J. & Hunt, P. A. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat. Rev. Genet.* 13, 493–504 (2012).
51. Gruhn, J. R. et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science* 365, 1466–1469 (2019).
52. Ghosh, S., Feingold, E. & Dey, S. K. Etiology of Down syndrome: evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *Am. J. Med. Genet. A* 149, 1415–1420 (2009).
53. Coppede, F. Risk factors for Down syndrome. *Arch. Toxicol.* 90, 2917–2929 (2016).
54. Cuckle, H. & Maymon, R. Development of prenatal screening – a historical overview. *Semin. Perinatol.* 40, 12–22 (2016).

55. Savva, G. M., Morris, J. K., Mutton, D. E. & Alberman, E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat. Diagn.* 26, 499–504 (2006).
56. Bianchi, D. W., Crombleholme, T. M., D'Alton M. E. & Malone, F. D. *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient* Ch. 131 (McGraw-Hill Medical, 2010).
57. Bianchi, D. W. & Chiu, R. W. K. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 379, 464–473 (2018).
58. Norton, M. E. & Wapner, R. J. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N. Engl. J. Med.* 373, 2581–2582 (2015).
59. Epstein CJ. Down syndrome (Trisomy 21). In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.1223.
60. Winders PC. Gross motor milestone statistics. In: *Gross motor skills in children with Down syndrome: A guide for parents and professionals*, Woodbine House, Baltimore 1997. p.228.
61. Roizen, N. J., & Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *Lancet* (London, England), 361(9365), 1281–1289.
62. Myers, B. A., & Pueschel, S. M. (1991). Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. *The Journal of nervous and mental disease*, 179(10), 609–613.
63. Kent, L., Evans, J., Paul, M., & Sharp, M. (1999). Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Developmental medicine and child neurology*, 41(3), 153–158.
64. Rasmussen, P., Börjesson, O., Wentz, E., & Gillberg, C. (2001). Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Developmental medicine and child neurology*, 43(11), 750–754.

65. Worley, G., Crissman, B. G., Cadogan, E., Milleson, C., Adkins, D. W., & Kishnani, P. S. (2015). Down Syndrome Disintegrative Disorder: New-Onset Autistic Regression, Dementia, and Insomnia in Older Children and Adolescents With Down Syndrome. *Journal of child neurology*, 30(9), 1147–1152.
66. Visser, F. E., Aldenkamp, A. P., van Huffelen, A. C., Kuilman, M., Overweg, J., & van Wijk, J. (1997). Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *American journal of mental retardation : AJMR*, 101(4), 400–412.
67. Freeman, S. B., Taft, L. F., Dooley, K. J., Allran, K., Sherman, S. L., Hassold, T. J., Khoury, M. J., & Saker, D. M. (1998). Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *American journal of medical genetics*, 80(3), 213–217.
68. Dennis, J., Archer, N., Ellis, J., & Marder, L. (2010). Recognising heart disease in children with Down syndrome. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 95(4), 98–104.
69. Irving, C. A., & Chaudhari, M. P. (2012). Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Archives of disease in childhood*, 97(4), 326–330.
70. Bergstrom, S. et al. Trends in congenital heart defects in infants with Down syndrome. *Pediatrics* 138, e20160123 (2016).
71. Gül, Ö. , Gürses, D. & Doğan, M. (2017). Down Sendromlu Çocukların Klinik ve Ekokardiyografik Değerlendirmesi . *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* , 11 (2) , 116-119 .
72. Geggel, R. L., O'Brien, J. E., & Feingold, M. (1993). Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*, 122(5 Pt 1), 821–823.
73. Bush, D., Galambos, C., Ivy, D. D., Abman, S. H., Wolter-Warmerdam, K., & Hickey, F. (2018). Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing

Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome. *The Journal of pediatrics*, 202, 212–219.e2.

74. Fabia, J., & Drolette, M. (1970). Malformations and leukemia in children with Down's syndrome. *Pediatrics*, 45(1), 60–70.

75. Moore, S. W., & Johnson, A. G. (1998). Hirschsprung's disease: genetic and functional associations of Down's and Waardenburg syndromes. *Seminars in pediatric surgery*, 7(3), 156–161.

76. Menezes, M., & Puri, P. (2005). Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *Journal of pediatric surgery*, 40(5), 810–812.

77. Pueschel, S. M., Rothman, K. J., & Ogilby, J. D. (1976). Birth weight of children with Down's syndrome. *American journal of mental deficiency*, 80(4), 442–445.

78. Cronk C. E. (1978). Growth of children with Down's syndrome: birth to age 3 years. *Pediatrics*, 61(4), 564–568.

79. Toledo, C., Alembik, Y., Aguirre Jaime, A., & Stoll, C. (1999). Growth curves of children with Down syndrome. *Annales de genetique*, 42(2), 81–90.

80. Zemel, B. S., Pipan, M., Stallings, V. A., Hall, W., Schadt, K., Freedman, D. S., & Thorpe, P. (2015). Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics*, 136(5), e1204–e1211.

81. Rubin, S. S., Rimmer, J. H., Chicoine, B., Braddock, D., & McGuire, D. E. (1998). Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Mental retardation*, 36(3), 175–181.

82. Torrado, C., Bastian, W., Wisniewski, K. E., & Castells, S. (1991). Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. *The Journal of pediatrics*, 119(3), 478–483.

83. Annerén, G., Sara, V. R., Hall, K., & Tuvemo, T. (1986). Growth and somatomedin responses to growth hormone in Down's syndrome. *Archives of disease in childhood*, 61(1), 48–52.
84. Castells, S., Beaulieu, I., Torrado, C., Wisniewski, K. E., Zarny, S., & Gelato, M. C. (1996). Hypothalamic versus pituitary dysfunction in Down's syndrome as cause of growth retardation. *Journal of intellectual disability research : JIDR*, 40 ( Pt 6), 509. –517.
85. Allison, D. B., Gomez, J. E., Heshka, S., Babbitt, R. L., Geliebter, A., Kreibich, K., & Heymsfield, S. B. (1995). Decreased resting metabolic rate among persons with Down Syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(12), 858–861.
86. Creavin, A. L., & Brown, R. D. (2009). Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 46(2), 76–82.
87. Roizen, N. J., Mets, M. B., & Blondis, T. A. (1994). Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Developmental medicine and child neurology*, 36(7), 594–600.
88. Shott, S. R., Joseph, A., & Heithaus, D. (2001). Hearing loss in children with Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 61(3), 199–205.
89. Tedeschi, A. S., Roizen, N. J., Taylor, H. G., Murray, G., Curtis, C. A., & Parikh, A. S. (2015). The prevalence of congenital hearing loss in neonates with Down syndrome. *The Journal of pediatrics*, 166(1), 168–171.
90. Karlsson, B., Gustafsson, J., Hedov, G., Ivarsson, S. A., & Annerén, G. (1998). Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Archives of disease in childhood*, 79(3), 242–245.



91. Sare, Z., Ruvalcaba, R. H., & Kelley, V. C. (1978). Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clinical genetics*, 14(3), 154–158.
92. van Trotsenburg, A. S., Vulsma, T., van Santen, H. M., Cheung, W., & de Vijlder, J. J. (2003). Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(4), 1512–1515.
93. Anwar, A. J., Walker, J. D., & Frier, B. M. (1998). Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 15(2), 160–163.
94. Ruwaard, D., Hirasing, R. A., Reeser, H. M., van Buuren, S., Bakker, K., Heine, R. J., Geerdink, R. A., Bruining, G. J., Vaandrager, G. J., & Verloove-Vanhorick, S. P. (1994). Increasing incidence of type I diabetes in The Netherlands. The second . nationwide study among children under 20 years of age. *Diabetes care*, 17(6), 599–601.
95. Van Goor, J. C., Massa, G. G., & Hirasing, R. (1997). Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Archives of disease in childhood*, 77(2), 186.
96. Lange B. (2000). The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *British journal of haematology*, 110(3), 512–524.
97. Kivivuori, S. M., Rajantie, J., & Siimes, M. A. (1996). Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clinical genetics*, 49(1), 15–19.
98. Widness, J. A., Puschel, S. M., Pezzullo, J. C., & Clemons, G. K. (1994). Elevated erythropoietin levels in cord blood of newborns with Down's syndrome. *Biology of the neonate*, 66(1), 50–55.
99. Roizen, N. J., & Amarose, A. P. (1993). Hematologic abnormalities in children with Down syndrome. *American journal of medical genetics*, 46(5), 510–512.

100. Massey, G. V., Zipursky, A., Chang, M. N., Doyle, J. J., Nasim, S., Taub, J. W., Ravindranath, Y., Dahl, G., Weinstein, H. J., & Children's Oncology Group (COG) (2006). A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*, 107(12), 4606–4613.

101. Alford, K. A., Reinhardt, K., Garnett, C., Norton, A., Böhmer, K., von Neuhoff, C., Kolenova, A., Marchi, E., Klusmann, J. H., Roberts, I., Hasle, H., Reinhardt, D., Vyas, P., & International Myeloid Leukemia-Down Syndrome Study Group (2011). Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood*, 118(8), 2222–2238.

102. Whitlock J. A. (2006). Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*, 135(5), 595–602.

103. Thomas, K., Bourke, J., Girdler, S., Bebbington, A., Jacoby, P., & Leonard, H. (2011). Variation over time in medical conditions and health service utilization of children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics*, 158(2), 194–200.e1.

104. McDowell, K. M., & Craven, D. I. (2011). Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *The Journal of pediatrics*, 158(2), 319–325.

105. Goffinski, A., Stanley, M. A., Shepherd, N., Duvall, N., Jenkinson, S. B., Davis, C., Bull, M. J., & Roper, R. J. (2015). Obstructive sleep apnea in young infants with Down syndrome evaluated in a Down syndrome specialty clinic. *American journal of medical genetics. Part A*, 167A(2), 324–330.

106. Daneshpazhooh, M., Nazemi, T. M., Bigdeloo, L., & Yoosefi, M. (2007). Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. *Pediatric dermatology*, 24(3), 317–320.

107. Pueschel S. M. (1990). Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *American journal of medical genetics. Supplement*, 7, 52–56. .

108. Mercer, E. S., Broecker, B., Smith, E. A., Kirsch, A. J., Scherz, H. C., & A Massad, C. (2004). Urological manifestations of Down syndrome. *The Journal of urology*, 171(3), 1250–1253.
109. Juj, H., & Emery, H. (2009). The arthropathy of Down syndrome: an underdiagnosed and under-recognized condition. *The Journal of pediatrics*, 154(2), 234–238.
110. Ram, G., & Chinen, J. (2011). Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical and experimental immunology*, 164(1), 9–16.
111. Cuadrado, E., & Barrena, M. J. (1996). Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system?. *Clinical immunology and immunopathology*, 78(3), 209–214.
112. Gamble C. The pathogenesis of hyaline arteriolosclerosis. *The American journal of pathology*. 1986;122(3):410.
113. Gavornik P, Galbavy S. Clinical picture of arteriolosclerosis. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102(7):326-31.
114. Couri CEB, da Silva GA, Martinez JAB, de Assis Pereira F, de Paula FJA. Mönckeberg's sclerosis—is the artery the only target of calcification? *BMC cardiovascular disorders*. 2005;5(1):34.
115. Saw J, Poulter R, Fung A. Intracoronary imaging of coronary fibromuscular dysplasia with OCT and IVUS. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;82(7):E879-E83.
116. Dichgans, M., Pulit, S. L., & Rosand, J. (2019). Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *The Lancet. Neurology*, 18(6), 587–599.
117. Shafi, S., Ansari, H. R., Bahitham, W., & Aouabdi, S. (2019). The Impact of Natural Antioxidants on the Regenerative Potential of Vascular Cells. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 28.

118. Ala-Korpela M. (2019). The culprit is the carrier, not the loads: cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B in atherosclerosis and coronary heart disease. *International journal of epidemiology*, 48(5), 1389–1392.
119. Watson, M., Dardari, Z., Kianoush, S., Hall, M. E., DeFilippis, A. P., Keith, R. J., Benjamin, E. J., Rodriguez, C. J., Bhatnagar, A., Lima, J. A., Butler, J., Blaha, M. J., & Rifai, M. A. (2019). Relation Between Cigarette Smoking and Heart Failure (from the Multiethnic Study of Atherosclerosis). *The American journal of cardiology*, 123(12), 1972–1977.
120. Whelton, S. P., Deal, J. A., Zikusoka, M., Jacobson, L. P., Sarkar, S., Palella, F. J., Jr, Kingsley, L., Budoff, M., Witt, M. D., Brown, T. T., & Post, W. S. (2019). Associations between lipids and subclinical coronary atherosclerosis. *AIDS (London, England)*, 33(6), 1053–1061.
121. Galkina, E., Kadl, A., Sanders, J., Varughese, D., Sarembock, I. J., & Ley, K. (2006). Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent. *The Journal of experimental medicine*, 203(5), 1273–1282.
122. Galkina, E., & Ley, K. (2009). Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (\*). *Annual review of immunology*, 27, 165–197.
123. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Blood Vessels. *Robbins Basic Pathology*. 10 ed:Elsevier; 2018. p. 361-98.
124. Hansson, G. K., & Robertson, A. K. (2004). TGF-beta in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(6), E137–E138.
125. Meier U, Gressner MA. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem*. 2004;50:1511-25.
126. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2548-56. Review. PubMed PMID: 15181022.

127. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal F.J, Burrell M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:827-47.
128. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372:425-32.
129. Fiorenza C.G., Chou S.H., and Mantzoros C.S.: Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: pp. 137-150.
130. Kiess W, Petzold S, Topfer M. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:135-53.
131. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:293-311.
132. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.
133. Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med.* 1997;3:575-9.
134. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995;83:1263-71.
135. Witham W, Yester K, O'Donnell CP, McGaffin KR. Restoration of glucose metabolism in leptin-resistant mouse hearts after acute myocardial infarction through the activation of survival kinase pathways. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 53(1):91-100.
136. Atkinson LL, Fischer MA, Lopaschuk GD. Leptin activates cardiac fatty acid oxidation independent of changes in the AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase-malonyl-CoA axis. *J Biol Chem.* 2002; 277(33):29424-29430.

137. Momken I, Chabowski A, Dirkx E, Nabben M, Jain SS, McFarlan JT, Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A. A new leptin-mediated mechanism for stimulating fatty acid oxidation: a pivotal role for sarcolemmal FAT/CD36. *Biochem J.* 2017; 474(1):149-162.
138. Hall ME, Maready MW, Hall JE, Stec DE. Rescue of cardiac leptin receptors in db/db mice prevents myocardial triglyceride accumulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 307(3):E316-325.
139. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, Gentile MT, Fratta L, Trimarco V, Trimarco B, Lembo G. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes.* 2002; 51(1):168-173.
140. Xie X, Li S, Zhu Y, Liu L, Ke R, Wang J, Yan X, Yang L, Gao L, Zang W, Li M. Egr-1 mediates leptin-induced PPAR $\gamma$  reduction and proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells. *Mol Biol Cell.* 2018; 29(3):356-362.
141. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem.* 2001; 276(27):25096-25100.
142. Taleb S, Herbin O, Ait-Oufella H, Verreth W, Gourdy P, Barateau V, Merval R, Esposito B, Clement K, Holvoet P, Tedgui A, Mallat Z. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(12):2691-2698.
143. Mertens A, Verhamme P, Bielicki JK, et al. Increased low-density lipoprotein oxidation and impaired high-density lipoprotein antioxidant defense are associated with increased macrophage homing and atherosclerosis in dyslipidemic obese mice: LCAT gene transfer decreases atherosclerosis. *Circulation.* 2003; 107(12):1640-1646.

144. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-30.
145. Samal B, Sun Y, Steans G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony– enhancing factor. *Mol Cell Biol*. 1994;14:1431-7.
146. Gimeno RE, Klaman LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:122-8.
147. Murphy KG, Bloom SR. Are all fats created equal ? *Nat Med*. 2006;12:32-3.
148. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008; 15(18):1851–1862 eng. Epub 2008/08/12.
149. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005;11:344-7.
150. Arner P. Visfatin—a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:28–30.
151. Chan, T. F., Chen, Y. L., Lee, C. H., Chou, F. H., Wu, L. C., Jong, S. B., & Tsai, E. M. (2006). Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 13(5), 364–367.
152. Ingelsson, E., Larson, M. G., Fox, C. S., Yin, X., Wang, T. J., Lipinska, I., Pou, K. M., Hoffmann, U., Benjamin, E. J., Keaney, J. F., Jr, & Vasan, R. S. (2007). Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample. *Diabetes care*, 30(5), 1278–1280.

153. Pagano, C., Pilon, C., Olivieri, M., Mason, P., Fabris, R., Serra, R., Milan, G., Rossato, M., Federspil, G., & Vettor, R. (2006). Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(8), 3165–3170.
154. Jian, W. X., Luo, T. H., Gu, Y. Y., Zhang, H. L., Zheng, S., Dai, M., Han, J. F., Zhao, Y., Li, G., & Luo, M. (2006). The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23(9), 967–973.
155. Takebayashi, K., Suetsugu, M., Wakabayashi, S., Aso, Y., & Inukai, T. (2007). Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*, 56(4), 451–458.
156. Mattu, H. S., & Randeva, H. S. (2013). Role of adipokines in cardiovascular disease. *The Journal of endocrinology*, 216(1), T17–T36.
157. Dahl, T. B., Yndestad, A., Skjelland, M., Øie, E., Dahl, A., Michelsen, A., Damås, J. K., Tunheim, S. H., Ueland, T., Smith, C., Bendz, B., Tonstad, S., Gullestad, L., Frøland, S. S., Krohg-Sørensen, K., Russell, D., Aukrust, P., & Halvorsen, B. (2007). Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, 115(8), 972–980.
158. Li, B., Zhao, Y., Liu, H., Meng, B., Wang, J., Qi, T., Zhang, H., Li, T., Zhao, P., Sun, H., Xu, J., Song, H., Dong, Z., & An, F. (2016). Visfatin Destabilizes Atherosclerotic Plaques in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *PloS one*, 11(2), e0148273.
159. Yu, X. Y., Qiao, S. B., Guan, H. S., Liu, S. W., & Meng, X. M. (2010). Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 42(7), 507–513.



160. Lovren, F., Pan, Y., Shukla, P. C., Quan, A., Teoh, H., Szmitko, P. E., Peterson, M. D., Gupta, M., Al-Omran, M., & Verma, S. (2009). Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro . and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 296(6), E1440–E1449.
161. Dakroub, A., Nasser, S. A., Kobeissy, F., Yassine, H. M., Orekhov, A., Sharifi-Rad, J., Iratni, R., El-Yazbi, A. F., & Eid, A. H. (2021). Visfatin: An emerging adipocytokine bridging the gap in the evolution of cardiovascular diseases. *Journal of cellular. physiology*, 10.1002/jcp.30345. Advance online publication.
162. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R, Birney E, Rosenthal N, Gross C. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res.* 2007 Mar;17(3):320-7. Epub 2007 Feb 6. .
163. Wan, B., Wang, X. R., Zhou, Y. B., Zhang, X., Huo, K., & Han, Z. G. (2010). C12ORF39, a novel secreted protein with a typical amidation processing signal. *Bioscience reports*, 30(1), 1-10.
164. Kim, D. K., Yun, S., Son, G. H., Hwang, J. I., Park, C. R., Kim, J. I., ... & Seong, J. Y. (2014). Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology*, 155(5), 1864-1873.
165. Lang, R., Gundlach, A. L., Holmes, F. E., Hobson, S. A., Wynick, D., Hoekfelt, T., & Kofler, B. (2015). Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacological reviews*, 67(1), 118-175.
166. Rucinski M, Porzionato A, Ziolkowska A, Szyszka M, Macchi V, De Caro R, et al. Expression of the spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that spexin inhibits adrenocortical cell proliferation. *Peptides*. 2010 Apr;31(4):676–82.

167. Porzionato, A., Rucinski, M., Macchi, V., Stecco, C., Malendowicz, L. K., & De Caro, R. (2010). Spexin expression in normal rat tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 58(9), 825-837.
168. Petrescu, O., Fan, X., Gentileschi, P., Hossain, S., Bradbury, M., Gagner, M., & Berk, P. D. (2005). Long-chain fatty acid uptake is upregulated in omental adipocytes from patients undergoing bariatric surgery for obesity. *International journal of obesity. . International journal of obesity*, 29(2), 196-203.
169. Walewski JL, Ge F, Lobdell H 4th, Levin N, Schwartz GJ, Vasselli JR, Pomp A, Dakin G, Berk PD. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity. (Silver Spring)*. 2014 Jul;22(7):1643-52.
170. Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, Wang Y, Ding X, Yin J, Fan N, Peng Y. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides*. 2015 Sep;71:232-9. .
171. Kumar S, Hossain J, Nader N, Aguirre R, Sriram S, Balagopal PB. Decreased Circulating Levels of Spexin in Obese Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2931-6. doi: 10.1210/jc.2016-1177. Epub 2016 May 24.
172. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Ostadrahimi A. Different spexin level in obese vs normal weight children and its relationship with obesity related risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Nov 23. pii: S0939-4753(19)30421-1.
173. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):549-554.
174. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, Devarajan S, Abubaker J, Al-Mulla F, et al. Spexin as an indicator of beneficial effects of exercise in human obesity and diabetes. *Sci Rep*. 2020;10:10635.
175. Kumar, S., Mankowski, R. T., Anton, S. D., & Babu Balagopal, P. (2021). Novel insights on the role of spexin as a biomarker of obesity and related cardiometabolic disease. *International journal of obesity (2005)*.

176. McCully KS: Vascular pathology of homocystinemia; implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.

177. Kang SS, Wong PW, Malinow MR: Hyperhomocystinemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12:279-98.

178. de Bree, A., Verschuren, W. M., Bjørke-Monsen, A. L., van der Put, N. M., Heil, S. G., Trijbels, F. J., & Blom, H. J. (2003). Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *The American journal of clinical nutrition*, 77(3), 687–693.

179. Vermeulen, E. G., Stehouwer, C. D., Twisk, J. W., van den Berg, M., de Jong, S. C., Mackaay, A. J., van Campen, C. M., Visser, F. C., Jakobs, C. A., Bulterjys, E. J., & Rauwerda, J. A. (2000). Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 355(9203), 517–522.

180. Dierkes, J., Westphal, S., & Luley, C. (2004). The effect of fibrates and other lipid-lowering drugs on plasma homocysteine levels. *Expert opinion on drug safety*, 3(2), 101–111.

181. Bazzano, L. A., He, J., Muntner, P., Vupputuri, S., & Whelton, P. K. (2003). Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Annals of internal medicine*, 138(11), 891–897.

182. Tsai, J. C., Perrella, M. A., Yoshizumi, M., Hsieh, C. M., Haber, E., Schlegel, R., & Lee, M. E. (1994). Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(14), 6369–6373.

183. Harker, L. A., Ross, R., Slichter, S. J., & Scott, C. R. (1976). Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *The Journal of clinical investigation*, 58(3), 731–741.

184. Martí-Carvajal, A. J., Solà, I., Lathyris, D., & Dayer, M. (2017). Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD006612.
185. Ballinger, S. W., Patterson, C., Knight-Lozano, C. A., Burow, D. L., Conklin, C. A., Hu, Z., Reuf, J., Horaist, C., Lebovitz, R., Hunter, G. C., McIntyre, K., & Runge, M. S. (2002). Mitochondrial integrity and function in atherogenesis. *Circulation*, 106(5), 544–549.
186. Villasante Fricke, A. C., & Iacobellis, G. (2019). Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 5989.
187. Gastaldelli, A., & Basta, G. (2010). Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link?. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 20(7), 481–490.
188. Iacobellis, G., Singh, N., Wharton, S., & Sharma, A. M. (2008). Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(7), 1693–1697.
189. Sato, F.; Maeda, N.; Yamada, T.; Namazui, H.; Fukuda, S.; Natsukawa, T.; Nagao, H.; Murai, J.; Masuda, S.; Tanaka, Y.; et al. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat with Cardiometabolic Diseases. *Circ. J.* 2018, 82, 502–508. .
190. Sengul, C., Cevik, C., Ozveren, O., Oduncu, V., Sunbul, A., Akgun, T., Can, M.M., Semiz, E. and Dindar, I. (2011), Echocardiographic Epicardial Fat Thickness Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Metabolic Syndrome. . *Echocardiography*, 28: 853-858.
191. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA,. Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS,

Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association: 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of , cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: e50-e103.

192. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, Schinkel AF: Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2013; 228: 1-11.

193. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2013 ACC/ AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014; , 63: 2935-2959.

194. Nezu, T., Hosomi, N., Aoki, S., & Matsumoto, M. (2016). Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 23(1), 18–31.

195. Palombo, C., & Kozakova, M. (2016). Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascular pharmacology*, 77, 1–7.

196. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Baş F. 2006. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Pediatr* 95:1635–1641.

197. Roge CL, Silverman NH, Hart PA. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 1978;57:285-90.

198. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.

199. Tarkan Tekten, Alper O.Onbaşı, Ceyhan Ceyhan, Selim Ünal, Pınar Ağaoğlu. Tissue Doppler Myocardial Performance Index. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2003; 31(5): 262-269.

200. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006; 113:664 – 670.

201. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001;32: 830-5.

202. Schejbal V. (1989). Epikardiales Fettgewebe der rechten Herzkammer--Morphologie, Morphometrie und funktionelle Bedeutung [Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance]. *Pneumologie(Stuttgart, Germany).* 43(9), 490–499.

203. Bertapelli, F., Pitetti, K., Agiovlasitis, S., & Guerra-Junior, G. (2016). Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Research in developmental disabilities, 57*, 181–192.

204. Martínez-Espinosa, R. M., Molina Vila, M. D., & Reig García-Galbis, M. (2020). Evidences from Clinical Trials in Down Syndrome: Diet, Exercise and Body Composition. *International journal of environmental research and public health, 17(12)*, 4294.

205. Kelly, A., Magge, S. N., Walega, R., Cochrane, C., Pipan, M. E., Zemel, B. S., Cohen, M. S., Gidding, S. S., & Townsend, R. (2019). Cross-Sectional Study of Arterial Stiffness in Adolescents with Down Syndrome. *The Journal of pediatrics, 212*, 79–86.e1.

206. Hu, M., Yan, H., Ranadive, S. M., Agiovlasitis, S., Fahs, C. A., Atiq, M., Atique, N., & Fernhall, B. (2013). Arterial stiffness response to exercise in persons with and without Down syndrome. *Research in developmental disabilities*, 34(10), 3139–3147.
207. Richards BW, Enver F. Blood pressure in Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1979 Jun;23(2):123-35.
208. Bergholdt, R., Eising, S., Nerup, J., & Pociot, F. (2006). Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. *Diabetologia*, 49(6), 1179–1182.
209. Johnson, M. B., De Franco, E., Greeley, S., Letourneau, L. R., Gillespie, K. M., International DS-PNDM Consortium, Wakeling, M. N., Ellard, S., Flanagan, S. E., Patel, K. A., & Hattersley, A. T. (2019). Trisomy 21 Is a Cause of Permanent Neonatal Diabetes. That Is Autoimmune but Not HLA Associated. *Diabetes*, 68(7), 1528–1535.
210. Alexander, M., Petri, H., Ding, Y., Wandel, C., Khwaja, O., & Foskett, N. (2016). Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Developmental medicine and child neurology*, 58(3), 246–254.
211. Al-Gazali LI, Padmanabhan R, Melnyk S, et al. Abnormal folate metabolism and genetic polymorphism of the folate pathway in a child with Down syndrome and neural tube defect. *Am J Med Genet* 2001;103(2):128–32.
212. Chango A, Mircher C, James SJ, Rethore MO, Nicolas JP. One carbon metabolism and trisomy 21: analysis of the genetic polymorphism. *Ann Biol Clin* 2002;60(6): 647–53.
213. Meguid, N. A., Dardir, A. A., El-Sayed, E. M., Ahmed, H. H., Hashish, A. F., & Ezzat, A. (2010). Homocysteine and oxidative stress in Egyptian children with Down syndrome. *Clinical biochemistry*, 43(12), 963–967.

214. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *American journal of medical genetics*. 1997;71(1):29-32.
215. Van Vliet G. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *J Pediatr*. 2005;147(5):707-8.
216. Kılıç M, Taşkın E, Aygün AD, Özdiller Ş. Down Sendromlu 51 Vakanın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2003;12(4):222-9.
217. Al-Biltagi, M., Serag, A. R., Hefidah, M. M., & Mabrouk, M. M. (2013). Evaluation of cardiac functions with Doppler echocardiography in children with Down syndrome and anatomically normal heart. *Cardiology in the young*, 23(2), 174–180.
218. Balli, S., Yucel, I. K., Kibar, A. E., Ece, I., Dalkiran, E. S., & Candan, S. (2016). Assessment of cardiac function in absence of congenital and acquired heart disease in patients with Down syndrome. *World journal of pediatrics : WJP*, 12(4), 463–469.
219. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002; 105:213-217.
220. Duprez DA. Arterial stiffness and endothelial function: Key players in vascular health. *Hypertension* 2010; 55:61-61.
221. Oberoi S, Schoepf UJ, Meyer M, Henzler T, Rowe GW, Costello P, Nance JW. Progression of arterial stiffness and coronary atherosclerosis: longitudinal evaluation by cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200:798-804.
222. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie LK, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, Yamazaki S. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Atheroscler Thromb* 1994; 14:479-482.



223. Al-Mallah MH, Nasir K, Katz R, Takasu J, Lima JA, Bluemke DA, Hundley G, Blumenthal RS, Budoff MJ. Thoracic aortic distensibility and thoracic aortic calcium Am J Cardiol 2010; 106:575-580.

224. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation 2004; 109:184-189.

225. Laitinen, T. T., Nuotio, J., Rovio, S. P., Niinikoski, H., Juonala, M., Magnussen, C. G., Jokinen, E., Lagström, H., Jula, A., Viikari, J., Rönnemaa, T., Simell, O., Raitakari, O. T., & Pahkala, K. (2020). Dietary Fats and Atherosclerosis From Childhood . to Adulthood. Pediatrics, 145(4), e20192786.

226. Gourgari, E., Stafford, J. M., D'Agostino, R., Jr, Dolan, L. M., Lawrence, J. M., Marcovina, S., Merjaneh, L., Mottl, A. K., Shah, A. S., & Dabelea, D. (2020). The association of low-density lipoprotein cholesterol with elevated arterial stiffness in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. Pediatric diabetes, 21(5), 863–870.

227. Mikola, H., Pahkala, K., Niinikoski, H., Rönnemaa, T., Viikari, J., Jula, A., Juonala, M., & Raitakari, O. T. (2017). Cardiometabolic Determinants of Carotid and Aortic Distensibility From Childhood to Early Adulthood. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979). 70(2), 452–460.

228. Parra P, Costa R, de Asúa DR, Moldenhauer F, Suárez C. Atherosclerotic Surrogate Markers in Adults With Down Syndrome: A Case-Control Study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017 Feb;19(2):205-211. .

229. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. Pediatr Nephrol 2009; 24(4): 707-19.

230. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. Eur J Pediatr 2010.

231. Elkiran, O., Yilmaz, E., Koc, M., Kamanli, A., Ustundag, B., & Ilhan, N. (2013). The association between intima media thickness, central obesity and diastolic blood pressure in obese and overweight children: a cross-sectional school-based study. *International journal of cardiology*, 165(3), 528–532.
232. Aslan, E., Sert, A., Buyukinan, M., Pirgon, M. O., Kurku, H., Yilmaz, H., & Odabas, D. (2019). Left and right ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, carotid intima-media thickness, and asymmetric dimethyl arginine levels. in obese adolescents with metabolic syndrome. *Cardiology in the young*, 29(3), 310–318.
233. Sarici, D., Kurtoglu, S., Sarici, S. U., Yikilmaz, A., Akin, M. A., Gunes, T., Ozturk, M. A., Narin, N., DüNDAR, M., & Serdar, M. (2017). Evaluation of aortic intima-media thickness in newborns with Down syndrome. *Advances in clinical and experimental . medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 26(8), 1253–1256.
234. Okada K, Ohshima S, Isobe S, Harada K, Hirashiki A, Funahashi H, et al. Epicardial fat volume correlates with severity of coronary artery disease in nonobese patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:384-90.
235. Barbaro, G., Piedimonte, A., Podagrosi, M., Mercurio, R., Mosca, A., D'Avanzo, M., & Vania, A. (2016). Epicardial adipose tissue and signs of metabolic syndrome in children. *Eating and weight disorders : EWD*, 21(2), 269–276.
236. Chambers, M. A., Shaibi, G. Q., Kapadia, C. R., Vander Wyst, K. B., Campos, A., Pimentel, J., Gonsalves, R. F., 3rd, Sandweiss, B. M., & Olson, M. L. (2019). Epicardial adipose thickness in youth with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 20(7), 941–945.
237. Alp, H., Karaarslan, S., Eklioğlu, B. S., Atabek, M. E., & Baysal, T. (2014). The effect of hypertension and obesity on left ventricular geometry and cardiac functions in children and adolescents. *Journal of hypertension*, 32(6), 1283–1292.

238. Nagyová A, Sustrová M, Raslová K. Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's syndrome. *Physiol Res.* 2000;49(2):227-31.
239. de la Piedra MJ, Alberti G, Cerda J, Cárdenas A, Paul MA, Lizama M. [High frequency of dyslipidemia in children and adolescents with Down Syndrome]. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(5):595-601. .
240. Beltowski J. (2006). Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 189(1), 47–60.
241. Magni, P., Ruscica, M., Dozio, E., Roti, E., Licastro, F., Motta, M., & Corsi, M. M. (2004). Free and bound leptin in prepubertal children with Down's syndrome and different degrees of adiposity. *European journal of clinical nutrition*, 58(11), 1547–1549.
242. Radunovic, N., Kuczynski, E., Radunovic, L., Milicevic, S., Funai, E. F., and Lockwood, C. J. (2003). Fetal and maternal plasma leptin levels during the second half of normal pregnancies and those with Down syndrome. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 13,. 394–397.
243. Proto, C., Romualdi, D., Cento, R. M., Romano, C., Campagna, G., and Lanzone, A. (2007). Free and total leptin serum levels and soluble leptin receptors levels in two models of genetic obesity: the Prader-Willi and the Down syndromes. *Metabolism* 56,. 1076–1080.
244. Filippatos, T. D., Randeve, H. S., Derdemezis, C. S., Elisaf, M. S., & Mikhailidis, D. P. (2010). Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases. *Current vascular pharmacology*, 8(1), 12–28.
245. Toll L, Khroyan TV, Sonmez K, Ozawa A, Lindberg I, McLaughlin JP, Eans SO, Shahien AA, Kapusta DR. Peptides derived from the prohormone proNPQ/spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception. *FASEB J.* 2012 Feb. ;26(2):947-54.

246. McPherson R and Davies RW. Inflammation and coronary artery disease: insights from genetic studies. *Can J Cardiol* 2012; 28: 662–666.
247. Yang, J., Liu, H., Cao, Q., & Zhong, W. (2020). Characteristics of CXCL2 expression in coronary atherosclerosis and negative regulation by microRNA-421. *The Journal of international medical research*, 48(2), 300060519896150.
248. Selhub, J., Jacques, P. F., Wilson, P. W., Rush, D., & Rosenberg, I. H. (1993). Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 270(22), 2693–2698.
249. Pogribna M, Melnyk S, Pogribny I, Chango A, Yi P, James SJ. Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation. *Am J Hum Genet*. 2001 Jul;69(1):88-95. Epub 2001 Jun 5. .
250. Chung KH, Chiou HY, Chang JS, Chen YH (2019) Associations of nitric oxide with obesity and psychological traits among children and adolescents in Taiwan. *Pediatr Obes* 15:e12593.
251. Orlando, A., Viazzi, F., Giussani, M., Nava, E., Cazzaniga, E., Bonino, B., Palestini, P., Parati, G., & Genovesi, S. (2019). Endothelin-1/nitric oxide balance and HOMA index in children with excess weight and hypertension: a pathophysiological model of . hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 42(8), 1192–1199.
252. Cua CL, Cooke G, Taylor M, Hayes J, Waldon L, Lipowski P, Kossman B, Nash PL. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms associated with abnormal nitric oxide production are not over-represented in children with Down syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2006 Jul;1(4):169-74.
253. Tranquilli AL, Bezzeccheri V, Scagnoli C, Mazzanti L, Garzetti GG. Amniotic levels of vascular endothelial growth factor and nitric oxide at the second trimester in Down's syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Jan;13(1):28-31. .

254. Salvolini E, Orciani M, Lucarini G, Vignini A, Tranquilli AL, Di Primio R. VEGF and nitric oxide synthase immunoexpression in Down's syndrome amniotic fluid stem cells. *Eur J Clin Invest*. 2011 Jan;41(1):23-9. .
255. He J, Li T, Chen J, Liu Y, Xiong F, Yang J, Song C. Plasma antioxidant enzymes and lipoperoxidation status in children with Down syndrome. *Clin Biochem*. 2016 Jan;49(1-2):61-5. Doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.08.026. .
256. Pernow, J., Shemyakin, A., & Böhm, F. (2012). New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life sciences*, 91(13-14), 507–516.
257. Barton M. (2014). Aging and endothelin: determinants of disease. *Life sciences*, 118(2), 97–109.
258. Selvaraju V, Ayine P, Fadamiro M, Babu JR et al (2019) Urinary biomarkers of inflammation and oxidative stress are elevated in obese children and correlate with a marker of endothelial dysfunction. *Oxidative Med Cell Longev* 2019:9604740.
259. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O et al (1995) Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 80:829–835.
260. Głowińska B, Urban M, Hryniewicz A, Peczyńska J et al (2004) Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. *Kardiol Pol* 61:329–338.
261. Banaszak B, Świętochowska E, Banaszak P, Chibireva MD et al (2019) Endothelin-1 (ET-1), N-terminal fragment of pro-atrial natriuretic peptide (NTpro-ANP), and tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in children with primary hypertension and hypertension of . renal origin. *Endokrynol Pol* 70:37–42.
262. Gupta, R. M., Libby, P., & Barton, M. (2020). Linking regulation of nitric oxide to endothelin-1: The Yin and Yang of vascular tone in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*, 292, 201–203.

263. Katona É, Settakis G, Varga Z, Paragh G et al (2006) Target-organ damage in adolescent hypertension. Analysis of potential influencing factors, especially nitric oxide and endothelin-1. *J Neurol Sci* 247:138–143.
264. Xia, K., Ding, R., Yang, Y., Wu, B., Zhang, Q., & Hu, D. (2015). *Zhonghua nei ke za zhi*, 54(9), 768–772.
265. Nourbakhsh, M., Nourbakhsh, M., Gholinejad, Z., & Razzaghy-Azar, M. (2015). Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*,75(2),. 183–188.
266. Kumar S, Hossain MJ, Javed A, Kullo IJ, Balagopal PB. Relationship of circulating spexin with markers of cardiovascular disease: a pilot study in adolescents with obesity. *Pediatr Obes*. 2018 Jun;13(6):374-380.
267. Aboutaleb, N., Zarrati, M., Cheshmazar, E., Shoormasti, R. S., Razmpoosh, E., & Nasirinezhad, F. (2017). Association between the circulating leptin levels and the biomarkers of oxidative stress and inflammation among Iranian overweight and obese adults. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 31, 81.
268. Navarro, P., de Dios, O., Gavela-Pérez, T., Jois, A., Garcés, C., & Soriano-Guillén, L. (2016). High-Sensitivity C-Reactive Protein and Leptin Levels Related to Body Mass Index Changes Throughout Childhood. *The Journal of pediatrics*, 178, 178–182.
269. Koleva, D. I., Orbetzova, M. M., Nikolova, J. G., & Deneva, T. I. (2016). Pathophysiological Role of Adiponectin, Leptin and Asymmetric Dimethylarginine in the Process of Atherosclerosis. *Folia medica*, 58(4), 234–240.
270. Schinzari, F., Tesauro, M., Rovella, V., Di Daniele, N., Mores, N., Veneziani, A., & Cardillo, C. (2013). Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(3), 1235–1241.

271. Basati, G., Razavi, A. E., Abdi, S., & Sarrafzadegan, N. (2014). Association of plasma leptin, homocysteine and nitric oxide levels with the presence and instability of coronary artery disease. *Biomarkers in medicine*, 8(3), 405–412.
272. Elshorbag y HH, Fouda ER, Kamal NM, Bassiouny MM, Fathi WM. Evaluation of epicardial fat and carotid intima-media thickness in obese children. *Iran J Pediatr* 2016;26:e2968.
273. Cabrera-Rego JO, Iacobellis G, Castillo-Herrera JA, Valiente-Mustelier J, Gandarilla-Sarmientos JC, Marín-Juliá SM, et al. Epicardial fat thickness correlates with carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and cardiac geometry in children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 2014;35:450-6.
274. Akyol B, Boyraz M, Aysoy C. Relationship of epicardial adipose tissue thickness with early indicators of atherosclerosis and cardiac functional changes in obese adolescents with metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:156-63.
275. López-Bermejo, A., Prats-Puig, A., Osiniri, I., Martínez-Calcerrada, J. M., & Bassols, J. (2019). Perirenal and epicardial fat and their association with carotid intima-media thickness in children. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 24(4), 220–225.
276. Lin CY, Huang T, Zhao L, Zhong LLD, Lam WC, Fan BM, Bian ZX. Circulating Spexin Levels Negatively Correlate With Age, BMI, Fasting Glucose, and Triglycerides in Healthy Adult Women. *J Endocr Soc*. 2018 Apr 3;2(5):409-419. .
277. Jacobs PA, Baikie AG. The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet*. 1959; 1:710.
278. Epstein, C. J. et al. Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 49, 207–235 (1991).
279. Bray, I. C. & Wright, D. E. Estimating the spontaneous loss of Down syndrome fetuses between the times of chorionic villus sampling, amniocentesis and livebirth. *Prenat. Diagn.* 18, 1045–1054 (1998).

280. Hassold, T. J. & Jacobs, P. A. Trisomy in man. *Ann.Rev.Genet.* 18, 69–97 (1984).
281. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1445-52.
282. Sara, V. R., Sjögren, B., Annerén, G., Gustavson, K. H., Forsman, A., Hall, K., Wahlström, J., & Wetterberg, L. (1984). The presence of normal receptors for somatomedin and insulin in fetuses with Down's syndrome. *Biological psychiatry*, 19(4), 591–598.
283. Pahwa, R., & Jialal, I. (2020). Atherosclerosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
284. Spronk, H.M., van der Voort, D. & ten Cate, H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thrombosis J* 2, 12 (2004).
285. Beltowski J. “Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity?”. *Med Sci Monit.* 2006;12:112-9.
286. Yang, Y., Li, Z., Tao, H. F., Qi, X. Y., Wang, W. L., Yang, L., Wang, H., & Xu, P. (2014). An elevated plasma level of visfatin increases the risk of myocardial infarction. *Genetics and molecular research : GMR*, 13(4), 8586–8595.
287. Sonmez, K., Zaveri, N. T., Kerman, I. A., Burke, S., Neal, C. R., Xie, X., ... & Toll, L. (2009). Evolutionary sequence modeling for discovery of peptide hormones. *PLoS Comput Biol*, 5(1), e1000258.
288. Hodges, S. K., Teague, A. M., Dasari, P. S., & Short, K. R. (2018). Effect of obesity and type 2 diabetes, and glucose ingestion on circulating spexin concentration in adolescents. *Pediatric diabetes*, 19(2), 212-216.
289. Al-Daghri, N. M., Sabico, S., Al-Hazmi, H., Alenad, A. M., Al-Amro, A., Al-Ghamdi, A., ... & Alokail, M. S. (2019). Circulating spexin levels are influenced by the presence or absence of gestational diabetes. *Cytokine*, 113, 291-295.



290. Liu, Y., Sun, L., Zheng, L., Su, M., Liu, H., Wei, Y., Li, D., Wang, Y., Dai, C., Gong, Y., Zhao, C., & Li, Y. (2020). Spexin protects cardiomyocytes from hypoxia-induced metabolic and mitochondrial dysfunction. . *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 393(1), 25–33.
291. Boudi, Brian F. "Noncoronary Atherosclerosis". Medscape. 2013-05-11.
292. Ospina-Romero, M., Cannegieter, S. C., den Heijer, M., Doggen, C., Rosendaal, F. R., & Lijfering, W. M. (2018). Hyperhomocysteinemia and Risk of First Venous Thrombosis: The Influence of (Unmeasured) Confounding Factors. *American journal of epidemiology*, . 187(7), 1392–1400.
293. Wen, J. J., Vyatkina, G., & Garg, N. (2004). Oxidative damage during chagasic cardiomyopathy development: role of mitochondrial oxidant release and inefficient antioxidant defense. *Free radical biology & medicine*, 37(11), 1821–1833.
294. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, et al. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr* 2008; 152: 15–19.
295. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res Part A-Clin Mol Teratol*. 2010;88(12):1008-16.
296. Jun JY , Ma Z, Pyla R, Segar L. Leptin treatment inhibits the progression of atherosclerosis by attenuating hypercholesterolemia in type 1 diabetic *Ins2(+/-Akita):apoE(-/-)* mice. *Atherosclerosis*.2012;225(2):341-347.
297. Ghobrial, E. E., Farag, Y. M., Abdul-Aziz, D. M., & Omar, M. A. (2020). Assessment of Epicardial Adipose Tissue Thickness in Children with Familial Mediterranean Fever. *Journal of tropical pediatrics*, 66(2), 121–128.
298. Saji T. (2014). Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 56(3), 297–303.