



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOWN SENDROMUNDA OFTALMOLOJİK VE ORTOPTİK
BULGULAR:
GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU MÜMKÜN MÜ?**

Dr. Melisa AKGÖZ KOYUNCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2024



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOWN SENDROMUNDA OFTALMOLOJİK VE ORTOPTİK
BULGULAR:**

GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU MÜMKÜN MÜ?

Dr. Melisa AKGÖZ KOYUNCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ilgi ve tecrübesini sürekli hissettiren, benimle bilgi ve klinik deneyimlerini büyük bir özveri ile paylaşan, tezimin planlanmasında ve oluşmasında büyük katkıları olan, kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU'na; çocuk genetik alanında bana yol gösteren Sayın Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE'ye, Sayın Doç. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER'e ve Sayın Dr. Gizem ÜREL DEMİR'e; çalışmanın istatistiksel analiz aşamasında sabırla çalışan Sayın Doç Dr. Jale KARAKAYA'ya; özel bir hasta grubuyla çalışırken muayene ve ölçümleri gerçekleştirebilmeme yardımcı olan çalışma arkadaşlarıma; süreç boyunca desteklerini esirgemeyen annem Berna AKGÖZ'e ve babam Ferit AKGÖZ'e; her koşulda yanımda olan kıymetli eşim Dr.Can KOYUNCUOĞLU'na sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Melisa AKGÖZ KOYUNCUOĞLU

ANKARA/2024

ÖZET

Koyuncuoğlu MA. Down Sendromunda Oftalmolojik Ve Ortoptik Bulgular: Genotip-Fenotip Korelasyonu Mümkün Mü?, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Down sendromu (DS) en sık görülen kromozomal hastalıktır. Oftalmolojik belirtiler DS'de %85'e varan oranlarda görülmektedir, bunların tanı ve tedavisi gerçekleşmezse görme azlığına neden olarak zihinsel gelişimi de olumsuz etkilemektedir. DS'nin yaklaşık %95'inin regüler trizomi tipi, %5'inin translokasyon tipi ve %2'sinin mozaik olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, DS'nin farklı genotiplerindeki oftalmolojik bulguları karşılaştırarak genotip-fenotip korelasyonu için bir ön çalışma yapmaktır. Çalışmaya göz veya çocuk genetik polikliniğine rutin muayene olmak amacıyla başvuran 6-37 yaş aralığındaki DS'li 31 hastanın 62 gözü dahil edildi. Tüm hastalar görme keskinliği, refraksiyon, akomodasyon, şaşılık, biyometrik özellikler, ön ve arka segment bulguları açısından değerlendirildi. Keratometrik ve pakimetrik değerler, korneal aberasyonlar, kappa açısı, iridokorneal açı, arka ve ön yüzeye ait keratokonus parametreleri ve elevasyon indeksleri Sirius Topografi cihazı kullanılarak elde edildi. Biyometrik ölçümler IOL Master 700 optik biyometri cihazı ile elde edildi. Regüler tipteki hastalarda görme keskinliği daha düşük ($p=0.004$) ve akomodasyon gecikmesi daha fazlaydı ($p=0.013$). Regüler tipte lens opasiteleri ve fundus anomalileri sık görülmekteydi ($p<0.001$). Kappa açısı regüler tipte geniş iken translokasyon tipinde en dardı ($p=0.014$). K_2 değeri ve kornea apeks kurlatürü regüler tipte daha yüksekti (sırasıyla $p=0.05$ ve $p=0.006$). Regüler tip DS'de oftalmolojik bulgular daha sık, görme keskinliği ve akomodasyon cevabı daha düşük, lentiküler opasiteler ve anormal fundus bulguları daha sık, merkezi kornea daha dik ve kappa açısı daha geniş olarak bulunmuştur. Bu bulgular DS'li hastaların oftalmolojik tanı ve takip algoritmalarının geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Down sendromu, oftalmoloji, trizomi 21, genetik, kornea topografisi

ABSTRACT

Koyuncuoglu MA. Ophthalmological and Orthoptic Findings in Down Syndrome: Is Genotype-Phenotype Correlation Possible?, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2024. Down syndrome (DS) is the most common chromosomal disorder. Ophthalmological symptoms are seen in up to 85% of the patients and not only cause decreased vision but also negatively affect mental development. It is known that approximately 95% of the disorder are free trisomy 21, 5% are translocation DS and 2% are mosaic DS. This study aims to conduct a preliminary study for genotype-phenotype correlation by comparing ophthalmological findings that may accompany different genotypes in DS. The study included 62 eyes of 31 DS patients between the ages of 6 and 37 who applied to the ophthalmology or pediatric genetics clinics for routine examination. All patients were evaluated in terms of visual acuity, refraction, accommodation, strabismus, biometric characteristics, and anterior and posterior segment findings. Keratometry and pachymetry indices, corneal aberrations, angle kappa, iridocorneal angle, keratoconus summary indices for front and back surfaces, and elevation indices were obtained using the Sirius Topographer. Biometric measurements were obtained using IOL Master 700. Visual acuity was lower ($p=0.004$) whereas accommodation lags were higher ($p=0.013$) in free trisomy 21 patients. Lens opacities and fundus anomalies were more common in the free trisomy 21 ($p<0.001$). The angle kappa was large in free trisomy 21 whereas it was smallest in the translocation DS ($p=0.014$). K_2 and corneal apex curvature were highest in free trisomy 21 ($p=0.05$ and $p=0.006$, respectively). Ophthalmological findings were found to be more frequent, visual acuity was lower, accommodation response was reduced, lenticular opacities and fundus abnormalities were more frequent, the central cornea was steeper and the angle kappa was larger in free trisomy 21. These findings will guide the development of ophthalmological diagnosis and follow-up algorithms for patients with DS.

Keywords: Down syndrome, ophthalmology, trisomy 21, genetics, corneal topography

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım, Epidemiyoloji ve Tarihçe.....	3
2.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.3. Regüler (Serbest) Trizomi 21	5
2.4. Translokasyon Tipi Down Sendromu.....	6
2.5. Mozaik Down Sendromu.....	8
2.6. Parsiyel Trizomi 21.....	8
2.7. Down Sendromu'nda Genotip-Fenotip Korelasyonu.....	10
2.8. Tarama ve Tanı.....	11

2.8.1. Prenatal Tanı.....	11
2.8.2. Postnatal Tanı.....	13
2.9. Down Sendromu ile İlişkili Tıbbi Durumlar ve Klinik Müdahaleler.....	16
2.10. Down Sendromunda Genetik Tanı ve Genetik Danışmanlık.....	20
2.11. Down Sendromunun Tedavisi.....	21
2.12. Down Sendromu ve Oftalmolojik Bulgular.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Etik Kurul Onayı.....	31
3.2. Araştırmanın Yeri ve Örneklemi.....	31
3.3. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	31
3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları.....	32
3.4.1. Görme, Refraksiyon ve Akomodasyon Muayenesi.....	32
3.4.2. Şaşılık Muayenesi.....	33
3.4.3. Ön Segment ve Fundus Muayenesi.....	34
3.4.4. Sirius Kornea Topografi Cihazı ile Kornea ve Ön Segment Parametrelerinin Ölçülmesi.....	34
3.4.5. Keratokonus Tanısı.....	38
3.4.6. Biyometri Cihazı ile Ön Kamara Parametrelerinin İncelenmesi.....	38

3.4.7. Rutin Genetik Muayene ve Eşlik Eden Sistemik Hastalıkların Belirlenmesi.....	41
3.5. Verilerin Analizi.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Demografik Veriler.....	42
4.2. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar.....	42
4.3. Görme Keskinliği ve Refraksiyon.....	44
4.4. Akomodasyon.....	48
4.5. Şaşılık ve Nistagmus.....	48
4.6. Ön Segment ve Fundus.....	49
4.7. Topografi Cihazı ile Elde Edilen Bulgular.....	51
4.8. Optik Biyometri Cihazı ile Elde Edilen Bulgular.....	56
5.TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR.....	74
EK 1. HASTA TAKİP FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP: Amerika Pediatri Akademisi (*American Academy of Pediatrics*)

ACD: Ön kamara derinliği (*Anterior Chamber Depth*)

ACMG: Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (*The American College of Medical Genetics*)

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (*The American College of Obstetrics and Gynecology*)

AFP: Alfa- fetoprotein

AL: Aksiyel uzunluk (*Axial Length*)

ALL: Akut lenfositik lösemi

AML: Akut miyeloid lösemi

ASD: Atriyal septal defekt

AVSD: Atriyovenriküler septal defekt

AY: Aort yetmezliği

BCV: Baiocchi-Calossi-Versaci endeksi

BCVA: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (*Best Corrected Visual Acuity*)

β -hCG: İnsan koryonik gonadotropin (*Human Chorionic Gonadotropin*)

CCT: Santral kornea kalınlığı (*Central Corneal Thickness*)

cfDNA: Hücre dışı DNA (*cell free DNA*)

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

DS: Down sendromu

DSCAM: Down sendromu hücre adezyon molekülü (*Down syndrome cell-adhesion molecule*)

DSCR: Down sendromu kritik bölgeleri (*Down Syndrome Critical Regions*)

DYRK1A: Çift özgülüklü tirozin fosforilasyonuyla düzenlenen kinaz 1A (*Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A*)

FISH: Floresan in situ hibridizasyon (*Fluorescence In Situ Hybridization*)

HACD: Horizontal ön kamara çapı (*Horizontal Anterior Chamber Diameter*)

HVID: Görülebilen horizontal iris çapı (*Horizontal Visible Iris Diameter*)

GABA: Gama aminobütirik asit

HOA: Yüksek dereceli aberasyon (*High Order Aberration*)

Hsa21: İnsan 21. Kromozomu (*the human chromosome 21*)

KVf: Ön keratokonus verteksi

KVb: Arka keratokonus verteksi

LOA: Düşük dereceli aberasyon (*Low Order Aberration*)

LT: Lens kalınlığı (*Lens Thickness*)

MMR: Mental motor retardasyon

MPP: Ortalama pupil gücü (*Mean Pupillary Power*)

NLK: Nazolakrimal kanal

NMDA: N-metil-D-aspartat

OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*

OSB: Otizm spektrum bozukluğu

PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein A (*Pregnancy associated plasma protein A*)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu (*Polymerase Chain Reaction*)

PD: Prizma diyoptri

PDA: Patent duktus arteriosus

PFO: Patent foramen ovale

PHT: Pulmoner hipertansiyon

PÖT: Prizma örtme testi

PPI: Proton pompa inhibitörleri

PT21: Parsiyel trizomi 21

QF-PCR: Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (*Quantitative Fluorescent-Polymerase Chain Reaction*)

RMS: Karekök ortalama (*Root Mean Square*)

Sİb: Arka yüzey simetri endeksi

Sİf: Ön yüzey simetri endeksi

UPD: Uniparental dizomi

VSD: Ventriküler septal defekt

WTW: Beyazdan beyaza çap (*White-to-White*)

ŞEKİLLER

Şekil 2.1	Regüler Down sendromu hastasına ait karyotip.	5
Şekil 2.2	Robertsonian translokasyon mekanizması.	7
Şekil 2.3.	Translokasyon DS bir bebeğin GTG (Tripsin-Gimza) bantlama uygulanarak yapılmış karyogramı: 46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21.....	7
Şekil 2.4.	Trizomi 21 mozaizmine yol açan hücre bölünmesi ve kromozomların hatalı ayrışması.....	9
Şekil 2.5.	Gebeliğin 13. haftasında normal bir fetüsün ense kalınlığı ölçümü....	12
Şekil.2.6.	Down sendromunda görülen bazı klinik özellikler.	16
Şekil 2.7.	Down sendromlu bir yenidoğanda belirgin hipotoni.....	19
Şekil 2.8.	Down sendromlu bir çocukta epikantus, esotropya ve oblik palpebral aralıklar.....	23
Şekil 2.9.	Down sendromlu bir hastada sol esotropya.....	25
Şekil 2.10.	Esotropyası olan Down sendromlu bir hastada bifokal gözlük camı ile kayma açısındaki azalma.....	26
Şekil. 2.11.	Konjenital sütürel ve kortikal mavi nokta kataraktı.....	28
Şekil.2.12.	Normal bireylerde ve Down sendromunda retinal damarlardaki dallanma.	29

Şekil 2.13.	Normal bireylerde ve Down sendromunda retinal damarlardaki Normal bireylerde ve Down sendromunda retinal damarlardaki dallanma. (A) Normal bir bireyde optik disk seviyesindeki retina damarlarının dallanması. (B,C,D) Trizomi 21 'de sıklıkla görüldüğü şekliyle çok sayıda retinal damar dallanması ve eşlik eden kalabalık optik disk görüntüleri.....	29
Şekil 2.14.	Tigroid retina.....	30
Şekil 3.1.	Sirius Scheimpflug Tomografi & Topografi Cihazı.....	35
Şekil 3.2.	Sirius cihazı ile keratokonus parametrelerinin değerlendirilmesi.....	36
Şekil 3.3	Sirius topografi cihazı ile korneal aberasyonların ölçümü.	37
Şekil 3.4.	Carl Zeiss Meditec IOL Master 700 optik biyometri cihazı.	39
Şekil 3.5.	Carl Zeiss Meditec IOL Master 700 optik biyometri cihazının 18 nokta kullanarak sagittal planda yaptığı ölçümler ve elde edilen parametreler.	40
Şekil 4.1.	Anne yaşının genetik tanı gruplarına göre dağılımı.	43
Şekil 4.2.	Görme keskinliğinin genetik tanı gruplarına göre dağılımı.	44
Şekil 4.3.	Genetik tanı gruplarına göre refraksiyon kategorilerinin dağılımı.....	45
Şekil 4.4.	Tüm hasta popülasyonunda refraksiyon kategorisinin yüzdelik olarak dağılımı.	46
Şekil 4.5.	Refraksiyon kusurunun genetik tanı alt gruplarına göre dağılım.....	47
Şekil 4.6.	Aksa göre astigmatizma türünün genetik tanı gruplarına göre dağılımı.....	47

- Şekil 4.7.** Dinamik retinoskopi ile akomodasyon cevabının genetik tanı gruplarına göre dağılımı.49
- Şekil 4.8.** Down sendromlu hastalarda görülen lentiküler opasiteler ve dağılımı.50

TABLOLAR

Tablo 2.1	Down sendromunun kromozomal temeli.	4
Tablo 2.2.	Down sendromu'nda genotip-fenotip korelasyonuna örnekler.	11
Tablo 2.3.	Avantajları ve dezavantajları ile DS tanısında yaygın olarak kullanılan tanısal yöntemler.	14
Tablo 2.4.	Trizomi 21'de sık görülen anomalilerin sıklıkları ve yönetimleri.....	17
Tablo 2.5.	Down sendromlu bireylerde yaygın oftalmolojik özellikler.	24
Tablo 3.	Keratokonus tanısı için kullanılan kriterler.	39
Tablo 4.1.	Eşlik eden sistemik hastalıkların hastalar arasında genetik tanı grubuna göre dağılımı.	43
Tablo 4.2.	Primer pozisyonun genetik tanı alt gruplarına göre dağılımı.....	49
Tablo 4.3.	Korneaya ait parametrelerin gruplara göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.	52
Tablo 4.4.	Topografide ön kamaraya ait parametrelerin gruplara göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.	53
Tablo 4.5.	Ön kornea parametrelerinin genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.	54
Tablo 4.6.	Arka kornea parametrelerinin genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.	54
Tablo 4.7.	Yüksek düzeyli korneal aberasyonların genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.	56

- Tablo 4.8.** Carl Zeiss IOL Master 700 ile elde edilen biyometrik verilerin genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.57
- Tablo 5.1.** Sirius korneal topografi cihazı ile elde edilen keratokonus parametrelerinin normal ve anormal sayıldığı değerler ile bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçların ortalama değerlerinin genetik alt gruplara göre dağılımı.66
- Tablo 5.2.** *Pupil offset*- r değeri için normal değerler ve çalışmamızdaki genetik alt gruplara göre saptanan bulgular..67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Down sendromu (DS), tüm dünyada en sık görülen kromozomal hastalık olup prevalansı yaklaşık 800 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir (1). Down sendromu hastalarında fenotipik değişkenlik gözlenmekle birlikte en sık görülen bulgular zihinsel yetersizlik, işitme ve görme bozuklukları, hipotiroidizm ve kalp hastalıklarıdır (1). Görsel gelişimi de olumsuz etkileyebilecek oftalmolojik belirtiler (en sık: göz kapağı anomalileri, refraksiyon kusuru, şaşılık, keratokonus, ambliyopi, blefarit, nistagmus, katarakt) DS hastalarında %85'e varan oranlarda (2) görülmektedir. Bu hastalarda görme sistemindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar (yüksek refraksiyon kusurları, şaşılık, katarakt gibi) tanı ve tedavi gerçekleşmezse ambliyopi gibi kalıcı görme hasarı ile sonuçlanabilmenin yanında sosyal becerileri, bilişsel gelişimi, iletişim ve dil becerilerini de olumsuz etkilemektedir. Bu sebeple oftalmolojik bulguların en kısa zamanda teşhis ve tedavi edilmesi önemlidir. DS'li hastalarda görsel gelişim genel popülasyona göre oldukça farklı olduğundan bu hastaların verilerinin kendi içinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Hiçbir anormal oftalmolojik bulgu olmasa veya uygun medikal/cerrahi düzeltme yapılsa bile genel popülasyona göre görme keskinliklerinin belirgin düzeyde düşük kaldığı bilinmektedir (3,5).

21. kromozomdan üçüncü bir kopyanın bulunması (trizomi 21) Down sendromunun nedeni olarak tanımlanmıştır. Trizomi 21, kromozomların ayrılmaması sonucu oluşabileceği gibi başka bir kromozomun 21. kromozoma translokasyonu aracılığı ile de oluşabilir. Normal ve trizomik iki ayrı hücre hattı ile karakterize olan mozaikizm durumunda ise fenotipik bulguların daha hafif olması beklenebilir (1,6). DS'li bireylerin yaklaşık %95'inin regüler tip Down sendromu, %5'inin translokasyon tip ve %2'sinin mozaik olduğu bilinmektedir (4,5).

Down sendromu klinik tanısının genetik tanı ile doğrulanması gerekmektedir. DS'li bireyin regüler, translokasyon veya mozaik tiplerden hangisi olduğunun belirlenmesi ailelere verilecek genetik danışma ve anne-babada varsa translokasyon taşıyıcılığının ortaya çıkarılmasında önemlidir. Özellikle translokasyon tipi DS'nin yaklaşık %25'inin ailesel olduğu, %75'inin ise *de novo* geliştiği bilinmektedir.

Literatürdeki DS ile ilgili klinik çalışmaların çok büyük kısmının trizomi 21 hastalarına odaklandığı, bu konudaki araştırmalarda oftalmolojik bulguların farklı karyotip analiz sonuçları ile karşılaştırılmadığı ve sıklıkla Avrupa kökenli beyaz ırklar üzerinde çalışıldığı görüldüğü için, Türkiye popülasyonunda sitogenetik analize göre oftalmolojik bulguların kıyaslandığı bu çalışma, hastalarda bu klinik bulgular henüz ortaya çıkmadan, kromozom analizine bakılarak ilerideki semptom ve bulguların öngörülmesine katkıda bulunulacağı düşünülerek tasarlanmıştır.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmanın amacı, Down sendromu tanısı alan hastalarda rutin olarak uygulanmakta olan kromozom analizinin farklı sonuçlarına (regüler tip, translokasyon tipi veya mozaik tip) göre eşlik edebilecek oftalmolojik verileri karşılaştırmak, mevcut göz bulgularının patofizyolojisine ışık tutabilmek ve genotip-fenotip korelasyonu kurabilmek için bir ön çalışma yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım, Epidemiyoloji ve Tarihçe

Down sendromu, birçok klinik bulgunun eşlik ettiği genetik bir hastalık olup zihinsel yetersizlik ile ilişkilendirilen kromozomal anomalileri içerisinde en yaygın görülenidir (1). Dünya çapında yaklaşık her 800 doğumdan birinde, Avrupa’da ise 1000 doğumdan birinde görülmektedir (1,7). En belirgin risk faktörü ileri anne yaşıdır (7). Hastalar arasında önemli derecede fenotipik farklılıklar mevcut olmakla birlikte etnik kökene ve coğrafi bölgeye bağlı olarak insidans ve prezentasyonda farklılık mevcuttur (1,4).

Sendromun tanımlanması 1866 yılında John Langdon Down tarafından İngiltere’de yapılmış olmasına rağmen (1) Down sendromuna ilişkin en eski tanımlar milattan önce 5000 yılında Yunanistan’da keşfedilen, DS benzeri klinik özelliklere sahip temsili resimlere dayanmaktadır (8). 1959 yılında, tanımlanmasının üzerinden 90 yıldan fazla süre geçtikten sonra sendrom Doktor Jerome Lejeune tarafından “*Down Sendromu*” olarak adlandırılmış ve altta yatan kromozomal neden aydınlatılmıştır (8).

Günümüzde Down sendromlu bireylerin gelişim ve sosyalleşme potansiyeli giderek daha çok fark edilmekte ve etkilenen bireyler ile aileleri için erken destek uygulamaları dünya çapında yaygınlaşmaktadır (1).

2.2. Etiyoloji ve Patogenez

İnsan 21.kromozomunun (Hsa21) üçüncü bir kopyasının bulunması (trizomi 21) uzun zamandır Down sendromunun sebebi olarak kabul edilmektedir. Bu ekstra genetik materyalin varlığı DS’deki klasik yüz özelliklerinden, çoklu malformasyonlardan, zihinsel yetersizlikten, immün ve endokrin disfonksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır (7). 21. kromozom üzerindeki 200 ila 300 arasındaki genin yanı sıra epigenetik faktörlerin de sendromun klinik özelliklerinin oluşmasına katkıda

bulunduğu tespit edilmiştir (1,4,6). Genomda hem Hsa21 üzerindeki hem de diğer bölgelerdeki çok sayıda gen, Down sendromu hücre adezyon molekülü (*Down syndrome cell-adhesion molecule*, DSCAM) ve amiloid prekürsör protein genindeki gibi polimorfizmler, klinik belirtilerdeki varyasyonlara katkıda bulunmaktadır (1). DS; trizomi 21; kromozomların ayrılmaması ve böylece 47 kromozom varlığı ile (%95), fazla bir 21. kromozomun başka bir kromozoma translokasyonu ile (%3-4), trizomi 21'in mozaizmi (%1-2) veya parsiyel trizomi 21 şeklinde (<%1) meydana gelebilir (1,8) (Tablo 1). Mozaizizm genellikle Down sendromunun daha az sayıda bulgu barındırarak klinik tablonun daha hafif olması ile ilişkilidir (1).

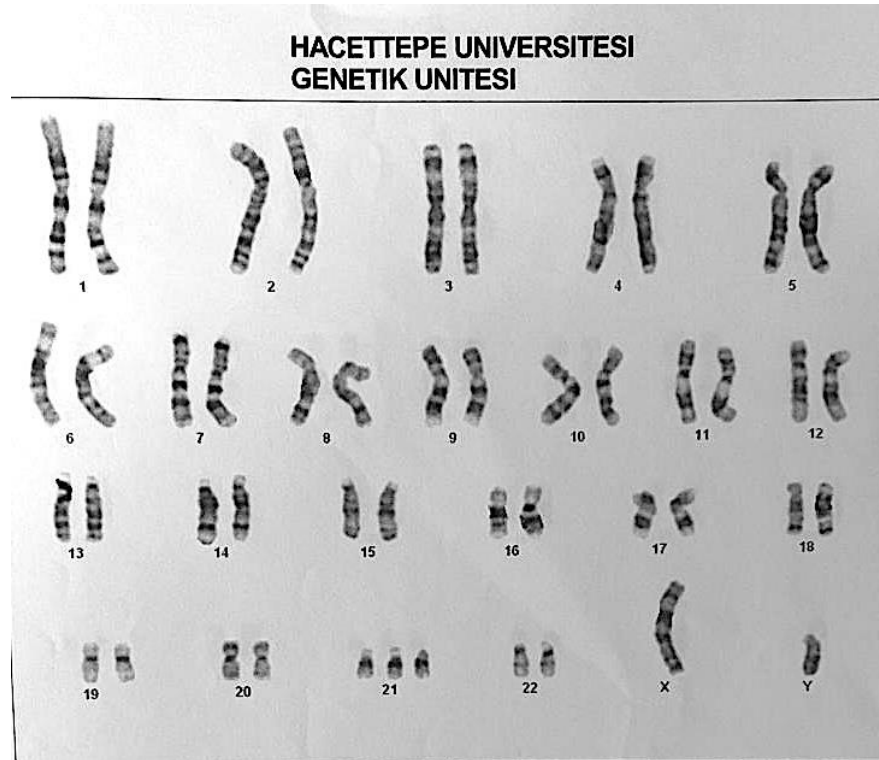
Tablo 2.1. Down sendromunun kromozomal temeli.

<i>Kromozomal özellik</i>	<i>Tanım</i>	<i>Vakaların görülme yüzdesi</i>
<i>Mayotik ayrılmama</i>	Vakaların %95'inde yumurtada oluşur, ileri anne yaşı ile risk artar	96
<i>Translokasyon</i>	Genellikle bir 21. Kromozomun 14, 21 veya 22. kromozoma eklenmesi ile meydana gelir	3-4
<i>Mozaisizm</i>	Bireyler arasında etkilenmiş hücrelerin sayısı değişkenlik gösterir, klinik belirtiler ve zihinsel yetersizlik daha hafiftir	1-2
<i>Parsiyel trizomi</i>	21. kromozomun sınırlı bir segmentinin duplikasyonu mevcuttur	<1

2.3. Regüler (Serbest) Trizomi 21

Down sendromu (OMIM 190685) vakalarının yaklaşık %95'i Hsa21'den 3 kopya bulunması ile meydana gelmektedir. Bu durumun en yaygın sebebi maternal mayotik ayrılmamadır (*non-disjunction*) ve ileri yaşta gebe kalan annelerde çok daha sık görülmektedir (9). Hücre bölünmesi esnasında gerçekleşen bu “*ayrılmama*”, konsepsiyon esnasında veya öncesinde meydana gelir. Hem yumurta hem de spermde resiprokal 21. kromozomlarının ayrılmasında sorun meydana gelebilmekle birlikte (10) en sık maternal oogenezis sırasında, özellikle de en sık mayoz I'de hata ortaya çıkmaktadır (11).

Regüler trizomi 21 hastalarında dişi bireyler için karyotip 47,XX,+21, erkekler için 47,XY,+21'dir (12). Şekil 2'de 47,XY,+21'e ait bir karyotip gösterilmektedir.

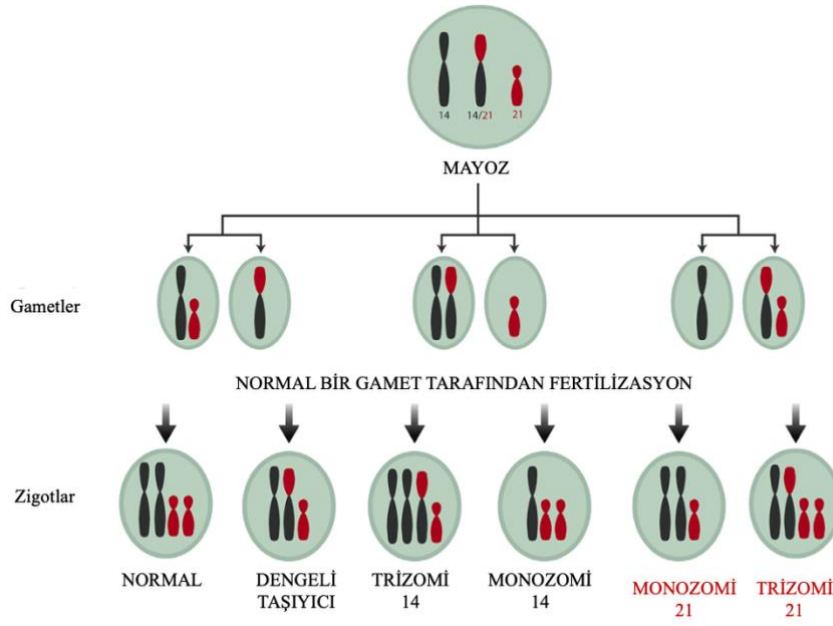


Şekil 2.1. Regüler Down sendromu hastasına ait karyotip.

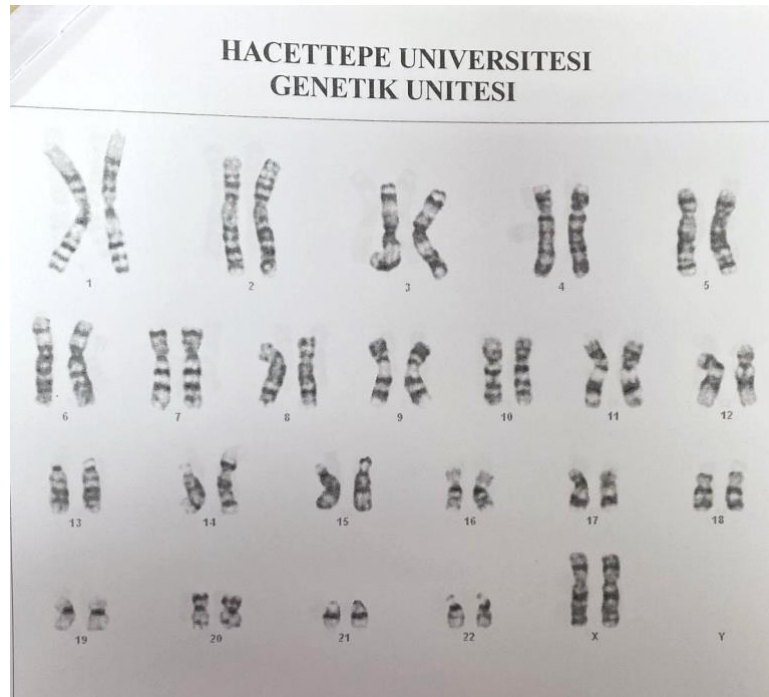
2.4. Translokasyon Tipi Down Sendromu

Translokasyon, bir kromozom fragmanının bir başka kromozoma transferini içermektedir. *De novo* gerçekleşebileceği gibi; dengeli bir genomda transloke kromozomu taşıyan, fenotipi normal olan bir ebeveynden kalıtılabilir (12). Down sendromunda translokasyonlar sıklıkla 14 ve 21, 21 ve 22 ile 22 ve 21. kromozomlar arasında gerçekleşir. Translokasyon tipi Down sendromunda karyotip dışı bireyler için 46, XX, der(21;21) +21 veya 46, XX, der(14;21) +21 ve erkekler için 46, XY, der(21;21) +21 veya 46, XX, der(14;21) +21 şeklindedir (13).

Bu tip DS'de ortalama anne yaşının regüler trizomi 21'e göre daha genç olduğu bilinmektedir (9,14). Translokasyon tipi Down sendromunun regüler trizomi 21'den uygun tanısal yöntemlerle ayırt edilmesi yeterli genetik danışmanlık sağlayabilmek ve DS tekrarlama riskini değerlendirebilmek adına oldukça önem arz etmektedir (9,15). Ek olarak, translokasyon tipi DS fetüste tespit edildiğinde, translokasyonun *de novo* mu yoksa kalıtsal mı olduğunun belirlenebilmesi için her iki ebeveyne de sitogenetik analiz yapılması gerekmektedir. Hsa21'i içeren Robertsonian translokasyonlarda bir sonraki fetüste DS görülme riski hangi spesifik kromozomların dahil olduğuna ve taşıyıcı olan ebeveynin cinsiyetine bağlı olarak %1-100 arasında değişkenlik göstermektedir (9). Örneğin; her iki ebeveyn de (21;21) dengeli Robertsonian translokasyon taşıyıcısı ise translokasyon tipi DS'nin tekrarlama riski %100'dür. Eğer ebeveynlerin hiçbiri Robertsonian translokasyon taşıyıcısı değilse, tıpkı regüler trizomi 21'de olduğu gibi DS rekürrens riski düşüktür (15,16). Şekil 2.2'de Robertsonian translokasyon mekanizması gösterilmiştir. Şekil 2.3'te Translokasyon tipi DS'ye ait bir karyotip örneği gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Robertsonian translokasyon mekanizması. - Pierluigi ve ark. çalışmasından düzenlenmiştir (12).



Şekil 2.3. Translokasyon DS bir bebeğin GTG (Tripsin-Gimza) bantlama uygulanarak yapılmış karyogramı: 46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21.

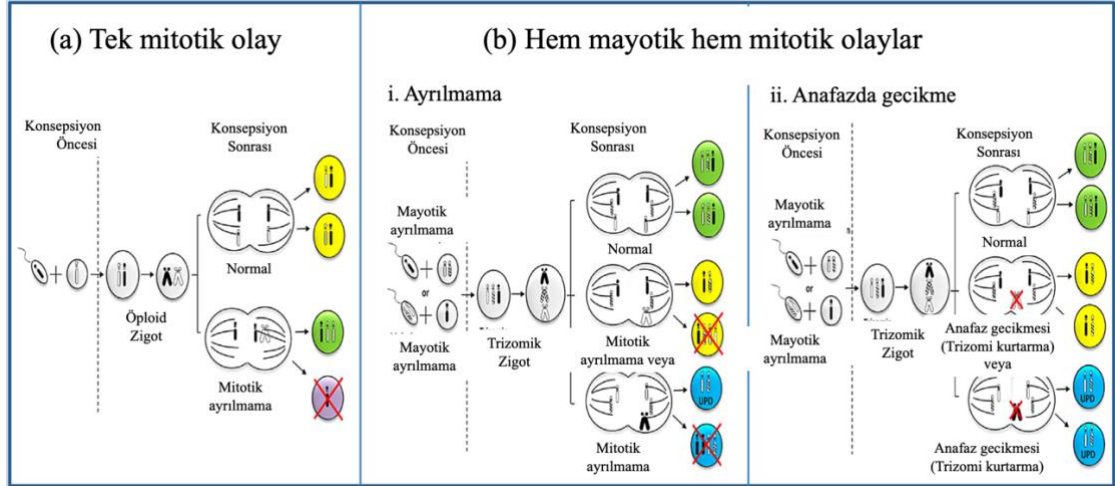
2.5. Mozaik Down Sendromu

Mozaisizm, bir bireyin tek bir zigottan gelişmiş olan iki veya daha fazla farklı hücre dizisine sahip olmasıdır (17). Trizomi 21 mozaisizmine sahip bireyleri dahil eden çalışmalar yapılması, Down sendromu fenotipinin altında yatan mekanizmaların daha ayrıntılı anlaşılabilmesini sağlayabilmektedir (6). Mozaik tip Down sendromunda klinik sonuçları etkileyen faktörlerle ilgili bilinenler bu durumun oldukça nadir görülmesi nedeniyle sınırlı kalmaktadır (6).

Down sendromu ve trizomi 21 mozaisizmi varlığında, etkilenmiş bireylerde hem trizomik (47,XX,+21 veya 47,XY,+21) hem öploid (46,XX veya 46,XY) hücre dizileri bulunur (18). Bu bireylerde; mayoz II'de meydana gelen hatalar, mitotik hatalar veya anafazda duraksama nedeniyle ortaya çıkan trizomi kurtarma (*trisomy rescue*)'dan kaynaklanan uniparental dizomi nedeniyle 21. kromozom üzerindeki allellerde homozigositede azalma ile karakterize bir genetik dengesizlik ortaya çıkabilmektedir (6). Şekil 2.4'te trizomi 21 mozaisizmine yol açan hücre bölünmesi ve kromozomların hatalı ayrışması olayları gösterilmiştir.

2.6. Parsiyel Trizomi 21

Çok nadir görülmekle birlikte parsiyel trizomi 21 (PT21) bir translokasyonu izleyebilir veya Hsa21 bölgelerinden birindeki mikroduplikasyondan kaynaklanabilir (12). DS üzerine yapılan genetik çalışmalarının temel amacı insan segmental trizomilerini inceleyerek değişen DS fenotipleriyle ilişkili subgenomik bölgeleri tanımlamaktır. Bu çalışmalarda Hsa21'in parsiyel trizomisine sahip bireylerden elde edilen veriler, genotip- fenotip ilişkilerini kurmak için kullanılmaktadır ancak bu bireylerin sayısının oldukça az olması bu çalışmalar için en önemli kısıtlılıktır (19).



Şekil 2.4. Trizomi 21 mozaisizmine yol açan hücre bölünmesi ve kromozomların hatalı ayrışması. (a) Fertilizasyonu takiben 46 kromozomlu normal zigot mitotik ayrılmama sonucunda 21. kromozomdan üç kopyaya sahip olan (yeşil hücre) ve tek kopyaya sahip olan (mor hücre) birer hücre oluşur. 21. kromozomdan tek kopyaya sahip olan hücrenin başarılı bir şekilde çoğalamayacağı, üç kopyaya sahip olanın ise çoğalarak mozaik zigota yol açacağı düşünülmektedir. (b) Normal gamet ile anöploid gametin birleşmesinden 21. kromozomdan üç kopya taşıyan bir zigot oluşur. Eğer ayrılmama hadisesi Mayoz I’de gerçekleşirse trizomik hücrelerde üç farklı homolog meydana gelir. (i) Embriyogenez sırasında ikinci bir mitotik (somatik) ayrılmama olayı gerçekleşirse iki tane 21. kromozomu olan veya çoğalma yeteneğine sahip olmayan dört kopya 21. kromozoma sahip olan hücreler ortaya çıkar. 21. kromozomdan iki adet kopyaya sahip olanlar her bir ebeveynden bir homolog (biparental dizomi; ortadaki sarı hücre) veya aynı ebeveynden iki homolog (uniparental dizomi [UPD]; alttaki mavi hücre) kromozoma sahip olabilirler. (ii) Embriyogenez sırasında anafazda gecikmeye (trizomi kurtarma) bağlı olarak ikinci bir mitotik kromozom ayrılma hatası gerçekleşirse, geri kalan kromozom hücreden elimine edilir. Meydana gelen öploid hücreler biparental dizomiye (sarı hücreler) veya uniparental dizomiye (mavi hücreler) sahip olacaktır.- Papavassiliou ve ark. (2015)’ndan alınmıştır (6).

2.7. Down Sendromu'nda Genotip-Fenotip Korelasyonu

Klasik fenotipin belli bir kısmı DS'li her bireyde ortaya çıkarken, bazı özellikler ise bireyler arasında yüksek derecede değişkenlik göstermektedir (16). Her bireyde mutlaka görülen özellikler için bile (zihinsel yetersizlik, konjenital kalp hastalıkları vb.) ekspresyonda bireyler arasında belirgin çeşitlilik mevcuttur. Özellikle mozaik bireylerde, farklı embriyolojik kökene sahip dokularda (örneğin kan ve bukkal mukoza) bulunan trizomik hücrelerin oranının, Down sendromunda trizomi 21 için mozaizizm ile ilişkili fenotipik sonucu etkilediği bilinmektedir (18). Bu değişkenliğin Hsa21'de veya genomun başka bir yerindeki spesifik genlerin varlığına bağlı olup olmadığı açık değildir (20). Fenotip-genotip korelasyonları dikkate alındığında bireysel olarak genlerin aşırı ekspresyonu tek başına ele alınamaz. Bu nedenle, güncel çalışmalar iki veya daha fazla gendeki trizominin fenotipi etkilemek için sinerjistik olarak hareket ediyor olabileceğini göstermektedir (20).

Gen doz dengesizliği hipotezi (*gene dosage imbalance hypothesis*) DS hastalarının Hsa21 üzerindeki gen ekspresyonunda artışa yol açabilecek genlerin artmış doz veya kopya sayısına sahip olduğunu belirtir; bu hipotez sonrasında spesifik genlerin veya gen alt gruplarının spesifik DS fenotiplerini kontrol edebilme olasılığını içerecek şekilde genişletilmiştir. Amplifiye gelişimsel instabilite hipotezi (*amplified developmental instability hypothesis*) non-spesifik dozda bir dizi trizomik genin genom boyunca birçok genin ekspresyonu ve regülasyonu üzerinde büyük bir etkiye neden olan genetik imbalansa yol açtığını belirtmektedir. Bu listeye kritik bölge hipotezi (*critical region hypothesis*) olarak bilinen bir hipotez daha eklendi. Hsa21 için PT21 bireyler üzerinde yapılan fenotipik analizler, 21q21.22'de "Down sendromu kritik bölgeleri" (*Down Syndrome Critical Regions, DSCR*) olarak adlandırılan bir veya birkaç küçük kromozomal bölgede yaklaşık 30 adet genin DS fenotipinin büyük bir kısmından sorumlu olduğunu tespit etmiştir (12, 21). Spesifik kromozomal bölgelerin ve Hsa21 lokuslarının rolü DS'li farklı bireyler tarafından paylaşılabilirken, DNA dizi varyantları akılda tutulması gereken yardımcı bir faktördür ve muhtemelen hem nükleotid hem de submikroskopik kromozomal seviyesindeki bireyler arası farklılıkları açıklayabilir (12). Tablo 2.2'de Strippoli ve ark. (12) çalışmasından DS'de genotip-fenotip korelasyonuna örnek verilebilecek genlerden birkaçı sıralanmıştır.

Tablo 2.2. Down sendromu'nda genotip-fenotip korelasyonuna örnekler. - Strippoli ve ark. (2019) (12) ile Asim ve ark. (2015)'ından (21) çalışmalarından esinlenilmiştir.

Fenotip	Bilinen genler
Down sendromu tanısı	<i>KCNJ6</i>
Konjenital kalp hastalıkları	<i>DSCAM, BACE2, CRELD1, PLAC4</i> <i>ncRNA: DSCAM-AS1, DSCAM-IT1,</i> <i>LINC00323, MIR3197</i>
Akut megakaryoblastik lösemi Geçici myeloproliferatif hastalık	<i>GATA1, RUNX1, ERG, ETS2, JAK2</i>
Hirschsprung hastalığı	<i>ATP50, CLIC6, ETS2, HMGNI, SH3BGR,</i> <i>DSCAM</i>
Alzheimer hastalığı	<i>APP, BACE2, PICALM, APOE</i>
Hipertansiyon	<i>miRNA hsa-miR-155</i>
Gastrointestinal sorunlar	<i>DSCAM</i>

2.8. Tarama ve Tanı

2.8.1. Prenatal Tanı

DS için doğum öncesi tarama, bebeklerin Down sendromlu doğma olasılığını tespit edebilmektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (*The American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG*) ve Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (*The American College of Medical Genetics, ACMG*), tüm yaş gruplarındaki kadınlar için doğum öncesi tarama yapılmasını önermektedir (22).

Birinci trimester taraması, 11 ila 13. haftalar annenin yaş riskini, ultrasonografi ile ense kalınlığı ölçümünün yanı sıra, anne serum insan koryonik gonadotropin (β -hCG) ve gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) düzeylerinin ölçümünü içerir (23). İlk trimester taramasının sensitivitesi %80 ila %82 arasında değişmekte olup %3

yanlış pozitiflik oranı bulunmaktadır. İkinci trimesterdeki taramalarda dörtlü test tercih edilmektedir; 15 ila 19. haftalar arasındaki anne yaş riskini, maternal serum hCG, estriol, α -fetoprotein (AFP) ve inhibin A seviyelerinin ölçümünü içerir (23, 24). 18. Haftadaki anomali taraması ile birleştirildiğinde sensitivite %80, yanlış pozitiflik %3'tür. Eğer DS riski 1/250'yi aşarsa o zaman fetal kromozomları incelemek amacıyla 11-12. haftalarda koryon villüs örneklemesi veya 16-18. haftalarda amniyosentez yapılabilir. Nazal kemiğin olmaması ya da küçük olması, geniş ventriküller ve ense kalınlığı gibi belirteçler aracılığıyla bir fetüsün DS olma riski genellikle gebeliğin 14.-24. haftaları arasında ultrasonografik muayene ile de tanımlanabilir (24). QF-PCR veya interfaz FISH yöntemleri ile ise 48 saat içinde hızlı tanı sağlanabilmektedir (21, 22).



Şekil 2.5. Gebeliğin 13. haftasında normal bir fetüsün ense kalınlığı ölçümü. - Simms 'in (2022) çalışmasından alınmıştır (23).

Amniyosentez veya koryon villüs örneklemesi yoluyla elde edilen karyotip analizi %99 doğruluk ile bilgi sağlar ve gebeliğin devamı veya prenatal ilave tetkikler konusunda ebeveynlerin karar vermesine yardımcı olduğu gibi DS kesin tanısı için gereklidir ancak %0.5 ile %1 arasında abortus riski vardır (12, 21). Prenatal maternal

hücre dışı fetal DNA'nın (*cell-free fetal DNA*, cfDNA) paralel dizilemenin geliştirilmesi DS'nin doğum öncesi tanısına yaklaşımı değiştirmiştir. Bu tür fetal noninvazif prenatal taramanın kullanılması, invaziv testlerin kullanımını azaltmıştır. cfDNA'nın DS tespiti için yüksek spesifitesi (%99,7), translokasyon taşıyıcısı olan bir ebeveyn veya yüksek riskli olan bir gebe için oldukça değerlidir. Prenatal testlerde şüpheli bir DS tanısı hakkında doğumdan önce veya doğum sırasında paylaşılan bilgilerin ebeveynler üzerinde derin bir etkiye sahip olduğu akılda tutularak bilgiler mümkün olan en kısa sürede, mahremiyeti sağlanmış bir ortamda ve empatiyle aileye sağlanmalıdır. Ebeveynlere Down sendromunun nedeni, eşlik edebilecek tıbbi durumlar ve fetüsün potansiyel geleceği hakkındaki bilgiler sağlanmalıdır (1,25). DS tanısında yaygın olarak kullanılan yöntemler Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

2.8.2. Postnatal Tanı

Doğum sırasında hemşireler ve doktorlar genellikle bebeğin dışarıdan görünümüne dayalı olarak DS olasılığının farkında olmaktadır. Fizik muayene en doğru ilk tanısal değerlendirmedir ancak altın standart, 21. kromozomun fazladan bir kopyasını gösteren kromozomal analiz olmaya devam etmektedir (22). Postnatal dönemde DS'den şüphelenildiğinde, sonuçlar genetik danışmanlık için de gerekli olacağından en uygun test karyotip analizidir. Sonuçlar yaklaşık 2-3 hafta içinde elde edilir. Kantitatif floresan polimeraz zincir reaksiyonu (*Quantitative Fluorescence - Polymerase Chain Reaction*- QF PCR) ve interfaz floresans in situ hibridizasyon (FISH) gibi moleküler sitogenetik yöntemler, klinik yönetime ilişkin kararlar için tanının doğrulanması acil olarak gerekliyse, 1-2 gün içinde hızlı tanı sağlayabilmektedir (22). FISH yoluyla trizomi 21 tanısı konulduğunda, nedeninin translokasyon mu yoksa ayrılmama mı olduğunu belirlemek için yine bir karyotip analizi yapmak gereklidir. DS'li çocuğu olan ebeveynler için, ileride başka bir çocuklarında da bu durumun ortaya çıkma riski anne yaşı, karyotip sonuçları ve varsa translokasyon tipine bağlıdır (1).

Tablo 2.3. Avantajları ve dezavantajları ile DS tanısında yaygın olarak kullanılan tanısal yöntemler. - Asim ve ark. çalışmasından düzenlenmiştir (21).

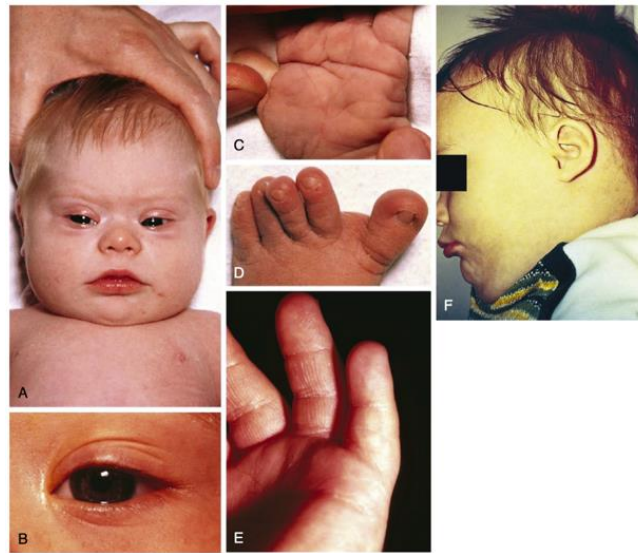
Yöntem	Tanım	Avantajlar	Dezavantajlar
Sitogenetik Analiz	Giems bantlama (G-bantlama), amniyositlerde veya koryon villus örneklemeinde metafaz evresindeki fetal hücreler üzerinde gerçekleştirilir.	- Laboratuvar hizmetlerinin yokluğunda ve düşük gelirli ülkeler için uygundur.	- Zaman alıcı - Spontan bölünen hücreler, in vitro hücre kültüründen elde edilenlere göre daha yoğun olduğundan yapısal anomalilerin tespiti oldukça düşük olabilir. - Koryon villus örneklemeinde sınırlı plasental mozaizmi ve fetüsün durumunu yansıtmayan anormal hücrelerin ortaya çıkması. - Yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç verme olasılığı.
Floresan In Situ Hibridizasyon (<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> , FISH)	Kromozom hazırlığı için floresan boya ile işaretlenmiş, seçilen kromozoma spesifik DNA dizisinin hibridizasyonunu içerir. Bu floresan işaretli diziler, kromozomun karşılık gelen DNA'sına yapışır ve mikroskop altında görüntülenebilir.	- Daha küçük problemler kullandığından sinyaller noktalar halinde daha belirgin görünür. - Analiz için daha fazla sayıda interfaz çekirdek kullanır, böylece mozaizm şüphesi sorunu çözülmüş olur.	- Bazen dağınık sinyaller elde edilir, çünkü metafazdakine göre daha az yoğun görünen interfaz aşamasındaki kromozomları kullanılır. - Slaytların hazırlanmasını, floresan mikroskopisini ve nokta sayımını gerektirdiğinden zaman alıcıdır (numune başına ~30 dakika). - Anne ve fetus XX'i FISH ile ayırt edilemez.

Tablo 2.3-Devam. Avantajları ve dezavantajları ile DS tanısında yaygın olarak kullanılan tanısal yöntemler. -Asim ve ark. çalışmasından düzenlenmiştir (21).

Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (<i>Quantitative Fluorescent-Polymerase Chain Reaction, QF-PCR</i>)	Floresan boya ile işaretli primerler kullanılarak tekrar nükleotitlerin (<i>short tandem repeat, STR</i>) amplifikasyonunu ve saptanmasını içerir. Böylece ürün, Gene Scan yazılımına sahip otomatik bir DNA dizileyici kullanılarak ayrı uzunluktaki pik alanları görselleştirilerek ölçülür.	- Son derece güvenilir ve tekrarlanabilir. - Yanlış negatif ve yanlış pozitiflik nadirdir. - Maternal kontaminasyon kolaylıkla tespit edilir. - 24 saat içinde tanı konulabilir.	- Mozaizm durumunda zorluk teşkil eder. - Cinsiyet kromozomu anormallikleri test edilirken, normal XX dışıdan alınan örnekler, Turner sendromunda olduğu gibi tek X'li örneklerden ayırt edilemeyebilir.
Paralog Dizi Ölçümü (<i>Paralogous Sequence Quantification, PSQ</i>)	Paralog genlerin kullanımına dayalı, hedeflenen kromozom sayısı anomalilerinin tespiti için PCR bazlı bir yöntemdir.	- Numune başına 10 ayrı PCR gerektiren birinci nesil test tasarımı, gereken numune miktarını önemli ölçüde azaltır ve hataların üstesinden gelme olasılığını artırır. - Günde 30-40 numune işleyebilir ve sonucu 48 saatten daha kısa bir sürede raporlayabilir.	- Diğer yöntemlere kıyasla pahalıdır.
Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (<i>Multiplex Probe Ligation Assay, MLPA</i>)	Hibridizasyon ve PCR yöntemine dayanmaktadır. 4 aşamaya ayrılmıştır: DNA denatürasyonu, probun tamamlayıcı hedef diziyeye hibridizasyonu, prob ligasyonu ve bağlı probun PCR amplifikasyonu. Bu amplifiye ürünler kapiller elektroforez yoluyla analiz edilir.	2-4 gün kadar kısa sürede tanı - Göreceli olarak düşük maliyet	- Düşük seviye mozaizmi dışlamada yetersiz
Yeni Nesil Dizileme (<i>Next Generation Sequencing, NGS</i>)	Klonal olarak çoğaltılmış DNA şablonları paralel olarak dizilenir. Okunan her dizi, bireysel bir klonal DNA şablonunu veya tek bir DNA molekülünü temsil eden bir "dizi etiketi" olduğundan kantitatif dijital bilgi sağlar.	- Numune işleme, dizileme ve verileri yorumlama deneyimli ellerde 5 ila 8 gün sürer.	- Örnek başına 700-1000 dolar maliyet - Karmaşık veri analizi - Deneyim gereksinimi

2.9. Down Sendromu ile İlişkili Tıbbi Durumlar ve Klinik Müdahaleler

Down sendromunun değişken bir fenotipi olmasına rağmen hipotoni, epikantal kıvrımlar, düz burun köprüsü, tek palmar katlantı gibi birçok yaygın görülen fiziksel belirti mevcuttur. Down sendromlu bireyler konjenital kalp ve karın duvarı anomalileri başta olmak üzere konjenital anomaliler ve anatomik farklılıklara sekonder ortaya çıkan işitme kaybı, oftalmolojik problemler, obstrüktif uyku apnesi, kalça displazisi ve pes planus açısından artmış risk taşırlar (7). DS'li yenidoğanlar genellikle normal doğum ağırlığı ve uzunluğuna sahip ancak hipotoniktirler. Brakisefali, düzleşmiş oksiput, hipoplastik orta yüz, basık burun köprüsü, yukarı eğimli palpebal aralıklar, epikantus ve dışarıda duran büyük dilden oluşan karakteristik yüz görünümü doğumdan itibaren belirgindir (26). Bu bebeklerde ayrıca kısa ve geniş eller, tek avuç içi çizgisi (Simian çizgisi), birinci ve ikinci parmaklar arasında geniş boşluk görülebilir (27). Şekil 2.6'da bu belirtilere ait fotoğraflara yer verilmiştir. DS'li bireylerde görülen fenotipik özellikler, sıklıkları ve yönetimleri Tablo 2.4'te özetlenmiştir.



Şekil 2.6. Down sendromunda görülen bazı klinik özellikler. (A) Yukarı eğimli palpebral fissürler. (B) Brushfield lekeleri. (C) Tek avuç içi çizgisi (Simian çizgisi). (D) Sandalet boşluğu (*sandal gap*) deformitesi. (E) Klinodaktili. (F) Brakisefali. -Madan-Khetarpal ve ark. çalışmasından alınmıştır (27).

Tablo 2.4. Trizomi 21’de sık görülen anomalilerin sıklıkları ve yönetimleri. - Lagan ve ark. (7) ile Madan-Khetarpal ve ark. (27) çalışmalarından alınmıştır.

Anomali	Sıklık	Yönetim
<p>Santral sinir sistemi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotoni, zihinsel yetersizlik (ortalama IQ 20-80) ▪ Erken başlangıçlı Alzheimer benzeri değişiklikler ▪ Nöbet ▪ OSB ve DEHB 	<p>%80 - %100</p> <p>%60-%80</p> <p>Nadir %3</p>	<p>* Destek ve semptomatik tedavi</p>
<p>Kardiyolojik:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AVSD ▪ VSD ▪ ASD ▪ Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu ▪ Mitral valf prolapsusu 	<p>%42</p> <p>%22</p> <p>%16</p> <p>%3-%5</p>	<p>*Doğumdan sonra ilk 24 saatte kardiyovasküler muayene</p> <p>*Kardiyoloji ile işbirliği</p> <p>*Aspirasyonun ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi ile obstrüktif uyku apnesinin yönetimi</p>
<p>Oftalmolojik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brushfield lekeleri - Şaşılık - Lens opasiteleri - Kırma kusurları - Oblik astigmatizma - Blefarit - NLK tıkanıklığı - Nistagmus 	<p>Yaygın</p> <p>%30</p>	<p>*Yenidoğan döneminde tarama</p> <p>*2 yaşa kadar sık oftalmolojik değerlendirme</p> <p>*2 yaştan sonra yılda iki kez oftalmolojik değerlendirme</p>
<p>Gastrointestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duodenal atrezi - Hirschsprung hastalığı - Anal stenoz/atrezi - Konstipasyon - Reflü 	<p>%5-%12</p> <p>%3 - %13</p> <p>%1-%3</p> <p>%1-%4</p> <p>%5-%7.5</p>	<p>*Cerrahi</p> <p>*Direkt batın grafisi, gerekirse kontrastlı tetkikler, gerekirse cerrahi</p> <p>*Diyet</p> <p>*Beslenme pozisyonu, PPI</p>

Tablo 2.4. -Devam. Trizomi 21’de sık görülen anomalilerin sıklıkları ve yönetimleri.
- Lagan ve ark. (7) ile Madan-Khetarpal ve ark. (27)
çalışmalarından alınmıştır.

Endokrinolojik: - Hipo/hipertiroidizm - Tip 1 diyabet - Primer gonadal yetmezlik	Yaygın	*Rutin yenidoğan taramaları ile erken tanı ve tedavi *Tiroid fonksiyonu doğumda, 6 aylıkken ve daha sonra yılda bir kez kontrol edilmelidir.
Kulak burun boğaz: - İşitme kaybı - Subglottik stenoz/ Laringomalazi/ Trakeomalazi - Fazla katlantı ile beraber boyun kısalığı - Obstruktif uyku apnesi sendromu	%38-%78	*Yeni doğan tarama testleri *5 yaşa kadar odyolojik değerlendirme * Steroid ve antibiyotikler ile tedavi * Stridor/krup atakları olursa KBB konsültasyonu * DS’li her çocuğa 4 yaşa kadar polisomnografi
Hematoloji/onkoloji: - Yenidoğanın lösemik reaksiyonu - Yenidoğanda trombositopeni / polisitemi - Geçici anormal myelopoezis - AML/ALL	%10-%15	*Tam kan sayımı ile tarama
Dermatolojik: - Hiperkeratoz - Alopesi areata - Seboreik dermatit - Makroglossi, fissürlü dil	Yaygın %1-%11 %36	*Sistemik muayene, gerektiğinde dermatoloji konsültasyonu
Nefrolojik: - Azalmış renal fonksiyon, kronik böbrek yetmezliği - Konjenital anomaliler (posterior üretral valf, renal hipoplazi, atnalı böbrek)	Yaygın %4.5 %4	*Renal görüntüleme

ALL: Akut lenfositik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, VSD: Ventriküler septal defekt

DS'li bireylerin hemen hemen tamamında zihinsel yetersizlik görülmektedir (28). Anatomilerindeki farklılıklara ve hipotoniye bağılı olarak DS'li çocuklarda işitme kaybı, oftalmolojik problemler, obstrüktif uyku apnesinin yanı sıra kalça displazisi ve pes planus riski de yüksektir (29). Şekil 2.7'de Down sendromlu bir yenidoğanda belirgin hipotoni gösterilmektedir. Ayrıca bu bireylerde otoimmün hastalıklar, anormal immün fonksiyon ve yetersiz bağışıklık düzeyine de yaygın olarak rastlanmaktadır.



Şekil 2.7. Down sendromlu bir yenidoğanda belirgin hipotoni. (Hastadan ve yasal vasisinden fotoğrafın yayınlanması için izin alınmıştır.)

DS'li çocukların neredeyse yarısında görülen (28) konjenital kalp hastalıkları, 20 yaşına kadar mortalitenin en önemli belirleyicilerinden biri olmaya devam ederken Down sendromlu kişilerin ortalama yaşam beklentisi ilerleyen teknoloji ile beraber sağlık hizmetleri kalitesinin de artmasıyla gelişmiş ülkelerde 60'lı yaşlara kadar çıkmış durumdadır (29).

DS'li gençler ve yetişkinlerde erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı riski de belirgin şekilde yükselmiştir (7).

2.10. Down Sendromunda Genetik Tanı ve Genetik Danışmanlık

Down sendromundan şüphelenilen tüm bireylerin sitogenetik incelemesi kesin tanının konulması açısından çok önemlidir ve sendromun gelecek nesillerde tekrarlama riskinin belirlenmesi açısından zorunludur.

Regüler trizomi 21 tipik olarak sporadik bir olay olarak ortaya çıkar ve nüks nadirdir. Nüks mevcut olduğunda gonadal mozaizm, kromozomal ayrılmama durumuna parental yatkınlık, endojen faktörler, çevresel maruziyetler bu durumdan sorumlu tutulan hipotezlerdir (15).

Mozaisizmin oluşması için iki farklı mekanizma tanımlanmıştır: Birincisi, normal, öploid bir zigotta mitozdaki bir hata sonucu 46/47,+21 karyotipe sahip bir mozaik embriyonun oluşması ve 45,-21 hücre dizisinin yaşamla bağdaşmaması, diğeri ise ebeveyn gametogenezindeki bir kromozomal ayrılmama ve bunu takip eden kromozom 21'in erken postzigotik malsegregasyonudur (trizomi kurtarma- *trisomy rescue*) (15).

İnvazif yöntemlerin bile; gerçek anlamda diğere teşhis yöntemleri gibi, özellikle mozaizm durumunda, %100 duyarlı ve spesifik olamayacağı akılda bulundurulmalıdır (12).

Postnatal tanı, kan alımını takiben lenfositler üzerinde yapılan klasik karyotip analizine dayanır. Fenotip ile karyotip arasında bir tutarsızlık olması durumunda, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (*comparative genomic hybridization, array-CGH*) gibi daha yüksek çözünürlüklü analizler önerilmektedir. Tanının veya DS şüphesinin uygun bir iletişim dili ile iletilmesi; ilgili tüm bireylerin yaşamları için kritik sonuçlar doğurabilecek, ele alınması gereken merkezi noktalardan biridir. Genetik danışman, aileye tüm seçenekleri anlatmalı ve ebeveynler gebeliği sonlandırmaya zorlanmamalıdır (12).

DS'li çocuğu olan ebeveynler için hastalığın sonraki çocuklarda tekrarlama riski, sitogenetik bulgulara bağlıdır. Çocukta trizomi 21 varsa, 35 yaşına kadar kadınlarda ampirik tekrarlama riski %1'dir; 35 yaşından sonra sonraki gebelikler için tek başına yaşa özel risk kullanılır. Çocuęun Robertsonian translokasyonu varsa, her iki ebeveynin de kromozomal analizi yapılmalıdır. Vakaların yaklaşık %65'inde translokasyonun *de novo* olarak (yani her iki ebeveynin de normal karyotiplere sahip olmasıyla, kendiliğinden) ortaya çıktığı ve tekrarlama riskinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda anne taşıyıcı ise risk %10-15'tir; babanın taşıyıcı olması durumunda ise tekrarlama riski %2-5'tir (28).

2.11. Down Sendromunun Tedavisi

Bugüne kadar Down sendromu için hastalığı ortadan kaldıracak bir tedavi bulunamamıştır ancak bu çocuklar birtakım önlemler ile sağlıklı, mutlu ve nispeten bağımsız bir yaşam sürdürebilmektedirler. Bunlar; genel gelişimsel becerilerini iyileştirebilmek için erken stimülasyon veya müdahalelerde (konuşma terapisi, fizyoterapi gibi) bulunması, iyi bir ev ortamı ve ebeveyn bakımı sağlamak, eğitim ve ebeveyn destek gruplarının oluşturulması, her yaşta uygun ve zamanında tıbbi bakım sağlanmasıdır. Gelişimsel durum ve davranışlardaki iyileşme eşlik eden hastalıklara, sosyoekonomik duruma, ev ortamına ve ebeveynlerin eğitim seviyesine bağlıdır (22). Fazladan mevcut olan 21. kromozomu hedef alarak DS hastalarında meydana gelen entelektüel anormalliklerin düzeltilmesine yardımcı olmak amacıyla tasarlanmış çok sayıda deneysel yaklaşım mevcuttur. Trizomik hücrelerde fazladan bir Hsa21'in ortadan kaldırılmasında çeşitli teknikler başarılı olmuştur. Bu tekniklerin hepsi uyarılmış pluripotent kök hücreler (*induced pluripotent stem cell – iPSCs*) üretmek için formüle edilmiştir. iPSC'ler; yetişkin somatik hücrelerden elde edilen, genetik olarak embriyonik kök hücre benzeri bir duruma bağlanabilen hücrelerdir. Bu, embriyonik kök hücrelerin tanımlayıcı özelliklerini korumak için hayati önem taşıyan genetik faktörlerin zorlu ekspresyonu yoluyla gerçekleşir (10). iPSC'ler aracılığıyla trizomi düzeltme (*trisomy removal*) tekniği örneğın DS lösemisini tedavi etmek için kullanılabilir (30). Farelerde yapılan bir çalışmada Sendai virüs aracılığıyla anöploid

bireylerin karyotipini normale döndürmek için, hücre bölünmesi sırasında eşleşmemiş kromozomları tespit edebildiğini ve bunları diğerlerinden ayırabildiğini varsayarak çinko parmak ve tarama alanı (*zinc finger and scan domain*, ZSCAN4) kullanılarak G-bantlı karyotip analizinde hücrelerin %40'ının birkaç hafta sonunda normal karyotipe sahip olduğu gösterilmiştir (31). EGCG (*Epigallocatechin-3-Gallate*), hedhehog agonistleri, GABA ve NMDA reseptörleri, DS kritik bölgesinde yer alan DYRK1A geni, kolin yolağındaki ve oksidatif strese etkili moleküller gibi farmakolojik ajanları içeren tedavi yaklaşımları (32); nörogenezi, nöroplastisiteyi ve dolayısıyla hastaların bilinç durumunu arttırma hedefiyle günümüzde moleküler düzeyde hayvan deneyleri aşamasında olmakla birlikte (33,34) bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

2.12. Down Sendromu ve Oftalmolojik Bulgular

DS'li çocuklar yaşla birlikte artma eğilimi gösteren (<1 yaş: %38, 5-12 yaş: %80) bir dizi oftalmolojik bozukluğa yatkınlık gösterirler (35). Down sendromuna ait birçok klinik özellik literatürde uzun ve ayrıntılı şekilde tartışılmasına rağmen, oküler belirtilerini içeren kapsamlı çalışmalara hala nadiren rastlanabilmektedir. Down sendromunun gözün önden arkaya her kısmını etkileyebildiği ve hastalığın yaygınlığı göz önüne alındığında, hekimlerin bu belirtilere aşina olması önem arz etmektedir (36). Oblik astigmatizma, esotropya, düşük görme keskinliği, katarakt, blefarit, epikantus, keratokonus, nistagmus (DS'li bireylerin %30'u) gibi birçok oftalmik belirti genel popülasyona göre artmış sıklıkta bildirilmiştir (37), bu sebeple DS'li çocukların düzenli olarak oftalmolojik muayeneden geçmesi önemlidir. Amerika Pediatri Akademisi (*American Academy of Pediatrics*, AAP) tarafından düzenlenen kılavuzlarda yaşamın ilk 6. ayındaki muayenenin ardından 5 yaşa kadar yıllık, 5 yaş sonrasında yılda iki kez tam oftalmolojik muayene yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (38). Şekil 2.8'de Down sendromlu bir çocukta epikantus, esotropya ve oblik palpebral aralıklar gösterilmektedir.

Bebeklik döneminde, Down sendromunda binoküler görme keskinliği başlangıçta normal aralıktadır, çocukluk çağına ilerledikçe gelişme döneminde refraksiyon kusurları, şaşılık, düşük görme keskinliği baş göstermeye başlar ve bunun

sonucunda DS'li çocuklar kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine (*best corrected visual acuity- BCVA*) sahip olurlar (3, 5). Kıırma kusurları Down sendromunda en sık görülen göz kusurlarından biri olmakla birlikte genel popülasyona kıyasla %80 daha fazla olarak hipermetropi, miyopi, anizometropi ve astigmatizma görülebilir. Down sendromunda bazı çalışmalarda miyopinin bazı çalışmalarda ise hipermetropinin daha sık olduğu bildirilmiştir (2,39, 40 ,41). Genel popülasyona göre refraksiyon kusurlarının daha sık görülme sebebinin, henüz mekanizması tam anlaşılamamış bir şekilde emetropizasyonun gerçekleşmemesi olduğu düşünülmektedir (39) ve bu çocuklarda 3 ile 5 yaş arasında ambliyopi ile sonuçlanan kıırma kusurlarına sahip olma riski %50'dir (38). Zahidi ve ark. DS'li bireylerde astigmatizmanın yaşla birlikte arttığını ve bu çocuklarda miyopinin nistagmusla da ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (40).



Şekil 2.8. Down sendromlu bir çocukta epikantus, esotropya ve oblik palpebral aralıklar. (Hastadan ve yasal vasisinden fotoğrafın yayınlanması için izin alınmıştır.)

DS'li çocuklarda normal popülasyona kıyasla akomodasyonun azalmış olduğu, zaman içinde kıırma kusurlarında azalma gösterme olasılığının daha düşük olmakla birlikte yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (39, 41). DS'li çocuklarda hipoakomodasyonun neden sık görüldüğü ile ilgili birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen sebebi hala tam olarak bilinmemektedir. Bu durum şaşılık (%33,54), ekzotropya (%4,68) ve esotropyanın (%27,72) yüksek prevalansını açıklayabilecek

akomodasyon– konverjans ilişkisini de içerebilir (2). Haugen ve ark. (42) DS’li çocuklarda biyometrik ölçümler sonucunda lens kalınlığının genel popülasyona göre daha ince olduğunu göstermiş ve bunun üzerine Little J-A, (43) bu durumun lensin akomodasyonla kırma gücünü arttırıp yeterli akomodasyon sağlama yeteneğinin azalmış olmasına sebep olabileceğini teori düzeyinde öne sürmüştür. Tablo 2.5’te Down sendromunda görülen yaygın oftalmolojik özelliklere yer verilmiştir.

Tablo 2.5. Down sendromlu bireylerde yaygın oftalmolojik özellikler. - Mathan ve ark. çalışmasından alınmıştır (5).

Kırma kusuru ve binokülarite	Ön segment	Arka segment
Hipermetropi	Eğimli palpebral aralıklar	Küçük optik sinir başı
Astigmatizm	Blefarit	Anormal optik sinir başı pozisyonu
Esotropya	Nazolakrimal kanal tıkanıklığı	Disk kenarını geçen daha fazla sayıda damar
Akomodasyon gecikmesi	Dik ve ince kornea	Küçük cup/disk oranı
Ambliyopi	Keratokonus	Miyopinin eşlik ettiği veya etmediği peripapiller kresent
Nistagmus	Azalmış ön kamara derinliği	Peripapiller pigment
Uzamış aksiyel uzunluk	Brushfield lekeleri	Miyopinin eşlik ettiği veya etmediği tigroid retina
Yüksek dereceli korneal aberasyonlar	Lens opasiteleri	

Şaşılık da genel popülasyona kıyasla DS'li bireylerde daha sık görülmektedir (5). Down sendromunda esotropyanın ekzotropyadan daha sık görüldüğü bilinmektedir (42). Hipermetropi ve akomodasyonda yetersizliğin DS hastalarında esotropyanın sık görülmesinde önemli faktörler olduğu tahmin edilmektedir (44). Haugen, DS'li bireylerde en sık akkiz esotropyanın görüldüğünü saptamıştır (45). Şekil 2.9'da Down sendromlu bir hastada sol esotropya gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Down sendromlu bir hastada sol esotropya. (Hastadan ve yasal vasisinden fotoğrafın yayınlanması için izin alınmıştır.)

Ambliyopi, DS'li bireylerde %16.9-%36.4 arasında görülmektedir (5). Akomodasyonda gecikme ve akomodasyon amplitüdünde azalma ile sık karşılaşılır. DS'li çocukların rutin oftalmolojik muayenesine mutlaka akomodasyon muayenesi de eklenmeli ve akomodasyonun desteklenmesinin yanında şaşılığı olan bireylerde kayma miktarını da azalttığı gösterildiği için hastalar bifokal gözlük reçetesi açısından da oftalmolojik muayenelerde değerlendirilmelidir (46,48). Şekil 2.10'da esotropyası olan Down sendromlu bir hastada bifokal gözlük ile kayma açısındaki değişim gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Esotropyası olan Down sendromlu bir hastada bifokal gözlük camı ile kayma açısındaki azalma. (Hastadan ve yasal vasisinden fotoğrafın yayınlanması için izin alınmıştır.)

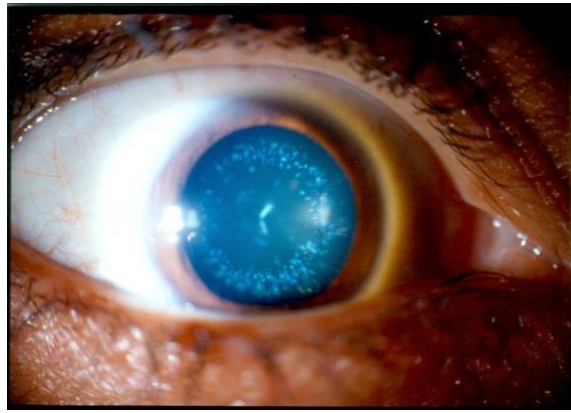
Down sendromlu bireylerde nistagmus %2 ila %33,3 sıklıkta bildirilmiştir (5, 47). Felius ve ark. (37) nistagmusu olan 16 DS hastasında göz hareketlerini kaydederek yaptıkları çalışmada hastaların yarısından çoğunda pendular, jerk veya bu ikisinin kombinasyonunu içeren infantil nistagmus tipi göz hareketleri olduğunu görmüşlerdir. Zahidi ve ark. (40) DS'li çocukları retrospektif olarak taradıkları çalışmalarında 9 çocuktan 5'inde infantil nistagmus sendromu, ikisinde latent ve ikisinde bilinmeyen tipte nistagmus olduğunu belirtmişlerdir. DS'deki bakış stabilitesindeki bozukluklar ve konjuge göz hareketlerindeki anormalliklerin, DSCAM'ı içeren 21. kromozomdaki kritik bölgedeki 33 genin aşırı ekspresyonuyla dolaylı olarak bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir (49). DSCAM'ın birden fazla beyin bölgesinde anormal ekspresyonu; Purkinje hücreleri, derin serebellar çekirdekler ve bakış stabilitesindeki bozuklukların altında yatan aynı yöndeki okülomotor devreler arasındaki düzensiz sinirsel bağlantının ve DS'de gözlenen konjuge göz hareketlerindeki anormalliklerin nedenini açıklayabilir (49). Her ne kadar Down sendromunda görme keskinliğinin genel popülasyona kıyasla daha düşük olmasına başka faktörler de (kortikal anomaliler,

refraksiyon kusuru, mental kapasite) katkıda bulunuyor olsa da nistagmus tek başına bu çocuklardaki düşük görme keskinliğinin önemli bir kısmını açıklayabilir. Bu nedenle, nistagmus tedavisi potansiyel olarak Down sendromlu çocuklarda görme keskinliğinde bir miktar artış ile sonuçlanabilir (37). Makateb ve ark. (44) Down sendromlu bireylerde nistagmus prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir ve ayrıca Asya/Orta Doğu kökenli DS hastalarında nistagmus sıklığının (%3- %33 arası) Afrika, ABD ve Avrupa'dan (%2-%9 arası) önemli derece daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ljubic ve ark. (47) Down sendromunda nistagmusun miyopi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Munoz-Ortiz ve ark. yaptıkları literatür derlemesinde (2) DS'li bireylerde en sık görülen oküler belirtiler eğimli kapak aralıkları, oblik fissür, epikantus ve epiblefaron olarak bildirmişlerdir. Rojas- Carabali ve ark. (50) %90'a varan oranlarda oblik kapak aralıkları olduğu görülmüştür ve aynı çalışmada NLK tıkanıklığı oranı %19.4 olarak bildirilmiştir. Palpebral fissürlerdeki bu şekil farklılığının, DS'li erişkin bireylerde normal popülasyona kıyasla daha yüksek oranda oblik astigmatizma görülmesini açıklayabileceği öne sürülmüştür (7, 51). Makateb ve ark (44) NLK tıkanıklığı sıklığını %2.9 olarak bulmuş ve bu çalışmada hastaların %81.9'unda blefarit, %1.3'ünde distikiyazis ve trikiyazis, %1.1'inde pitozis ve %0.4'ünde entropion olduğu bildirilmiştir.

İris ön yüzeyindeki benign beyaz, gri veya kahverengi noktalar şeklinde görülen Brushfield lekeleri DS bireylerde her zaman iyi bilinen bir bulgu olmasına rağmen Munoz-Ortiz ve ark.'nın (2) sistematik literatür taramasında Brushfield lekelerinin prevalansını düşük bulunmuştur. Literatürde Brushfield lekelerinin sıklığı %13-%77 olarak belirtilmiştir (36). Haseeb ve ark. yaptıkları literatür taramasında Avrupa ve Güneş ile Doğu Asya popülasyonlarında Brushfield lekerine rastlanmadığını görmüştür (36). Malezya'da 60 DS'li birey ile yapılan bir çalışmada da Brushfield lekesine hiç rastlanmamıştır (52). İris atrofisi de DS'lerde sık görülen bir bulgu olmakla birlikte etyolojisinde anormal ekstraselüler matriks üretimi ve vasküler anomalilerin dejeneratif iris doku değişikliklerine sebep olarak doku hipoksisine yol açtığı düşünülmektedir (47).

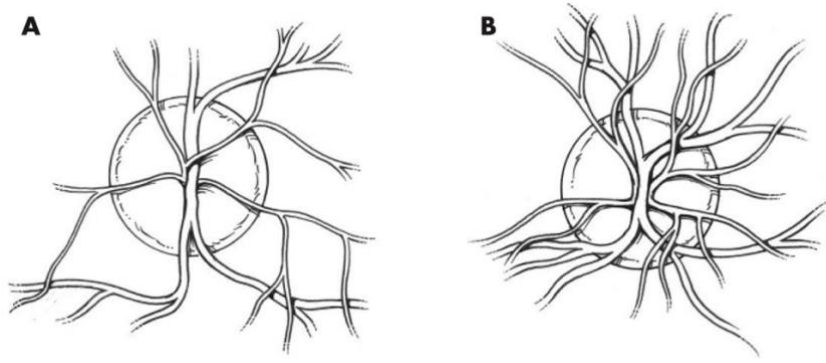
DS'li bireylerde katarakt prevalansı %5 ile %50 arasında olarak bildirilmiştir (36). Munoz-Ortiz ve ark. (2) derlemesinde DS hastalarında katarakt prevalansını %10.85 olarak bildirmiştir. Bermudez ve ark. 1207 Brezilyalı hastada yaptıkları çalışmada (53) DS'li bireylerde konjenital katarakt sıklığını %2.2, juvenil katarakt sıklığını %0.2 olarak bulmuşlardır. Rojas-Carabali ve ark. ise yaptıkları çalışmada (50) DS'li bireylerde %39.4 oranında lens opasitesi bildirmişlerdir. Şekil 2.11'de konjenital sütürel ve kortikal mavi nokta kataraktı gösterilmiştir.



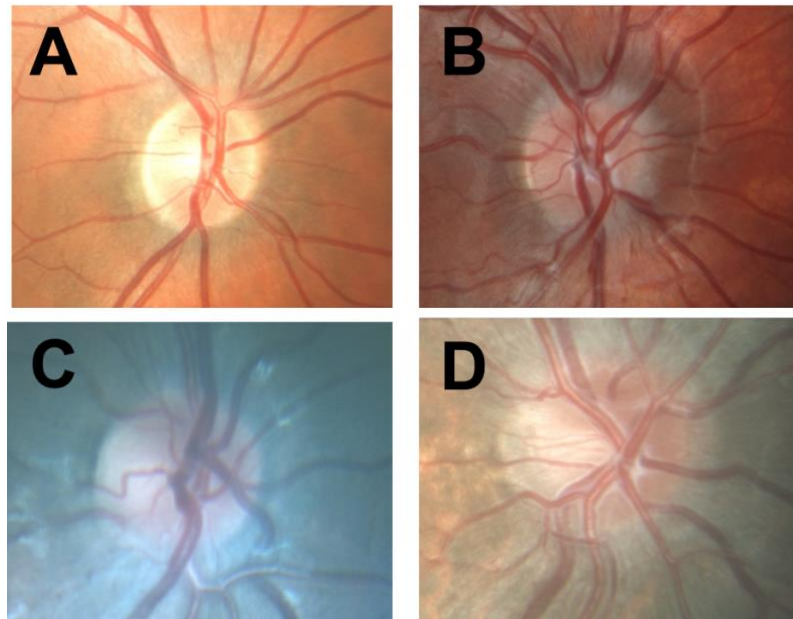
Şekil. 2.11. Konjenital sütürel ve kortikal mavi nokta kataraktı.

Çeşitli etnik kökenlerden DS'li bireylerde keratokonus prevalansı %0 ile %71 arasında değişkenlik göstermektedir (54-56). DS'li bireylerde sıklıkla görülen göz ovalama alışkanlığının keratokonusun sadece oluşmasında değil ayrıca progrese olup akut hidrops ile sonuçlanmasında da önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür (57).

Down sendromunun çeşitli arka segment bulguları ile de bağlantılı olduğu bilinmektedir. Örneğin, optik disk seviyesinde belirgin şekilde artmış sayıda retinal kan damarları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58, 59). Optik disk merkezinden yayılan retina damarları, optik disk kenarına ulaşmadan önce biraz daha erken dallanır ve dolayısıyla papillaları "kalabalıklaştırır" (*crowded disc*). Şekil 2.12 ve Şekil 2.13, DS'li hastalarda optik disk kenarını geçen çok sayıda damarların bulunduğu küçük, kalabalık bir papillayı göstermektedir.

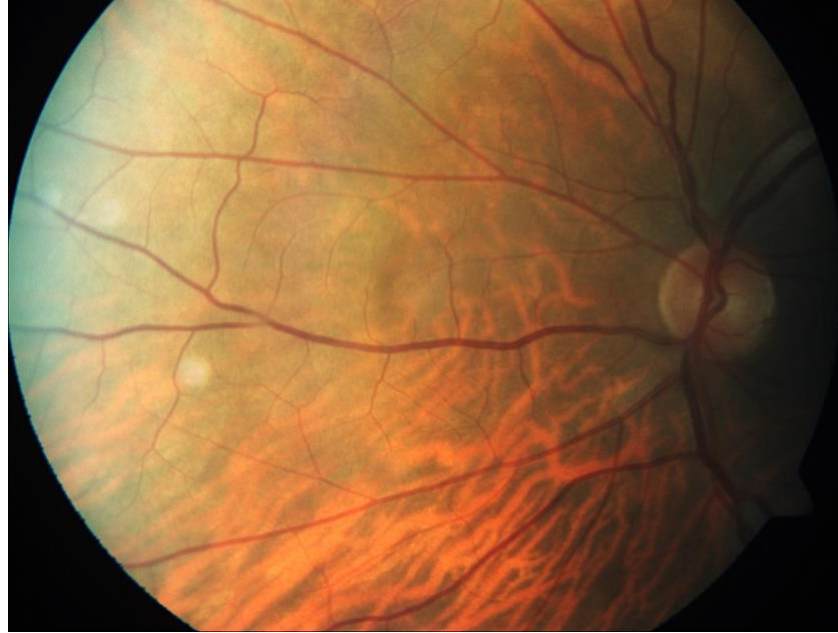


Şekil. 2.12. Normal bireylerde ve Down sendromunda retinal damarlardaki dallanma. (A) Normal bireylerde optik disk seviyesindeki retina damarlarının dallanması. (B) Trizomi 21 'de sıklıkla görüldüğü şekliyle retinal damarların dallanması. - Parsa ve Almer'in çalışmasından alınmıştır (58).



Şekil. 2.13. Normal bireylerde ve Down sendromunda retinal damarlardaki dallanma. (A) Normal bir bireyde optik disk seviyesindeki retina damarlarının dallanması. (B,C,D) Trizomi 21 'de sıklıkla görüldüğü şekliyle çok sayıda retinal damar dallanması ve eşlik eden kalabalık optik disk görüntüleri.

Tigroid retinaya (*tessellated fundus*) Down sendromlu çocuklarda kontrollere göre daha sık rastlanmaktadır (60). Şekil 2.14'te tigroid retina örneği gösterilmiştir. DS'nin ayrıca artmış retinoblastom riski ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (61, 62). Mental kapasiteleri nedeniyle travmalara da normal popülasyona göre daha yatkın olan bu hasta grubunda retina dekolmanı ile de sık karşılaşılmakta (63) hatta bilateral dekolman ile prezentasyon olabilmektedir (64). Retinal bulguların varlığının da etnik kökene göre farklılık gösterdiği bilinmektedir, örneğin Creavin ve Brown'ın (55), 98 DS'li hastada yaptıkları çalışmada hastaların hiçbirinde herhangi bir retinal bulguya rastlanmamıştır.



Şekil. 2.14. Tigroid retina.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Araştırma numarası: SBA 23/289, Karar sayısı: 2024/02-40). Katılımcılara veya yasal vasilerine araştırma hakkında bilgi verilmesini takiben aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır. 18 yaşın altındaki katılımcılara ayrıca anlayacakları bir dil kullanılarak bilgilendirme yapılmış ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Örneklemi

Bu kesitsel çalışmaya Ocak 2024- Mayıs 2024 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı veya Çocuk Genetik Bilim Dalı polikliniklerine rutin muayene olmak amacıyla başvuran ve Down sendromu tanısı almış olan 30 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Yeterli hasta sayısına Ocak ayında ulaşılması sebebiyle takip eden diğer aylarda çalışmaya ek hasta dahil edilmemiştir. Bu çalışmaya toplam 31 hastanın 62 gözü dahil edilmiştir.

3.3. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Dahil etme kriterleri;

- ✓ Karyotip analizi ile Down sendromu tanısı almış olmak
- ✓ 6 yaş ve üzerinde olmak (muayene ve ölçümlere yeterli kooperasyon sağlanabilmesi açısından bu kriter belirlenmiştir)
- ✓ Takip ve tedavilerin Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları ve/veya Çocuk Genetik bölümlerince yapılıyor olması olarak belirlenmiştir.

Hariç tutulma kriterleri;

- ✓ DS dışında başka bir genetik hastalık varlığı
- ✓ Yeterli çekim kalitesi elde edilememesi
- ✓ Kooperasyon eksikliği olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı tarafından Down sendromu bulguları ve eşlik eden sistemik hastalıklar açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Kromozom analizi sonuçlarına göre Down sendromlu hastalar regüler tip (25 hasta), translokasyon tipi (3 hasta) ve mozaik tip (3 hasta) olmak üzere Çocuk Genetik doktorları tarafından 3 ayrı gruba ayrılmıştır. DS'li bireylerin oftalmolojik gelişim süreçleri ve bulguları normal bireylere göre oldukça farklı seyir gösterdiğinden bu hastaların verilerini kıyaslamak amacıyla normal popülasyondan oluşan bir kontrol grubu belirlenmemiş, çalışmada asıl olarak bu üç genetik alt tipin bulgularının kıyaslanması amaçlanmıştır. Mozaik ve translokasyon tipinin toplum genelinde oldukça nadir görülmesi ve bu çalışmada da her iki gruptan 3'er hasta bulunması nedeniyle bu çalışma gelecekte yapılarak geniş kapsamlı yayınlara ışık tutabilecek bir vaka serisi olarak tasarlanmıştır.

3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

3.4.1. Görme, Refraksiyon ve Akomodasyon Muayenesi

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile gebelik esnasındaki anne yaşı not edildi. Her iki göz için monoküler olarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü bireyin zihinsel kapasitesine uygun olarak Snellen, E veya Lea eşeli ile yapıldı ve ondalık değer cinsinden veri toplama formuna not edildi. 12 hasta diğer tüm muayenelere koopere olmasına rağmen görme keskinliği muayenesine koopere olamadığı için bu hastaların görme keskinliği verileri ilgili istatistiksel hesaplamalara dahil edilmedi. Objektif refraksiyon ölçümü 5 dakika arayla iki kez %1 siklopentolat içerikli damla (Sikloplejin %1, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.) konulup en az 40 dakika beklenmesinin ardından her iki göz için retinoskop kullanılarak yapıldı. Kıırma kusurları sferik değer, silindirik değer ve aksı içerek şekilde not edildi, bu

değerler üzerinden sferik değere silindirik değerın yarsının eklenmesi ile sferik eşdeğer (*spheric equivalent*, SE) hesaplandı. 1 diyoptriden (D) daha fazla olan astigmatizma klinik olarak önemli kabul edildi. Astigmatizmanın aksı; optik sistemin en dik meridyeni 75° ve 105° arasındaysa kurala uygun, 165° ve 195° arasındaysa kurala aykırı ve 15° ile 75° veya 105° ile 165° arasındaysa oblik astigmatizma olarak ayrıca kategorize edildi (65).

Hastalar sferik eşdeğere göre emetrop, miyop ve hipermetrop olarak kategorize edildi. Emetropi, kırma kusurunun -0.75 D ile +0.75 D SE arasında olması olarak tanımlandı. +1.00 D ile +2.75 D SE arası düşük dereceli hipermetropi, +3.00 D ile +5.75 D SE arası orta dereceli hipermetropi, ve $\geq +6.00$ D SE yüksek hipermetropi olarak tanımlandı ve miyopi de sırasıyla bu değerlere uyacak şekilde düşük, orta ve yüksek dereceli olarak kategorize edildi (47). Akomodasyon durumu dinamik retinoskopi ile sikloplejiden önce değerlendirildi. Refraksiyon kusuru olan hastalarda öncelikle refraktif düzeltme sağlandıktan sonra her iki göz monoküler olarak değerlendirildi. Hastanın önünde yaklaşık 40 cm'lik sabit bir mesafeden ilgi çeken, küçük ayrıntıları olan bir hedef (Lang fiksasyon küpü) muayeneyi yapan kişi tarafından hastaya gösterildi ve hasta yakın hedefi sabitlemeye teşvik edilirken ışık hareketinin yönü gözlemlendi. Gözden alınan refle retinoskopun ışığı ile aynı yöndeyken belirgin bir şekilde karşıt yönde harekete geçtiğinde akomodasyon normal olarak değerlendirildi. Hedef; hastaya gösterilirken hastanın muayeneye koopere olmasına rağmen refledeki bu değişim gerçekleşmezse, akomodasyon yetersizliği olarak değerlendirildi. Sonucun tutarlılığını sağlamak için test üçer kez tekrarlandı.

3.4.2. Şaşılık Muayenesi

Şaşılık muayenesi hem camsız olarak hem de varsa refraksiyon kusuru düzeltilerek, hem yakın hem uzakta örtme testi uygulanarak test edildi. Primer pozisyon not edilerek hem yakın hem uzak mesafede; koopere hastalarda prizma örtme testi (PÖT), koopere olamayanlarda Krinsky veya Hirschberg testi (kornea ışık refleksi testi) ile değerlendirildi. Göz hareketlerinin muayenesi, yavaş hareket eden bir hedef, Lang fiksasyon küpü veya benzer bir nesneye fiksasyon gösteren hasta dikkatlice gözlemlenerek yapıldı. Nistagmus varlığı (latent veya manifest) klinik olarak hastalara kapama testi yapılırken ve göz hareketleri değerlendirilirken gözlemlenerek not edildi.

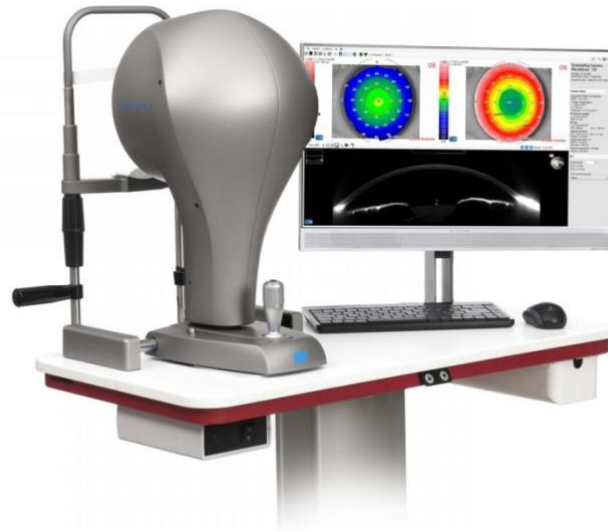
3.4.3. Ön Segment ve Fundus Muayenesi

Tüm hastalara kapak pozisyonu, blefarit, nazolakroimal kanal tıkanıklığı, katarakt, Brushfield lekeleri, keratokonus bulguları açısından slit ışık kullanılarak biyomikroskopik muayene yapıldı. Pupil dilatasyonunu takiben her hastaya biyomikroskop/indirekt oftalmoskop ile fundus muayenesi yapıldı.

3.4.4. Sirius Kornea Topografi Cihazı ile Kornea ve Ön Segment Parametrelerinin Ölçülmesi

Olguların kornea topografisi incelemeleri kombine Scheimpflug kamera-Placido disk sistemli ön segment analiz cihazı (Sirius, CSO, Florensa, İtalya) ile yapıldı. Sirius topografi cihazı korneanın ön yüzey parametrelerini Placido disk ve iki adet 360 derece dönebilen Scheimpflug kamera sisteminin verilerini birleştirerek; arka yüzey, ön kamara, lens ön yüzeyi ve iris, iridokorneal açı ile ilgili verileri ise Scheimpflug kameradan elde etmektedir. 475 nm dalgaboyundaki LED ışık ile ön korneada 35.632 arka korneada ise 30.000 nokta ölçülmektedir (66). Şekil 3.1’de Sirius Scheimpflug Tomografi & Topografi Cihazı’nın görüntüsü yer almaktadır.

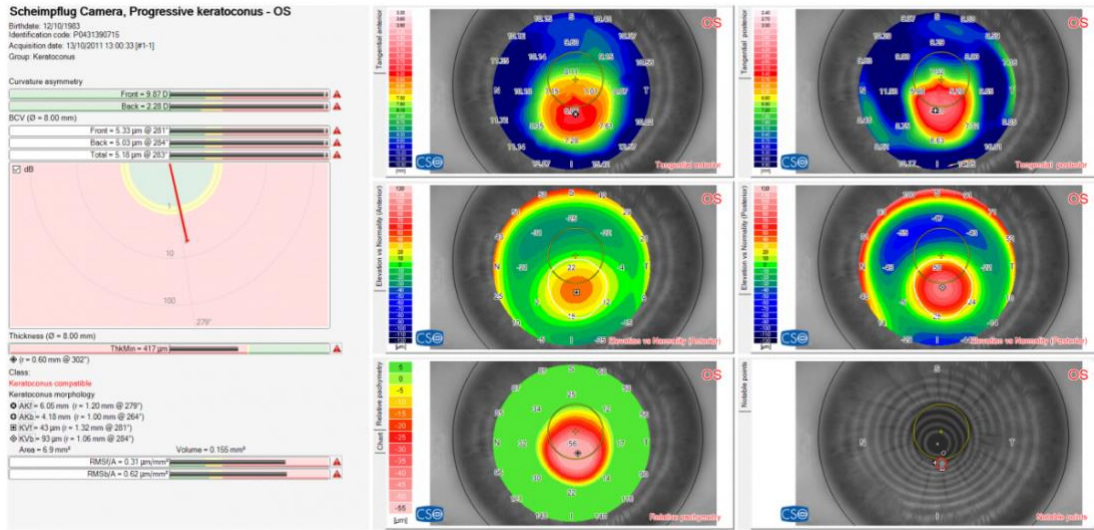
Cihazın yazılım sistemi (Phoenix v.3.0.1.021, bon Optic Vertriebs GmbH, Lübeck, Almanya) destek vektör makinesi (*support vector machine*) adı verilen bir makine öğrenimi sınıflayıcı ile gözü normal, keratokonus şüphesi veya keratokonus olarak kategorize etmektedir. Şekil 3.2’de Sirius cihazı ile keratokonus parametrelerinin değerlendirilmesi gösterilmiştir. Tüm hastaların bu sınıflamadaki kategorisi ile cihazdan elde edilen aşağıdaki veriler not edilmiştir:



Şekil 3.1. Sirius Scheimpflug Tomografi & Topografi Cihazı

- Korneal hacim: Merkezi 10 mm'lik çaplı bölgede kornea hacmi (mm^3)
- SimK₁: En düz meridyende ortalama sagittal kurvatür (D)
- SimK₂: En dik meridyende ortalama sagittal kurvatür (D)
- SimK₁-SimK₂ veya Cyl: Topografik silindirik değer (D)
- K_{avg} Front: Ön yüzey K değerleri ortalaması (D)
- Kornea apeks kalınlığı (D)
- Kmax: En yüksek K değeri, haritadan manuel olarak değerlendirildi (D)
- Ön SimK silindirik aksı (°) – daha sonra manuel olarak kurala uygun, kurala aykırı veya oblik astigmatizm olarak yukarıda belirtildiği şekilde sınıflandırılmıştır.
- MPP (*mean pupillary power*): Ortalama pupil gücü, standart olarak 4 mm'den ölçülmüştür (D)
- r değeri (*pupil offset*): mm cinsinden kappa açısı, pupiller ve vizüel aksın kornea üzerindeki işdüzüşüm noktalarının arasındaki mesafe
- Curv: Kornea apeksinin ortalama eğimi (D)
- İridokorneal açı (°)
- Ortalama ön elevasyon (D)
- Ortalama arka elevasyon (D)

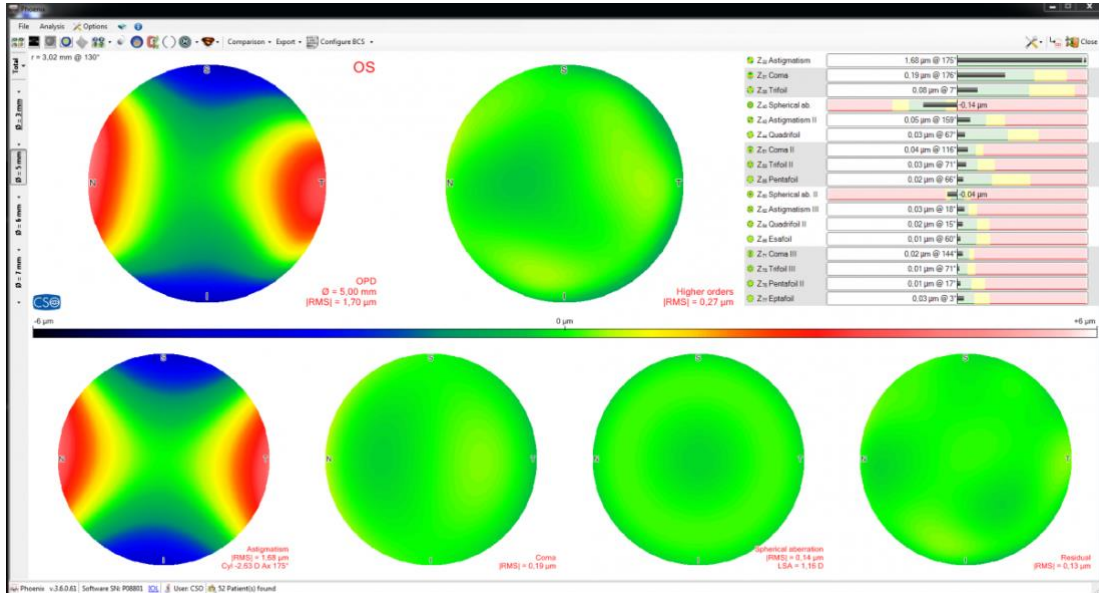
- SIF: Ön yüzey simetri endeksi: Alt ve üst hemisferlerde dikey eksenle merkezlenen iki dairesel bölgenin ortalama ön tanjenital kuravütürünün farkı (D)
- SIB: Arka yüzey simetri endeksi: SIF endeksinin arka yüzeydeki eşdeğeri, SIF endeksindeki alanlar arka yüzey ile karşılaştırılır (D)
- KVf: Ön keratokonus verteksi: Ön yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (μm)
- KVb: Arka keratokonus verteksi: Arka yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (μm)
- Thk_{min}: Korneanın en ince olduğu yerdeki kalınlık (μm)
- BCV: Baiocchi-Calossi-Versaci endeksi: Koma, trefoil ve sferik aberasyonların (Zernike polinomları) karekök değerlerinin ektazi derecesi ile dengelendiği bir formüldür, ön ve arka yüzey BCV değerlerinin vektöryel toplamıdır (D)



Şekil 3.2. Sirius cihazı ile keratokonus parametrelerinin değerlendirilmesi.

- HVID: Horizontal görülebilen iris çapı, *horizontal visible iris diameter* (mm)
- HACD: Horizontal ön kamara çapı, *horizontal anterior chamber diameter* (mm)

- Elevasyon endeksleri: 3 ve 5 mm küresel referans yüzeyleri ve 7, 8 ve 9 mm asferotorik yüzeyler dahil olmak üzere farklı ön ve arka kornea referans yüzeylerin ortalamaları değerlendirildi (67-69).
- RMS, *root mean square*: Ön yüzeyin santral 5 mm zona en uygun asferotorik ideal yüzeye göre sapma derecesini temsil eder ($\mu\text{m}/\text{mm}^2$). RMS değeri ne kadar yüksekse korneal irregülarite de o kadar yüksektir (68). Tüm hastalar için coma, trifoil, sferik aberasyon; üçüncü, dördüncü ve beşinci düzey aberasyonların RMS'si kaydedildi (Şekil 3.3). Cihaz tarafından hesaplanan ortalama korneal aberasyonun mutlak değeri, total kombine LOA (low order aberrations, düşük dereceli aberasyonlar) ve HOA (high order aberrations, yüksek dereceli aberasyonlar) her hasta için kaydedildi. Zernike polinomları farklı gözbebeği boyutlarına göre değişeceği için hastalar arası anlamlı karşılaştırmaları elde edebilmek adına dilate pupilin merkezindeki 5 mm çapındaki dairesel pupil temel alınarak hesaplandı (70, 71).



Şekil 3.3. Sirius topografi cihazı ile korneal aberasyonların ölçümü.

Tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından, günün aynı saat diliminde ve üreticinin kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.4.5. Keratokonus Tanısı

Keratokonus tanısı CSO Sirius Korneal Topografi cihazının kendi yapay zekası ile koyduğunun haricinde, ‘‘şüpheli’’ olarak etiketlediklerinden keratokonus olanları saptayabilmek adına Ghareeb ve arkadaşlarının (67) çalışmalarında kullandığı kriterlerden faydalanılarak konuldu. Bu kriterler Tablo 3’te verilmiştir.

3.4.6. Biyometri Cihazı ile Ön Kamara Parametrelerinin İncelenmesi

Optik biyometri ile gözün ön segment yapı ve parametreleriyle ilgili ölçümler yapılabilmektedir. IOLMaster 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Almanya), *swept source* optik koherans tomografi (SS-OCT) prensibine dayanan ve 1055 nm dalgaboyu ile gözün uzunlamasına tüm segmentlerini değerlendirebildiği yeni nesil bir cihazdır (72). Klinikte en sık aksiyel uzunluk ölçümünde (AL) ve katarakt cerrahilerinde göz içi lens (GİL) gücü hesaplamada kullanılmaktadır. IOL Master 700, korneanın üç farklı bölgesine 6’şar adet nokta yansıtarak ve altı farklı açıdan (0°, 30°, 60°, 90°, 120° and 150°) devamlı taramalar yaparak ön segment yapılarının görselleştirilebilmesini sağlar (73).

Cihazın non-kontakt yapıda olması, ultrasonik ve aplanasyon ile yapılan ölçümlere göre daha güvenilir sonuçlar vermesini sağlamakta (74) ve anestezi gereksinimi, korneal travma veya enfeksiyon riski olmaması, operatöre daha az bağımlı sonuçlar elde edilebilmesi gibi avantajları da beraberinde getirmektedir (75). Şekil 3.4’te Carl Zeiss Meditec IOL Master 700 optik biyometri cihazına ait görüntüye yer verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmamızda keratokonus tanısı için kullanılan biyomikroskopik ve topografik kriterler. - Gharieb ve ark. çalışmasından alınmıştır (67) .

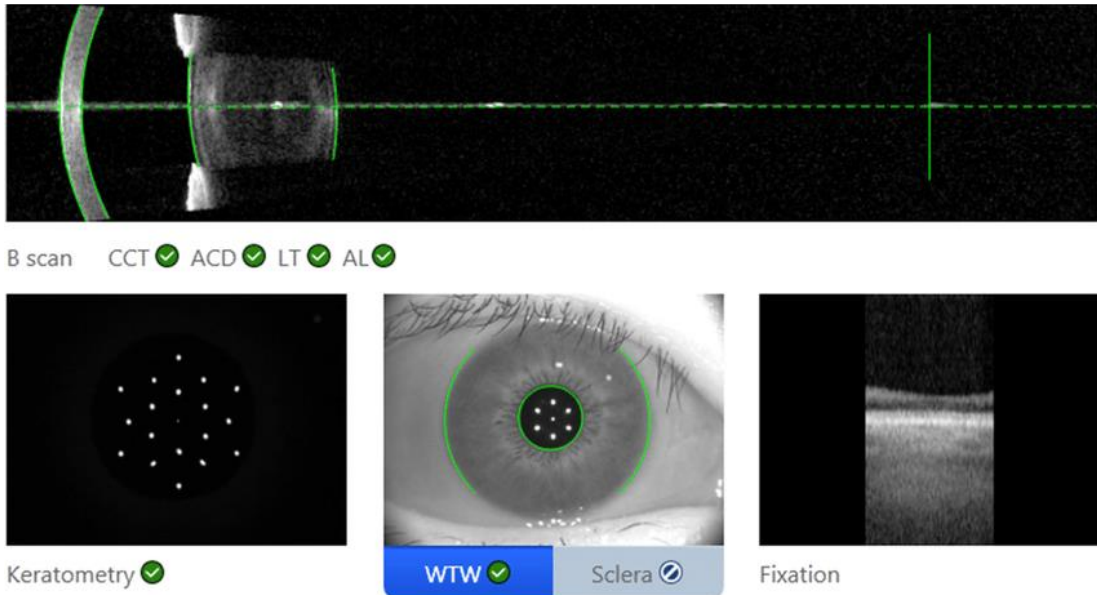
Biyomikroskopik muayene	Topografik kriterler
Kornea santralinde/parasantralinde incelme	$SIf \geq 1.25D$
Vogt çizgileri	$Sib \geq 0.25$
Fleischer halkası	$BCV \geq 0.52$
	$KVf \geq 11$
	$KVb \geq 20$



Şekil 3.4. Carl Zeiss Meditec IOL Master 700 optik biyometri cihazı.

Ölçümler için hastadan çenesini çene desteğine yerleştirip alnını alın kayışına doğru bastırması istendi. Deneğin gözü, merkezi bir sabitleme ışığı ile görsel eksene hizalandı. Carl Zeiss Meditec IOL Master 700 optik biyometri cihazının 18 nokta kullanarak sagittal planda yaptığı ölçümler ve elde edilen parametreler Şekil 3.5'te gösterilmiştir. IOL Master 700 cihazı ile alınan tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından günün aynı saatinde yapılmıştır. Bu cihazdan elde edilen parametreler şu şekildeydi;

- K₁: En düz meridyende ortalama sagittal kurtatür (D)
- K₂: En dik meridyende ortalama sagittal kurtatür (D)
- ACD (*anterior chamber depth*): Kristalin lensin ön yüzeyi ile korneanın arka yüzeyi arasındaki mesafedir (mm).
- LT (*lens thickness*): Kristalin lensin sagittal eksenindeki kalınlığıdır (mm).
- CCT (*central corneal thickness*): Kornea santralinin mikrometre cinsinden kalınlığını ifade eder (µm).
- WTW (*White-to-white*): Korneal limbusun sınırları arasındaki horizontal mesafedir (mm).



Şekil 3.5. Carl Zeiss Meditec IOL Master 700 optik biyometri cihazının 18 nokta kullanarak sagittal planda yaptığı ölçümler ve elde edilen parametreler.

3.4.7. Rutin Genetik Muayene ve Eşlik Eden Sistemik Hastalıkların Belirlenmesi

Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından tüm hastalar Down sendromu bulguları ve eşlik eden sistemik hastalıkları açısından muayene edilmiş, kromozom analizi daha önce yapılmamışsa rutin olarak her Down sendromu tanısı alan hastaya yapıldığı şekilde uygulanmıştır. Daha önceden karyotip analizi yapılmış olan hastaların sonuçlarına hastane sisteminden ulaşılmıştır.

Bu kapsamda her bir hasta için çalışmada dikkate alınan veriler EK 1'deki Hasta Takip Formu'na kaydedilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

Down sendromunun genotip ve oftalmolojik muayene bulgularının korelasyon analizleri için SPSS 24.0 *for Windows* (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılmıştır. Tüm veriler kategorik ve sayısal olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler, kategorik olan veriler için ise sayı ve yüzde kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplarda karşılaştırılması için Ki-kare veya Fisher Kesin Testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin gruplarda karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi yapıldıktan sonra post-hoc test olarak Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. İki gruba sayısal değişkenler açısından karşılaştırmak için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Çalışmada $p \leq 0.05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 19'u erkek 12'si kadın olmak üzere 31 Down sendromlu hastanın 62 gözü dahil edilmiştir. Bu hastaların 25'i (%80.6) regüler tiptedir ve kromozom analiz sonuçları 46,XX,+21 (9 hasta) veya 46,XY,+21(16 hasta) olarak bulunmuştur. Üç (%9.7) mozaik hastanın kromozom analizleri bir hasta için 47,XX,+21/46,XX ve iki hasta için 47,XY,+21/46,XY şeklindeydi. Translokasyon tipi DS'den çalışmaya üç hasta (%9.7) dahil edilmiştir ve bunların 13,14 ve 21. kromozomlarda translokasyonlar içeren kromozom analizleri sırasıyla şu şekildedir: 46,XX,t(14;21)rob(q10;q10),+21, 46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21 ve 46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21.

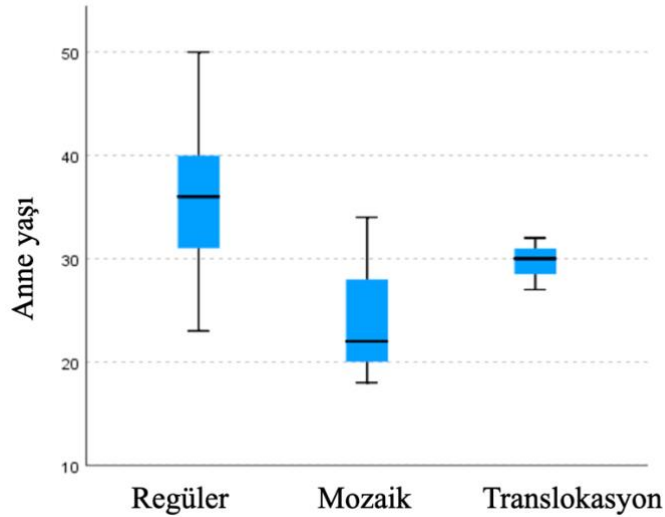
Tüm hastaların yaş ortalaması 13.2 ± 6.80 (6-37) idi. Grupların yaş ortalama ve standart değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında regüler tip için ortalama yaş 12.9 ± 6.38 (6-37), mozaik grup için 16.8 ± 10.74 (8.5-32), translokasyon grubu için 12.3 ± 2.86 (9-16) idi.

Hastaların annelerinin gebelik yaşı ortalaması tüm popülasyon için 33.97 ± 7.61 olarak hesaplandı; regüler tip için 35.6 ± 7.08 (23-50); mozaik tip için 24.67 ± 8.32 (18-34); translokasyon tipi için 29.67 ± 2.51 (27-32) idi ($p=0,05$). Anne yaşının genetik tanı gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir. Post-hoc analizlerle gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında sınırda olan bu anlamlılık mozaik tipteki hastaların anne yaşının diğer iki gruba göre belirgin derecede daha küçük olmasından kaynaklanmaktaydı.

4.2. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

Hastaların hepsinde farklı dereceler mental-motor retardasyon (MMR) mevcuttu. 4'ünde (%6.5) nörogelişimsel (nöbet öyküsü, otizm spektrum bozukluğu, psikiyatrik problemler), 18'inde (%29) kardiyolojik (ASD, VSD, PFO, PDA, AVSD, AY), 13'ünde (%21) endokrinolojik (hipotiroidi, inmemiş testis ve puberte

bozuklukları, çölyak hastalığı, hiperlipidemi) 15'inde (%24.2) ortopedik hastalık (skolyoz, kalça ve patella dislokasyonu, pes kavus); 16'sında (%25.8) lenfopeni ve lökopeni ile seyreden immün yetmezlik ve 7'sinde (%11.3) işitme kaybı mevcuttu. Hastaların eşlik eden sistemik hastalıklarının genetik tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Anne yaşının genetik tanı gruplarına göre dağılımı.

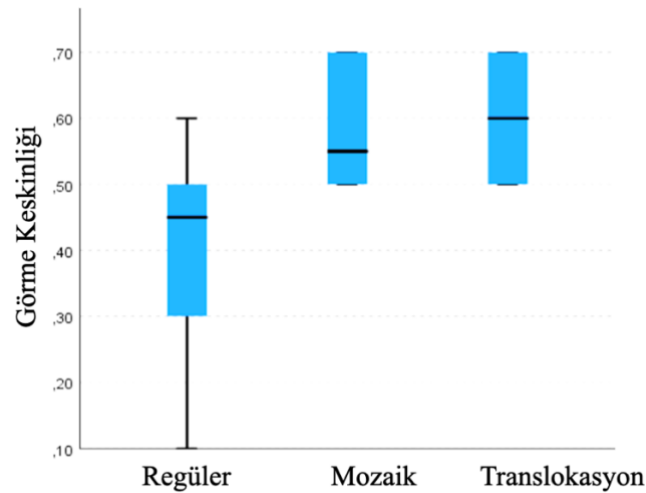
Tablo 4.1. Eşlik eden sistemik hastalıkların hastalar arasında genetik tanı grubuna göre dağılımı.

	Regüler	Mozaik	Translokasyon	p değeri
Nörogelişimsel	4 (%16)	0	0	1.0
Kardiyolojik	16 (%64)	0	2 (%66.7)	0.15
Endokrinolojik	11 (%44)	1 (%33.3)	1 (%33.3)	1.0
Ortopedik	15 (%60)	0	0	0.018
İmmün yetmezlik	13 (%52)	1 (%33.3)	2 (%66.7)	1.0
İşitme kaybı	6 (%24)	0	1 (%33.3)	1.0

4.3. Görme Keskinliği ve Refraksiyon

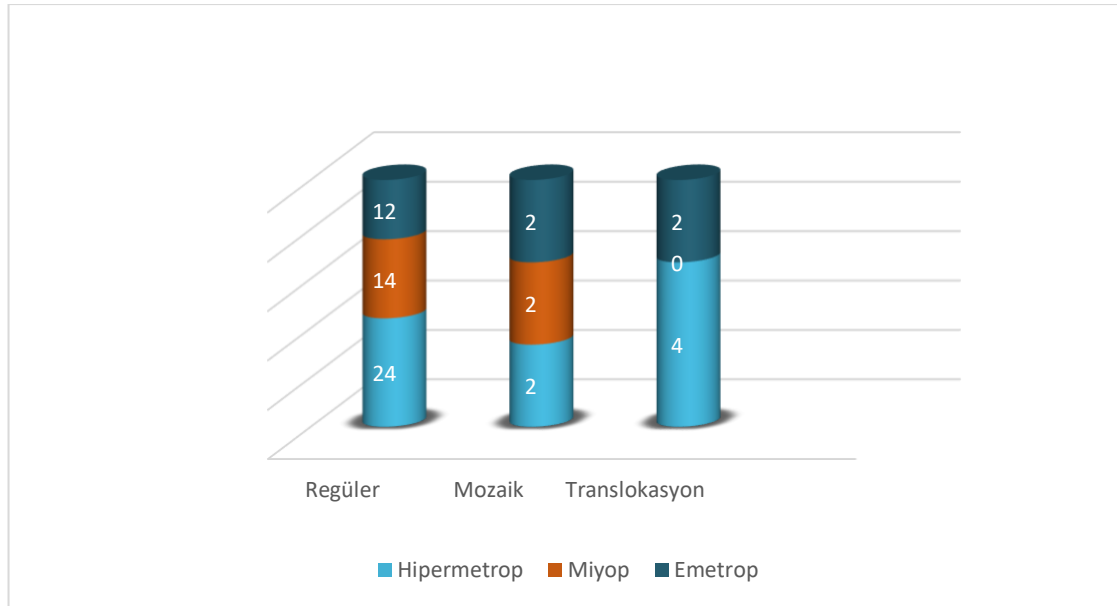
Görme keskinliği ile ilgili istatistiksel hesaplamalara sadece görme muayenesine yeterli düzeyde koopere olan ve yöntemde bahsi geçen eşelleri tam olarak anlayıp yorumlayabildiğinden emin olunan hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması 0.47 ± 0.15 olarak hesaplanmıştır. Regüler tipteki hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması ondalık sisteme göre 0.41 ± 0.14 (0.1-0.6) olarak bulunmuş olup bu değer hem mozaik hem translokasyon tipinde hastalar için 0.6 ± 0.09 (0.5-0.7) olarak hesaplanmıştır ($p=0.004$). Hastaların görme keskinliği dağılımına ilişkin grafik Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Post-hoc Dunn testi ile karşılaştırma yapıldığında görme keskinliğindeki bu anlamlı farkın regüler tip hastalardan kaynaklandığı görülmüştür.

Görme keskinliği muayenesine göre 16 hastada (15 regüler, 1 mozaik) ambliyopi mevcuttu (%51.61), ambliyopi dağılımı gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemekteydi ($p=0.118$).



Şekil 4.2. Görme keskinliğinin genetik tanı gruplarına göre dağılımı.

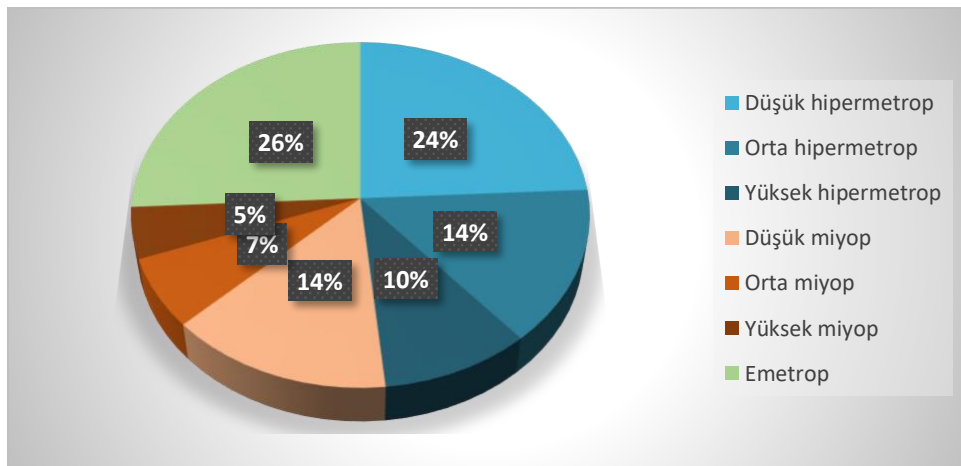
SE değerine göre tüm gözlerin %48.4'ü (n=30) hipermetrop, %25.8'i (n=16) miyop, %25.8'i (n=16) ise emetrop idi. Ortalama SE hipermetrop gözlerde $+3.54 \pm 1.99$ D, miyop gözlerde -3.29 ± 2.22 D ve emetrop gözlerde $+0.11 \pm 0.49$ D olarak hesaplandı. Regüler hastalara ait gözlerden 24'ü (%48) hipermetrop, 14'ü (%28) miyop ve 12'si (%4) emetrop idi. 3 mozaik tip hasta hipermetrop, miyop ve emetrop gruplara 1'er hastanın 2'ser gözü (%33.3) olacak şekilde dağılım gösterirken translokasyon tipi hastaların gözlerinin 4'ü (%66.7) hipermetrop iken 2'si (%33.3) emetrop idi (p=0.604). Tüm hastalar için ortalama SE $+0.85 \pm 3.33$ D olarak hesaplanırken regüler grubun ortalama SE değeri $+0.75 \pm 3.40$ D; mozaik grubun $+0.68 \pm 4.23$ D ve translokasyon grubunun $+1.83 \pm 1.70$ D olarak hesaplanmıştır (p=0.597). Hastaların genetik tanı gruplarına göre refraktif kategorilere dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



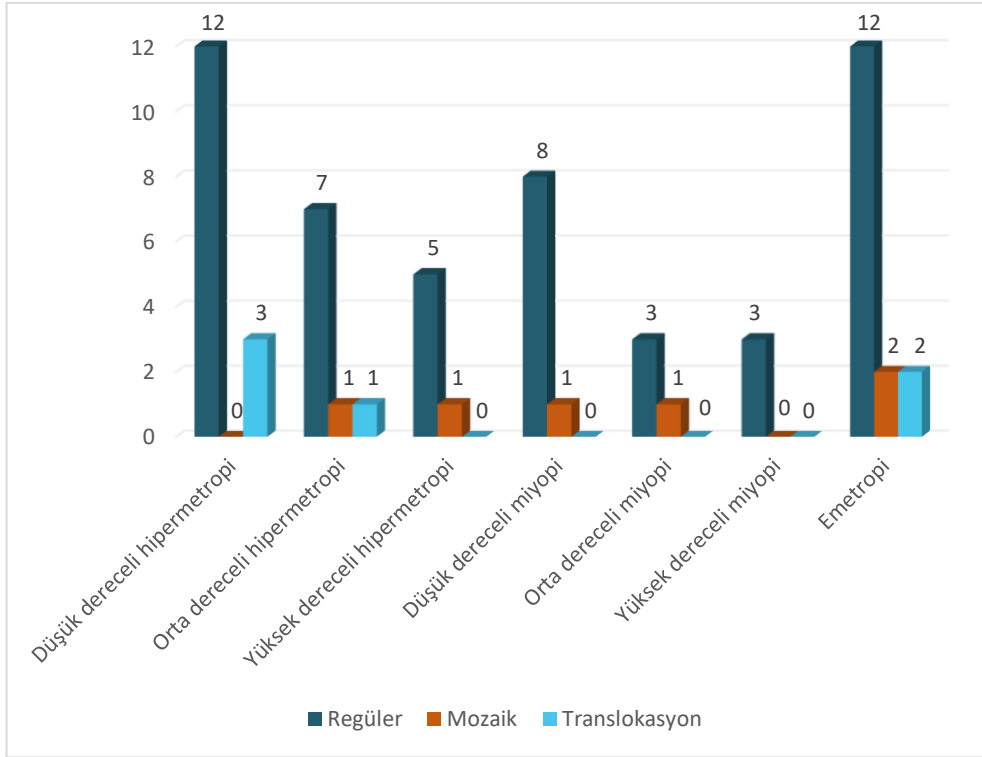
Şekil 4.3. Genetik tanı gruplarına göre refraksiyon kategorilerinin dağılımı.

Hipermetrop ve miyop hastaların her iki gözü sferik eşdeğer (SE) değerine göre kendi arasında düşük, orta ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmasının ardından her bir genetik alt grup için dağılımları incelenmiş (p=0.844) ve sonuçlar Şekil 4.4'te ve

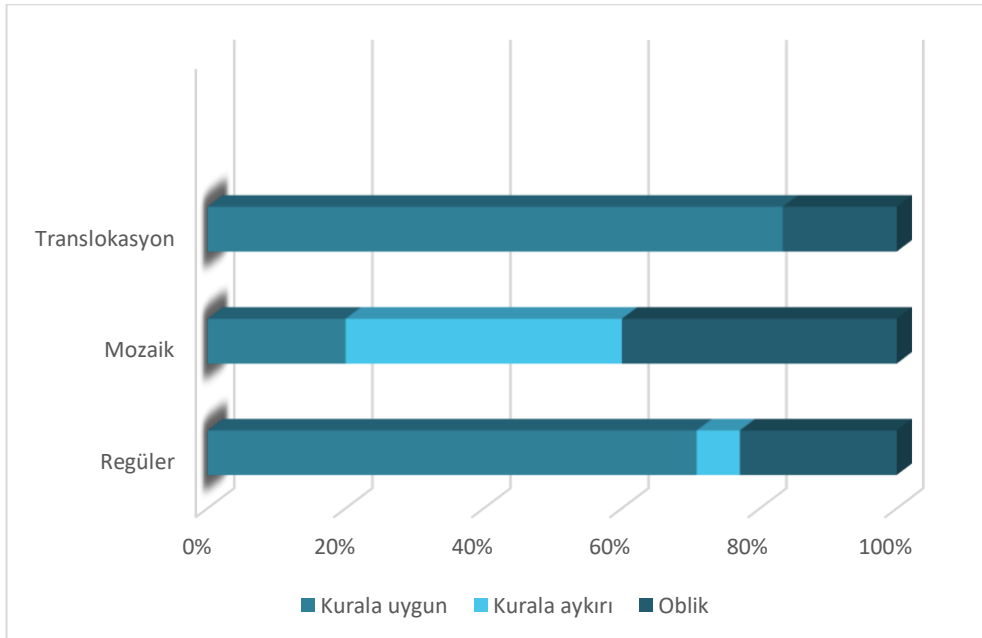
Şekil 4.5'te verilmiştir. Ayrıca objektif refraksiyon ölçümüne göre hastalarda mutlak değeri 1.00 D'den daha büyük astigmatizma olup olmadığına bakılmış ve buna göre regüler hastalara ait gözlerin 28'inde (%56), mozaik hastalara ait gözlerin 4'ünde (%66.7) ve translokasyon tipi hastalara ait gözlerin 5'inde (%83.3) 1.00 D'den daha büyük astigmatizma olduğu ve bu sonuçlar açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı ($p=0.513$) görülmüştür. 1.00 D'den daha büyük astigmatizması olan hastaların akslarına bakıldığında tüm hasta grubunda ortalama aks 104.75 ± 56.54 olarak hesaplanırken regüler tip için ortalama aks 107.45° ($10^\circ-180^\circ$) iken mozaik grup için 94.17° ($70^\circ-120^\circ$) ve translokasyon grubu için 94.17° ($20^\circ-175^\circ$) olarak hesaplanmıştır ($p=0.513$). 0.50 D'den daha yüksek silindirik değere sahip olan gözler astigmatizma aksına göre kurala uygun, kurala aykırı ve oblik astigmatizma olarak sınıflandırılmış (Şekil 4.6) ve gruplar arasındaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.067$). Hastaların ortanca yaşları kurala uygun astigmatizma için 10.5 yıl (6-37), kurala aykırı astigmatizma için 15.75 yıl (10-32) ve oblik astigmatizma için 11 yıl (6-37) olarak hesaplandı. Yaş ve astigmatizma aks tipi arasında bir ilişki yoktu ($p=0,113$). Hastaların %95.2'sinde 0.50 D'den daha büyük, %54.8'inde 1.00 D'den daha büyük astigmatizma mevcuttu. Tüm popülasyonun %64.5'inde kurala uygun, %22.6'sında oblik ve %8.1'inde kurala aykırı astigmatizma bulunmuştur.



Şekil 4.4. Tüm hasta popülasyonunda refraksiyon kategorisinin yüzdeleri olarak dağılımı.



Şekil 4.5. Refraksiyon kusurunun genetik tanı alt gruplarına göre dağılımı.



Şekil 4.6. Aksa göre astigmatizma türünün genetik tanı alt gruplarına göre dağılımı.

4.4. Akomodasyon

Dinamik retinoskopi sonuçlarına göre tüm hastaların 11'inde (%35.5) normal akomodasyon cevabı elde edilebildi. Regüler tip hastaların 6'sı (%24), mozaik hastaların 2'si (%66.7) ve translokasyon tipi hastaların tamamı (n=3, %100) normal akomodasyon cevabına sahipken geri kalan tüm hastalar akomodasyon yetersizliği olarak değerlendirildi (p=0.013). Şekil 4.7'de dinamik retinoskopi ile akomodasyon cevabının genetik tanı gruplarına göre dağılımı gösterilmektedir.

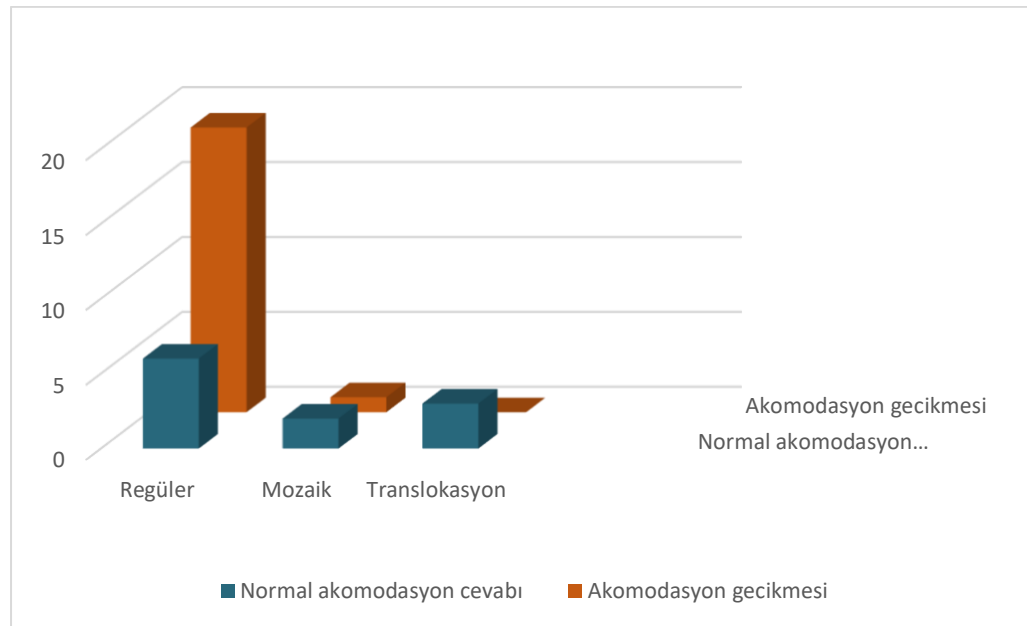
4.5. Şaşılık ve Nistagmus

Şaşılık muayenesinde primer pozisyona göre hastalar ortotrophia, esotrophia ve ekzotrophia olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tablo 4.2'de primer pozisyonun genetik tanı alt gruplarına göre dağılımı verilmiştir. Translokasyon tipi hastaların tamamı ortotropik idi. Regüler hastaların 7'si (%28) ortotropik iken 13'ünde (%52) esotrophia ve 5'inde (%20) ekzotrophia mevcuttu. Mozaik hastaların 2'si ortotropik iken (%66.7) 1'inde (%33.3) esotrophia mevcuttu.

Ortotropik olmayan hastaların ortanca kayma açısı 45 PD (6-95) idi. Esotrophası olan hastaların 1'i hariç tamamı infantil tip esotrophia idi, 1 hastada rezidüel esotrophia mevcuttu. Ekzotrophası olan hastaların tamamı infantil ekzotrophia olarak değerlendirildi. Hastalar ortotrophia yüzdesi ve kayma yönünün genetik alt gruplara göre farklı olup olmaması açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0.136). Ekzotrophası olan hastaların tamamı regüler tip DS idi. 11 hastanın kayma açısı miktarı (PÖT değeri) 40 prizma diyoptriden (PD) daha büyüktü, bu hastaların 10'u regüler tip 1'i ise mozaik tip DS idi (p=0.783). 6 hastanın 12 gözünde infantil tip belirtileri gösteren pendüler nistagmus olduğu saptandı ve bu hastaların tamamı regüler tipteydi.

Tablo 4.2. Primer pozisyonun genetik tanı alt gruplarına göre dağılımı.

	Regüler	Mozaik	Translokasyon
Ortotropya	%28 (n=7)	%66.7 (n=2)	%100 (n=3)
Esotropya	%52 (n=13)	%33.3 (n=1)	-
Ekzotropya	%20 (n=5)	-	-

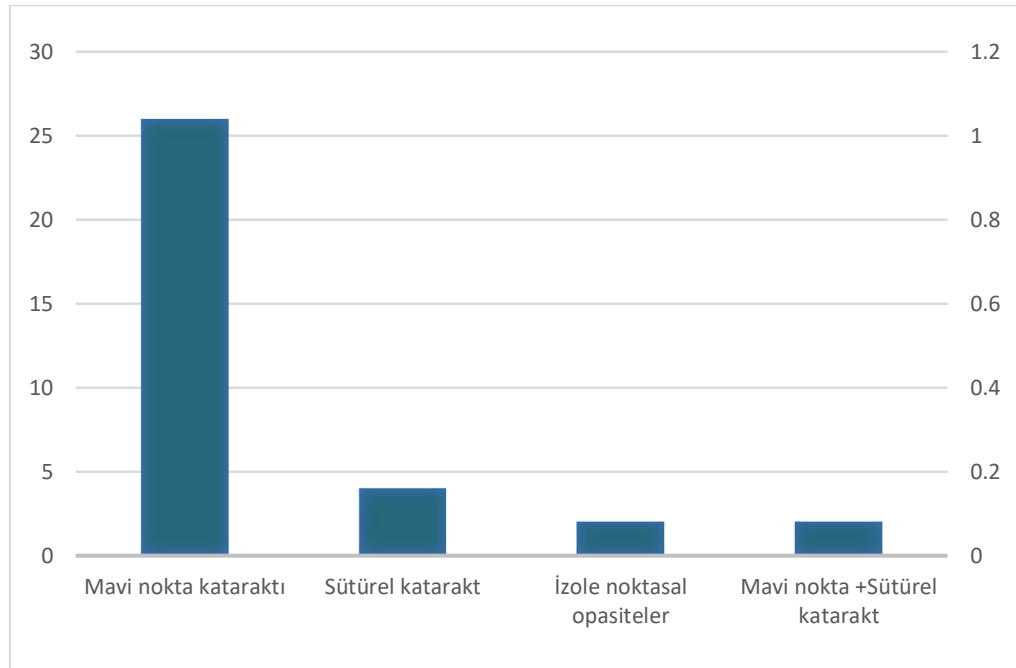
**Şekil 4.7.** Dinamik retinoskopi ile akomodasyon cevabının genetik tanı gruplarına göre dağılımı.

4.6. Ön Segment ve Fundus

Ön segment ve fundus muayenesine göre 5 regüler tipte hastada NLK tıkanıklığı ve bu nedenle operasyon öyküsü mevcuttu. Blefarit semptom ve bulguları olan hastalara uygun tedavi ve öneriler verildi. Sadece 1 regüler tip hastanın her iki gözünde de Brushfield lekeleri olduğu görüldü. 34 gözde katarakt tespit edildi; dört gözde sütürel katarakt, iki gözde kombine sütürel + mavi nokta (*blue dot*) kataraktı,

iki gözde izole nokta şeklinde lentiküler opasiteler, diğer katarakt tespit edilen gözlerde izole blue dot kataraktı mevcuttu (Şekil 4.8). Katarakt izlenen gözlerin tamamı regüler tipte hastalara aitti ($p<0.001$). Hiçbir hastada göz içi basıncı normal sınırların dışında ölçülmedi ve glokoma dair bir bulguya rastlanmadı.

Fundus muayenesine göre 18 gözde retina tigre, 6 gözde kalabalık optik disk, 2 gözde lokalize RPE değişiklikleri tespit edildi. Fundus muayenesinde tigroid retina, kalabalık disk veya RPE değişiklikleri içeren bu gözler gözler istatistiksel hesaplamalara "anormal fundus görünümü" olarak dahil edildi. Toplam 26 gözde anormal fundus görünümü bu üç bulgudan birini içerecek şekilde mevcuttu ve bu gözlerin tamamı regüler tipteki hastalara aitti ($p<0.001$). Anormal fundus bulgularının olması refraksiyon durumu ile ilişkili değildi ($p=0,171$). Mozaik ve translokasyon grubuna ait hastalara ait gözlerin tamamında disk, makula ve görülebilen retina doğal olarak izlendi.



Şekil 4.8. Down sendromlu hastalarda görülen lentiküler opasiteler ve dağılımı.

4.7. Topografi Cihazı ile Elde Edilen Bulgular

CSO Sirius Korneal Topografi cihazı kendi algoritmasına göre ön segment parametrelerine dayanarak 18 hastanın 36 gözünü “Normal”, 14 hastaya ait 22 gözü “Şüpheli”, 2 hastanın 4 gözü “Keratokonus ile uyumlu” olarak sınıflandırdı. Keratokonus olarak sınıflandırılan gözlerin tamamı regüler tipteki hastalara aitti ($p=0.297$). Cihazın keratokonus açısından şüpheli bulunduğu gözlerin 20’si regüler tipte hastalara, 2’si translokasyon tipinde hastalara aitti. Cihazın ‘şüpheli’ olarak sınıflandırdıklarından 6 göz daha klinik bulgularına göre keratokonus teşhisi aldı, bu hastaların da tamamı regüler gruba aitti. Böylece tüm hasta popülasyonunda keratokonus prevalansı %32.25 olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama K_1 , K_2 ve $K_1 - K_2$ değerleri sırasıyla 44.69 ± 1.50 D, 46.89 ± 1.99 D ve -2.28 ± 2.05 D olarak bulundu. Ortalama korneal astigmatizma aksı $95.02 \pm 68.89^\circ$ olarak hesaplandı.

Ortalama korneal anterior elevasyon 44.80 ± 1.24 D ve ortalama posterior elevasyon 52.16 ± 1.47 D olarak hesaplandı. Bu parametreler arasından gruplar arasında sadece K_2 değerinde sınırdan anlamlılık ($p=0.05$) olduğu görülürken diğerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hastaların “r” değeri (kappa açısı) hesaplandığında tüm hastaların ortalaması 0.39 ± 0.25 mm olarak bulunurken regüler grup için bu değer 0.43 ± 0.24 mm, mozaik grup için 0.32 ± 0.33 mm ve translokasyon grubu için 0.17 ± 0.11 mm olarak hesaplandı ($p=0.014$). Bu değerler refraksiyon durumu ile ilişkili değildi ($p=0.180$). Dokuz regüler ve bir mozaik hastanın kappa açısı 0.4 mm’den, üç regüler ve bir mozaik hastanın kappa açısı 0.6 mm’den büyüktü.

S_{1f}, S_{1b}, K_{Vf}, K_{Vb}, BCV, Th_{kmin} ve K_{max} değerlerinin tüm hasta grubunda ortalaması sırasıyla 0.31 ± 1.12 D, 0.13 ± 0.43 D, 27.44 ± 36.66 µm , 46.37 ± 50.89 µm, 1.34 ± 1.70 D, 494.00 ± 48.28 µm ve 47.40 ± 2.31 D olarak hesaplandı.

Hastaların ortalama korneal apeks kalınlığı 522.40 ± 41.11 µm, ortalama korneal apeks kurtatürü 55.46 ± 19.54 D olarak hesaplandı. Apeks kalınlığı açısından

gruplar arasında anlamlı fark yokken ($p=0.250$) apeks kurvatürü genetik tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi ($p=0.006$). Tablo 4.3'te çalışma kapsamında değerlendirilen keratokonus parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin gruplara göre dağılımı ve p değerlerine yer verilmiştir.

Sirius topografi cihazı ile değerlendirilen ön kamara parametreleri arasında HVID, iridokorneal açı, HACD, kornal volüm ve MPP yer almaktaydı. Bu parametrelerin tüm gruplar için ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla 11.86 ± 0.97 mm, $49.39\pm 7.00^\circ$, 12.58 ± 1.94 mm, 53.94 ± 4.03 mm³ ve 45.88 ± 1.64 D olarak hesaplanırken bu değerler bakımından gruplar kıyaslandığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ön kamara parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin gruplara göre dağılımını gösteren ayrıntılı sonuçlar ve her bir parametreye ait p değerleri Tablo 4.4'te listelenmiştir.

Tablo 4.3. Korneaya ait parametrelerin gruplara göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.

	Regüler	Mozaik	Translokasyon	Total	p
K₁	44.67±1.64	44.50±0.94	45.04±0.34	44.69±1.50	0.735
K₂	47.06±2.16	45.91±0.53	46.51±0.75	46.89±1.99	0.050
K_{avg}	45.86±1.61	45.21±0.61	45.77±0.52	45.79±1.47	0.723
K₁-K₂	-2.49±2.21	-1.38±0.89	-1.47±0.51	-2.28±2.05	0.317
Astigmatizma aksı	93.27±70.61	75.20±42.93	125.50±72.02	95.02±68.89	0.255
Anterior elevasyon	44.92±1.32	44.17±0.69	44.44±0.55	44.80±1.24	0.063
Posterior elevasyon	52.32±1.49	51.02±1.19	51.96±1.12	52.16±1.47	0.176
r (kappa)	0.43±0.24	0.32±0.33	0.17±0.11	0.39±0.25	0.014
SIf	0.33±1.18	0.01±0.43	0.45±1.17	0.31±1.12	0.464
SIb	0.14±0.47	0.07±0.14	0.11±0.27	0.13±0.43	0.462
KVf	31.36±39.84	10.17±6.17	12.00±3.22	27.44±36.66	0.142
KVb	49.06±54.08	39.50±41.73	30.83±27.70	46.37±50.89	0.908
BCV	1.49±1.84	0.75±0.95	0.70±1.19	1.34±1.70	0.273

Tablo 4.3.- Devam. Korneaya ait parametrelerin gruplara göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.

Thk_{min}	488.76±50.6	500±12.15	531.67±34.48	494.00±48.28	0.110
K_{max}	47.56±2.50	46.34±1.26	47.05±0.88	47.40±2.31	0.199
Apeks kalınlığı	522.46±43.72	506.83±13.99	537.50±33.53	522.40±41.11	0.250
Apeks kurlatürü	57.62±21.08	44.24±6.33	48.67±3.16	55.46±19.54	0.006

Tablo 4.4. Topografide ön kamaraya ait parametrelerin gruplara göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.

	Regüler	Mozaik	Translokasyon	Total	p
HVID	11.86±1.0	11.73±0.29	12.04±1.16	11.86±0.97	0.929
İridokorneal açı	49.28±6.74	54.33±6.65	45.33±7.71	49.39±7.00	0.168
HACD	12.56±2.02	13.18±2.22	12.16±0.37	12.58±1.94	0.995
Korneal volüm	53.71±4.08	52.83±2.40	57.05±3.93	53.94±4.03	0.207
MPP	46.00±1.79	45.13±0.66	45.59±0.38	45.88±1.64	0.186

Kornea ön yüzey parametrelerinden 3 mm ve 5 mm'lik halkalarda K₁, K₂ ve K₁-K₂ parametreleri ve silindirik değer in aksı incelendi. Bu değerler ortalama ve standart sapmaları sırasıyla 3 mm için 44.82±1.69 D, 47.26±2.42 D, -2.27±2.16 D, 82.79±66.080° ve 5 mm için 44.69±1.49 D, 46.84±1.81 D, -2.14±1.83 D, 85.69±65.88° olarak hesaplandı. Genetik tanıya göre bu parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Tablo 4.5'te farklı gruplara göre veriler ve p değerleri ayrıntılı olarak listelenmiştir. Kornea arka yüzey parametrelerinden 7, 8 ve 9 mm'lik çaplarda kurlatür ve asferisite farklarına bakıldı. Küçükten büyüğe doğru bu çaplarda sırasıyla kurlatür ve asferisiteye ait ortalama ve standart sapma değerleri 6.39±1.20 mm, 6.96±1.77 mm, 7.25±1.14 mm, 0.31±2.29 p, 0.29±1.17 p, 0.13±1.04 p olarak bulundu. Bu parametreler açısından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Alt gruplara ait ayrıntılı veriler ve p değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

Yüksek düzey korneal aberasyonlar Sirius topografi cihazında *Zernike summary* ve *Optical quality summary* hesaplama araçlarından elde edilen verilerle değerlendirildi.

Tablo 4.5. Ön kornea parametrelerinin genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.

		Regüler	Mozaik	Translokasyon	Total	p
Anterior meridyen	3	44.80±1.85	44.70±0.92	45.17±0.40	44.82±1.69	0.822
mm K ₁						
Anterior meridyen	3	47.43±2.65	46.33±0.55	46.76±0.72	47.26±2.42	0.229
mm K ₂						
Anterior meridyen	3	-2.43±2.36	-1.63±0.90	-1.59±0.42	-2.27±2.16	0.691
mm K ₁ -K ₂						
Anterior meridyen	3	80.65±66.58	89.83±51.77	93.17±83.20	82.79±66.080	0.849
mm silindirik aks						
Anterior meridyen	5	44.68±1.63	44.53±0.91	44.99±0.35	44.69±1.49	0.798
mm K ₁						
Anterior meridyen	5	46.98±1.96	46.02±0.51	46.48±0.77	46.84±1.81	0.081
mm K ₂						
Anterior meridyen	5	-2.30±1.98	-1.49±0.90	-1.48±0.49	-2.14±1.83	0.651
mm K ₁ -K ₂						
Anterior meridyen	5	85.62±67.20	78±40.92	94±82.84	85.69±65.88	0.939
mm silindirik aks						

Tablo 4.6. Arka kornea parametrelerinin genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.

		Regüler	Mozaik	Translokasyon	Total	p
Posterior meridyen	7	6.36±1.31	6.38±0.64	6.68±0.21	6.39±1.20	0.270
mm kurvatürü						
Posterior meridyen	8	6.96±1.93	6.91±1.16	7.02±0.17	6.96±1.77	0.266
mm kurvatürü						

Tablo 4.6.-Devam. Arka kornea parametrelerinin genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.

Posterior meridyen 9 mm kurvatürü	7.26±1.20	6.89±1.16	7.46±0.26	7.25±1.14	0.378
Posterior meridyen 7 mm asferisite	0.24±1.29	0.70±0.47	0.46±0.78	0.31±2.29	0.706
Posterior meridyen 8 mm asferisite	0.27±1.29	0.40±0.50	0.36±0.45	0.29±1.17	0.753
Posterior meridyen 9 mm asferisite	0.10±1.14	0.29±0.47	0.20±0.37	0.13±1.04	0.791
Posterior meridyen 9 mm kurvatürü	7.26±1.20	6.89±1.16	7.46±0.26	7.25±1.14	0.378
Posterior meridyen 7 mm asferisite	0.24±1.29	0.70±0.47	0.46±0.78	0.31±2.29	0.706
Posterior meridyen 8 mm asferisite	0.27±1.29	0.40±0.50	0.36±0.45	0.29±1.17	0.753
Posterior meridyen 9 mm asferisite	0.10±1.14	0.29±0.47	0.20±0.37	0.13±1.04	0.791

Aberasyonlar açısından değerlendirilen parametreler arasında Z_{31} coma, Z_{33} trefoil, Z_{44} quadrifoil, Z_{40} sferik aberasyon, Z_{42} astigmatizma II, Z_{55} pentafoil, Z_{51} coma II ve Z_{53} trefoil II ile RMS, LOA ve HOA yer almaktaydı. Bu parametrelerden elde edilen verilerin tüm hasta grubunda ortalama ve standart sapma değerleri yukarıda bahsedilme sırasıyla $0.43\pm 0.49 \mu\text{m}$, $0.43\pm 0.75 \mu\text{m}$, $0.32\pm 0.73 \mu\text{m}$, $-0.06\pm 0.28 \mu\text{m}$, $0.23\pm 0.51 \mu\text{m}$, $0.24\pm 0.57 \mu\text{m}$, $0.13\pm 0.30 \mu\text{m}$, $0.17\pm 0.34 \mu\text{m}$, $1.77\pm 1.94 \mu\text{m}$, $1.30\pm 1.0 \mu\text{m}$, ve $1.03\pm 1.72 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Korneal yüksek dereceli aberasyon parametrelerine ait verilerin Tablo 4.7’de alt gruplara göre dağılımı ve p değerleri listelenmiştir.

4.8. Optik Biyometri Cihazı ile Elde Edilen Bulgular

Carl Zeiss IOL Master 700 kullanılarak elde edilen veriler arasında AL, K₁, K₂, ACD, LT, CCT ve WTW yer almaktaydı. Bu parametrelerin tüm hasta grubu için ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla 22.53±1.25 mm, 45.33±1.36 D, 47.00±1.78 D, 3.56±0.33 mm, 3.32±0.27 mm, 513.10±33.51 µm ve 11.78±0.50 mm olarak bulundu. Genetik gruplara göre veri dağılımının ayrıntılı olarak listelenmiş hali ve p değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Yüksek düzeyli korneal aberasyonların genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.

	Regüler	Mozaik	Translokasyon	Total	p
Z₃₁ Coma	0.48±0.53	0.24±0.12	0.22±0.13	0.43±0.49	0.141
Z₃₃ Trefoil	0.48±0.82	0.16±0.13	0.29±0.22	0.43±0.75	0.462
Z₄₄ Quadrifoil	0.37±0.89	0.11±0.18	0.13±0.12	0.32±0.73	0.098
Z₄₀ Sferik Aberasyon	-0.08±0.31	-0.01±0.08	0.05±0.08	-0.06±0.28	0.205
Z₄₂ Astigmatizma II	0.28±0.56	0.07±0.07	0.04±0.02	0.23±0.51	0.775
Z₅₅ Pentafoil	-0.86±0.63	0.07±0.05	0.11±0.14	0.24±0.57	0.605
Z₅₁ Coma II	0.15±0.33	0.04±0.03	0.03±0.01	0.13±0.30	0.080
Z₅₃ Trefoil II	0.20±0.38	0.05±0.07	0.07±0.11	0.17±0.34	0.133
RMS	1.98±2.09	1.05±0.58	0.76±0.52	1.77±1.94	0.080
LOA	1.41±1.17	0.95±0.60	0.75±0.52	1.30±1.09	0.254
HOA	1.18±1.88	0.39±0.23	0.43±0.24	1.03±1.72	0.089

Tablo 4.8. Carl Zeiss IOL Master 700 ile elde edilen biyometrik verilerin genetik alt gruplara göre dağılımı; ortalama, standart sapma ve p değerleri.

	Regüler	Mozaik	Translokasyon	Total	p
AL	22.55±1.35	22.42±0.84	22.51±0.67	22.53±1.25	0.954
K₁	45.43±1.46	44.73±0.92	45.19±0.51	45.33±1.36	0.377
K₂	47.10±1.93	46.27±0.52	46.88±1.12	47.00±1.78	0.138
ACD	3.55±0.29	3.74±0.54	3.46±0.40	3.56±0.33	0.258
LT	3.31±0.27	3.49±0.32	3.23±0.10	3.32±0.27	0.383
CCT	508.64±33.34	520±8.19	543.33±37.18	513.10±33.51	0.187
WTW	11.79±0.53	11.90±0.38	11.61±0.33	11.78±0.50	0.557

5. TARTIŞMA

Down sendromu dünya çapında en sık görülen genetik hastalık olup (76) prevalansı 800 canlı doğumda 1'dir (1). Trizomi 21; 21. kromozomdan ekstra bir adet bulunması ve böylece 47 kromozom varlığı ile (%95), translokasyon ile (%3-4), mozaizizm şeklinde (%1-2) veya parsiyel olarak (<%1) meydana gelebilir (1,8).

Görsel ve okülomotor sistemlerin gelişimi DS'de genel popülasyona göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir (41). DS'li bireylerde farklı organ sistemlerine dair birçok belirti ve bulguya literatürde ayrıntılı şekilde değinilmiş olmasına karşın oküler belirtileri detaylı olarak içeren geniş kapsamlı çalışmaların sayısı oldukça nadirdir. Farklı ülkelerden birçok çalışma DS'nin epikantus, blefarit, Brushfield lekeleri, tigroid retina gibi oftalmolojik bulgularını tanımlamış ve ayrı etnik kökene ait popülasyonlar arasındaki bulgulardaki farklılıkları ortaya koymuştur (50, 53, 77, 78). Literatürdeki çalışmaların çoğu Avrupa ve Amerika popülasyonuna dayandığı ve Türk popülasyonundaki DS'li bireylerin oftalmolojik bulgularına dair çalışmalar oldukça nadir bulunduğu için bu çalışmamız farklı karyotipleri olan DS'li bireylerde özellikle kornea ve ön segment parametreleri başta olmak üzere oftalmolojik ve ortoptik bulgulara odaklanacak ve ileride yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutabilecek bulguları içeren bir vaka serisi olarak tasarlanmıştır.

Diğer oftalmolojik belirtilerle de ilgili olarak, DS normal popülasyona kıyasla düşük görme keskinliği ile ilişkilidir (2, 3, 59). Nistagmus eşlik eden DS olgularında görme keskinliğinin daha da düşük olduğu gösterilmiştir (40). Bizim çalışmamızda tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması 0.47 ± 0.15 olarak bulunmuştur. Anderson ve ark. (79) erişkin DS popülasyonu ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi objektif refraksiyon teknikleri kullanmış ve 30 hastanın en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini 0.34 logMAR (ondalık sistemdeki karşılığı yaklaşık 0.5) olarak bulmuştur. Schneider ve ark. (80) erişkin yaştaki 30 DS'li hasta ile yaptıkları çalışmada klinik olarak refraksiyon yapılan hastaların sağ gözlerinde ortalama görme keskinliğini logMAR 0.44 (ondalık sistemdeki karşılığı yaklaşık 0.4) sol gözde ise logMAR 0.39 (ondalık sistemdeki karşılığı yaklaşık 0.4) olarak

bulmuştur. De Weger ve ark. (81) çocuk yaştaki 104 DS'li hasta ile yaptıkları çalışmada uzak mesafedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini 0.43 LogMAR (ondalık sisteme göre yaklaşık 0.4) olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızdaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamasının bu bilgiler ışığında literatür ile uyumluluk gösterdiği görülmektedir. Bu çalışmada mozaik ve translokasyon tipindeki DS hastalarının ortalama görme keskinliği düzeyi ondalık sisteme göre 0.6 olarak bulunmuş olup hala normal popülasyondan beklenenin altında olmasına rağmen; regüler tipteki bireylerden, literatürdeki çalışmaların da %95 oranında regüler tipteki katılımcılara ait veriler ile gerçekleştirildiği göz önüne alındığında DS'li bireylerden beklenenden belirgin derecede yüksek olduğuna dikkat edilmelidir. Literatürde genetik açıdan DS alt gruplarının görme keskinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

DS'li çocuk ve ergenlerde en sık görülen ve bu bireylerde emetropizasyondaki aksamalardan kaynaklandığı düşünülen refraksiyon kusurları hipermetropi ve astigmatizma olup bunların sıklığı sırasıyla %81,2 ve %94,1'e ulaşmaktadır (5, 41). Bizim çalışmamızda tüm hastaların %74'ünde mutlak değeri 0.75 D'den daha büyük refraksiyon kusuru bulunmaktaydı. Watt ve ark. (41) benzer şekilde DS'li hataların %80'inde önemli derecede kırma kusuru olduğunu saptamıştı. McCullough ve arkadaşları (82) 6-16 yaş arasındaki 44 hasta ile yaptıkları çalışmada DS'li çocuklarda ortalama SE değerini +2.63 D ve ortalama silindirik değeri de -1.25 olarak bulmuşlardır. Ljubic ve ark. (47) DS'li erişkin hastaları miyop ve hipermetrop olarak iki gruba ayırarak incelemiş ve miyopi grubunda ortalama SE'yi -7.92 D ve silindirik değeri -2.23 D, hipermetropi grubunda ortalama SE'yi +4.00 D ve silindirik değeri -1.72 olarak bulmuşlardır. Oblik astigmatizma DS'li hastalarda en sık görülen astigmatizma çeşidi olarak belirtilmiştir (47) ve Ljubic ve ark. bir başka çalışmasında oblik astigmatizma sıklığının DS'li bireylerde yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (83). Al-Bagdady, Murphy ve Woodhouse (84) da DS'li çocuklarda oblik astigmatizmanın 1 yaşında %7.1 iken 15 yaşında %30'a çıktığını belirtmiştir. Ljubic ve ark. 2-28 yaş aralığındaki 56 hasta ile yaptıkları çalışmada (51) hastaların %17.8'inde miyopi, %23.2'sinde hipermetropi ve %55.3'ünde 1.00 diyoptrinin üstünde astigmatizm saptamışlardır. Bir başka çalışmada (83) hastaların %74'ünde 1.00 D'den daha yüksek astigmatizma olduğunu belirtilmiştir. Bizim, popülasyondaki

normal dağılımına göre (sırasıyla %1-2 ve %3-4) çok daha yüksek oranda (her iki grup için %9.6) mozaik ve translokasyon tipinden katılımcı içeren çalışmamızda ortalama SE $+0.85\pm 3.33$ D ve ortalama silindirik değer -1.63 ± 1.07 D olarak hesaplandı; hastaların %95.2'sinde 0.50 D'den daha büyük, %54.8'inde 1.00 D'den daha büyük astigmatizma mevcuttu. Bizim çalışmamızda SE değerine göre tüm hastaların %48.4'ü hipermetrop, %25.8'i miyop ve %25.8'i emetrop olarak izlendi. Hipermetropi oranı mozaik ve translokasyon gözlerde sırasıyla %55.6 ve %66.7 olarak bulundu. Bu iki hasta grubunda katılımcı sayısı az olmasına rağmen genotip-fenotip korelasyonunda regüler dışı hastalarda hipermetropinin daha yüksek seyredebileceği ihtimali akılda bulundurulurken bu alanda her genetik gruptan daha fazla sayıda hasta ile daha geniş çaplı araştırmaların yapılmasına gereksinim duyulduğu görülmektedir. Oblik astigmatizma ve yaş arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanmadı.

DS popülasyonunda nistagmus görülme sıklığı literatürde %18 ile %30 arasında olarak bildirilmiştir (37, 85). Down sendromunda nistagmus çoğunlukla esotropeya ile ilişkilidir (86). Rojas-Carabali ve ark. (50) DS'li hastalar ile yaptıkları çalışmada hastaların %28.4'ünde nistagmus tespit ettiler. Postolache, 50 DS hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %30'unda nistagmus olduğunu ve nistagmusun eşlik ettiği DS grubunda ortalama görme keskinliği düzeyinin nistagmusu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu tespit etti (86). Bizim çalışmamızda hastaların %19.35'inde nistagmus saptandı, bu hastaların tamamı regüler tip DS idi ve 3 hastada (nistagmuslu hastaların %50'sinde) esotropeya, 2 hastada ekzotropeya mevcutken bir hasta ortotropik idi. Ljubic ve ark. (47) Down sendromunda nistagmusun miyopi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda nistagmus tespit edilen 6 hastanın biri hipermetrop, ikisi miyop, diğer dördü ise emetrop olarak sınıflandırılmıştı.

Bugüne kadar birçok çalışma Down sendromunda akomodasyon yetersizliği olduğunu bildirmiştir (87-89). Postolache, 50 DS hastasının %59.5'inde akomodasyon gecikmesi saptadığını bildirmiştir (86). DS'de akomodasyondaki bu yetersizliğin kristalin lense bağlı değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir; Haugen, Høvdning ve Eide kontrol grubuna göre DS'li bireylerde lens gücünün belirgin olarak daha düşük olduğunu bulmuştur (42). Yine aynı çalışmada DS'li bireylerin %55'inde

akomodasyon gecikmesi olduğu tespit edilmiştir. Dinamik retinoskopi sonuçlarına göre bizim çalışmamızdaki tüm hastaların 11'inde (%35.5) normal akomodasyon cevabı elde edilebildi, hastaların %64.5'inde akomodasyon cevabı yetersizdi. Regüler tip hastaların 6'sı (%24), mozaik hastaların 2'si (%66.7) ve translokasyon tipi hastaların tamamı (n=3, %100) normal akomodasyon cevabına sahipken geri kalan tüm hastalar akomodasyon yetersizliği olarak değerlendirildi; genetik alt gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.013). Literatüre bakıldığında DS'nin genetik alt tiplerinin akomodasyon cevaplarını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmadı, dolayısıyla bizim sonuçlarımızın gelecekteki genotip-fenotip korelasyonu ile ilgili yapılacak çalışmalara ışık tutacağı öngörülmektedir.

Ljubic ve ark. (47) şaşılık olan erişkin DS hastalarının %67.4'ünde esodeviasyon olduğunu bulmuşlardır. Rojas-Carabali ve ark. (50) Kolombiya kökenli 67 DS hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %21.5'inde şaşılık tespit etmişlerdir. Makateb ve ark. (44) İran kökenli hastaları dahil ettikleri çalışmada 10-30 yaş arasındaki DS'li hastaların %23.4'ünde çoğunluğu esotropyadan meydana gelen şaşılık tespit etmişlerdir. Martin-Perez ve ark. (90) 69 İspanyol DS hastası ile yaptıkları çalışmada bu grubun %64.7'sinde şaşılık olduğunu, şaşılıkların %55'inin esotrophia olduğunu saptamışlardır. Fimiani ve ark (91) 56 İtalyan DS hastası ile yaptıkları çalışmada DS'li bireylerin %36'sında çoğunluğu esotropyadan meydana gelen strabismus tespit etmişlerdir. DS'ye ait bulguların çeşitli genetik mekanizmaların da yanında etnik kökene göre klinik çeşitlilik gösterdiği bilinmekte, farklı etnik kökenlere ait bildirilmiş olan şaşılık oranları da kendi arasında kıyaslandığında sonuçlar bunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda tüm hastaların %45.2'sinde esotrophia, %16.1'inde ekzotrophia mevcuttu. Regüler hastaların 7'si (%28) ortotropik iken 13'ünde (%52) esotrophia ve 5'inde (%20) ekzotrophia mevcuttu. Mozaik hastaların 2'si ortotropik iken (%66.7) 1'inde (%33.3) esotrophia mevcuttu. Translokasyon tipi hastaların tamamı ortotropik idi. 11 hastanın kayma miktarı 40 PD'den daha büyüktü, bu hastaların 10'u regüler tip, 1'i ise mozaik tip DS idi (p=0.783).

Bu çalışmada ön segment muayenesinde sadece bir hastanın her iki gözünde Brushfield lekeleri tespit edildi. Hastaların %54.83'ünde lens opasitesi olduğu görüldü. Bu opasitelerin tamamı regüler tip DS grubundaki hastalara aitti, mozaik ve

translokasyon grubu ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$). DS'de Brushfield lekelerinin sıklığının literatürde %13- 77 arasında olduğu belirtilmektedir (36). Muñoz-Ortiz ve ark. derlemelerinde Down sendromunda Brushfield lekelerinin sıklığını yaklaşık %3.5, katarakt sıklığını %10.85 olarak bildirdiler (2). Makateb ve ark. (44) 226 hastayla yaptıkları çalışmada hiç Brushfield lekesine rastlamadılar, hastaların %37.8'inde en yaygını mavi nokta kataraktı olan lens opasiteleri tespit ettiler. Yapılan çalışmalarda Avrupa ile Güney ve Doğu Asya popülasyonlarında Brushfield lekelerine rastlanmadığı, bunun sebebinin bu gri-beyaz oluşumların açık renkli irislerde daha sık görülüyor olmasından ve bu popülasyonlarda koyu renkli irislerin çoğunlukta yer alıyor olmasından kaynaklanabileceğinden bahsedilmektedir (36). Brushfield lekelerinin bizim çalışmamızdaki seyrekliğinin de bu durumdan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Lens opasiteleri DS'da %4-72.2 arasında değişen sıklıkta bildirilmiştir (5). Little ve ark. (92) 28 DS hastası ile yaptıkları ve boyutuna bakmaksızın lens üzerindeki tüm opasiteleri dikkate aldıkları çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde hastaların %54'ünde lens opasiteleri olduğunu tespit ettiler. Katarakt prevalansı bakımından literatürde bu kadar farklılık olması bakımından bizim görüşümüz, Down sendromlu hastalarda en sık görülen lens anomalileri olan minör/görmeyi etkilemeyen kristal lens opasitelerinin çoğu yazar tarafından bildirilmemesi nedeniyle bu tür farklı raporların ortaya çıktığı yönündedir.

DS'li çocuklarda retinal anomali görülme sıklığı %5.1-%36.9 arasında bildirilmiştir, bunlar arasında miyopik dejenerasyon, kıvrımlı ve optik disk seviyesinde sayıca artmış retinal damarlar, tigroid fundus, preretinal hemoraji ve lokalize RPE hipertrofisi mevcuttur (5, 58, 59). DS'li çocuklarda kontrollere göre daha sık rastlandığı bilinen tigroid retina veya diğer adıyla leptokoroid; koroidal damarların poligonal hipopigmente alanlar aracılığıyla görünür hale geldiği, gözün iç katmanlarının görünümündeki spesifik bir değişikliği ifade eder ve sıklıkla miyopi ve koroidal incelme ile ilişkilidir (60). DS'li bireylerde ayrıca santral retinal kalınlığın ve peripapiller retinal sinir liflerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha kalın olduğu gösterilmiştir (36,85). Bizim çalışmamızda fundus muayenesinde tigroid retina (*tessellated fundus*), kalabalık disk (*crowded disc*) veya lokalize RPE değişiklikleri tespit edilen gözler istatistiksel hesaplamalara “anormal fundus görünümü” olarak dahil edildi. 26 gözde anormal fundus görünümü, bu üç bulgudan birini içerecek

şekilde mevcuttu ve bu gözlerin tamamı regüler hastalara aitti, mozaik ve translokasyon genotipine ait hastaların tüm gözlerinde disk, makula ve görülebilen retina doğaldı. Anormal fundus bulgularının varlığı bakımından bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). Creavin ve ark. (55) 98 DS'li hastada yaptıkları çalışmada hiç retinal bulguya rastlamamıştır. Stirn-Kranjc, 2-13 yaş arasında 65 DS'li çocuğu taradığı çalışmasında hastaların %16.9'unda anormal retinal dallanma, %7.6'sında optik diskte solukluk, %6.1'inde RPE hiperplazisi tespit etmiştir (93). Kim ve ark. (77) 123 Koreli çocukla yaptıkları çalışmada 2 hastada fokal RPE hiperplazisi ile beraber hastaların %13'ünde optik sinir başı kenarından 18 veya daha fazla sayıda damarın geçtiğini görmüştür. Fong ve ark. (94) 182 erişkin DS'li hastanın %16.9'unda myopik fundus değişiklikleri ve %8.1'inde tilte optik disk tespit etmişlerdir. DS'nin genetik alt tiplerindeki fundus bulgularına dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmadığı için bu kısımda değinilmemiştir.

Keratokonus, merkezi korneanın giderek incilmesi ve öne doğru bombeleşerek koni şeklini almasıyla karakterize bir hastalıktır (54). Literatürde Down sendromlu bireylerde keratokonusun gerçek prevalansı konusunda net bir fikir birliğine varılamadığı görülmektedir, kesin olarak bilinen ise genel popülasyona göre artmış keratokonus prevalansıdır (95). Pek çok çalışmanın örneklem büyüklüğünün az olması nedeniyle sınırlı olduğu görülmektedir; ayrıca prevalans, çalışmaların bizim çalışmamızda olduğu gibi hasta alt gruplarını mı yoksa belirli yaş gruplarını mı incelediğine göre de değişkenlik göstermektedir. DS ile yapılan çalışmalarda keratokonus sıklığını Alio ve ark. (56) %71.3, Bermudez ve ark. (53) %27.2, Haugen ve ark. (42) %10.6 olarak olarak tanımlamıştır. Rojas-Carabali ve ark. (50) keratokonus prevalansını %4.4, keratokonus açısından şüpheli hastaları ise %53.7 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda CSO Sirius Korneal Topografi cihazı kendi algoritmasına göre kornea ve ön segment parametrelerine dayanarak 18 hastanın 36 gözünü "Normal", 14 hastaya ait 22 gözü "Şüpheli", 2 hastanın 4 gözü "Keratokonus ile uyumlu" olarak sınıflandırdı. Çalışmaya dahil edilen gözlerden cihazın sınıflama sistemine göre %6.45'i keratokonus ile uyumluydu, bu gözlerin tamamı regüler tipteki hastalara aitti. "Şüpheli" olarak sınıflanan gözlerin tüm hasta popülasyonundaki oranı %35.48'di. Cihazın keratokonus açısından şüpheli bulduğu gözlerin 20'si regüler tipte hastalara 2'si translokasyon tipinde hastalara aitti. Cihazın "şüpheli" olarak

sınıflandırdıklarından 6 göz daha klinik bulgularına göre keratokonus teşhisi aldı, bu hastaların da tamamı regüler gruba aitti. Böylece bu çalışmada tüm hasta popülasyonunda keratokonus prevalansı %32.25 olarak hesaplandı ($p=0.180$).

Gharieb ve ark. (96), keratokonuslu ve normal gözlerin topografik verilerini karşılaştırdıkları çalışmada ortalama santral kornea kalınlığını keratokonuslu gözlerde 458 μm , normal gözlerde 571 μm ; en ince bölgenin kalınlığını keratokonuslu gözlerde 432 μm , normal gözlerde 539 μm olarak tespit etmişlerdir. Safarzadeh ve Nasiri, normal popülasyonda en ince kalınlığı 525.7 mikron, ortalama apeks kalınlığını 578.1 mikron olduğunu, keratokonuslu gözlerde hastalığın evresiyle de orantılı olarak bu değerlerin giderek azaldığını saptamışlardır (97). Alio ve ark. (56) DS'li hastalarda ortalama simK_1 'i 45.62 D, simK_2 'yi 47.50 D, ortalama K değerini 46.54 D buldukları çalışmada sonuçları sağlıklı kontrollerle kıyasladıklarında DS'li hastaların kornealarının normal popülasyona göre daha dik ve ince olduğu, ayrıca yine normal popülasyona kıyasla daha fazla korneal aberasyon olduğu sonucuna vardılar. Cantera ve ark. (98) yaş ortalaması çalışmamızla benzer sağlıklı ergenlerle yaptıkları kornea topografisi çalışmasında, bizim çalışmamızdaki cihazın aynısını kullanarak bu popülasyondaki ortalama K_1 değerini 42.96 D, K_2 değerini 43.65 D, K_1-K_2 değerini ortalama -0.69 D olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada ortalama santral kornea kalınlığı 550.81 mikron, minimum korneal kalınlığı 547.36 mikron olarak saptanmıştır. Niu ve ark. (69) kornea çapı 11.2-12.0 mm arasında olan sağlıklı popülasyonda korneadaki en ince noktanın kalınlığını ortalama 529.9 μm olarak ölçmüşlerdir. Aslankurt ve ark. (99) DS'li hastaların topografik verilerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada ortalama santral korneal kalınlık ve minimum korneal kalınlığın her ikisinin de kontrol grubuna göre DS'li bireylerde anlamlı oranda düşük olduğunu bulmuşlardır. Asgari ve ark. (100) DS'li hastaların ortalama K_1 , K_2 ve K_{max} değerlerini sırasıyla 45.90 D, 44.44 D ve 47.20 D olarak saptamış ve bu değerlerin hepsi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bizim DS popülasyonundaki çalışmamızda ortalama korneal apeks kalınlığı $522.40 \pm 41.11 \mu\text{m}$, Thk_{min} ise $494.00 \pm 48.28 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Bu sayıların literatürde verilen normal popülasyona ait verilere göre düşük olduğu görülmekle birlikte bizim çalışmamızda translokasyon grubundaki hastaların santral kornea kalınlığı ve minimum kornea kalınlığının ortalaması diğer iki gruba kıyasla

daha yüksekti. Bu çalışmada hastaların ortalama K_1 , K_2 ve $K_1 - K_2$ değerleri sırasıyla 44.69 ± 1.50 D, 46.89 ± 1.99 D ve -2.28 ± 2.05 D olarak bulundu. DS genetik alt tipleri arasında K_2 haricinde bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (K_2 için p değeri sınırdadır). Cantera ve ark. (98) çalışmasındaki verilere göre bizim çalışmamızdaki K değerlerinin yüksek olduğu görülmekle birlikte DS popülasyonunun oftalmik gelişimi genel popülasyondan tamamen farklı seyrettiği için bu verilerin normal kontrollerden çok kendi arasında kıyaslanması gerektiği akılda tutulmalıdır. Literatürde DS genetik alt tiplerinde bu verilerin ölçülüp kıyaslandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır, bu alanda genotip-fenotip korelasyonunu araştırabilmek adına geniş popülasyonlar ile yapılacak çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada SIF, SIB, KVf, KVb ve BCV değerlerinin tüm hasta grubunda ortalaması sırasıyla 0.31 ± 1.12 D, 0.13 ± 0.43 D, 27.44 ± 36.66 μm , 46.37 ± 50.89 μm ve 1.34 ± 1.70 D olarak hesaplanmıştır. Alt gruplara göre bu parametrelerin dağılımı, literatürden alınan normal ve anormal sayılabilecek değerler ile birlikte Tablo 5.1’de verilmiştir. Bizim verilerimizden farklı olarak Cantera ve ark. (98) Down sendromunda ortalama SIF’i -0.03 D ve SIB’i 0.01 D olarak saptamışlardır ancak genetik alt grup ayrımı yapmamışlardır.

Bu çalışmada hastalar arasında ortalama korneal apeks kurvatürü 55.46 ± 19.54 D olarak hesaplandı. En yüksek ortalama regüler hastalar sahipken (57.62 ± 21.08 D), bunu translokasyon grubu takip etti (48.67 ± 3.16 D) ve mozaik hastaların kurvatürü en düşük bulundu (44.24 ± 6.33 D), gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.006$). Asgari ve ark. Pentacam korneal topografi cihazı kullanılarak yapılan kornea kurvatürü ölçümlerine göre keratokonusu olmayan ergen ve genç DS hastalarının korneasının daha prolat olduğunu göstermiştir (100). Vincent ve ark. (101) klinik muayenesi normal olan DS’li çocuklarda pediatrik kontrol grubuna göre korneal kurvatürün anlamlı derecede daha dik olduğunu saptamış (46.66 D’ye karşılık 42.60 D) ancak bu çalışmada hastaların genotiplerine dair herhangi bir bilgi verilmemiştir. Tüm bu çalışmaların sonuçlarına bakılarak denilebilir ki DS’li bireyler, keratokonusa dair klinik bir kanıt olmasa bile anormal bir kornea şekline sahiptir. DS’li çocuklar sağlıklı

kontrollerle karşılaştırıldığında daha dik bir santral korneaya ve daha büyük superior-inferior diyoptrik asimetri değerlerine sahip olma eğilimi göstermektedirler (101).

Tablo 5.1. Sirius korneal topografi cihazı ile elde edilen keratokonus parametrelerinin normal ve anormal sayıldığı değerler ile bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçların ortalama değerlerinin genetik alt gruplara göre dağılımı.

Parametre (Sirius)	Anormal değerler*	Mevcut Çalışma - Regüler	Mevcut Çalışma - Mozaik	Mevcut Çalışma - Translokasyon	Beklenen normal değerler**
SIf (D)	≥ 0.85	0.33±1.18	0.01±0.43	0.45±1.17	0.03 ± 0.52
SIb (D)	≥ 0.22	0.14±0.47	0.07±0.14	0.11±0.27	0.00 ± 0.11
KVf (µm)	≥ 15	31.36±39.84	10.17±6.17	12.00±3.22	4.20 ± 1.71
KVb (µm)	≥ 15	49.06±54.08	39.50±41.73	30.83±27.70	11.30±3.31
BCV (µm)	≥ 0.80	1.49±1.84	0.75±0.95	0.70±1.19	0.14 ± 0.14

BCV: Baiocchi-Calossi-Versaci endeksi, KVb: Arka keratokonus verteksi, KVf: Ön keratokonus verteksi, SIb: Arka yüzey simetri endeksi, SIf: Ön yüzey simetri endeksi

* Niu ve ark. (70)

**Gharieb ve ark. (99)

Topografi cihazından alınan “r (*pupil offset*)” değeri vizüel aksa göre pupil merkezinin pozisyonu belirler, bu değer kappa açısını oluşturan sonsuz doğruların kornea üzerindeki izdüşüm noktaları arasındaki mesafeyi göstermektedir (102). Kappa

açısı, doğrudan ölçülmesi zor olan, vizüel ve pupiller aks eksenlerinin kesişme açısını karakterize etmek için önemli bir parametredir. Pupiller aks; korneaya dik olarak geçer ve pupil girişinin merkeziyle kesişir; vizüel aks, fikse edilen obje ile fovea merkezini birleştiren hayali bir çizgidir. *Pupil offset* değeri, kapa açısı ile doğrudan ilişkili olduğundan ve topogafi cihazları ile ölçümü pratiklik sağladığından ön segmentin klinik çalışmalarında referans vermek için kullanılmaktadır (103 -105). Kapa açısının değeri özellikle multifokal intraoküler lens implantasyon cerrahisi öncesi önem arz ettiğinden, lens üreticilerinin büyük kısmı 0.5 mm'lik kapa açısını bu işleme uygunluk açısından sınır olarak belirlemişlerdir (102). Bazı çalışmalarda da normal popülasyonda üst sınırının 0.4 mm olması gerektiği belirtilmiştir (106, 107). Biz bu çalışmada hastaların genetik alt gruplara göre ortalama r değeri (kapa açısı) ölçümünü hesapladıktan sonra (Tablo 4.9) bunları 0.4 mm'den büyük olanlar ve 0.6 mm'den büyük olanlar şeklinde grupladık. Dokuz regüler ve bir mozaik hastanın r değeri 0.4 mm'den, üç regüler ve bir mozaik hastanın r değeri 0.6 mm'den büyüktü. Genetik alt gruplar arasında r değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Literatürde DS ve kapa açısı ilişkisi üzerine bir yayın mevcut olmadığı görülmüştür, dolayısıyla bu çalışma ileride bu konu hakkında yapılacak çalışmalar açısından literatüre öncülük etmektedir.

Tablo 5.2. *Pupil offset*- r değeri için normal değerler ve çalışmamızdaki genetik alt gruplara göre saptanan bulgular.

Normal değer*	Regüler	Mozaik	Translokasyon	Tüm hastalar
<0.4	0.43±0.24	0.32±0.33	0.17±0.11	0.39±0.25

*Normal değer Prakash ve ark. (109) ile Qi ve ark. (110) çalışmalarında belirtilmektedir.

Literatür taraması yapıldığında DS ve ön segment parametreleri hakkında oldukça nadir çalışma olduğu görüldü. Gharieb ve ark. 2178 sağlıklı gözle yaptıkları

çalışmada HVID'in ortalamasını 12 ± 0.5 mm olarak saptamışlardır (108). Bizim çalışmamızda HVID ortalama değeri 11.86 ± 0.97 mm olarak bulundu ve genetik alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Aslan ve ark. iridokorneal açıyı DS'lilerde $39.7 \pm 6.2^\circ$, normal popülasyonda $39.5 \pm 6.4^\circ$ olarak buldu ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (109). Bizim çalışmamızda ortalama iridokorneal açı $49.39\pm 7.00^\circ$ olarak hesaplandı, bu farklılık Aslan ve arkadaşlarının ölçümleri bizim çalışmamızdan farklı olarak Pentacam topografi cihazı ile yapmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Alio ve ark. (56) DS'li bireye ait 216 göz ile yaptıkları çalışmada ortalama kornea volümünü 53.79 mm³ olarak hesapladılar, bu değer sağlıklı kontrol grubunun ortalamasına göre (57.84 mm³) anlamlı derecede düşüktü. Asgari ve ark (110) keratokonus olmayan DS popülasyonunda ortalama korneal volümü 57.62 mm³ olarak hesapladılar. Bizim çalışmamızda da ortalama korneal volüm Alio ve arkadaşlarının bulduğuna yakın idi (53.94 ± 4.03 mm³), genetik gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Cantera ve ark. (98) sağlıklı ergenlerde ortalama MPP'yi 42.95 D olarak bulmuşlardır. Bir başka çalışmada santral korneal gücün kontrol grubuna göre DS'li bireylerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama MPP değeri 45.88 ± 1.64 D idi, genetik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Korneal anterior ve posterior parametreler arasındaki farklar, kornea patolojilerinde tanının kesin olmadığı durumlarda erken teşhis için değerlendirilmesi gereken önemli bir veri olmaktadır. Korneanın posterior yüzeyi, farklı kornea patolojilerinin analizinde önem taşımaktadır. Vega-Estarada ve ark. DS'li hastalarda korneal posterior yüzey özelliklerini analiz edip bunları normal popülasyonla ve ayrıca hafif keratokonus teşhisi olan hastalarla karşılaştırdıklarında, DS'li hastaların korneal posterior yüzey keratometrilerinin kontrol hastalarına göre anlamlı derecede daha dik, daha düzensiz ve daha yüksek dereceli aberasyonlara sahip olduğunu ve bu korneaların keratokonuslu hastalarda gözlenenlere önemli ölçüde benzer şekilde istatistiksel olarak da anlamlı olan arka yüzey keratometrileri gösterdiği gözlediler (68). Marsack ve ark. (111) da keratokonusta gözlenenle uyumlu kornea asimetrisinin kontrol grubuna kıyasla DS'li bireylerde daha fazla oranda görüldüğünü saptamıştır. Literatürde ön ve arka yüzey parametrelerinin DS'li popülasyonda değerlendirildiği herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Bu çalışmada Cantera ve arkadaşlarının (98)

sağlıklı ergenlerde normal ön ve arka yüzey korneal topografi değerlerini belirleyebilmek adına yaptığı çalışmaya benzer şekilde kornea ön yüzey parametrelerinden 3 mm ve 5 mm'lik halkalarda K_1 , K_2 ve K_1-K_2 parametreleri ve silindirik değer in aksı incelendi; bununla beraber kornea arka yüzey parametrelerinden 7, 8 ve 9 mm'lik halkalarda korneal kurvatür ve asferisite değerlerinin farklarına bakıldı. Genetik tanıya göre ayrılan gruplarda bu parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Refraksiyon kusurlarının dışında, artmış derecede yüksek dereceli aberasyonlara (HOA) sahip gözlerin görsel performanslarında bozulma olduğu bilinmektedir (112). DS'li çocuklar, normal gelişim gösteren çocuklara kıyasla daha yüksek HOA'lara ve daha düşük merkezi optik kaliteye sahiptir (82). Literatürden gördüğümüz kadarıyla bu çalışma, DS'li hastaların arka kornea yüzey özelliklerini ve korneal yüksek dereceli aberasyon verilerini bildiren ilk çalışmalardan biridir. Bu çalışmada korneal aberasyonlar açısından değerlendirilen parametreler arasında coma, trefoil, quadrifoil, pentafoil, coma II ve trefoil II ile beraber RMS, LOA ve HOA yer almaktaydı. Bu verilerin tüm DS hasta grubunda ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla $0.43 \pm 0.49 \mu\text{m}$, $0.43 \pm 0.75 \mu\text{m}$, $0.32 \pm 0.73 \mu\text{m}$, $0.24 \pm 0.57 \mu\text{m}$, $0.13 \pm 0.30 \mu\text{m}$, $0.17 \pm 0.34 \mu\text{m}$, $1.77 \pm 1.94 \mu\text{m}$, $1.30 \pm 1.0 \mu\text{m}$, ve $1.03 \pm 1.72 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Bu parametrelerden elde edilen verilerin DS'nin genetik alt grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark teşkil etmediği görüldü. Safarzadeh ve Nasiri, normal popülasyonda total RMS ve RMS coma'yı sırasıyla ortalama 0.4 ve 0.2 olarak saptamış ve keratokonuslu gözlerde hastalığın evresiyle de orantılı olarak bu değerlerin giderek arttığını saptamışlardır (97). Fathy ve ark. normal sağlıklı popülasyonda total RMS değerini ortalama 0.4, RMS coma değerini 0.2 olarak hesaplamıştır (113). Read ve ark. normal popülasyonda Scheimpflug sistemi ile yüksek dereceli aberasyon RMS değerini (HOA) 0.409 olarak hesaplamıştır (114). Alio ve ark. DS'li bireye ait 216 göz ile yaptıkları çalışmada total RMS değerini $2.75 \mu\text{m}$, coma değerini ortalama $0.88 \mu\text{m}$ olarak hesaplamış ve bu değerler sağlıklı kontrol grubuna ait gözlere göre istatistiksel açıdan anlamlı derece daha yüksek bulunmuştur (56). Asgari ve ark. normal popülasyondan tamamen farklı bir kornea yapısına sahip olan DS'li bireyler için, keratokonus tanısı konulabilmesi için yeni bir dizi tanısal kriter tanımlanması gerektiğini savunmaktadır (110) ve bu kriterler için HOA ve

coma'nın teşhis kabiliyetinin iyi olduğunu ve en ayırt edici faktörler olduğunu göstermiştir. McCullough ve ark. DS'li bireylerde 5 mm pupil çapından yapılan ölçümlerde ortalama coma değerini 0.231, trefoili 0.143, kombine HOA değeri 0.340 olarak hesaplamışlardır; bunların arasından trefoil değeri kontrol grubuyla kıyaslanınca anlamlı fark olmadığı görülürken coma ve HOA değeri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek ölçülmüştür (84).

Bu çalışma kapsamında Carl Zeiss IOL Master 700 kullanılarak elde edilen parametreler arasında AL, K₁, K₂, ACD, LT, CCT ve WTW yer almaktaydı. Bu parametrelerin tüm hasta grubu için ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla 22.53±1.25 mm, 45.33±1.36 D, 47.00±1.78 D, 3.56±0.33 mm, 3.32±0.27 mm, 513.10±33.51 µm ve 11.78±0.50 mm olarak hesaplandı. Genetik alt gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Literatürde DS'li hastalarda ön kamara parametrelerini inceleyen az sayıda makale olduğu ve bunların hiçbirinde genetik alt gruplara göre ayırım yapılmadığı görülmüştür. Aslan ve ark. (109) DS'li hastalarda ön kamara derinliğini ortalama 3.08 mm olarak saptadılar, bu değer ile kontrol grubunun ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Asgari ve ark. (115) ise DS'li hastalarda ön kamara derinliğinin normal bireylerinkinden daha küçük olduğunu buldular. Haugen ve ark (42) DS'li hastaların ön kamara derinliği ortalamasının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını saptadılar, yine aynı çalışmada kontrol grubuna göre (3.49 mm) DS'li hastalarda (3.27 mm) lens kalınlığının anlamlı ölçüde daha ince olduğunu ve aksiyel uzunluğun da (22.44 mm) sağlıklı kontrollere göre (23.31 mm) daha kısa olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmadaki başka bir önemli bulgu da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DS'li hastalarda santral kornea kalınlığının önemli ölçüde daha az olması olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının düşük olmasıdır. Hasta sayısının mevcut çalışmamızdakinden daha fazla arttırılamamasının nedeni mozaik ve translokasyon tipindeki Down sendromlu hastaların toplumda oldukça nadir görülmesi ve ulaşabildiğimiz hastaların ise neredeyse yarısından çoğunda bu çalışmaya katılımcı olabilecek şekilde güvenilir muayene ve ölçümler elde edilememesidir. DS'li bireylerin ailelerinin genel sosyokültürel ve sosyoekonomik düzeyi de göz önüne

alındığında Çocuk Genetik Hastalıkları'nda takipli olup çalışmaya dahil etmeyi planladığımız bireylerin yasal vasilerinin büyük bir kısmı “zaten zihinsel olarak engelli” olduğunu söyledikleri hastalarına göz muayenesi yapılmasını gereksiz bulduklarını, çocuklarının gözlük takmasının veya şaşılık ameliyatı olmasının günlük hayatta hiçbir şeyi değiştirmeyeceğini düşündüklerini veya yaşadıkları yere hemen geri dönmeleri gerektiği için uzun süren bu muayeneye vakit ayıramayacaklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız bir dördüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılmış olmasına rağmen mozaik ve translokasyon tipi DS hastalarına hedeflenen sayıda ulaşmamız mümkün olmadı. Oldukça nadir görülen bu iki genetik alt tipe ait hasta sayılarının ancak çok merkezli ortak çalışmalar düzenlenerek arttırılabileceği kanaatindeyiz. Bizim bu çalışmadaki asıl amacımız literatürde eksikliği belirgin şekilde görülen DS genetik alt tiplerine ait oftalmolojik belirti ve bulguları ileride yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara öncülük edecek şekilde analiz ederek bu üç genetik alt grubun sonuçlarını kendi arasında kıyaslayan bir vaka serisi oluşturmaktır. Çalışmaya bir kontrol grubu eklenerek literatürde daha önceden yapılanlara benzer şekilde anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi ancak DS popülasyonunun oftalmik gelişimi genel popülasyondan tamamen farklı seyrettiği için bu verilerin normal kontrollerden çok kendi arasında kıyaslanması gerektiği kanaatindeyiz.

DS'li kişilerin oftalmolojik muayene bulguları normal popülasyondan önemli farklılıklar göstermektedir. Korneal topografi ve keratometri farklılıkları, keratokonus başta olmak üzere korneal dejenerasyonların tanı ve takip kriterlerinin DS'li kişilere göre yeniden düzenlenmesini gerektirebilecek kadar dikkat çekici bulunmuştur. Topografik r değeri ortoptik muayene için önem arz etmekte olup, aslında kappa açısının dolaylı yoldan bir ölçümüdür. DS'li hastalarda bu değerdeki normal dışı dağılım, ortoptik muayenede en başta kaymanın niceliksel değerlendirmesinde ciddi sapmalara yol açıyor ve özellikle bu hastalarda rezidüel kaymalara, ameliyat sonrasındaki uzun dönem başarının sınırlı olmasına, akomodasyon yetersizliği ile birlikte, neden oluyor olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın amacı, Down sendromu tanısı alan hastalarda rutin olarak uygulanmakta olan kromozom analizinin farklı sonuçlarına (regüler tip, translokasyon tipi veya mozaik tip) göre eşlik edebilecek oftalmolojik bulguların fark gösterip göstermediğini incelemek, sitogenetik mekanizmalara göre prezente olan göz bulgularının patofizyolojisine ışık tutabilmek ve genotip-fenotip korelasyonu kurulabilmesi için bu üç genetik alt grubun sonuçlarını kendi arasında kıyaslayan, ön çalışma yerine geçecek bir vaka serisi oluşturmaktır.

Regüler tipteki hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği hem mozaik hem translokasyon grubundaki hastalardan anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Regüler tipteki hastaların normal akomodasyon cevabına sahip olma ihtimali mozaik ve translokasyon grubuna göre daha düşüktür. Regüler DS hastalarında lens opasiteleri ve tigroid retina ile optik disk anomalileri gibi fundus bulguları mozaik ve translokasyon grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla görülmektedir. Kappa açısı regüler hastalarda normal değer üzerinde seyretmekle birlikte diğer iki gruba kıyasla anlamlı ölçüde geniş bulunmuştur, kappa açısının en düşük olduğu grup translokasyon grubu olmuştur. Kornea K₂ değeri regüler tipte diğer iki gruba kıyasla anlamlı oranda daha yüksektir. Regüler tipte korneada diffüz bir etkilenme olmasa da santral kornea daha dik ve eğimi daha fazla olduğundan, diğer tiplere göre daha prolat olduğu düşünülebilir.

Hastaların klinik prognozunu öngörebilmek, her hastaya uygun takip algoritmaları oluşturabilmek ve nüks riskinin hesaplanıp aile planlaması yapılması açısından tüm DS hastalarının rutin olarak karyotip analizinin yapılması gerekmektedir. DS'li çocukların oftalmolojik gelişiminin normal popülasyondan oldukça farklı seyrettiği akıld tutularak her DS'li yenidoğana oftalmolojik tarama yapıldıktan sonra beş yaşına kadar yıllık, beş yaştan sonra altı ayda bir rutin oftalmolojik muayene yapılması ve bu kapsamlı muayenelere mutlaka akomodasyon muayenesi ile birlikte kornea topografi ölçümlerinin de eklenmesi gerekmektedir. DS'li bireylerde özellikle regüler tipteki hastalarda oftalmolojik bulguların daha ağır

seyrettiği, mozaik ve translokasyon tiplerine kıyasla bu hastalarda düşük görme keskinliği, düşük akomodasyon cevabı, artmış lentiküler opasite ve anormal fundus bulguları, dik ve kurvatürü artmış bir santral kornea ile birlikte geniş kapp a açısı bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

Literatürde DS genetik alt tiplerine ait oftalmolojik bulguların kıyaslandığı bir çalışma mevcut olmamakla birlikte oldukça nadir görülen mozaik ve translokasyon tipine ait hasta sayılarının arttırılabilmesi için çok merkezli ortak çalışmalar düzenlenmesiyle birlikte bu alanda genotip-fenotip korelasyonuna ışık tutabilecek geniş kapsamlı ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bull MJ. Down Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2020;382(24):2344-2352.
2. Muñoz-Ortiz, J., Charry-Sánchez, J.D., Bechara-Arango I, *et al.* Prevalence of ophthalmological manifestations in pediatric and adolescent populations with Down syndrome: a systematic review of the literature. *Systemic Reviews* 2022;11(1):75
3. Zahidi AA, Vinuela-Navarro V, Woodhouse JM. Different visual development: norms for visual acuity in children with Down's syndrome. *Clinical and Experimental Optometry* 2018;101(4):535-540.
4. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, *et al.* Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 2020;6(1):9.
5. Mathan JJ, Simkin SK, Gokul A, *et al.* Down syndrome and the eye: Ocular characteristics and ocular assessment. *Survey of Ophthalmology* 2022;67(6):1631-1646.
6. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, *et al.* Mosaicism for trisomy 21: a review. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015;167A(1):26-39.
7. Lagan N, Huggard D, Mc Grane F, *et al.* Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. *Acta Paediatrica* 2020; 109 (6): 1096-111.
8. Rafii MS, Kleschevnikov AM, Sawa M, *et al.* Down syndrome. *Handbook of Clinical Neurology* 2019;167:321-336.
9. Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, *et al.* Complete trisomy 21 vs translocation Down syndrome: a comparison of modes of ascertainment. *American Joournal of Obstetrics & Gynecology* 2010;203(4):391.e1-5.

10. Abukhaled Y, Hatab K, Awadhalla M, *et al.* Understanding the genetic mechanisms and cognitive impairments in Down syndrome: towards a holistic approach. *Journal of Neurology* 2024;271(1):87-104.
11. Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2009;149A(7):1415-20.
12. Strippoli P, Pelleri MC, Piovesan A, *et al.* Chapter One - Genetics and Genomics of Down syndrome. *International Review of Research in Developmental Disabilities* 2019;56:1-39.
13. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome-genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(3):189-94.
14. Baird DM, Hendrickson EA. (2018) Telomeres and chromosomal translocations: there's a ligase at the end of the translocation. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018;1044:1-10.
15. Plaiasu V. Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. *Maedica* 2017;12(3):208-213.
16. Chandra N, Cyril C, Lakshminarayana P, *et al.* Cytogenetic Evaluation of Down Syndrome: A Review of 1020 Referral Cases. *International Journal of Human Genetics* 2010;10:1-3, pp. 87-93.
17. Thorpe J, Osei-Owusu IA, Avigdor BE, *et al.* Mosaicism in Human Health and Disease. *The Annual Review of Genetics* 2020;54:487-510.
18. 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. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2009;149A(4):573-83.

19. Yu YE, Xing Z, Do C, *et al.* Genetic and epigenetic pathways in Down syndrome: Insights to the brain and immune system from humans and mouse models. *Progress in Brain Research* 2020;251:1-28.
20. Patterson D. Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2007;13(3):199-206.
21. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, *et al.* "Down syndrome: an insight of the disease". *Journal of Biomedical Science* 2015;22(1):41.
22. Gupta NA, Kabra M. Diagnosis and management of Down syndrome. *Indian Journal of Pediatrics* 2014;81(6):560-7.
23. Simms M. "Intellectual Development Disorders (Developmental Delay)", *Nelson pediatric symptom-based diagnosis: Common diseases and their mimics (2nd ed.)*(2022). Elsevier - Health Sciences Division, p. 454.
24. Guraya S. The associations of nuchal translucency and fetal abnormalities; significance and implications. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2013;7(5):936-41.
25. Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS; Down Syndrome Diagnosis Study Group. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. *Pediatrics* 2009 Oct;124(4):e751-8.
26. Thompson MG, Jelin E, Jelin A. "Common Chromosomal Conditions in Newborns" *Principles of neonatology*. Maheshwari, A. (Ed.). (2023). Elsevier - Health Sciences Division, pp. 702-704.
27. Madan-Khetarpal S, Arnold G, Ortiz D. "Genetic Disorders and Genetic Conditions" *Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis* (8th ed.), McIntire, S. C., Norwalk, A. J., Garrison, J., & Zitelli, B. J. (Eds.). (2021). Elsevier - Health Sciences Division, pp. 6-9.

28. Breilyn MS, Levy PA, ‘‘Human Genetics and Dysmorphology’’, *Nelson Essentials of pediatrics*. Marcdante KJ, Kliegman R, Schuh AM, Bishop WP. (2023), p. 189.
29. Glasson EJ, Dye DE, Bittles AH. The triple challenges associated with age-related comorbidities in Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 2014;58(4):393-8.
30. Li LB, Chang KH, Wang PR, *et al*. Trisomy correction in Down syndrome induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2012;11(5):615-9.
31. Amano T, Jeffries E, Amano M, *et al*. Correction of Down syndrome and Edwards syndrome aneuploidies in human cell cultures. *DNA Research* 2015;22(5):331-42.
32. Guedj F, Bianchi DW, Delabar JM. Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 26(2):p 92-103.
33. Souchet B, Duchon A, Gu Y, *et al*. Prenatal treatment with EGCG enriched green tea extract rescues GAD67-related developmental and cognitive defects in Down syndrome mouse models. *Scientific Reports* 2019;9(1):3914.
34. Das I, Park JM, Shin JH, *et al*. Hedgehog agonist therapy corrects structural and cognitive deficits in a Down syndrome mouse model. *Science Translational Medicine* 2013;5(201):201ra120.
35. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361(9365):1281-9.
36. Haseeb A, Huynh E, ElSheikh RH, *et al*. Down syndrome: a review of ocular manifestations. *Therapeutic Advances in Ophthalmology* 2022;14:25158414221101718.
37. Felius J, Beauchamp CL, Stager DR Sr. Visual acuity deficits in children with nystagmus and Down syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 2014;157(2):458-63.
38. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, *et al*. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics* 2022;149(5):e2022057010.

39. Sun E, Kraus CL. The Ophthalmic Manifestations of Down Syndrome. *Children (Basel)* 2023;10(2):341.
40. Zahidi AA, McIlreavy L, Erichsen JT, *et al.* Visual and Refractive Status of Children With Down's Syndrome and Nystagmus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2022;63(2):28.
41. Watt T, Robertson K, Jacobs RJ. Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome. *Clinical and Experimental Optometry* 2015;98(1):3-11.
42. Haugen OH, Høyding G, Eide GE. Biometric measurements of the eyes in teenagers and young adults with Down syndrome. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2001;79(6):616-25.
43. Little JA. Accommodation deficit in children with Down syndrome: practical considerations for the optometrist. *Clinical Optometry* 2015;7:81-9.
44. Makateb A, Hashemi H, Farahi A, *et al.* Ocular alignment, media, and eyelid disorders in Down syndrome. *Strabismus* 2020;28(1):42-48.
45. Haugen OH, Høyding G. Strabismus and binocular function in children with Down syndrome. A population-based, longitudinal study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2001;79(2):133-9.
46. Stewart RE, Woodhouse JM, Trojanowska LD. In focus: the use of bifocal spectacles with children with Down's syndrome. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2005;25(6):514-22.
47. Ljubic A, Trajkovski V, Stankovic B, *et al.* Systemic and Ophthalmic Manifestations in Different Types of Refractive Errors in Patients with Down Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):995.
48. de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Bifocals reduce strabismus in children with Down syndrome: Evidence from a randomized controlled trial. *Acta Ophthalmologica* 2020;98(1):89-97.

49. Weiss AH, Kelly JP, Phillips JO. Infantile Nystagmus and Abnormalities of Conjugate Eye Movements in Down Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016;57(3):1301-9.
50. Rojas-Carabali W, Cortés-Albornoz MC, Flórez-Esparza G, *et al.* Ophthalmic manifestations in children with Down Syndrome in Bogotá, Colombia. *BMC Ophthalmology* 2023;23(1):216.
51. Ljubic A, Trajkovski V. Refractive errors in children and young adults with Down's syndrome. *Acta Ophthalmologica* 2011;89(4):324-7.
52. Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. *Singapore Medical Journal* 2006;47(1):14-9.
53. Bermudez BEBV, de Souza do Amaral ME, da Silva Gomes C, *et al.* Ophthalmological abnormalities in Down syndrome among Brazilian patients. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2020;182(11):2641-2645.
54. Akoto T, Li JJ, Estes AJ, *et al.* The Underlying Relationship between Keratoconus and Down Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(18):10796.
55. Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic assessment of children with Down syndrome: is England doing its bit? *Strabismus* 2010;18(4):142-5.
56. Alio JL, Vega-Estrada A, Sanz P, *et al.* Corneal Morphologic Characteristics in Patients With Down Syndrome. *JAMA Ophthalmology* 2018;136(9):971-978.
57. Weisenthal RW. "Corneal Dystrophies and Ectasias" (2020). *2020-2021 Basic and Clinical Science Course (TM) (BCSC), section 08: External disease and cornea*, 2020. *American Academy of Ophthalmology*, pp. 162-164.
58. Parsa CF, Almer Z. Supranumerary optic disc vessels may indicate reduced systemic angiogenesis in Down syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2008;92(3):432-3.

59. Postolache L, Monier A, Lhoir S. Neuro-Ophthalmological Manifestations in Children with Down Syndrome: Current Perspectives. *Eye and Brain* 2021;13:193-203.
60. Postolache L, De Jong C, Casimir G. Illustration of tessellation in Down syndrome. *Ophthalmic Genetics* 2020;41(2):135-145.
61. Satgé D, Gembara P, Sasco AJ, *et al.* An infant with Down syndrome and retinoblastoma. A possible non-fortuitous association. *Ophthalmic Genetics* 2001;22(2):117-23.
62. Brichard B, Vermynen C, De Potter P, *et al.* Down syndrome: possible predisposition to retinoblastoma. *Medical and Pediatric Oncology* 2003;41(1):73-4.
63. AlAhmadi BO, Alsulaiman SM, Arevalo JF. Retinal Detachment in Down Syndrome: Characteristics and Surgical Outcomes. *Journal of Ophthalmology* 2016;2016:6971591.
64. Yonemoto Y, Morishita S, Fukumoto M, *et al.* Bilateral rhegmatogenous retinal detachment due to unusual retinal degeneration in Down syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(22):e10896.
65. Klaproth, OK. (2018). Astigmatism. Schmidt-Erfurth, U., Kohnen, T. (eds) *Encyclopedia of Ophthalmology*. Springer, Berlin, Heidelberg.
66. Jin Y, McAlinden C, Sun Y, *et al.* Scheimpflug-Placido versus ultrasound pachymetry for central corneal thickness: meta-analysis. *Eye and Vision* 2021;8(1):5.
67. Gharieb HM, Abdelatif MK, Gharieb HM, Othman IS. Early, Forme Fruste keratoconus and normal thin cornea, evaluation of sensitive parameters by combined Placido Scheimpflug topography. *European Journal of Ophthalmology* 2024;34(1):59-79.
68. Vega-Estrada A, Fariselli C, Alio JL. Posterior corneal features in patients with Down syndrome and their relation with keratoconus. *British Journal of Ophthalmology* 2020;104(12):1683-1689.

69. Niu L, Ding L, Qian Y, *et al.* Comparison of Two Scheimpflug Systems in the Measurements of Eyes with Corneal Diameter Smaller than 11.1 mm. *Ophthalmology and Therapy* 2023;12(1):125-138.
70. Carkeet A, Luo HD, Tong L, *et al.* Refractive error and monochromatic aberrations in Singaporean children. *Vision Research* 2002;42(14):1809-24.
71. Little JA, McCullough SJ, Breslin KM, *et al.* Higher order ocular aberrations and their relation to refractive error and ocular biometry in children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2014;55(8):4791-800.
72. Song JS, Yoon DY, Hyon JY, *et al.* Comparison of Ocular Biometry and Refractive Outcomes Using IOL Master 500, IOL Master 700, and Lenstar LS900. *Korean Journal of Ophthalmology* 2020;34(2):126-132.
73. Jiang, J., Pan, X., Zhou, M. *et al.* A comparison of IOLMaster 500 and IOLMaster 700 in the measurement of ocular biometric parameters in cataract patients. *Scientific Reports* 2022;12(1):12770.
74. Eleftheriadis H. IOLMaster biometry: refractive results of 100 consecutive cases. *British Journal of Ophthalmology* 2003;87(8):960-3.
75. Wang JK, Hu CY, Chang SW. Intraocular lens power calculation using the IOLMaster and various formulas in eyes with long axial length. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2008;34(2):262-7.
76. Huete-García A, Otaola-Barranquero M. Demographic Assessment of Down Syndrome: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18(1):352.
77. Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, *et al.* Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. *Eye (London)* 2002;16(6):710-4.
78. Adio AO, Wajuihian SO. Ophthalmic manifestations of children with Down syndrome in Port Harcourt, Nigeria. *Clinical Ophthalmology* 2012;6:1859-64.

79. Anderson HA, Marsack JD, Benoit JS, *et al.* Visual Acuity Outcomes in a Randomized Trial of Wavefront Metric-optimized Refractions in Adults with Down Syndrome. *Optometry and Vision Science* 2022;99(1):58-66.
80. Schneider LV, Mitchell GL, Marsack JD, *et al.* Visual Acuity Prediction Based on Different Refraction Types For Patients With Down Syndrome. *Translational Vision Science & Technology* 2023;12(9):11.
81. de Weger C, Boonstra FN, Goossens J. Differences between children with Down syndrome and typically developing children in adaptive behavior, executive functions and visual acuity. *Scientific Reports* 2021;11(1):7602.
82. McCullough SJ, Little JA, Saunders KJ. Higher order aberrations in children with Down syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013;54(2):1527-35.
83. Ljubic A, Trajkovski V, Stankovic B. Strabismus, refractive errors and nystagmus in children and young adults with Down syndrome. *Ophthalmic Genetics* 2011;32(4):204-11.
84. Al-Bagdady M, Murphy PJ, Woodhouse JM. Development and distribution of refractive error in children with Down's syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2011;95(8):1091-7.
85. Jain A, Boyd NK, Paulsen KC, *et al.* Ophthalmologic and neuro-ophthalmologic findings in children with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2023;193(4):e32068.
86. Postolache L. Abnormalities of the Optic Nerve in Down Syndrome and Associations With Visual Acuity. *Frontiers in Neurology* 2019;10:633.
87. Doyle L, Saunders K, Little JA. Trying to see, failing to focus: near visual impairment in Down syndrome. *Scientific Reports* 2016;6(2):20444.
88. Doyle L., Saunders K. & Little JA. Determining the relative contribution of retinal disparity and blur cues to ocular accommodation in Down syndrome. *Scientific Reports* 2017;7:39860.

89. Cregg M, Woodhouse JM, Pakeman VH, *et al.* Accommodation and refractive error in children with Down syndrome: cross-sectional and longitudinal studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2001;42(1):55-63.
90. Martin-Perez Y, Gonzalez-Montero G, Gutierrez-Hernandez AL, *et al.* Vision Impairments in Young Adults with Down Syndrome. *Vision (Basel)* 2023;7(3):60.
91. Fimiani F, Iovine A, Carelli R, *et al.* Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. *European Journal of Ophthalmology* 2007;17(5):817-22.
92. Little JA, Mahil AS, Richardson P, *et al.* In-vivo anterior segment OCT imaging provides unique insight into cerulean blue-dot opacities and cataracts in Down syndrome. *Scientific Reports* 2020;10(1):10031.
93. Stirn-Kranjc B. Ocular abnormalities and systemic disease in Down syndrome. *Strabismus* 2012;20(2):74-7.
94. Fong AH, Shum J, Ng AL, *et al.* Prevalence of ocular abnormalities in adults with Down syndrome in Hong Kong. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97(4):423-8.
95. Kristianslund O, Drolsum L. Prevalence of keratoconus in persons with Down syndrome: a review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021 Apr 21;6(1):e000754.
96. Gharieb HM, Othman IS, Oreaba AH, *et al.* Topographic, elevation, and keratoconus indices for diagnosis of keratoconus by a combined Placido and Scheimpflug topography system. *Eur J Ophthalmology* 2021;31(4):1553-1562.
97. Safarzadeh M, Nasiri N. Anterior segment characteristics in normal and keratoconus eyes evaluated with a combined Scheimpflug/Placido corneal imaging device. *Journal of Current Ophthalmology* 2016;28(3):106-11.
98. Cantera E, Cortes M, Sacco R, *et al.* Topographic indices and pachymetry in healthy adolescents obtained with Sirius topographer. *International Ophthalmology* 2018;38(6):2519-2526.

99. Aslankurt M, Aslan L, Aksoy A, *et al.* Evaluation of early corneal topographic changes in children with Down syndrome. *Turkish Journal Of Medical Sciences* 2013; 43(5):810-814.
100. Asgari S, Mehravaran S, Fotouhi A, *et al.* Total corneal refractive power and shape in Down syndrome. *European Journal of Ophthalmology* 2021;31(1):69-77.
101. Vincent AL, Weiser BA, Cupryn M, *et al.* Computerized corneal topography in a paediatric population with Down syndrome. *Clinical and Experimental Optometry* 2005;33(1):47-52.
102. Cywiński A, Szyja O. Kappa and alpha angles in preoperative diagnostics of hyperopic patients qualified for multifocal lens implantation using iTrace analyzer. *Therapies in Ophthalmology* 2022;9(2):90-97.
103. Chung B, Lee H, Roberts CJ, *et al.* Decentration measurements using Placido corneal tangential curvature topography and Scheimpflug tomography pachymetry difference maps after small-incision lenticule extraction. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2019;45(8):1067-1073.
104. Reinstein DZ, Archer TJ, Rowe EL, *et al.* Distribution of Pupil Offset and Angle Kappa in a Refractive Surgery Preoperative Population of 750 Myopic, Emmetropic, and Hyperopic Eyes. *Journal of Refractive Surgery* 2021;37(1):49-58.
105. Liu Z, Zhao Y, Sun S, *et al.* Effect of preoperative pupil offset on corneal higher-order aberrations after femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis. *BMC Ophthalmology* 2023;23(1):247.
106. Prakash G, Prakash DR, Agarwal A, *et al.* Predictive factor and kappa angle analysis for visual satisfactions in patients with multifocal IOL implantation. *Eye (London)* 2011;25(9):1187-93.
107. Qi Y, Lin J, Leng L, *et al.* Role of angle κ in visual quality in patients with a trifocal diffractive intraocular lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2018;44(8):949-954.

108. Gharieb HM, Shalaby HS, Othman IS. Distribution of angle lambda and pupil offset as measured by combined Placido Scheimpflug Topography. *International Ophthalmology* 2023;43(1):121-130.
109. Aslan L, Aslankurt M, Aksoy A, *et al.* Differences of the Anterior Segment Parameters in Children with Down Syndrome. *Ophthalmic Genetics* 2014;35(2), 74-78.
110. Asgari S, Mehravaran S, Aghamirsalim M, *et al.* Tomography-based definition of keratoconus for Down syndrome patients. *Eye & Vision (London)* 2020;7:49.
111. Marsack JD, Benoit JS, Kollbaum PS, *et al.* Application of Topographical Keratoconus Detection Metrics to Eyes of Individuals with Down Syndrome. *Optometry and Vision Science*. 2019;96(9):664-669.
112. Oshika T, Okamoto C, Samejima T, *et al.* . Contrast sensitivity function and ocular higher-order wavefront aberrations in normal human eyes. *Ophthalmology* 2006;113(10):1807-12.
113. Fathy M, El Agooz MH, Samman AH, *et al.* Anterior Segment Characteristics of Keratoconus Eyes Using Scheimpflug-Placido Topography. *Journal of Clinical Research and Ophthalmology* 2016;3: 003-007.
114. Read SA, Collins MJ, Iskander DR, *et al.* Corneal topography with Scheimpflug imaging and videokeratography: comparative study of normal eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2009;35(6):1072-81.
115. Asgari S, Hashemi H, Fotouhi A, *et al.* Anterior chamber dimensions, angles and pupil diameter in patients with Down syndrome: A comparative population-based study. *Indian Journal of Ophthalmology* 2020;68(5):793-797.

EK 1. HASTA TAKİP FORMU

1. Genetik Tip: Regüler / Mozaisizm / Translokasyon
2. Cinsiyet:
3. Yaş:
4. Gebelikte anne yaşı:
5. Sistemik hastalıklar:

Her iki göz için;

6. Görme keskinliği ve ambliyopi varlığı
7. Objektif refraksiyon
8. Dinamik retinoskopi /akomodasyon
9. Şaşılık
10. Keratometri
11. Biyometri
 - K1
 - K2
 - ACD
 - LT
 - CCT
 - WTW
12. Korneal topografi
 - Kappa açısı
 - Korneal volüm
 - Keratokonus parametreleri
 - İridokorneal açı
 - Pakimetri
 - Astigmatizma durumu
 - Kornea ön ve arka yüzey parametreleri
 - Yüksek dereceli aberasyon parametreleri
13. Katarakt
14. Brushfield lekeleri
15. Nistagmus