

Down sendromunda ortalama anne yaşı ve doğuştan kalp hastalıklarının sıklığı

Gizem Ürel Demir^{1,*}, İlker Ertuğrul², Pelin Özlem Şimşek Kiper², Gülen Eda Utine³, Dursun Alehan³, Mehmet Alikışıfoğlu⁴, Koray Boduroğlu³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü, ⁴Tıbbi Genetik Profesörü
*İletişim: gizemurel@gmail.com

SUMMARY: Ürel Demir G, Ertuğrul İ, Şimşek Kiper PÖ, Utine GE, Alehan D, Alikışıfoğlu M, Boduroğlu K. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The mean maternal age and the prevalence of congenital heart diseases in Down syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2019; 62: 51-55.

Down syndrome is the most common chromosomal disorder which causes physical and intellectual impairment. The most common type is regular type trisomy 21 that is associated with advanced maternal age. Various congenital malformations are frequently seen in individuals with Down syndrome, also congenital heart diseases affect approximately 50% of the patients. In this study, we evaluated the patients diagnosed with Down syndrome (n=439) in our hospital within 15 years to determine the relationship between Down syndrome and advanced maternal age and the frequency of congenital heart diseases. The mean maternal age at birth of the patients included in our study was 32.1 ± 7.0 . The incidence of congenital heart diseases was found to be 69.5%, whilst the most common cardiac disease was atrial septal defect. In conclusion, we found that congenital heart disease may be seen in babies with Down syndrome in higher rates than that reported in the literature, additionally Down syndrome may affect babies of mothers much younger than 35 years of age.

Key words: Down syndrome, trisomy 21, advanced maternal age, congenital heart disease.

ÖZET: Down sendromu en sık görülen kromozom hastalığı olup fiziksel ve zihinsel gelişimde yetersizliğe neden olmaktadır. Down sendromunun en sık gözlenen tipi olan regüler tip trizomi 21 ileri anne yaşı ile ilişkilendirilmiştir. Down sendromlu hastalarda çeşitli doğuştan malformasyonların sıklığı artmış olup doğumsal kalp hastalıkları hastaların yaklaşık %50'sini etkilemektedir. Çalışmamızda 15 yıllık süreç boyunca hastanemizde Down sendromu tanısı konulan hastalar (n=439) değerlendirilerek Down sendromu ile ileri anne yaşı ilişkisi ve eşlik eden doğuştan kalp hastalığı sıklığı belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmamıza alınan hastalarda doğumdaki anne yaşı ortalaması 32.1 ± 7.0 olarak bulunmuştur. Hastalarda doğuştan kalp hastalığı sıklığı %69.5 olarak bulunmuş olup en sık saptanan kardiyak hastalığın atriyal septal defekt olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, Down sendromunda doğuştan kalp hastalıklarının literatürden daha yüksek sıklıkta ortaya çıkabileceği ve 35 yaşından daha genç annelerin bebeklerinde de regüler tip Down sendromu saptanabileceği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Down sendromu, trizomi 21, ileri anne yaşı, doğuştan kalp hastalıkları.

Down sendromu (DS), zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği en sık görülen kromozom hastalığı olup tüm dünyada ortalama prevalansı yaklaşık 700 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir.¹⁻³

DS fenotipi 21. kromozomda yer alan genlerin dozaj dengesizliğinden kaynaklanmaktadır.³ DS'li bireylerin yaklaşık %95'inden sorumlu olan regüler tip trizomi 21 mayoz sırasında

meydana gelen ayrılammaya (nondisjunction'a) bağlı oluşmaktadır ve bu durumun ileri anne yaşı ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir.⁴ Bu nedenle tüm 35 yaş ve üstü gebeliklere rutin prenatal tanı önerilmektedir. DS'li hastaların yaklaşık %50'si doğuştan kalp hastalığına sahip olup en sık gözlenen endokardiyal yastık defektidir.⁵ Doğuştan kalp hastalığına ikincil gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyon ve Eisenmenger sendromu DS'li olgularda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Bu çalışmada DS ile ileri anne yaşı ilişkisini değerlendirmek, eşlik eden kardiyak hastalıkların sıklığını ve tiplerini belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda Ocak 2003- Ocak 2018 tarihleri arasında kromozom analizi yapılarak DS tanısı konulan 439 olgunun doğum sırasındaki anne yaşı ve ekokardiyografi bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların verilerine hastane ve arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Laboratuvar kayıtlarından hastaların kromozom analizi sonuçları elde edilerek incelendi. Konjenital kalp hastalıkları atriyoventriküler septal defekt (AVSD), Fallot tetralojisi (FT), çift çıkışlı sağ ventrikül (ÇÇRV), patent duktus arteriyozus (PDA), ventriküler septal defekt (VSD), atriyal septal defekt (ASD), aort koarktasyonu (AK) ve kapak hastalıkları olmak üzere başlıklar altında gruplandırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ile, nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi.

Bulgular

Hastanemizde Ocak 2003-Ocak 2018 tarihleri arasında DS tanısı konularak izleme alınan hastaların doğum esnasındaki anne yaşları ile ekokardiyografik bulguları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların karyotip analizleri incelendiğinde 418'inin (%95.2) regüler tip, 16'sının (%3.6) translokasyon tipi, 5'inin (%1.1) ise mozaik DS olduğu görüldü. Bir hastada 47,XY,+21[19]/48,XYY,+21[14] kromozom kuruluşu saptandı.

Hastaların 364'ünün anne yaşı ile ilgili verilere ulaşıldı ve translokasyon tipi DS olan olgular dışlanarak geriye kalan 349'unun anne yaşı değerlendirildi. DS'li hastaların doğum sırasındaki anne yaşları 16-53 yaş arasında değişmekte olup, doğumdaki anne yaşı ortalaması 32.1±7.0 olarak bulundu.

Hastaların 332'sinin ekokardiyografi bulgularına ulaşılabildi ve 101'inde (%30.4) yapısal kalp hastalığı olmadığı görüldü. Hastaların 126'sında (%38.0) ASD, 67'sinde (%20.2) PDA, 65'inde (%19.6) VSD, 56'sında (%16.9) AVSD, altısında (%1.8) AK, altısında (%1.8) pulmoner darlık (PD), dördünde (%1.2) FT, dördünde (%1.2) ÇÇRV, birinde (%0.3) pulmoner atrezi (PA) saptandı (Tablo I). İzole ASD 66 (%19.9)

Tablo I. Hastaların ekokardiyografi bulguları

Bulgular	Hasta sayısı (n=332)	Toplamın yüzdesi	Doğuştan kalp hastalığı dağılım yüzdesi
Normal	101	%30.4	
ASD	126	%38.0	%54.5
PDA	67	%20.2	%29.0
VSD	65	%19.6	%28.1
AVSD	56	%16.9	%24.2
AK	6	%1.8	%2.6
PD	6	%1.8	%2.6
FT	4	%1.2	%1.7
ÇÇRV	4	%1.2	%1.7
PA	1	%0.3	%0.4

hastada, izole VSD 22 (%6.6) hastada, izole PDA 12 (%3.6) hastada saptandı. Doğumsal kalp hastalığı bulunanlar arasında bu hastalıkların dağılımına bakıldığında ise, kardiyak patoloji saptanan hastaların %54.5'inde ASD, %29.0'ında PDA, %28.1'inde VSD, %24.2'sinde AVSD, %2.6'sında AK, %2.6'sında PD, %1.7'sinde FT, %1.7'sinde ÇÇRV, %0.4'ünde PA bulunduğu görüldü (Tablo I). İki hastada biküspit aorta, yedi hastada mitral valv prolapsusu (MVP), bir hastada triküspit valv prolapsusu (TVP) saptandı. FT saptanan hastaların ikisinde sekundum ASD, ÇÇRV saptanan hastaların birinde komplet AVSD ve PDA, birinde VSD ve PDA, birinde VSD, ASD, PDA ve AK, birinde VSD ve PS eşlik ettiği görüldü. VSD saptanan hastaların üçünde malalignment VSD gözlemlendi ve ek olarak bu hastaların birinde PDA, birinde pulmoner darlık vardı. AVSD tanısı alan 56 hastanın 12'sinde ek olarak PDA saptandığı ve bu olguların birine AK, birine ise pulmoner darlık ile pulmoner arter dallarında hipoplazinin eşlik ettiği görüldü. Beş hastada PDA ile VSD, 23 hastada PDA ile ASD, bir hastada PDA ile AK, 19 hastada ASD ile VSD, iki hastada ASD ile PS, 10 hastada ASD, VSD ve PDA, bir hastada VSD, PDA ve PA, bir hastada VSD, ASD ve PS, iki hastada ASD, VSD, PDA ve AK birlikteliği gözlemlendi.

Tartışma

Down sendromunun klinik bulguları ilk olarak Langdon Down⁶ tarafından 1866'da, sendroma yola açan genomik temelini 21. kromozomun trizomisi olduğu ise 1959'da tanımlanmıştır.⁷ DS insidansının farklı popülasyonlarda 1/650 ile 1/1000 canlı doğum arasında değiştiği gözlemlenmiştir.⁸ Hastalığın ortaya çıkmasında günümüzde saptanabilmiş en önemli neden ileri anne yaşıdır ve yaşamı kısıtlayan en önemli ve sık morbidite nedeni konjenital kalp hastalıklarıdır.

Down sendromlu olguların yaklaşık %95'inden mayotik ayrılmamaya bağlı ortaya çıkan regüler tip trizomi 21 sorumludur.⁹ Hastaların %2-4'ünden sorumlu olan robertsonian translokasyonlar, 21. kromozomun uzun kolu ile sıklıkla 14. kromozom olmak üzere akrosentrik kromozomlar arasında meydana gelmekte ve ileri anne yaşından bağımsız olarak oluşmaktadır. Dengesiz translokasyona bağlı DS tanısı konulan çocukların ebeveynlerine dengeli

translokasyon taşıyıcılığı riskine yönelik olarak karyotip analizi uygulanmalıdır.⁹ Mozaisizm tek bir bireyde birden fazla hücre hattının varlığı olarak tanımlanmakta ve hastaların %2-4 kadarını oluşturmaktadır.¹⁰ Mozaik olan bireylerin daha hafif bir kliniğe sahip olması beklenebilir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastaların %95.2'sinde regüler tip, %3.6'sında translokasyon tipi, %1.1'inde ise mozaik DS olduğu gözlemlenmiştir.

Anormal kromozomal segregasyona yol açan mayotik 'ayrılmama' mayoz 1'deki homolog kromozomların veya mayoz 2'deki kardeş kromatidlerin ayrılmasındaki hatalardan kaynaklanabilir. DNA polimorfizm çalışmaları ile maternal ayrılmama nedeniyle oluşanların çoğunlukla mayoz 1'de, paternal ayrılmama nedeniyle oluşanların ise çoğunlukla mayoz 2'de olduğu gösterilmiştir.¹¹ Trizomi 21'e yol açan ayrılmama olayında kaynağın belirlenmesi için yapılan DNA polimorfizm çalışmalarında olguların %90.7'sinin maternal mayoz, %5.5'inin paternal mayoz sırasında olduğu, %3.8'inin ise postzigotik mitotik hatalara bağlı olduğu gösterilmiştir.¹² Maternal mayoz kaynaklı olanların %75'inin mayoz 1, %25'inin mayoz 2'deki hatalarla ortaya çıktığı ve her ikisinin de ileri anne yaşı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹³ Maternal mayoz 1'deki ayrılmama kromozomlar arasındaki azalmış rekombinasyon ile ilişkilendirilirken mayoz 2'deki ayrılmamanın mayoz 1'de artmış rekombinasyon ile birlikte olduğu bildirilmiştir.^{14,15} Mayotik hatalara bağlı oluşan DS'li hastaların parental yaş dağılımına bakıldığında maternal mayoz 1 kaynaklı olanlarda ortalama anne yaşı 30.1, ortalama baba yaşı 32; maternal mayoz 2 kaynaklı olanlarda ortalama anne yaşı 31.2, ortalama baba yaşı 33.3; paternal mayoz kaynaklı olanlarda ortalama anne yaşı 25.6, ortalama baba yaşı 29.9; mitotik kaynaklı olanlarda ise ortalama anne yaşı 28.2, ortalama baba yaşı 30.5 olarak bulunmuştur.^{11,12,16}

Down sendromlu çocuk doğurma prevalansı 20-24 yaş arası kadınlarda en düşük olup 1/1400 oranında görülürken 35 yaşında bu oran 1/350, 45 yaşında 1/25 sıklığına yükselmektedir.^{11,17-19} Bizim çalışmamızda ortalama anne yaşı 32.1 ± 7.0 olarak bulunmuş ve bu duruma doğurganlık oranının genç yaşlarda yüksek olmasının katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

En sık AVSD olmak üzere DS'li fetusların

%44-56'sında doğuştan kalp defekti vardır.⁵ Sendroma sık eşlik eden diğer kalp defektleri arasında ASD, VSD ve Fallot tetralojisi yer almaktadır.⁵ Hastaların yaklaşık %45'inde AVSD, %20-30'unda ise VSD saptandığı bildirilmiştir.^{8,20-22} Bergström ve arkadaşlarının²² çalışmasında 1992-2012 yılları arasında doğan DS'li hastalarda doğumsal kalp hastalığı görülme sıklığının yıllar boyunca benzer olduğu ve %51.3-55.8 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ancak 1992-1994 yılları arasında doğan vakalarda AVSD sıklığı %46, VSD sıklığı %14 iken 2010-2012 yılları arasında AVSD ve VSD sıklıkları sırasıyla %30 ve %31 olarak saptanmıştır. DS'li bireylerde doğuştan kalp hastalığı sıklığının zaman içerisinde değişmeden kaldığı ancak kompleks malformasyon sıklığının neredeyse %40 oranında azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada doğumsal kalp hastalığı görülme sıklığının anne yaşının artması ile azaldığı, maternal obezite ve sigara içiciliği ile ise doğru orantılı olduğu bildirilmiştir.²²

Down sendromunda gözlenen doğuştan kalp defektlerine 21. kromozomun distal ucuna yakın kısa bir aralıkta yer alan aday genlerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Grossman ve arkadaşlarının²³ çalışmasında *DSCAM* ve *COL6A2* genlerinin birlikte olan ifadesinin ASD oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir.

Normal öploid popülasyona kıyasla DS'li bireylerde AVSD görülme sıklığının 2000 kat kadar yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁴ AVSD yatkınlığı ile ilişkilendirilmiş şimdiki kadar beş farklı genetik lokus tanımlanmıştır. AVSD1 (MIM 606215) lokusu 1p31-p21 bölgesinde haritalanmış, AVSD2 3p25'de lokalize CRELD1 geni (MIM 607170), AVSD3 6q22'deki GJA1 geni (MIM 121014), AVSD4 8p23.1'deki GATA4 geni (MIM 600576) ve AVSD5 ise 18q11 bölgesindeki GATA6 geni (MIM 601656) mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. CRELD1 geni hücre adezyon molekülü olarak görev yapan bir hücre yüzey proteinini kodlamaktadır.²⁵ Maslen ve arkadaşları²⁵ AVSD saptanan DS'li iki olguda CRELD1 geni mutasyonu bildirilmiş ve CRELD1 mutasyonlarının DS'li olgularda AVSD patogenezi katkıda bulunabileceği savunulmuştur.

Antenatal dönemde fetal ekokardiyografi ile saptanan kardiyak anomalilere ek olarak atriyoventriküler (AV) kapak patolojileri ve triküspit kapakta regürjitasyon da DS ile

ilişkilidir.⁵ Triküspit regürjitasyonunun, ense kalınlığındaki artışa benzer şekilde, kalbin yüksek ardyükü ve düşük kompliyansına bağlı gebeliğin ilk trimesterinde gözlenen kardiyak fonksiyon yetersizliği nedeniyle ortaya çıktığı savunulmuştur.²⁶ Doğuştan kalp hastalığı olan DS'li hastaların otopsi örneklerinin incelendiği bir çalışmada AV ve semilunar kapak hastalıklarının görülme sıklığında anlamlı yükseklik saptanmıştır.²⁷ Çalışmamızda sekiz hastada AV kapak patolojisi saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan DS'li olgularda doğuştan kalp hastalığı sıklığı %69.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki sıklığın yüksek olması; hastanemizin üçüncü düzey sağlık kuruluşu olması nedeniyle doğumsal kalp hastalığı nedeniyle sevk edilen hastaların dahil edilmesi ve ekokardiyografi raporlarına ulaşılamayan hasta sayısının çokluğu ile açıklanabilir. Çalışmamızda en sık saptanan doğuştan kalp hastalığı %38.0 oranında gözlenen ASD olup sırasıyla hastaların %20.2'sinde PDA, %19.6'sında VSD, %16.9'unda AVSD saptanmıştır. İzole doğuştan kalp defektleri değerlendirildiğinde en sık izole ASD (%19.9) ve AVSD (%16.9) bulunmuştur. İzole ASD sıklığının yüksek bulunmasının tarama olarak tüm DS'li hastalara ekokardiyografi uygulanması nedeniyle hemodinamik anlamı olmayan, normal öploid popülasyonda da görülen küçük sekundum ASD gibi defektlerin çalışma kapsamına alınmış olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, DS'ye yatkınlık yarattığı en iyi bilinen faktörün ileri anne yaşı olması nedeniyle toplumda ileri anne yaşındaki gebeliklerden kaçınılması sağlanmalı ve ailelere prenatal tanı imkanları sunulmalıdır. İleri anne yaşı genel olarak 35 kabul edilmekle birlikte, çalışmamızda daha genç annelerin bebeklerinde regüler tipte Down sendromu görülebileceği bulunmuştur. Sendroma en sık eşlik eden doğuştan malformasyon olması ve yüksek morbidite ile mortaliteye yol açması nedeniyle, doğuştan kalp hastalıkları açısından tüm hastalar rutin ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bermudez BE, Medeiros SL, Bermudez MB, Novadzki IM, Magdalena NI. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. Sao Paulo Med J 2015; 133: 521-524.

2. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al; National Birth Defects Prevention Network. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 1008-1016.
3. Antonarakis SE. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat Rev Genet* 2017; 18: 147-163.
4. Hecht CA, Hook EB. Rates of Down syndrome at livebirth by one-year maternal age intervals in studies with apparent close to complete ascertainment in populations of European origin: a proposed revised rate schedule for use in genetic and prenatal screening. *Am J Med Genet* 1996; 62: 376-385.
5. Calkoen E, Adriaanse B, Haak M, et al. How normal is a 'normal' heart in fetuses and infants with Down syndrome? *Fetal Diagn Ther* 2016; 39: 13-20.
6. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard* 1995; 33: 54-56.
7. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1959; 248: 1721-1722.
8. Plaiasu V. Down syndrome-genetics and cardiogenetics. *Maedica (Buchar)* 2017; 12: 208-213.
9. Agarwal Gupta N, Kabra M. Diagnosis and management of Down syndrome. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 560-567.
10. Papavassiliou P, York TP, Gursoy N, et al. The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: 573-583.
11. Yoon PW, Freeman SB, Sherman SL, et al. Advanced maternal age and the risk of Down syndrome characterized by the meiotic stage of chromosomal error: a population-based study. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 628-633.
12. Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 91: 199-203.
13. Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG, et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 544-550.
14. Lamb NE, Freeman SB, Savage-Austin A, et al. Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II. *Nat Genet* 1996; 14: 400-405.
15. Warren AC, Chakravarti A, Wong C, et al. Evidence for reduced recombination on the nondisjoined chromosomes 21 in Down syndrome. *Science* 1987; 237: 652-654.
16. Mikkelsen M, Hallberg A, Poulsen H, et al. Epidemiological study of Down's syndrome in Denmark, including family studies of chromosomes and DNA markers. *Dev Brain Dysfunct* 1995; 8: 4-12.
17. Erickson JD. Down syndrome, paternal age, maternal age, and birth order. *Ann Hum Genet* 1978; 41: 289-298.
18. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 1983; 249: 2034-2038.
19. Hook EB, Cross PK, Jackson L, Pergament E, Brambati B. Maternal age-specific rates of 47,+21 and other cytogenetic abnormalities diagnosed in the first trimester of pregnancy in chorionic villus biopsy specimens: comparison with rates expected from observations at amniocentesis. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 797-807.
20. Santos FCGB, Croti UA, Marchi CH, et al. Surgical treatment for congenital heart defects in Down syndrome patients. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019; 34: 1-7.
21. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 2008; 10: 173-180.
22. Bergström S, Carr H, Petersson G, et al. Trends in congenital heart defects in infants with Down syndrome. *Pediatrics* 2016; 138: e20160123.
23. Grossman TR, Gamliel A, Wessells RJ, et al. Over-expression of DSCAM and COL6A2 cooperatively generates congenital heart defects. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002344.
24. Rambo-Martin BL, Mulle JG, Cutler DJ, et al. Analysis of copy number variants on chromosome 21 in Down syndrome-associated congenital heart defects. *G3(Bethesda)* 2018; 8: 105-111.
25. Maslen CL, Babcock D, Robinson SW, et al. CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2006; 140: 2501-2505.
26. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 251-260.
27. Tandon R, Edwards JE. Cardiac malformations associated with Down's syndrome. *Circulation* 1973; 47: 1349-1355.