

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**“DOĞUMSAL AĞIZ-ÇENE MALFORMASYONLARININ  
SINIFLANDIRILMASI, GENETİK SENDROMLARLA  
İLİŞKİLENDİRİLMESİ VE ETYOPATOGENEZİ”**

**NURİYE DİNÇKAN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. HÜLYA KAYSERİLİ**

**GENETİK ANABİLİM DALI  
GENETİK PROGRAMI**

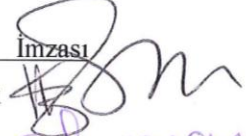
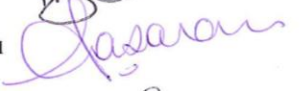
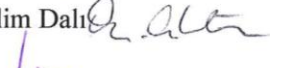


**İSTANBUL-2011**

## TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı Genetik Yüksek Lisans Programında Nuriye DİNÇKAN tarafından hazırlanan Doğumsal Ağız-Çene Malformasyonlarının Sınıflandırılması, Genetik Sendromlarla İlişkilendirilmesi ve Etyopatogenezi başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

30 / 12 / 2011

### Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İÜ</u>	<u>İTF, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ(Danış.)	İÜ	İTF, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Seher BAŞARAN	İÜ	İTF, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Oya AKTÖREN	İÜ	Dişhekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Kıvanç ÇEFLE	İÜ	İTF, İç Hastalıkları Anabilim Dalı)	
5.Doç. Dr. Z. Oya UYGUNER	İÜ	İTF, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı)	

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

NURİYE DİNÇKAN



**İTHAF**

*Annem'e...*

## TEŞEKKÜR

Klinik genetik ile ilgili bildiğim herşeyi öğreten, en başından beri bana inanandığını hissettiren, bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili hocam sayın Prof. Dr. Hülya Kayserili'ye,

Tezimde, moleküler genetik alanında beni yönlendiren, değerli zamanını bana ayırarak bilgilerini aktaran sevgili hocam sayın Doç. Dr. Z. Oya Uyguner'e,

Sitogenetik alanındaki bilgilerinden faydalandığım sayın Prof. Dr. Seher Başaran'a ve Doç. Dr. Birsen Karaman'a,

Eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen tüm asistan ve biyolog arkadaşlarıma ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına,

Buradaki ilk günümden tez çalışmamın sonuna kadar bana yardım eden, meslek adımlarımızda yollarımızın ayrılmamasını dilediğim sevgili arkadaşım Uzm.Bio. Bilge N. Satkın'a,

Tezime katılmayı kabul eden tüm ailelere,

Yüksek lisans eğitimim boyunca TUBITAK-SBAG-108S418(E-RARE-R07197KS) kapsamında maddi olarak beni destekleyen ve akademik gelişimime katkısı olan TÜBİTAK'a ve tez projemi destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi'ne,

Her zaman yanımda olan ve hep olmasını istediğim, fedakar elini hep üzerimde hissettiğim, can dostum Hilal Yılmaz'a,

Hayatımın her alanında örnek aldığım, ben büyürken desteğini hiç esirgemeyen ve bulunduğum yerde olmamı sağlayan manevi babam, canım dayım Metin Davran'a,

Beni bugünlere getiren, kendime olan inancımı kaybettiğimde bile bana inanan, her kararına destek olan hayattaki tek varlığım canım anneme, ve sevgili kardeşime çok teşekkür ederim...

[Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 15395]

## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI</b> .....	<b>ii</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>İTHAF</b> .....	<b>iv</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLOLAR LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>xviii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xx</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xxi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. İnsan Embriyolojisi .....	3
2.2. Baş ve Yüzün Embriyonel Gelişimi .....	4
2.3. Dişlerin Oluşumu .....	9
2.4. Ağız, Dudaklar ve Oral Bölgenin Yüzeyel Anatomisi .....	12
2.5. Diş Gelişiminde Rol Alan Genler ve Sinyal Yolakları .....	15
2.6. Ağız-Çene Malformasyonlarının Tanımı ve Sınıflandırılması .....	24
2.6.1. Çene kemiği ile ilgili Anomaliler .....	24
2.6.1.1. Çene kemiklerinin büyüklük (Hacim) Anomalileri.....	24
2.6.1.2. Çene kemiklerinin şekil Anomalileri.....	25
2.6.1.3. Çene kemiklerinin konum Anomalileri.....	29
2.6.2. Oral kavite ile ilgili Anomaliler .....	31
2.6.2.1. Periodontal Anomaliler: .....	31
2.6.2.2. Frenulum Anomalileri .....	32
2.6.2.3. Dil Anomalileri .....	33
2.6.2.4. Uvula Anomalileri.....	35
2.6.2.5. Dudak pitleri .....	36
2.6.2.6. Mikrostomi ve Astomi .....	37
2.6.2.7. Makrostomi .....	37

2.6.2.8. Okçu Yayının Yokluğu veya Belirginleşmesi.....	37
2.6.2.9. Vermilion Anomalileri .....	37
2.6.2.10. Filtrum Anomalileri .....	38
2.6.2.11. Damak Piti.....	38
2.6.3. Dişlerle İlgili Anomaliler .....	38
2.6.3.1. Sayı Anomalileri .....	38
2.6.3.2. Boyut Anomalileri.....	42
2.6.3.3. Şekil Anomalileri .....	45
2.6.3.4. Yapı Anomalileri.....	47
2.5.3.4.1. Mineyi İngilendiren Doku Anomalileri .....	47
2.5.3.4.2. Dentini İlgilendiren Doku Anomalileri.....	51
2.5.3.4.3. Sementi İlgilendiren doku anomalileri.....	54
2.6.3.5. Konum (Durum) Anomalileri .....	54
2.5.3.5.1. Transpozisyon .....	54
2.5.3.5.2. Ektopi.....	54
2.5.3.5.3. Heterotopi .....	55
2.5.3.5.4. Enversiyon .....	55
2.6.3.6. Sürme Anomalileri .....	56
2.5.3.6.1. Dişlerin Erken Sürmesi .....	56
2.5.3.6.2. Dişlerin Geç Sürmesi .....	57
2.5.3.6.3. Erken Diş Dökülmesi .....	57
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>58</b>
3.1. Çalışma grubu .....	58
3.2. Yöntemler .....	58
3.2.1. Literatür ve veritabanı incelemesi.....	58
3.2.2. Klinik Değerlendirmeler .....	58
3.2.3. Moleküler Yöntemler.....	59
3.2.3.1. DNA Eldesi: .....	59
3.2.3.2. İlişkili Genlerin Seçimi ve Yapılarının Araştırılması: .....	59
3.2.3.3. Primerlerin Tasarlanması: .....	59
3.2.3.4. Ekson Bölgelerinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi ile Çoğaltılması: .....	59
3.2.3.5. PCR Ürünlerinin Saflaştırılması: .....	60

3.2.3.6. DNA Dizi Analizi: .....	60
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>61</b>
4.1. Ağız-çene malformasyonlarının anatomik bölgelere göre sınıflandırılması .....	61
4.2. İzole Diş Gelişim Anomalisi (Diş Agenezisi) .....	66
4.2.1. Diş Agenezisi Ailelerindeki Etkilenmiş Olguların Klinik Bulguları .....	66
4.2.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	68
4.2.3. Moleküler Çalışmalar.....	69
4.2.4. Genetik Danışma.....	70
4.3. Treacher Collins Sendromu .....	72
4.3.1. Treacher Collins Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	72
4.3.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	73
4.3.3. Moleküler Çalışmalar.....	74
4.3.4. Genetik Danışma.....	74
4.4. Blepharo-Cheilo-Dontic sendrom .....	75
4.4.1. Blepharo-Cheilo-Dontic Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları.....	75
4.4.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	76
4.4.3. Moleküler Çalışmalar.....	77
4.4.4. Genetik Danışma.....	77
4.5. EEC Sendromu (Ectrodactyly, Ectoderma dysplasia, Cleft lip/palate syndrome).78	
4.5.1. EEC Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları.....	78
4.5.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	80
4.5.3. Moleküler Çalışmalar.....	80
4.5.4. Genetik Danışma.....	80
4.6. Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Clefting sendromu (Hay-Wells Sendromu).....	81
4.6.1. Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-clefting sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	81
4.6.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	83
4.6.3. Moleküler Çalışmalar.....	83
4.6.4. Genetik Danışma.....	83
4.7. Cherubism.....	84



4.7.1. Cherubism Ailelerindeki Etkilenmiş Olguların Klinik Bulguları .....	84
4.7.2. Aile Ağaçlarının Değerlendirilmesi .....	87
4.7.3. Moleküler Çalışmalar .....	88
4.7.4. Genetik Danışma .....	90
4.8. Mandibuloakral Displazi .....	91
4.8.1. Mandibuloakral Displazi Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	91
4.8.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi .....	93
4.8.3. Moleküler Çalışmalar .....	93
4.8.4. Genetik Danışma .....	93
4.9. Whistling Face Sendromu (Freeman-Sheldon Sendromu) .....	94
4.9.1. Whistling Face Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	94
4.9.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi .....	95
4.9.3. Moleküler Çalışmalar .....	95
4.9.4. Genetik Danışma .....	95
4.10. Van der Woude Sendromu .....	96
4.10.1. Van der Woude Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	96
4.10.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi .....	97
4.10.3. Moleküler Çalışmalar .....	98
4.10.4. Genetik Danışma .....	98
4.11. Oral Fasiyal Dijital Sendrom .....	99
4.11.1. OFD Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	99
4.11.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi .....	101
4.11.3. Moleküler Çalışmalar .....	101
4.11.4. Genetik Danışma .....	101
4.12. Papillon-Lefevre sendromu .....	102
4.12.1. Papillon-Lefevre Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	102
4.12.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi .....	103
4.12.3. Moleküler Çalışmalar .....	104
4.12.4. Genetik Danışma .....	104
4.13. Tricho-Rhino-Phalangeal Sendrom .....	105
4.13.1. TRPS Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	105
4.13.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi .....	106

4.13.3. Moleküler Çalışmalar.....	107
4.13.4. Genetik Danışma.....	107
4.14. Ellis-van Creveld Sendromu .....	108
4.14.1. Ellis-van Creveld Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	108
4.14.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	110
4.14.3. Moleküler Çalışmalar.....	110
4.14.4. Genetik Danışma.....	110
4.15. Holoprozensefali .....	111
4.15.1. HPE Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	111
4.15.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	112
4.15.3. Moleküler Çalışmalar.....	113
4.15.4. Genetik Danışma.....	113
4.16. Lakrimoaurikülodentodijital Sendromu.....	114
4.16.1. Lakrimoaurikülodentodijital Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları .....	114
4.16.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	115
4.16.3. Moleküler Çalışmalar.....	115
4.16.4. Genetik Danışma.....	116
4.17. Kleidokraniyal Displazi .....	117
4.17.1. Kleidokraniyal displazi ailelerindeki etkilenmiş olguların klinik bulguları .	117
4.17.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	120
4.17.3. Moleküler Çalışmalar.....	121
4.17.4. Genetik Danışma.....	122
4.18. Hipohidrotik Ektodermal Displazi.....	123
4.18.1. Hipohidrotik Ektodermal Displazi Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları.....	123
4.18.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	125
4.18.3. Moleküler Çalışmalar.....	125
4.18.4. Genetik Danışma.....	126
4.19. Incontinentia Pigmenti .....	127
4.19.1. Incontinentia Pigmenti Ailelerindeki Etkilenmiş Olguların Klinik Bulguları .....	127
4.19.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	130

4.19.3. Moleküler Çalışmalar.....	131
4.19.4. Genetik Danışma.....	131
4.20. Okülo-Dento-Dijital Displazi.....	132
4.20.1. Okülo-Dento-Dijital Displazi Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları.....	132
4.20.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	133
4.20.3. Moleküler Çalışmalar.....	134
4.20.4. Genetik Danışma.....	134
4.21. Osteogenezis İmparfekta.....	135
4.21.1. Osteogenezis İmparfekta Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları.....	135
4.21.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi.....	136
4.21.3. Moleküler Çalışmalar.....	137
4.21.4. Genetik Danışma.....	138
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>139</b>
<b>6. MOLEKÜLER İNCELEMELER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU</b> .....	<b>169</b>
<b>7. MUAYENE FORMU.....</b>	<b>173</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>174</b>
8.1. <i>PAX9</i> geninin genomik DNA primerleri.....	174
8.2. <i>MSX1</i> geninin genomik DNA primerleri.....	175
8.3. <i>EDA</i> geninin 1. eksonunun genomik DNA primerleri.....	175
8.4. <i>GJAI</i> geninin genomik DNA primerleri.....	176
8.5. <i>CTSC</i> geninin genomik DNA primerleri.....	177
8.6. <i>IKBKG (NEMO)</i> geninin genomik DNA primerleri.....	178
8.7. <i>RUNX2</i> geninin genomik DNA primerleri.....	179
8.8. <i>SH3BP2</i> geninin genomik DNA primerleri.....	180
<b>ETİK KURUL KARARI.....</b>	<b>181</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>1833</b>

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Diş agenezisi ve ofofasiyal yarıkları etyopatogenezinde yer alan genler .....	22
Tablo 2-2: Amelogenesis imperfekta tipleri ve kalıtım şekilleri .....	48
Tablo 2-3: Nonsendromik Amelogenesis imperfekta etyopatogenezine yönelik tanı akış şeması.....	50
Tablo 4-1: OLI ailelerindeki klinik bulgular .....	66
Tablo 4-2: Oligodonti ailelerinin <i>PAX9</i> dizi analiz sonuçları.....	69
Tablo 4-3: Oligodonti ailelerinin <i>MSX1</i> dizi analiz sonuçları .....	69
Tablo 4-4: Cherubism ailelerindeki indekslerin klinik bulguları.....	84
Tablo 4-5: CHE ailelerinde <i>SH3BP2</i> dizi analizi sonuçları.....	88
Tablo 4-6: CCD ailelerindeki etkilenmiş bireylerin klinik bulguları .....	118
Tablo 4-7: CCD ailelerindeki <i>RUNX2</i> dizi analiz sonuçları.....	121
Tablo 4-8: IP ailelerindeki etkilenmiş olguların klinik bulguları .....	128
Tablo 5-1: Doğumsal ağız-çene malformasyonlarının sınıflandırılması .....	140
Tablo 5-2: p63 geni ile ilişkili sendromlar ve mutasyonlar .....	144
Tablo 8-1: <i>PAX9</i> geninin genomik DNA primerleri.....	174
Tablo 8-2: <i>MSX1</i> geninin genomik DNA primerleri .....	175
Tablo 8-3: <i>EDA</i> geninin 1. eksonunun genomik DNA primerleri.....	175
Tablo 8-4: <i>GJA1</i> geninin genomik DNA primerleri.....	176
Tablo 8-5: <i>CTSC</i> geninin genomik DNA primerleri .....	177
Tablo 8-6: <i>IKBKG (NEMO)</i> geninin genomik DNA primerleri .....	178
Tablo 8-7: <i>RUNX2</i> geninin genomik DNA primerleri.....	179
Tablo 8-8: <i>SH3BP2</i> geninin genomik DNA primerleri .....	180

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: İnsan faringeal kompleksin şematik çizimi .....	4
Şekil 2-2: Fetal dönemde yüz gelişimin evreleri-1 .....	5
Şekil 2-3: Fetal dönemde yüz gelişiminin evreleri-2 .....	6
Şekil 2-4: Maksilla, damak ve üst dudakın erken gelişim evreleri .....	7
Şekil 2-5: 6. haftanın sonunda embriyo kesitleri .....	8
Şekil 2-6: Birleşmiş nazemediyal oluşum .....	9
Şekil 2-7: Diş gelişiminin evreleri .....	10
Şekil 2-8: diş gelişimin evrelerinin sagittal kesitten çizimleri.....	11
Şekil 2-9: Yüzün alt 1/3 kısmının dismorfik açıdan değerlendirilmesinde kullanılan ana noktalar .....	12
Şekil 2-10: Oral kavitenin önemli anatomik yapıları.....	14
Şekil 2-11: Süt ve sürekli dişlerin tanımlanması .....	15
Şekil 2-12: Diş gelişiminde etkin genler ve sinyal yolları, .....	17
Şekil 2-13: Diş gelişiminde rol alan 42 molekülün etkileşimi,.....	18
Şekil 2-14: Diş gelişiminde tomurcuk aşamasından, çan aşamasına kadar ekspresyonda etkili olan genler .....	20
Şekil 2-15: <i>PAX9</i> ve <i>MSX1</i> mutasyonlarının fenotiplerinin karşılaştırılması.....	21
Şekil 2-16: <i>EDA</i> sinyal yolağı .....	23
Şekil 2-17: Mikrognati inferior .....	24
Şekil 2-18: Tam unilateral dudak yarığının embriyolojik kaynağını gösteren şekiller ..	26
Şekil 2-19: Dudak-damak yarığı tipleri. ....	28
Şekil 2-20: Retromikrognatizm .....	30
Şekil 2-21 : Prognatizm .....	30
Şekil 2-22 : Oral sineşi.....	31
Şekil 2-23 : Alveolar kemik hipertrofisi .....	31
Şekil 2-24 : Alveolar kemik hipertrofisi .....	32
Şekil 2-25: Multipl frenulum .....	32
Şekil 2-26: Tek kalın frenulum .....	33
Şekil 2-27: Ankiloglossi .....	33
Şekil 2-28 : Glossopitozis .....	34

Şekil 2-29: Dil anomalileri .....	35
Şekil 2-30 : Uvula anomalileri.....	35
Şekil 2-31 : Dudak pitleri.....	36
Şekil 2-32: Mikrostromi ve makrostromi .....	37
Şekil 2-33 : Anodonti.....	38
Şekil 2-34 : Süpernumere dişler .....	39
Şekil 2-35 : Süpernumere dişlerin panoramik röntgendeki görüntüsü .....	39
Şekil 2-36: Meziiodens, özel diş tedavisi merkezi arşivinden.....	40
Şekil 2-37: Meziiodensin periapikal görüntüsü .....	40
Şekil 2-38: Hipodonti. Lateral diş eksikliği.....	41
Şekil 2-39: Oligodonti ve konik formu alt lateral diş .....	41
Şekil 2-40: Tek ön kesici diş.....	41
Şekil 2-41: Mikroodonti.....	42
Şekil 2-42 : Konik formu dişler .....	42
Şekil 2-43: Makroodonti .....	43
Şekil 2-44: Füzyon dişin periapikal röntgendeki görüntüsü.....	44
Şekil 2-45: Füzyon diş .....	44
Şekil 2-46: Geminasyonun periapikal röntgen görüntüsü. ....	45
Şekil 2-47: Dens evaginatus (talon tüberkülü) .....	45
Şekil 2-48: Dens in dente.....	46
Şekil 2-49: Dens in dente periapikal röntgen görüntüsü.....	46
Şekil 2-50: Taurodontizm .....	46
Şekil 2-51: Amelogenezis imperfekta görüntüleri.....	49
Şekil 2-52: Mine hipoplazisi.....	51
Şekil 2-53: Dentinogenezis imperfekta.....	52
Şekil 2-54: Dentin displazisi tip I'in ağız içi ve radyolojik görüntüsü .....	53
Şekil 2-55: Ektopi. ....	55
Şekil 2-56: Eversiyon.....	55
Şekil 2-57: Diastema (aralık).....	56
Şekil 2-58: Dişlerde çapraşıklık.....	56
Şekil 2-59: Neonatal dişler .....	57
Şekil 4-1: OLI1 ailesindeki etkilenmiş olgunun ağız içi fotoğrafları .....	67
Şekil 4-2: OLI2 ailesindeki etkilenmiş olgunun ağız içi fotoğrafları .....	67

Şekil 4-3: OLI3 ailesindeki etkilenmiş olgunun ağızıçi fotoğrafları .....	67
Şekil 4-4: OLI4 ailesindeki etkilenmiş olgunun ağızıçi fotoğrafları .....	67
Şekil 4-5: OLI1 aile ağacı .....	68
Şekil 4-6: OLI2 aile ağacı .....	68
Şekil 4-7: OLI3 aile ağacı .....	68
Şekil 4-8: OLI4 aile ağacı .....	68
Şekil 4-9: TCS ailesindeki etkilenmiş olgunun yüz görünümü .....	73
Şekil 4-10: TCS aile ağacı .....	73
Şekil 4-11: BCD ailesindeki etkilenmiş olgunun yüz görünümüleri .....	76
Şekil 4-12: BCD aile ağacı .....	76
Şekil 4-13: EEC ailesindeki etkilenmiş olgunun ( III-2) yüz, el ve ayak görünümü.....	79
Şekil 4-14: EEC ailesindeki etkilenmiş olgunun ( III-2) oral bulguları .....	79
Şekil 4-15: EEC ailesindeki etkilenmiş olgu (III-5) .....	79
Şekil 4-16: EEC aile ağacı .....	80
Şekil 4-17: AEC ailesindeki etkilenmiş olgu.....	82
Şekil 4-18: AEC ailesindeki etkilenmiş olgunun ağızıçi görünümü.....	82
Şekil 4-19: AEC aile ağacı.....	83
Şekil 4-20: CHE1 ailesindeki etkilenmiş bireyler .....	85
Şekil 4-21: CHE2 ailesindeki etkilenmiş olgunun (IV-1) yüz görünümü.. .....	85
Şekil 4-22: CHE3 ailesindeki etkilenmiş bireyler .....	86
Şekil 4-23: CHE4 ailesindeki etkilenmiş olgu.....	86
Şekil 4-24: CHE5 ailesindeki etkilenmiş bireyler .....	86
Şekil 4-25: CHE1 aile ağacı.....	87
Şekil 4-26: CHE2 aile ağacı.....	87
Şekil 4-27: CHE3 aile ağacı.....	87
Şekil 4-28: CHE4 aile ağacı.....	87
Şekil 4-29: CHE5 aile ağacı.....	87
Şekil 4-30: MAD ailesindeki etkilenmiş olgu .....	92
Şekil 4-31: MAD aile ağacı .....	93
Şekil 4-32: Etkilenmiş olgunun yüz görünümü .....	95
Şekil 4-33: Whistling Face sendromu aile ağacı .....	95
Şekil 4-34: VWS ailesindeki etkilenmiş olgular.....	97
Şekil 4-35: VWS aile ağacı.....	97

Şekil 4-36: OFD ailesindeki etkilenmiş olgu.....	100
Şekil 4-37 OFD aile ağacı.....	101
Şekil 4-38: PLS ailesindeki etkilenmiş olgu.....	103
Şekil 4-39: PLS aile ağacı.....	103
Şekil 4-40: CTSC geninin 6. eksonuna ait kromotogramlar.....	104
Şekil 4-41: TRPS ailesindeki etkilenmiş olgu.....	106
Şekil 4-42: TRPS aile ağacı.....	106
Şekil 4-43: EVC ailesindeki etkilenmiş olgu.....	109
Şekil 4-44: EVC aile ağacı.....	110
Şekil 4-45: HPE ailesindeki etkilenmiş bireyler.....	112
Şekil 4-46: HPE aile ağacı.....	112
Şekil 4-47: LADD ailesindeki etkilenmiş olgu.....	115
Şekil 4-48: LADD aile ağacı.....	115
Şekil 4-49: CCD1 ailesindeki etkilenmiş olgunun kızı.....	119
Şekil 4-50: CCD2 ailesindeki etkilenmiş olgu.....	119
Şekil 4-51: CCD3 ailesindeki etkilenmiş olgu.....	119
Şekil 4-52: CCD4 ailesindeki etkilenmiş olgular.....	119
Şekil 4-53: CCD1 aile ağacı.....	120
Şekil 4-54: CCD2 aile ağacı.....	120
Şekil 4-55: CCD3 aile ağacı.....	120
Şekil 4-56: CCD4 aile ağacı.....	120
Şekil 4-57: HED ailesindeki etkilenmiş bireyler.....	124
Şekil 4-58: HED aile ağacı.....	125
Şekil 4-59: IP1 ailesindeki indeks.....	129
Şekil 4-60: IP2 ailesindeki indeks.....	129
Şekil 4-61: IP3 ailesindeki indeks.....	129
Şekil 4-62: IP4 ailesindeki indeks.....	129
Şekil 4-63: IP1 aile ağacı.....	130
Şekil 4-64: IP2 aile ağacı.....	130
Şekil 4-65: IP3 aile ağacı.....	130
Şekil 4-66: IP4 aile ağacı.....	130
Şekil 4-67: ODDD ailesindeki etkilenmiş olgu.....	133
Şekil 4-68: ODDD aile ağacı.....	133



Şekil 4-69: OI ailesindeki etkilenmiş olgu .....	136
Şekil 4-70: OI aile ağacı. ....	136
Şekil 4-71: OI ailesinin genişletilmiş aile ağacı .....	137
Şekil 5-1: Erken diş oluşumunda <i>Pax9</i> ve <i>Msx1</i> gen etkileşimleri.....	142

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AMELX geni:** “Amelogenin, X isoform”
- AXIN2 geni:** “Axis inhibition protein 2”
- BMP:** “Bone morphogenetic protein”
- COL1A1 geni:** “Collagen, type I, alpha 1”
- CRTAP geni:** “Cartilage associated protein”
- CVS:** “Chorionic villus sampling”
- DLX geni:** “Distal-less homeobox”
- DMSO:** dimetil sülfoksid
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- dNTP:** Deoksiribonükleozid trifosfat
- DMH taraması:** Doğumsal metabolik hastalık
- EDA geni:** “Ectodysplasin-A”
- EDARADD geni:** “Ectodysplasin-A receptor-associated adapter protein”
- EDTA:** Etilendiamin tetraasedik asit
- EKO:** Ekokardiyografi
- ENAM geni:** “Enamelin”
- EXT1 geni:** “Exostosin-1”
- FAM83H geni:** “Family with sequence similarity 83, member H”
- FGF:** “Fibroblast growth factor”
- GH:** Gebelik haftası
- GJA1 geni:** “Gap junction alpha-1 protein”
- GLI geni:** “Gliotactin”
- IKBKG geni:** “Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit gamma”
- IRF6 geni:** “Interferon regulatory factor 6”
- LEF geni:** “Lymphoid enhancer-binding factor”
- KLK4 geni:** “Kallikrein-related peptidase 4”
- LMNA geni:** “Lamin A”
- MLPA:** “Multiple ligation prob amplification”
- MMP20 geni:** “Matrix metalloproteinase-20”
- MSX1 geni:** “Msh homeobox 1”

**PAX9 geni:** “Paired box protein 9”

**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**PITX geni:** “Pituitary homeobox 1”

**POLR1C geni:** “Polymerase (RNA) I polypeptide C”

**POLR1D geni:** “Polymerase (RNA) I polypeptide D”

**PVRL1 geni:** “Poliovirus receptor-related 1”

**RUNX2 geni:** “Runt related transcription factor 2”

**SH3BP2 geni:** “SH3-domain binding protein 2”

**SIX3 geni:** “SIX homeobox 3”

**SHH:** “Sonic hedgehog

**SNP:** “Single nucleotide polymorphism”

**TCOF1 geni:** “Transcription Co-Factors 1”

**TRPS geni:** “Tryptophanyl-tRNA synthetase”

**Tm:** “Melting tempature”

**USG:** Ultrasonografi

**ZIC2 geni:** “Zic family member 2”

**WDR72 geni:** “WD repeat domain 72”

## ÖZET

**Dinçkan, N.** (2011). Doğumsal ağız-çene malformasyonlarının sınıflandırılması, genetik sendromlarla ilişkilendirilmesi ve etyopatogenezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Ağız-çene bölgesinin malformasyonları, izole veya malformasyon sendromları olarak karşımıza çıkabilmektedir. Tanımlanmış 7000'e yakın genetik sendromun %30-40'ında bu bölgenin malformasyonları gözlenmekte, ancak %5'inde özgün malformasyonlar, sendrom tanısında yönlendirici olmaktadır. Etyopatogenezin aydınlatılması ilişkili genlerin, sinyal yollarının etkileşimlerinin incelenmesi ile olasıdır. Literatür derlemesi, ağız-çene malformasyonlarının sınıflandırılmasına ilişkin yeterli kaynak olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada ağız-çene malformasyonlarının kapsamlı sınıflandırılması, özgün malformasyonların tanımlanması, sendrom tanısına yönlendirmedeki rolü, seçilmiş sendrom örnekleri ile irdelenerek, bu bölge ile çalışan hekimlere bir kaynak oluşturulması amaçlanmıştır. Kapsamlı sınıflandırma çene, oral bölge ve diş anomalileri ana başlıklarında yapılmış, özgün olanlar veritabanları kullanılarak belirlenmiş, genetik sendromlarla ilişkileri irdelenmiştir. Çalışma kapsamına alınan aileler, klinik/radyolojik incelemeler, detaylı aile ağacı ve moleküler çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Özgün genetik danışma da çalışma kapsamındadır. Çalışmada, bir izole malformasyonun görüldüğü dört aile ile 19 farklı sendromun görüldüğü 28 aile yer almaktadır. Beş sendromun moleküler çalışmaları tamamlanmıştır. Genleri tanımlanmış ancak moleküler çalışmaları yapılmamış yedi sendrom tez kapsamında araştırıldı. Diş agenezisi ile ilişkili iki ve altı sendrom ile ilişkili altı farklı gen incelendi. Diş agenezisi olgularından ikisinde olası digenik kalıtım ile uyumlu olarak *PAX9* ve *MSXI*'de; Cherubism ailelerinin üçünde *SH3BP2*'de; ektodermal displazi ailesinde *EDA*'da, Klediokraniyal displazi ailelerinin dördünde *RUNX2*'de, Papillon-LeFevre olgusunda *CTSC*'de mutasyonlar saptanarak moleküler temelleri aydınlatılmıştır. Okulo-Dento-Dijital-Displazi olgusunda ise *GJAI* geninde, Inkontinentia pigmenti ailelerinde *IKBKG*'de herhangi bir mutasyon saptanamamıştır. Etyopatogenezin aydınlatılamadığı dokuz sendromda ileri çalışmalar planlanmıştır. Bu alanda yapılacak araştırmaların artması, moleküler temellerin aydınlatılmasına, etkin tedavi modellerinin geliştirilmesine, ilgili hekimlerin farkındalıklarının artmasına ve hastalara daha sağlıklı hizmet verilebilmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: çene, diş, malformasyon, etyopatogenez, sınıflandırma

Proje desteği: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Proje no: 15395  
TÜBİTAK Proje no: SBAG-108S418 (E-RARE-R07197KS) öğrenci bursu ve kısmi destek

## ABSTRACT

**Dinckan, N.** (2011). Classification of congenital mouth-jaw malformations, their role in the identification of malformation syndromes and their etiopathogenesis. Istanbul University Institute of Health Sciences, Master Thesis on Genetics, Istanbul

Congenital mouth-jaw malformations can be observed as isolated or malformation syndromes. Among 7000 syndromes delineated, 30-40% of them show malformations of the region, only in 5% mouth-jaw anomalies are considered as major/pivotal finding. Further research on signaling pathways and genes can reveal the etiopathogenesis of malformations and related syndromes. The aim of the study was to classify mouth-jaw malformations, identify unique/pivotal malformations of the region and their role in leading to the clinical diagnosis. The malformations were classified under three main headings, jaw, oral and dental. Unique/pivotal features were identified through databases and clinical expertise. Selected syndromes were included as a resource for the physicians working on this area in an algorithym of clinical/radiological investigations, detailed family tree and molecular studies and genetic counselling. Four families with tooth agenesis, and 28 families with 19 different syndromes were included. Two genes (*PAX9* and *MSX1*) associated with tooth agenesis and 6 (*SH3BP2*, *EDA*, *RUNX2*, *CTSC*, *GJA1*, *IKBKG*) associated with syndromes were analysed. Molecular analysis revealed mutations in tooth agenesis impyling digenic inheritance. Although mutations in Cherubism, ectodermal dysplasia, Cleidocranial dysplasia and Papillon-LeFevre syndrome were found, in Okulo-Dento-Digital-dysplasia, and Incontinentia Pigmenti no mutations were observed. In 5 syndromes molecular analysis had been performed priorly and in 9 are planned. Further research may lead to understanding of molecular basis of the related malformations/syndromes which in turn will lead to the development of more effective treatment modalities, and awareness of medical doctors working in mouth-jaw region may lead to early diagnosis and better patient care.

Keywords: jaw, teeth, malformation, etiopathogenesis, classification

Project support: The Research Fund of Istanbul University. Project no: 15395

TUBİTAK ( National Scientific Research Fund) Project number:SBAG-108S418 (E-RARE-R07197KS) student support grant and partial support for research

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Embriyonik ve fetal gelişim sırasında hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü, apoptozu ve komşu hücrelerin indüklediği etkileşim mekanizmaları ile oluşan doğum defektlerine “malformasyon” denir. Etyopatogeneze, gelişim sırasında etkili gen mutasyonları ve sinyal yolları sorumludur. Malformasyonlar, klinik olarak izole, sendromlar, sekanslar, gelişimsel alan defektleri ve birliktelikler olarak sınıflandırılmakta ve tek bir anatomik bölge ile sınırlı olabileceği gibi, bir veya birden çok organ sistemini etkileyebilmektedir. “Sendrom”, etyolojik olarak ilişkili ve farklı bireylerde benzer klinik bulgular gösteren doğumsal defekt birlikteliklerini tanımlamaktadır.

Günümüzde tanımlanmış 7000’e yakın sendromdan %30-40’ında çene, oral bölge ve diş malformasyonları gözlenmekte ancak bunların %5’inde ağız-çene malformasyonları, sendrom tanısında yönlendirici olmaktadır. Sendromların çoğunun kalıtım modelleri ve tekrarlama riskleri bilinmesine rağmen, günümüzde etyopatogenezi aydınlatılmamış birçok sendrom vardır. aydınlatılması; ilişkili genlerin, sinyal yollarının ve bunların birbirleriyle etkileşimlerinin incelenmesi bu sendromların etyopatogenezinin aydınlatılmasına olanak sağlayacaktır.

Malformasyon sendromlarının klinik tanısında majör anomalilerden çok minör anomaliler ve/veya birliktelikleri etkin rol oynamaktadır. Literatürde, bu alandaki sınıflamaların, malformasyonların hepsini kapsamadığı ve sendromlarla ilişkileri için yeterli veri olmadığı, ağız-çene bölgesinin malformasyonlarının hangilerinin özgün olduğu, hangi sendromların tanısı için yönlendirici olduğuna dair yeterli çalışma yoktur.

Bu tez kapsamında, çene, oral bölge ve diş malformasyonlarının tanımlanması, sendrom tanısı için özgün olanlarının belirlenmesi, klinik olarak sınıflandırılması ve örnek hastalıklarda klinik/moleküler yaklaşımın irdelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma ile elde edilecek sonuçların, dişhekimi, ve dismorfoloji alanında çalışan hekimler için yol gösterici olması hedeflenmiştir.

Bu çalışmada, ilk olarak ağız-çene bölgesinin malformasyonları tanımlanacak ve çene, oral bölge ve dişlerdeki defektler şeklinde üç ana grupta sınıflandırılacaktır. Çene, oral bölge ve dişler kendi içinde alt gruplara ayrılarak genetik sendromlarla

ilişkilendirilecektir. İkinci aşamada, ağız-çene bölgesi malformasyonlarının çoklu birlikteliklerinin sendrom tanısına nasıl yönlendirdiği saptanmaya çalışılacaktır. Üçüncü aşamada, ağız-çene bölgesi malformasyonlarının ana bulgular içinde yer aldığı, sendromlar listelenecek ve arşivimizde yer alan izole ağız-çene bölgesi malformasyonlarının bir bölümü ile ağız-çene bölgesi malformasyonlarının gözlendiği sendromlar belirlenecektir. Bu amaçla, tez çalışması kapsamında irdelenecek izole malformasyon ve malformasyon sendromlarının seçiminde, toplum sıklığına, kalıtım modelinin farklılığına ve etyopatogeneze yönelik çalışmaların farklı aşamalarda olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen, bir izole malformasyonun (diş agenezisi) görüldüğü dört aile ile 19 farklı sendromun görüldüğü 28 aile, klinik ve radyolojik incelemeler, detaylı aile ağacı ve moleküler çalışmalar ile değerlendirildi. Daha önce tanımlanmış ancak seçtiğimiz hasta grubunda araştırılmamış diş agenezisi ile ilişkili iki gen (*PAX9*, *MSX1*) ve altı sendrom ile ilişkili altı farklı gen (*SH3BP2*, *EDA*, *RUNX2*, *IKBKG (NEMO)*, *GJA1*, *CTSC*) moleküler açıdan araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnsan Embriyolojisi

İnsan dişi ve erkek gametlerinin birleştiği fertilizasyon aşaması sonrasında, her iki gametin pronükleusu kendi DNA'sını replike eder. DNA sentezlendikten sonra mitotik bölünme başlar.

Yavru kromatidlerin bu hareketi sırasında hücrenin yüzeyinde sitoplazmayı ikiye ayıran derin bir yarık (*cleavage*) oluşur. Zigotun iki hücreli evresi olarak isimlendirilen bu dönemde zigot bir seri mitotik bölünmeye girer. Zigotun 16 hücreli hali olan *morula* uterusu ulaştığında uterus boşluğundaki sıvı iç hücre kitlesinin hücrelerarası boşluğuna sızıp toplanmaya başlayarak *blastosel* denen tek bir boşluğu oluşturur. Bu dönemde embriyo *blastosist* olarak adlandırılır. Blastosistin iç hücre kitlesi *embriyoblast* dış hücre kitlesi de *trofoblast* olarak adlandırılır.

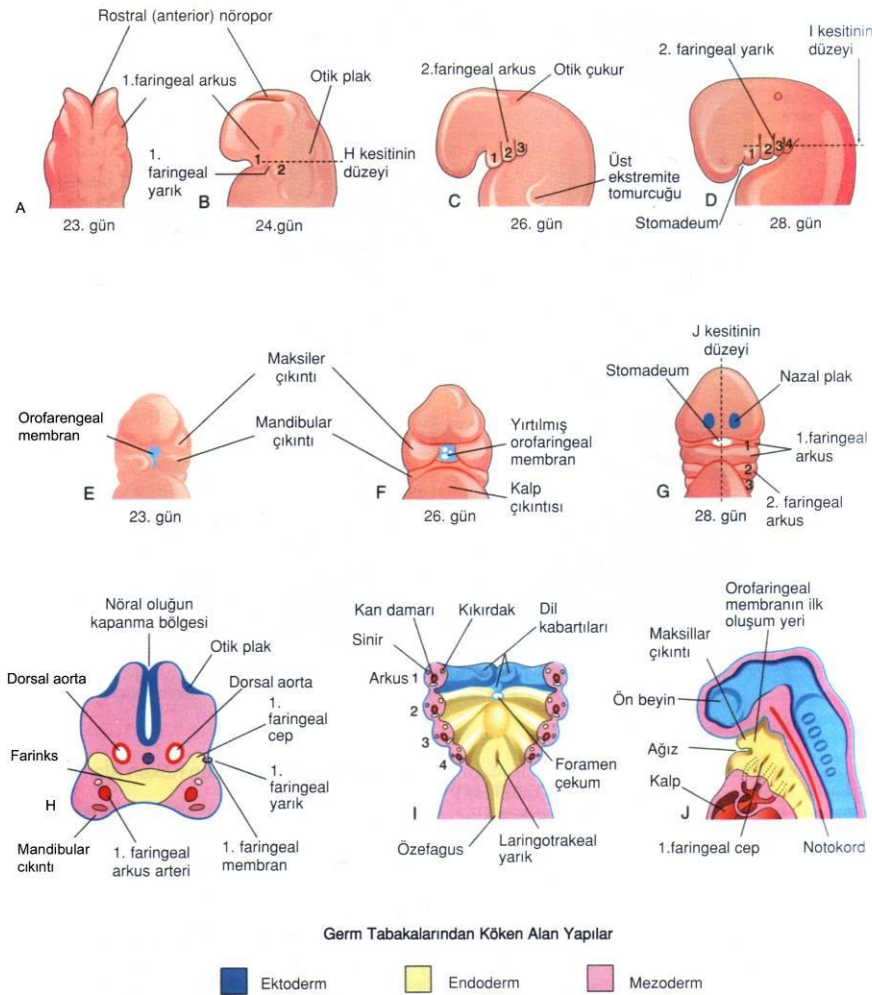
İnsan gelişiminin birinci haftasında zigot, morula ve blastosist evrelerini tamamlamış ve uterus mukozasına implante olmuştur. İmplantasyondan sonra embriyoblast tabakasından *epiblast* ve *hipoblast* olmak üzere iki tabaka oluşur. Epiblast tabakasından *embriyonik epiblast*, hipoblast tabakasından ise yolk kesesi gelişir. Embriyonik epiblasttan endoderm, mezoderm ve ektoderm olmak üzere 3 germ yaprağı gelişir, implantasyondan 15 gün sonra primitif çizginin oluşmasıyla başlayan bu döneme *gastrulasyon dönemi* denir.

Gastrulasyon döneminden sonra embriyonik dönem veya organogenez dönemi olarak bilinen 3. ve 8. haftalarda, her üç germ yaprağından bazı özel doku ve organlar gelişir. Gastrointestinal kanal, solunum sistemi, tiroid, paratiroid, karaciğer, pankreas *endodermal germ yaprağından*; vücutta tüm destek dokusunu oluşturacak miyotom (kas dokusu), skleretom (kıkırdak ve kemik) ile dermatom (dermis), vasküler sistem, ürogenital sistem, dalak ve böbrek üstü bezleri *mezodermal germ yaprağından*; santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, kulak, burun ve gözün duyu epiteli, deri, saç ve tırnaklar, hipofiz, meme, ter bezleri ve diş minesini ise *ektodermal germ yaprağından* oluşur (Sadler, 1995; Moore ve Persaud 2003; Larsen,1993).



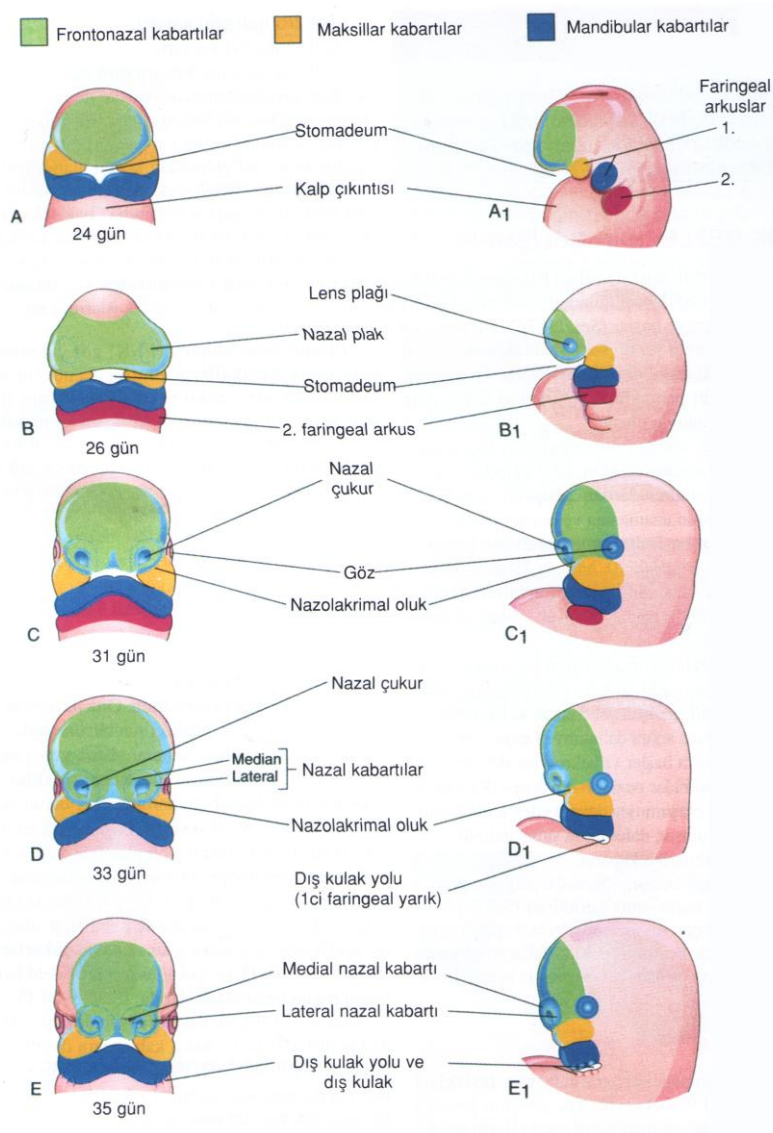
## 2.2. Baş ve Yüzün Embriyonel Gelişimi

Baş bölgesini oluşturan mezenkim, paraksiyal ve lateral plak mezoderminden, nöral krestten ve ektodermal plak olarak bilinen kalınlaşmış ektodermden kaynaklanır. Paraksiyal mezoderm, kafatasının tabanını ve duvarlarının büyük kısmını, kraniyofasiyal bölgenin tüm istemli kaslarını, başın arka bölgesindeki deriyi, bağ dokularını ve prosensefalonun kaudalindeki meninksleri oluşturur. Laringeal kıkırdaklar (aritenoid ve krikoid) ve bu bölgedeki bağ dokusu lateral plak mezoderminden gelişir. Nöral krest hücreleri, yüz ortasının ve faringeal arkusların iskelet yapılarını ve kıkırdak, kemik, diş, tendon, deri, meninks, duyu nöronları ve salgı bezi stromasını oluşturur.

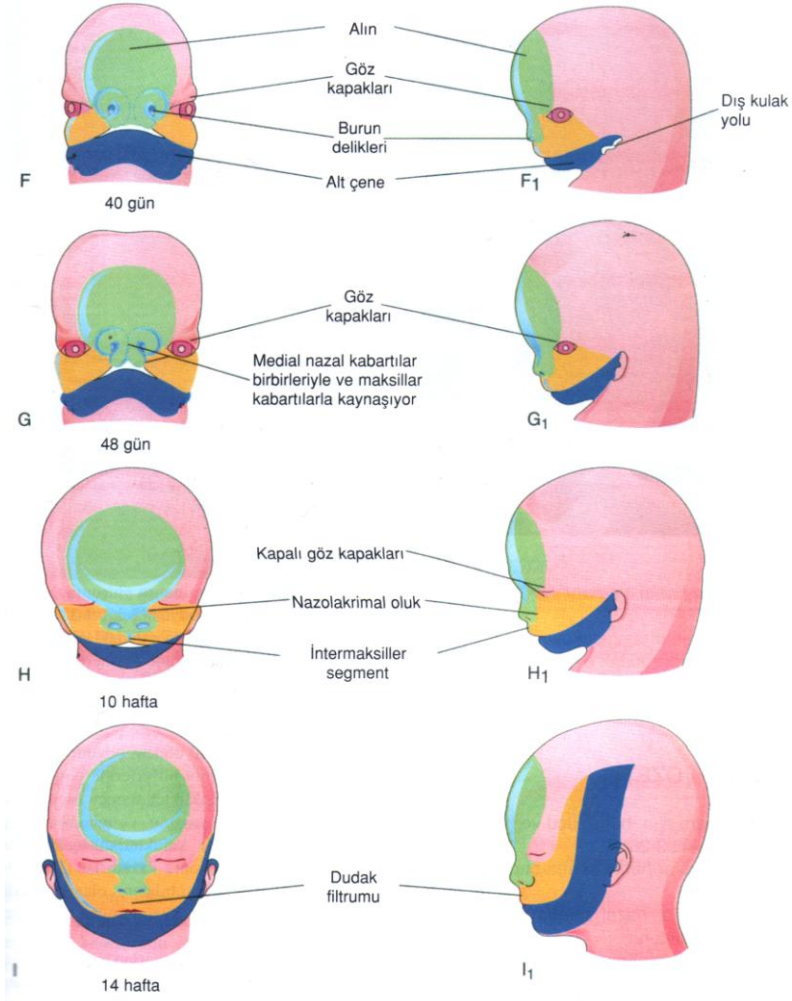


**Şekil 2-1: İnsan faringeal kompleksinin şematik çizimi, Moore ve Persaud (2009)'dan**

Baş ve boynun tipik görünüm özellikleri brankial veya faringeal arklar tarafından oluşturulur. Bu arkuslar gelişimin 4. ve 5. haftalarında ortaya çıkar. 4. haftanın sonunda yüzün merkezi, birinci faringeal arkus tarafından çevrelenmiş stomodeum (ilkel ağız) tarafından oluşturulur. Embriyo 4.5 haftalık iken bu bölgede 5 adet mezenkimal çıkıntı görülür: mandibular çıkıntılar (1 ve 2) (birinci brakial arkus) stomodeuma kaudal konumda, maksiller çıkıntılar (3 ve 4) (birinci brakial arkusun arka kısmı) stomodeumun lateralinde, frontonazal çıkıntı (5) hafifçe yuvarlak bir yükselti şeklinde stomodeumdan ayırt edilebilir. Yüzün gelişimi daha sonra nazal çıkıntıların oluşumuyla tamamlanır.

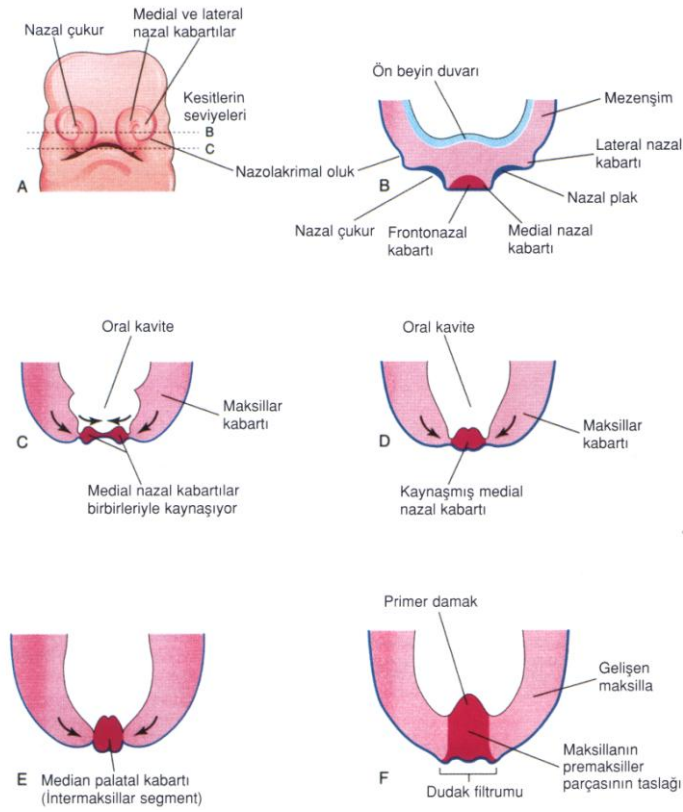


Şekil 2-2: Fetal dönemde yüz gelişimin evreleri-1, Moore ve Persaud (2009)'dan



**Şekil 2-3: Fetal dönemde yüz gelişiminin evreleri-2, Moore ve Persaud (2009)'dan**

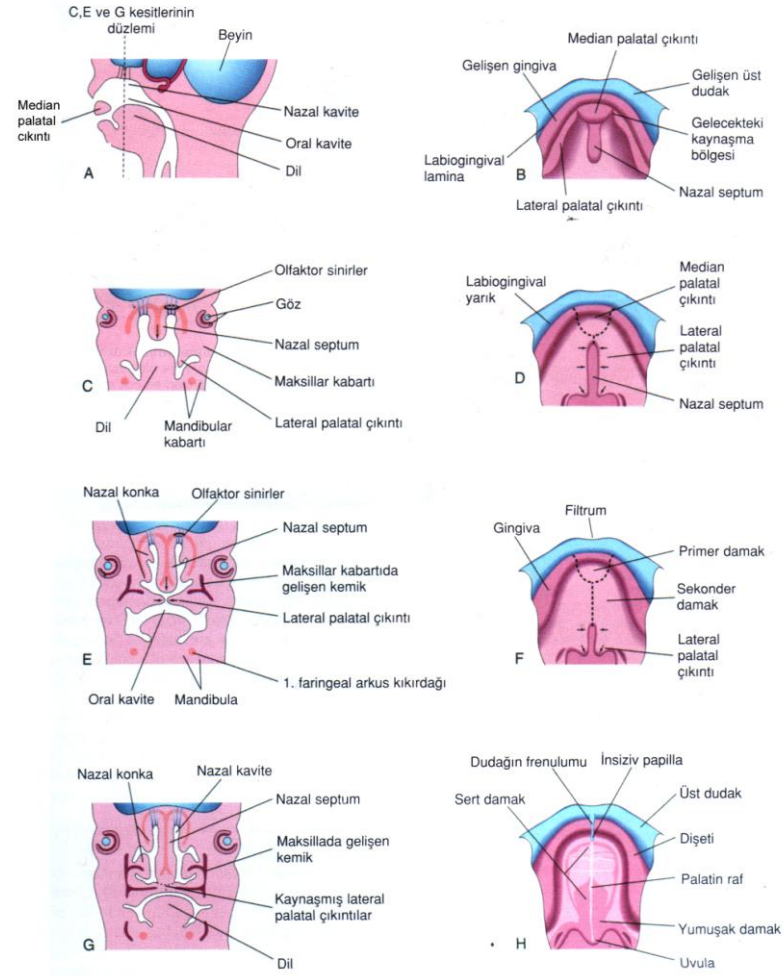
Maksiller çıkıntılarının mediale büyümelerinin bir sonucu olarak, medial nazal çıkıntılar sadece yüzeyde değil, daha derin bir düzeyde de birleşirler. İki bileşik çıkıntı tarafından oluşturulan yapılar, toplu olarak intermaksiller segment olarak bilinir. İntermaksiller segment, üst dudağın filtrumunu oluşturan bir dudak komponenti, dört kesici dişi taşıyan bir üst çene komponenti ve üçgen şeklindeki primer damağı meydana getiren bir damak komponentinden oluşur. Kraniyal olarak intermaksiller bölüm, frontal çıkıntı tarafından oluşturulan nazal septumun çıkıntılı kısmıyla devam eder.



**Şekil 2-4: Maksilla, damak ve üst dudağın erken gelişim evreleri, Moore ve Persaud (2009)'dan**

Primer damak, intermaksiller bölümden kaynağını alırken, kalıcı damağın ana parçası maksiller çıkıntılardan uzanan iki adet raf benzeri çıkıntıdan oluşur. Damak rafları denilen bu çıkıntılar, gelişimin 6. haftasında belirgin hale gelir ve dilin her iki tarafından aşağıya doğru, oblik bir şekilde yönelirler. Ancak 7. haftada damak kenarları düz bir pozisyon alır ve birbirleriyle dilin üzerinde kaynaşarak sekonder damağı oluşturur. Önde kenarları üçgen şeklindeki primer damakla kaynaşır. Kesici foramen (incisive foremen), primer ve sekonder damağın arasındaki orta nokta olarak kabul edilir. Damak kenarlarının kaynaşması sırasında nazal septum aşağıya doğru büyür ve yeni oluşmuş damağın sefalik tarafıyla birleşir.

Damak, primer ve sekonder damak adı verilen iki primordiyal yapıdan oluşmaktadır. Palatogenez 5. haftada başlamasına rağmen, gelişimi 12. haftanın sonuna kadar sürmekte, 6.-9. haftalar arasındaki dönem dudak-damak yarığı oluşması açısından kritik dönem olarak kabul edilmektedir.

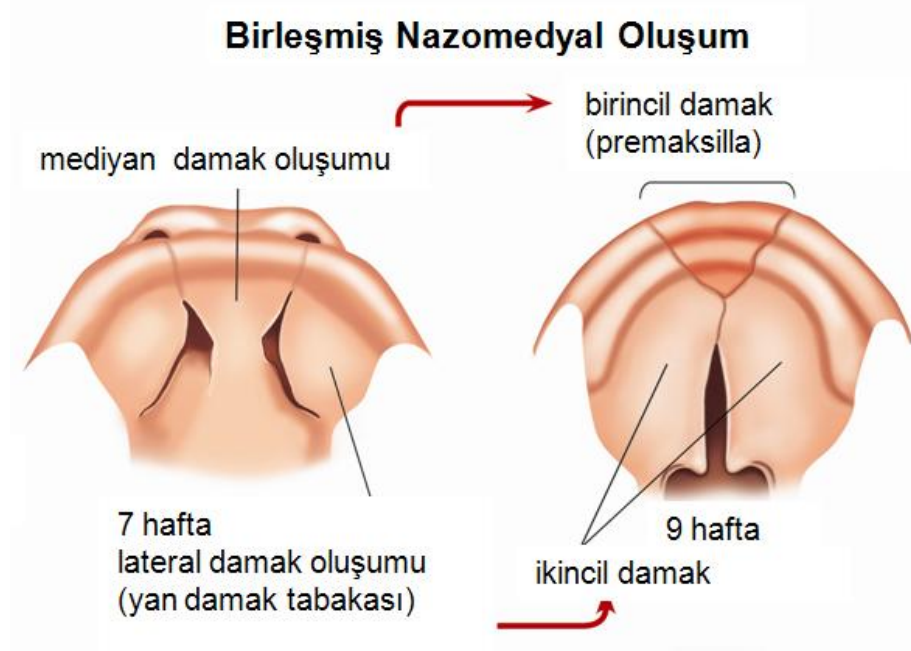


**Şekil 2-5: A, 6. haftanın sonunda embriyo başının sagittal kesiti. B,D,F ve H, 6-12. Haftalar arası ağız tavanı gelişimi, Moore ve Persaud (2009)'dan**

Primer damak erişkindeki sert damağın sadece küçük bir kısmını oluşturur ve foramen incisivumun anteriorundaki bölge için kullanılan terimle tanımlanır. Sekonder damak, foramen incisivumun posteriorundaki, tüm sert ve yumuşak damak bölgelerine verilen addır ve maksiller kabarıklıklardan mediale doğru uzanan yapıların (palatal raflar, maksiller çıkıntı, maksiller uzantı) birleşmesi ile oluşmaktadır. Bu yapılar başlangıçta oblik olarak inferomediale doğru uzanmaktadırlar. Gelişimin ilerlemesi ile horizontal pozisyona geçerek mediale doğru ilerlerler ve sonunda birleşirler. Dil gelişiminin, oblik pozisyonda duran yapılara inferiora doğru bası yaparak onları horizontal pozisyona ittiği düşünülmüştür, fakat alt ve üst çene gelişimi devam ederken, dil göreceli olarak küçük kalmakta ve inferiora doğru çekilmektedir. Bu durumda bası unsuru olması pek olası gözükmemekte ve bu açıklama yeterince destek bulmamaktadır.



Oblik pozisyondaki yapıların içerdiği hyalüronidazın giderek hidrate olması ve iç güçlerin vektörünü horizontal pozisyona doğru çekmesi asıl mekanizma olarak kabul edilmektedir.



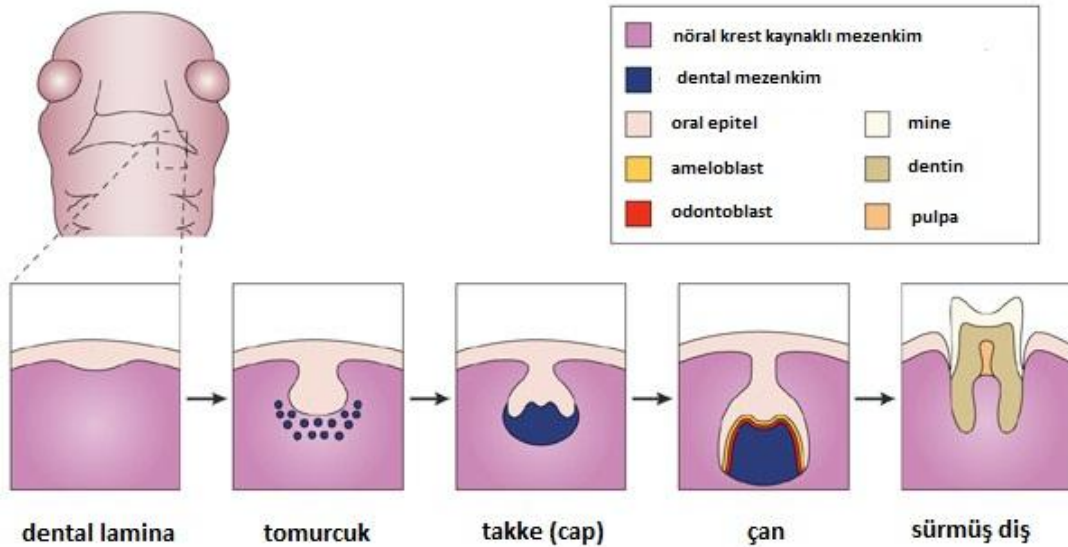
**Şekil 2-6: Birleşmiş nazomediyal oluşum,**  
<http://www.tubitak.gov.tr/sid/342/cid/18879/index.htm>' den

Bu yapıların birleşmesi ile sekonder damak oluşmakta, sekonder damak aynı zamanda primer damak ve nazal septum ile de birleşmektedir. Kızlarda sekonder damak oluşumu 7-10 gün daha geç olmakta, dolayısı ile izole damak yarıklarına kız bebeklerde daha sıklıkla rastlanmaktadır. (Sadler, 1995; Moore ve Persaud 2003; Larsen,1993).

### 2.3. Dişlerin Oluşumu

Yüzün şekli, sadece paranazal sinüslerin genişlemesiyle değil, mandibula ve maksillanın, dişleri barındırmak amacıyla büyümesiyle de belirlenir. Gelişimin yaklaşık 6. Haftasında, ağız boşluğunun epitel döşemesinin bazal tabakası, alt ve üst çenenin uzunluğu boyunca C şeklinde bir yapı olan dental laminayı oluşturur. Dental lamina

daha sonra, bir dizi tomurcuğu ortaya çıkarır. Her çenede 10'ar tane bulunan bu yapılar dişlerin ektodermal komponentlerini oluşturur. Kısa sürede tomurcukların derin yüzeyi girintilenecek, diş gelişiminin takke (cap) evresiyle sonuçlanır. Bu oluşum bir dış tabaka, dış diş epitelyumu, bir iç tabaka, iç diş epitelyumu ve dokusu gevşek örgülü bir merkez, çekirdek, stellar retikulumdan oluşur. Girintiye yerleşen nöral krest kökenli mezenkim, diş papillasını meydana getirir. Dental takke büyür ve girinti derinleşirken diş bir çan görünümünü alır (çan evresi). İç diş tabakasına komşu olan papillanın mezenkim hücreleri daha geç bir dönemde dentini üretecek olan odontoblastlara farklılaşır. Dentin tabakasının kalınlaşmasıyla, odontoblastlar arkalarında, dentinde ince bir sitoplazmik uzantı (dental proses) bırakarak dental papillaya geri döner. Odontoblast tabakası dişin yaşam süresi boyunca kalır ve sonra dentine dönüşen preodontoblastları üretir. Dış diş epitelyumunun epitelyal hücreleri ameloblastlara (mine oluşturuculara) farklılaşır. Bu hücreler, dentinin üzerinde biriken uzun mine prizmaları üretir. Mine ilk olarak dişin tepesine döşenir ve buradan yavaş yavaş boynuna doğru yayılır. Mine kalınlaştığında ameloblastlar stellar retikulumun içine çekilir. Buradaki mine yüzeyi üzerinde geçici ince bir zar (dental kütikül) bırakarak geriler. Dişin çıkmasından sonra, bu zar yavaş yavaş dökülür.



Şekil 2-7: Diş gelişiminin evreleri, Moore ve Persaud (2009)'dan



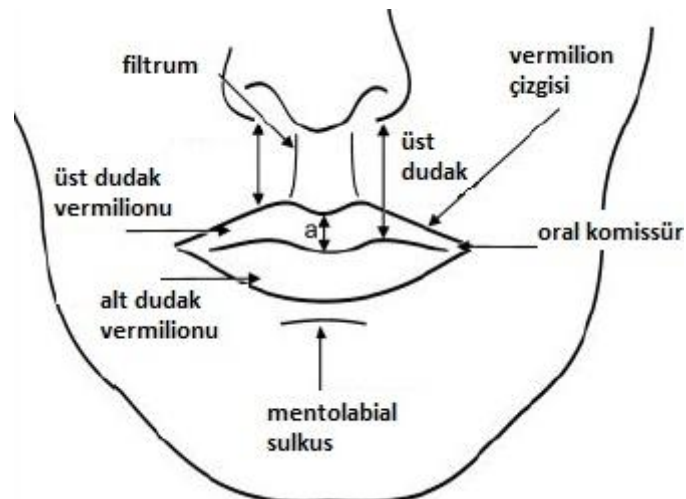


Dişin dışında yer alan ve kökün dentine dokunur durumda bulunan mezenkimal hücreler, sementoblastlara farklıdır. Bu hücreler, ince bir tabaka özelleşmiş kemik olan sementumu oluşturur. Sement tabakasının dışında mezenkim dişi yerinde sıkı bir şekilde tutan periodontal ligamenti oluşturur.

Dişin fazla uzamasıyla taç kısmı, üstteki doku tabakalarının arasından ağız boşluğuna doğru itilir. Süt dişler doğumdan sonra 6-12 ay içinde çıkar. Kalıcı dişler için tomurcuklar, süt dişlerinin dil tarafındaki yüzünde yer alır ve gelişimin postnatal 3. ayında oluşur. Bu tomurcuklar, yaşamın yaklaşık 6. yılına kadar hareketsiz kalır, daha sonra büyüme başlar ve kendilerine karşılık gelen süt dişlerini alttan iterek dökülmelerine yardımcı olurlar. Kalıcı bir diş büyürken, üstteki süt dişinin kökü, osteoblastlar tarafından resorbe edilir. Bazen alt iki kesici dişin doğumda çıkmış olduğu görülür. Bu dişler anormal şekilde oluşmuşlardır, çok az mineleri vardır ve kökleri yoktur (neonatal/natal dişler) (Sadler, 1995).

#### 2.4. Ağız, Dudaklar ve Oral Bölgenin Yüzeyel Anatomisi

Ağız, dudaklar ve oral bölge birçok genetik sendrom için özgün bulgu içermektedir. Bu bölgedeki malformasyonların oluşumlarının normalden saptığı durumları anlayabilmek için, öncelikle bu bölgenin normal morfolojisini anlamamız gerekmektedir. Bu bölümde ağız, oral bölge ve dudakların yüzeyel anatomisinden kısaca bahsedilecektir



Şekil 2-9: Yüzün alt 1/3 kısmının dismorfik açıdan değerlendirilmesinde kullanılan ana noktalar, Carey J.C. ve ark. 2008'den

**Dudaklar:** Oral bölgeyi sınırlayan yapılardır. Üstte burun tabanı, yanlarda alar sulkuslar ve altta mentolabial sulkus ile sınırlandırılmıştır. Anatomik olarak filtrum ve kenarları (krista filtrum) üst dudağın bir parçasıdır. Dudak; üst dudak, vermilion çizgisi, vermilion ve oral mukoza olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Dudağın şekli yaş ve etnik kökene bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca dudağın şekli yüzün hareketleri ile değişmekte olduğu için şekli yüzün doğal pozisyonunda değerlendirilmelidir.

**Vermilion:** Dudağın kırmızı kısmıdır. Gingivolabial oluğun oral mukozası ile devamlılık içinde olan özelleşmiş skuamoz hücreli epitelle çevrilmiştir.

**Vermilion çizgisi:** Soluk cilt kenarı ile vermilionu çevre deriden ayırır.

**Okçu yayı (*Cupid's bow*):** Üst dudağın vermilion çizgisinin dudağın orta hattında oluşturduğu konturdur. Önden görünümde, krista filtrumların alt kenarlarının tepe noktalarını oluşturduğu ve vermilion çizgisinin bu tepe noktaları arasında konveks bir kıvrım yaptığı bir okçu yayına benzemektedir. Aynı zamanda üst dudağın orta hattında filtrumun oluşturduğu dikey oluğun alt kenarıdır (Hennekam R.C.M. ve ark. 2009).

**Oral mukoza:** Oral kavitenin iç yüzeyini döşeyen nonkeratanize katmanlı epiteldir (Standing S. 2005).

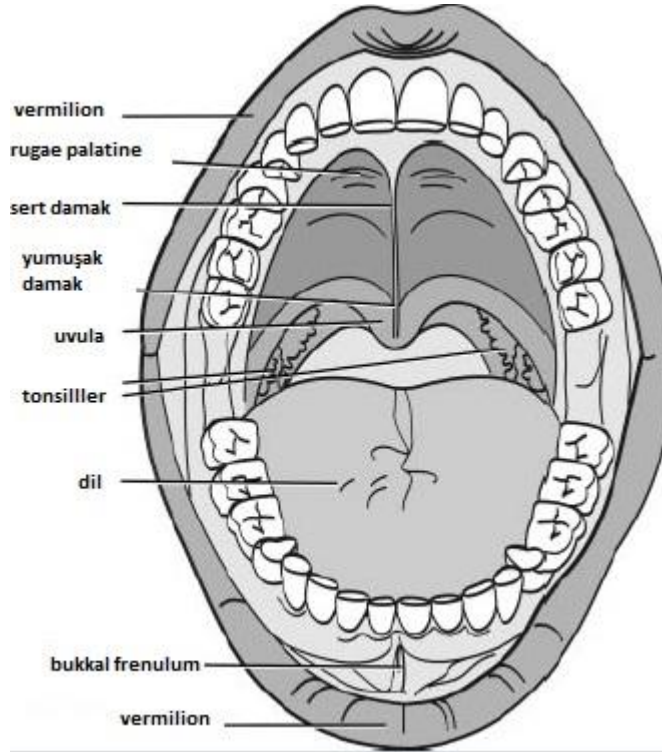
**Ağız:** Oral kaviteye açılan boşluktur (Standing S. 2005). Bu açıklık üst ve alt vermilion ile sınırlandırılmıştır. Oral kavite, dişetleriyle beraber alveolar arkları, dişleri, sert ve yumuşak damağı ve ağız tabanına yerleşmiş dili kapsamaktadır. Oral kavite, tonsillar kenarlarla sınırlandırılmış orofarinkse kadar ilerlemektedir (Farkas L. 1981).

**Oral komissür:** Üst ve alt dudağın birleşim vermilionunun lateral kenarıdır.

**Labial fissür:** Oral vestibül ile dudaklar arasındaki çatlak gibi oluşumlardır.

**Oral kavite:** Üstte sert ve yumuşak damak, yanlarda maksilla kemiğinin alveolar arkı ve aşağıda dil ile sınırlı bölgedir.

**Alveolar ark:** Alt ve üst çenede dişlerin sıralandığı "U" şeklindeki kemiktir.



Şekil 2-10: Oral kavitenin önemli anatomik yapıları, Carey J.C. ve ark. 2008'den

**Sert damak:** Oral kavite ile nazal kaviteyi birbirinden ayıran ağzın ön 2/3 çatısıdır.

**Yumuşak damak:** Oral kaviteyi nazal kaviteden ayıran ve sert damaktan fibromuskuler bir hat ile ayrılan damağın arka 1/3'üdür.

**Uvula:** Yumuşak damağın en arka orta bölgesinden aşağıya uzanan konik şekilli oluşumdur.

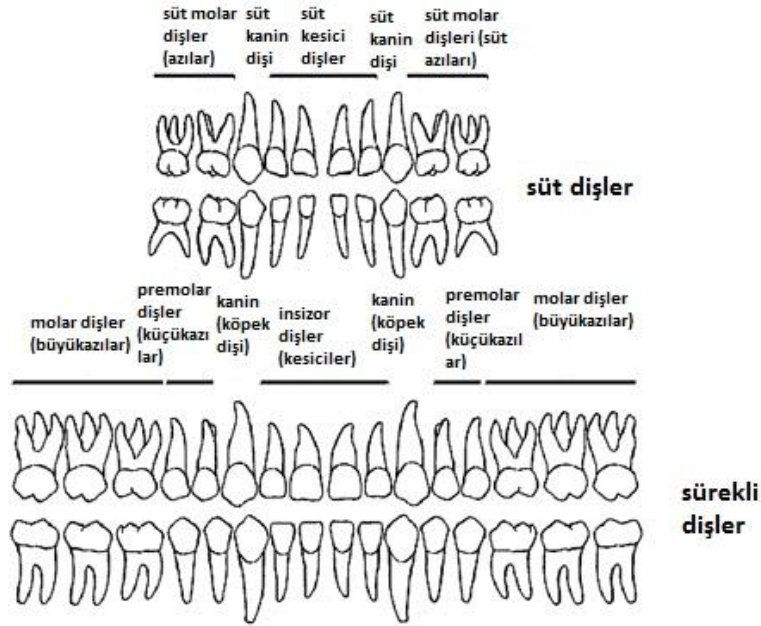
**Dişeti:** Dişlerin sıralandığı alveolar arkı çevreleyen mukoz membran ile kaplı yoğun fibröz dokudur.

**Bukkal frenulum:** Alveolar arkın orta-anterior dişetinden üst ve alt dudağın iç yüzeyine uzanan ince yumuşak doku parçasıdır.

**Lingual frenulum:** Ağız tabanından dil tabanına uzanan ince yumuşak doku parçasıdır.

**Dil:** Ağız tabanını kaplayan, yutma, konuşma ve tat almaya yarayan muskuler organdır.

**Dişler:** Alveolar arkta sıralanmış, dişeti ile çevrilmiş sert dental yapılardır. İnsanda süt ve sürekli dişler olmak üzere iki farklı formu vardır.

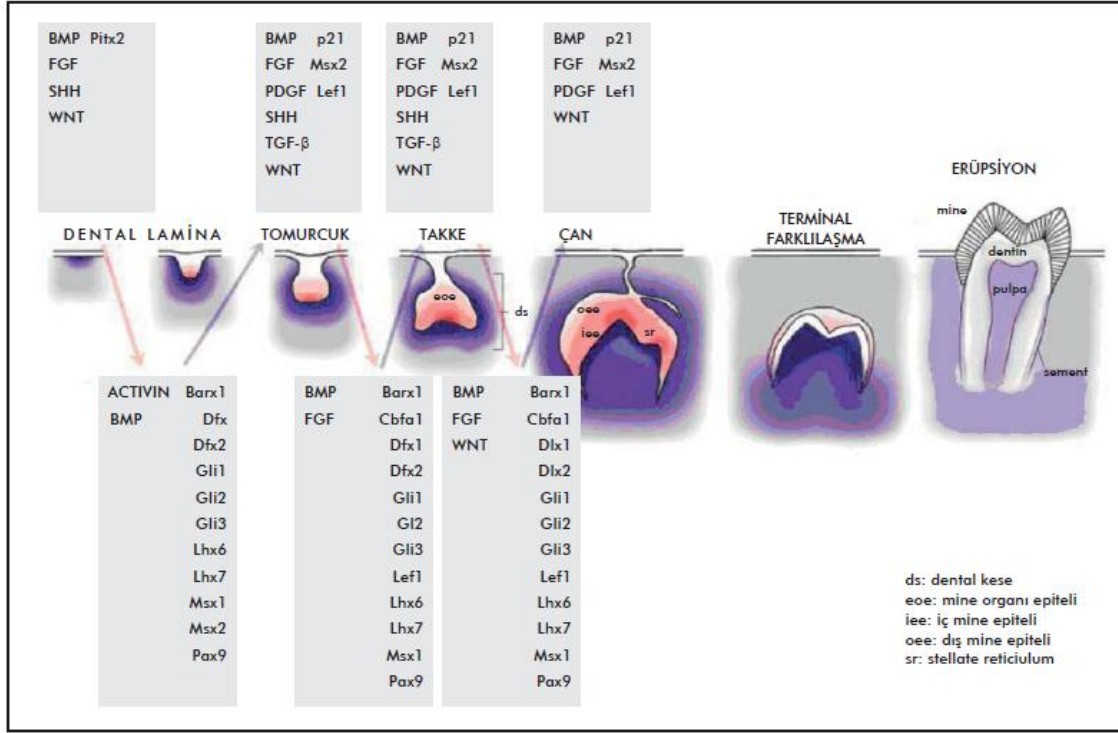


**Şekil 2-11: Süt ve sürekli dişlerin tanımlanması**

## 2.5. Diş Gelişiminde Rol Alan Genler ve Sinyal Yolakları

Emriyogenezde normal kraniyal gelişim sırasında oluşan farklılıklar, klinik olarak orofasiyal ve diş yapılarını etkileyen malformasyonlar şeklinde ortaya çıkar (Kouskoura T. ve ark. 2010). Diş gelişimi, ektoderm ve altındaki mezenkimin arasındaki karşılıklı etkileşimin mükemmel bir örneğidir (Kavitha B. ve ark. 2010). Diş oluşumu, ektoderm kökenli dental epitelyum ile nöral krest kökenli ektomezenkimin arasındaki karşılıklı etkileşimler sayesinde düzenlenir. Diş oluşumu tomurcuk aşamasından, takke, çan, kuron ve kök aşamasına kadar farklı aşamalar halinde ilerler. Oral epitelden lokal olarak kalınlaşan tabakanın (dental lamina), altta bulunan nöral krest esaslı ektomezenkime invajinasyonu sonucu tomurcuk oluşur ve gelişen epitel tomurcuk etrafında yoğunlaşır (Mitsiadis T.A. ve Graf D. 2009). Diş oluşumu ayrıntılı olarak sayfa 9-11'de yer almaktadır. Ancak özetlemek gerekirse, morfolojik gelişmeler

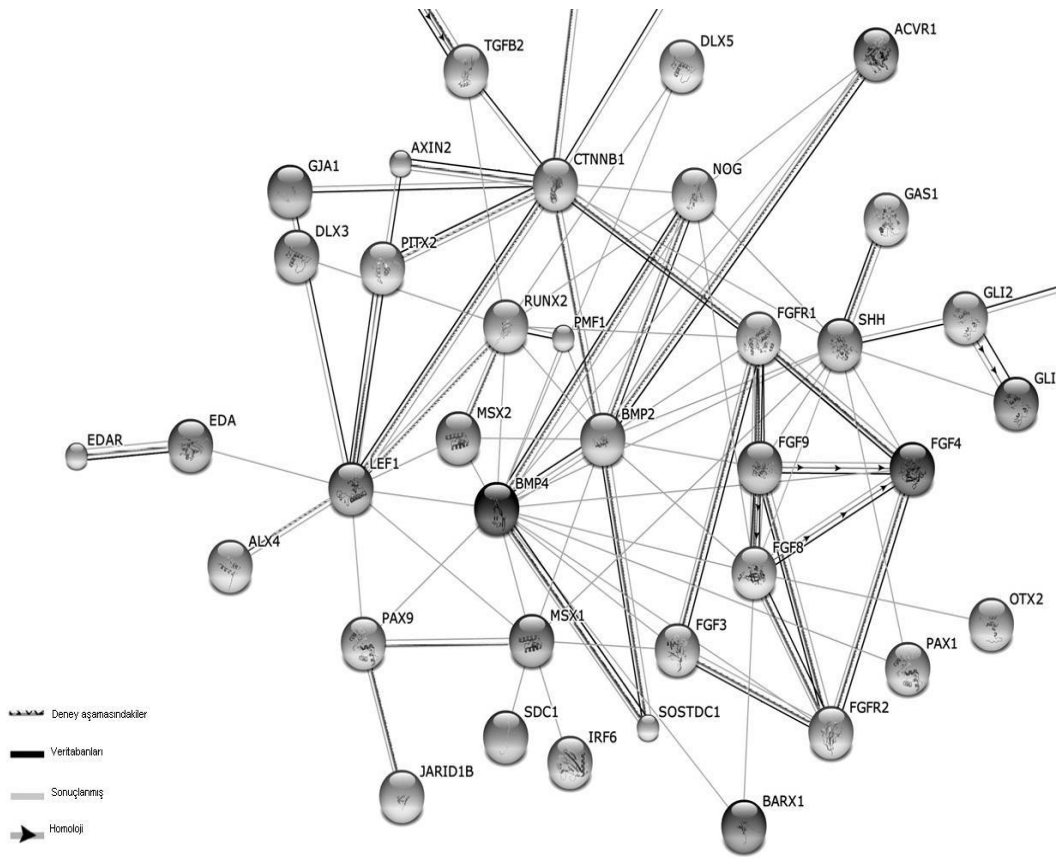
takke aşamasında başlamakta ve bu olaylar geçici sinyal merkezleri aracılığıyla “mine düğümleri” ile düzenlenmektedir. Mine düğümleri kuronun şekillenmesini sağlar ve daha sonra takke aşamasının geç evresinde apoptozis ile yok edilir. Epitel, mine oluşturan ameloblastlara farklılaşırken, mezenkim de dentini oluşturan odontoblastlara farklılaşır. Çan aşamasında ise mine organı (ameloblastların öncüsü olarak kabul edilir), dental papilla ve dental folikülden oluşan diş germi oluşur. Hertwig epitelyal kök kılıfını iç mine epitelinin ve dış mine epitelinin servikal bölgesi oluşturur. Dental papilla; sırayla fibroblastlar, kan damarları, sinirler, lenfatik kanallar ve odontoblastlardan oluşan pulpayı oluşturur. Dental folikül ise morfogenez sırasında geçici olarak ortaya çıkar. Sementoblast, osteoblast ve fibroblastları oluşturur. Sementoblastlar, kök yüzeyine tutunan sementi salgılar. Osteoblastlar, diş köklerinin etrafındaki kemiği oluşturur. Fibroblastlar ise alveolar kemik ile diş arasındaki periodontal ligamenti oluşturur (Mitsiadis T.A. ve Graf D. 2009; De Coster P. J. 2009; Mitsiadis T.A. ve Luder H. 2011). Diş sürmesi ile diş iki ayrı kısımda incelenir: kuron ve kök. Kuron gelişimi kök gelişimine oranla daha çok bilgi sahibi olduğumuz bölümdür. Kök gelişiminin sinyal mekanizmaları hakkında fazla bilgi olmamakla birlikte, FGF10 sinyalinin etkili olduğu öne sürülmektedir. NFI-C transkripsiyon faktörünün de kök oluşumunda görevli olduğu öne sürülmektedir. Ancak bu faktörün fonksiyonu ile ilgili ayrıntılı bilgi mevcut değildir (Yen A. H. H. ve Sharpe P. T. 2008). Bu sürecin sistematik şeması ve odontogenez sırasında rol alan büyüme faktörleri ile transkripsiyon faktörleri şekil 2-12’de gösterilmiştir.



**Şekil 2-12: Diş gelişiminde etkin genler ve sinyal yolları, Hacking S.A. ve Khademhosseini A. 2009'den**

Yukarıda anlatılan aşamalarda oluşan hatalar diş agenezisine neden olmaktadır. Diş agenezisi, insandaki en yaygın görülen kraniyofasiyal konjenital malformasyondur. Hipodonti bir ya da daha çok dişin konjenital olarak eksik olmasıdır. 3. molar dişler hariç, 6 ya da daha fazla dişin konjenital eksikliği oligodonti olarak tanımlanmaktadır. Oligodontinin özgün bulguları; diş sayısı ve boyutlarında azalma, anormal diş şekli ve sürme gecikmesidir. Kural olarak süt dişi gelişmediğinde, altından gelecek sürekli diş de oluşmaz (Matalova E. ve ark. 2008). Diş agenezisinin temel genetik nedenlerini anlamak için yapılan çalışmalarda, hayvan modellerinden özellikle de fareden yararlanılmaktadır (Fleischmannova J. 2008). İnsan dentisyonundan farklı olarak farelerde yalnızca bir dişlenme olsa da diş gelişimi sırasında, insan ile fare dişleri arasında yapılmış gen ekspresyon çalışmaları göz ardı edilebilir farklar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, fareler diş gelişiminin incelenmesinde hayvan modeli olarak seçilmekte ve elde edilen bulgular insanlar üzerinde yapılan incelemeler ile desteklenmektedir. Ayrıca diş gelişiminin erken evreleri, her iki türde büyük benzerlik göstermektedir (Yen A.H.H. ve Sharpe P. T. 2008). Tez kapsamında diş gelişiminde rol

oynadığı düşünölen genler anlatılırken, insan genlerinin yanı sıra fare genleri de sıklıkla yer alacaktır. Fare modellerinde dış gelişimi sırasında ekprese olduğu bilinen 200'den fazla gen vardır (Mitsiadis T.A. 2011). Dış gelişiminde etkili olan genler ile ilgili literatür derlemesi sonucu elde edilen bilgiler, STRING veritabanı kullanılarak işlendiğinde ortaya çıkan moleköl etkileşimi aşağıda gösterildi ( Şekil 2-13'teki 42).



Şekil 2-13: Dış gelişiminde rol alan 42 molekölün etkileşimi, <http://string-db.org/> den

Diş anomalileri sıklıkla diş gelişimi sırasında oral epitel ile altında yatan mezenkim arasındaki moleküler etkileşimdeki karmaşa sonucu oluşur (Kouskoura T. ve ark. 2010). Sinyal molekülleri odontogenezin her aşamasını hücre proliferasyonu, differansiasyonu, apoptozu, ekstraselüler matriks sentezi ve mineral depozisyonunu kontrol ederler. Aynı moleküller, diş gelişiminin farklı basamaklarında tekrar tekrar kullanılmaktadır ve programlanmış hassas bir zamanlama mekanizmasına göre düzenlenmektedir. Diş gelişimine katılan bu önemli moleküller, 5 farklı sinyal yolağına aittir: NOTCH, bone morphogenetic protein (BMP), fibroblast growth factor (FGF), sonic hedgehog (SHH) ve WNT. Bu sinyal yolları hücre yüzey reseptörlerini ve gen ekspresyonlarını düzenleyen transkripsiyon faktörlerini kapsamaktadır (Mitsiadis T.A. ve Graf D. 2009; Jernvall J. ve Thesleff I.2000). Epitelden çıkan ve FGF8, BMP4, Shh ve Wnt10b içeren sinyaller, ektomeziminde Barx1, Dlx1/2, Lhx6, Msx1, Pax9, Ptc, Gli ve Lef1 gibi transkripsiyon faktörlerini düzenlemektedir (Mitsiadis A.T. ve Smith M.M. 2006). Diş şeklinin özelleşmesi gelişimin erken döneminde “dental lamina” aşamasında homeobox genleri ile oluşmaktadır.

Hayvan deneylerinde *Pax9*, *Dlx1/2*, *Msx1*, *Pitx1*, *Gli1/2*, *p63* ve *Lef1* knockout farelerde diş gelişiminin tomurcuk evresinde aksadığı gözlenmiştir. *Dlx1/2* knockout farelerde maksiller molar dişlerin eksikliği gözlenmiş olup, Aktiviñβa (TGFβ ailesinden bir transkript faktörü )eksikliğinde maksiller molar dişlerin korunup, mandibular molar ve kesici dişlerin eksikliği görülmüştür. *TGFA* kesici diş agenezisi (Vieira A.R. 2003) ile, *FGFR1* premolar dişlerin agenezi (Vieira A.R. ve ark. 2007) ile ilişkilendirilmiştir. Diş gelişiminin erken evrelerinde, tomurcuk aşamasından çan aşamasına kadar *Pax9*, *Msx1*, *Axin2*, *Eda*, *Edar*, *Edaradd*, *Irf6*, *P63*, *Pitx2*, *Pvrl1*, *Shh* ve *Nemo* gibi çeşitli genlerin görev aldığı bilinmektedir (Şekil 2-14) (Matalova E. ve ark. 2008).



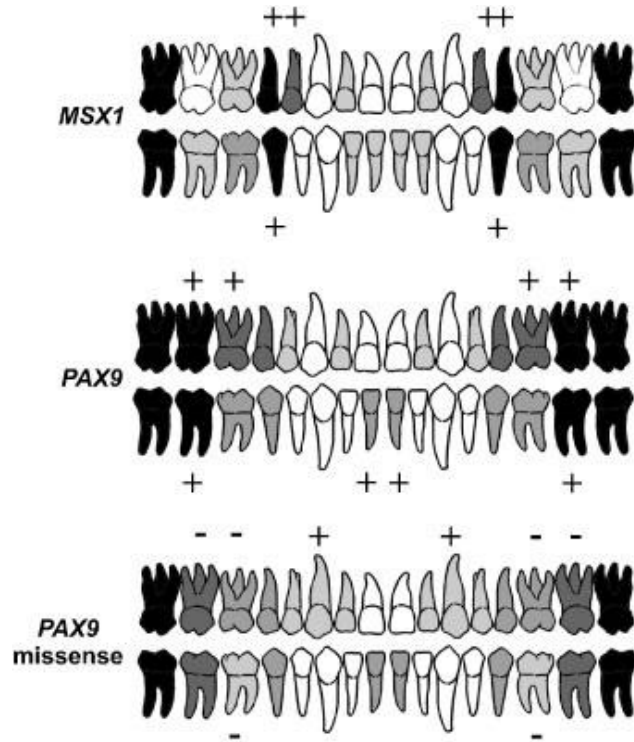
Tomurcuk aşamasında ektodermdaki ekspresyon	 <p>Axin2 P63 Eda Pitx2 Edar Pvr1 Irf6 Shh</p>
Tomurcuk aşamasında ektomezenkimdeki ekspresyon	 <p>Msx1 Pax9 Axin2</p>
Çan aşamasında ektodermdaki ekspresyon	 <p>Axin2 P63 Eda Pitx2 Edar Pvr1 Edaradd Shh Irf6 Nemo</p>
Çan aşamasında ektomezenkimdeki ekspresyon	 <p>Msx1 Pax9</p>

**Şekil 2-14: Diş gelişiminde tomurcuk aşamasından, çan aşamasına kadar ekspresyonda etkili olan genler, Matalova E. ve ark. 2008'den**

Diş agenezisi genetik ve fenotipik olarak heterojen bir durum olup, sendromik veya nonsendromik (izole) olarak görülebilir (Tablo 2-1). Bugüne kadar farklı genlerin etkin olduğu çeşitli fenotipik formlar tanımlanmıştır.

Nonsendromik diş agenezisi ile ilişkilendirilmiş genler *PAX9*, *MSX1*, *AXIN2* ve *EDARADD*'dir (Mitsiadis T.A 2011; Bergendal B. ve ark. 2011). İnsanda nonsendromik diş agenezisi ile ilgili sınırlı sayıda genotip-fenotip ilişkisi tanımlanmıştır. Son çalışmalar, *Bmp4* ekspresyonunun mezenkimin odontogenik potansiyelinde önemli olduğunu ortaya koymuştur ancak *MSX1*, *PAX9* ve *BMP4* arasındaki ilişki, moleküler düzeyde henüz açıklığa kavuşmamıştır. *MSX2*, *EGF*, *EGFR* ve *FGF3* nonsendromik hipodonti için gösterilen aday genlerdir. Fare deneylerinde, diş gelişiminde görev aldığı bilinen ancak insan diş gelişimi için çalışmaların planlanması beklenen diğer aday genler; *LEF1*, *DLX1*, *DLX2*, *DLX5BARX1*, *LHX6*, *LHX7*, *BMP2*, *BMP4*, *BMP7*, *FGF1*, *FGF2*, *FGF4*, *FGF8*, *FGF9*, *GLI2* ve *GLI3*'tür (Gerits A. ve ark. 2006; De Coster P. J. 2009). *PAX9* ve *MSX1* homeobox gen ailesine üye olan ve normal gelişim için gerekli olan genlerdir. *PAX9* kraniyofasiyal ve diş gelişiminde nöral krestte eksprese olan bir

gendir. İzole otozomal dominant kalıtmımlı molar diş agenezisinden sorumlu tutulur. *Bmp4*, *MSX1* ve *Lef1*'in mezenkimal ekspresyonu için gereklidir. 14q12 q13 bölgesinde yer alır ve 4 eksonludur. *MSX1*, *MSX* homeobox gen ailesinin bir üyesi olup, kraniofasiyal gelişimde, median nazal proçeste ve faringeal arkların oluşumunda eksprese olur. 4p16.1 bölgesinde yer alır ve 2 eksonludur (Kavitha B. ve ark. 2010). *AXIN2* Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağının temel bir bileşenidir. Kalıcı molar, premolar, alt kesici ve üst lateral kesici dişlerin eksikliğinde, 17q24 bölgesine lokalize olan *AXIN2*'deki mutasyonlar neden olurken, üst santral kesici dişler hep mevcuttur. *AXIN2*'deki mutasyonların oligodontiye ek olarak kolorektal kansere yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (Lammi L. 2004).



**Şekil 2-15: *PAX9* ve *MSX1* mutasyonlarının fenotiplerinin karşılaştırılması. “*PAX9* missense” sadece yanlış anlamlı mutasyonlarının varlığındaki fenotipi gösterir. + sık karşılaşılan, - ise daha az karşılaşılan diş eksikliğini göstermek için kullanılmıştır, Nieminen P. 2009’dan**

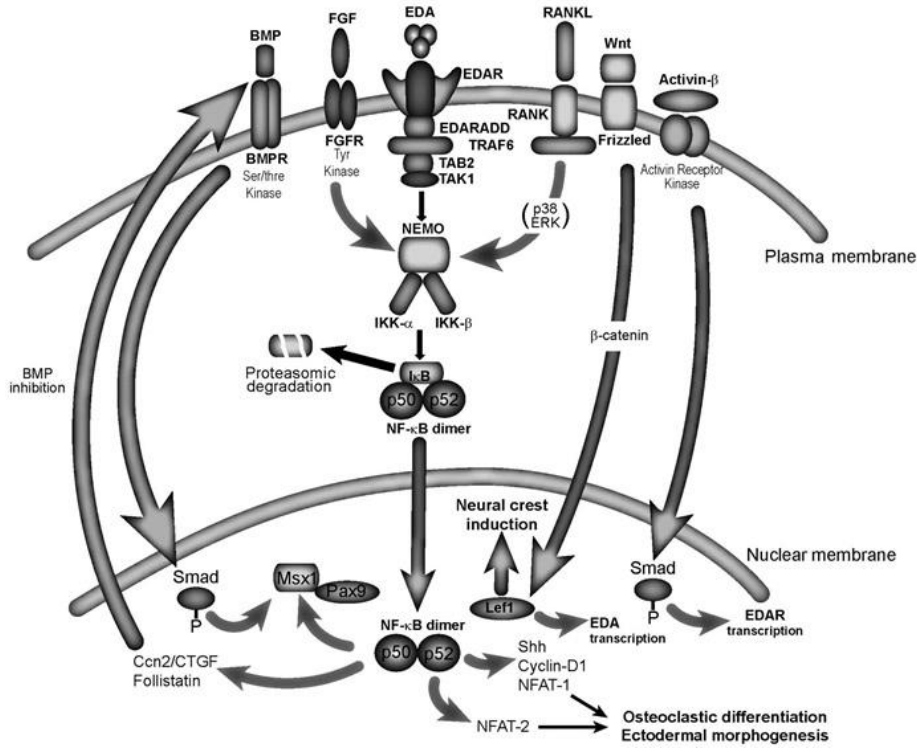
*DLX* brankial arkların mezenkiminde, dişin tomurcuk evresinde, dental laminada, kranial nörel krestte, dorsal nöral tüpte ve frontonazal oluşum sürecinde eksprese olur. Bu gendeki mutasyonlar, mandibula ve kalvaryumun da türetildiği ilk dört

brankial arkta anomalilere neden olmaktadır. *DLX* geninin fonksiyon kaybı mutasyonları, üst molar dişin gelişimini etkilemektedir (Kavitha B. ve ark. 2010). *LHX* birinci brankial arkın ektomezenciminde ekprese olur. *LHX* genindeki mutasyonların diş agenezisine ve yarık damak oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (Zhao Y. ve ark. 1999). *BARX* mandibular ve maksillar proçeste ve oral epitelin oluşumunda ekprese olur. *RUNX2* bir transkripsiyon faktörüdür. Kemik oluşumunda ve osteoblast farklılaşmasının regülasyonunda anahtar görevi görür (Kavitha B. ve ark. 2010).

**Tablo 2-1: Diş agenezisi ve ofofasiyal yarıkları etyopatogenezinde yer alan genler Matalova E. ve ark. 2008'den**

Diş Agenezisi		Orofasiyal Yarık	
Sendromik	Non sendromik	Sendromik	Non sendromik
Eda	Msx1	CLP	Irf6
Edar	Pax9	Irf6	Pvrl1
Edaradd	Axin2	Pvrl1	Msx1
Irf6		P63	Tbx22
Msx1		Mid1	
Nemo		Msx1	
P63		CP	
Pitx2		Tbx22	
Shh			

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, sendromik ve nonsendromik diş eksikliğinde aynı genlerin ilişkili olabileceğini desteklemektedir (Tablo 2-1). Buna örnek olarak *MSXI* mutasyonlarının hem izole diş eksikliğinden, hem de tırnak defekleri ve hipodonti ile karakterize olan Witkop sendromundan sorumlu olduğu gösterilmektedir (Jumlongras D. ve ark. 2001). *EDA* genindeki mutasyonlar hem Hipohidrotik Ektodermal Displazi'ye hem de nonsendromik hipodontiye neden olmaktadır (Zhang J. ve ark. 2011; Ayub M. ve ark. 2010).



Şekil 2-16: *EDA* sinyal yolağı, Clauss F. ve ark. 2008'den

Shh, Pitx2, Msx1, Irf6, p63 ve Eda sinyal yollarında yer alan genlerde oluşacak herhangi bir mutasyon dış gelişimini etkilemektedir. Eda sinyal yolağı dışın büyüklüğünün ve kuron şeklinin belirlenmesinde önemlidir. EDA sinyal yolağında oluşan sorunlar, NF-κB transkripsiyon faktör yolağında oluşacak mutasyonlar ile birlikte deriyi etkilemekte ve dişlerde büyüklük ve şekil anomalilerine yol açmaktadır. Bu sinyal yolağında yer alan genler *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *NEMO (IKBK)* ve *p63*'tür (şekil 2-16). *EDA*, *EDAR* ve *EDARADD* genlerindeki mutasyonlar, Hipohidrotik Ektodermal Displazi'nin farklı tiplerine, *NEMO* genindeki mutasyonlar Incontinentia Pigmenti'ye, *p63* gen mutasyonları EEC sendromuna neden olmaktadır. 4q25 bölgesine lokalize olan ve homeobox genlerden *PITX2* genindeki mutasyonlar ise maksilla hipoplazisi ve maksiller santral kesici dişlerin yokluğunun görüldüğü Rieger sendromuna neden olmaktadır (Wang Y. 2003). Ektodermal bulgulara sindaktili, yarık dudak-damak, diş eksikliği ve mikrodontinin eşlik ettiği Zlotogora-Ogur sendromundan (Yarık dudak-damak/ektodermal displazi sendromu) ise 11q23.3 bölgesine lokalize olan *PVRL1 (NECTIN-2)* gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır (Matalova E. ve ark. 2008).

## 2.6. Ağız-Çene Malformasyonlarının Tanımı ve Sınıflandırılması

Bilinen 7000’inden fazla genetik sendromun %30-40’ına oral, dental veya kraniyofasiyal bulgu/bulgular eşlik etmektedir (Hart T.C. ve Hart P.S. 2009). Yüz ve oral bölgenin gelişimi sırasında, sinyal yollarında ve/veya genlerde oluşan patolojiye bağlı olarak çeşitli malformasyonlar oluşmaktadır. Oral kavitenin malformasyonlarını, dudak, çene, damak, dil ve dişlerin malformasyonları oluşturmaktadır (Jones K.L. 2006). Erken gelişim evresindeki sorunlar dişin sayı anomalileri, kuron gelişimi aşamasında oluşan defektler ise mine ve dentin anomalileri ile sonuçlanmaktadır.

Tez çalışması kapsamında ağız-çene malformasyonları çeşitli kaynaklardan yararlanılarak (Winter-Braitser Dysmorphology Database v. 1.0.23 London Medical Database, OMIM) sınıflandırılmıştır. Sınıflama yapılırken malformasyonlar öncelikle çene, oral bölge ve dişlerdeki anomaliler şeklinde sınıflandırılmış olup alt gruplara ayrılmıştır.

### 2.6.1. Çene Kemiği ile İlgili Anomaliler

Çene kemiği ile ilgili anomaliler büyüklük, şekil ve konum anomalileri olarak sınıflandırılabilir.

#### 2.6.1.1. Çene Kemiklerinin Büyüklük (Hacim) Anomalileri

Çenenin olması gerekenden küçük olmasına “**mikrognati**” denmektedir. Mikrognati alt ve üst çene mikrognatisi olarak ayrılır. Alt çenenin küçük olması “**mikrognati inferior**”, üst çenenin küçük olması “**mikrognati superior**” olarak isimlendirilmektedir (Mueller D. T. ve Callanan V. P. 2007) Mikrognati inferior görülen sendromlara Pierre Robin sendromu örnek verilebilir. Mikrognati superior için ise Crouzon sendromu (Kraniyofasiyal dizostoz) örnek olabilir.



Şekil 2-17: Mikrognati inferior,  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e271e640309491ed> ‘den

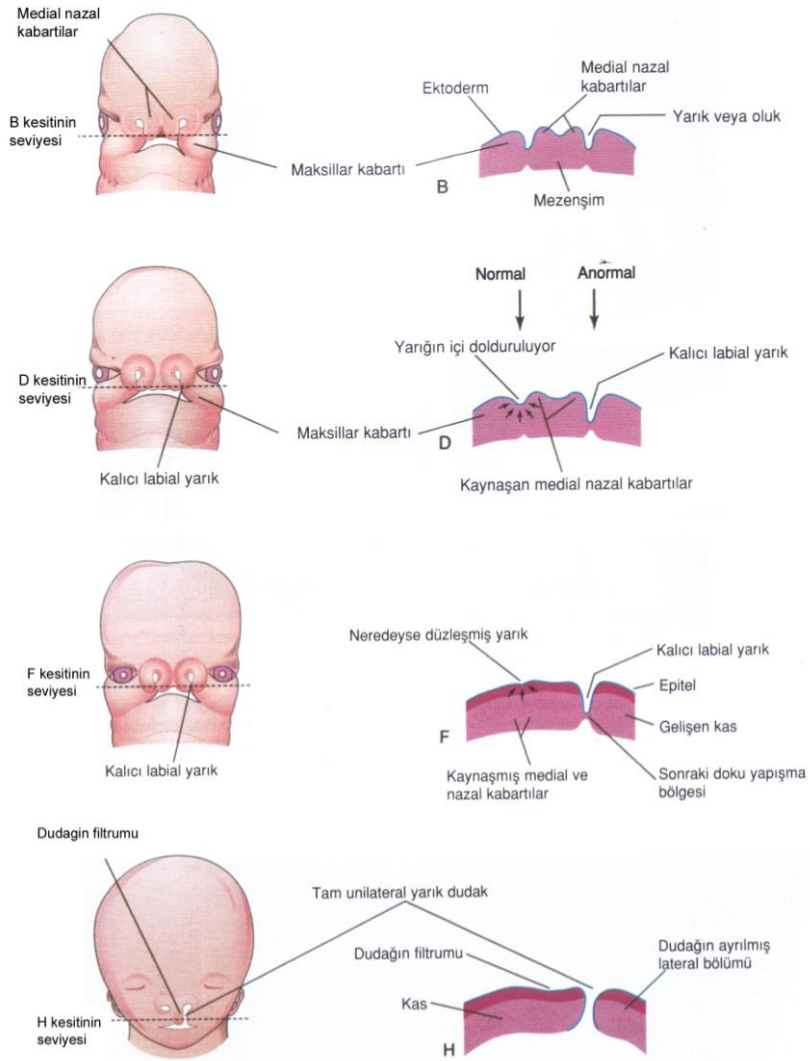
Çenenin olması gerekenden büyük olmasına “**makrognati**” denmektedir (Lubowitz A.H. 1957). Kalıtsal alt çene prognatisinde alt çenenin normalden büyük olması makrognati için örnek verilebilir. Ayrıca çene kemiklerinin aşırı büyümesi ile karakterize çeşitli sendromlar vardır. Çene büyümesine, çene kemiğindeki farklı lezyonlar neden olabilmektedir. Multikistik lezyonların varlığı çenelerin büyümesine neden olan lezyonlardan biridir. Bu duruma örnek olarak Cherubism verilebilir.

### **2.6.1.2. Çene Kemiklerinin Şekil Anomalileri**

Çene kemiğinin şekil anomalilerine, asimetriler ve dudak damak yarıkları örnek gösterilebilir.

Yüzün bir yarısının diğer yarısına göre göreceli olarak büyük ya da küçük olması asimetrik bir görüntüye neden olur.

**Dudak damak yarığı** (DDY), embriyonel dönemde çeşitli nedenlerle oluşan üst çenenin şekil bozukluğuna neden olan konjenital bir anomalidir. Dudak yarıklarına neden olan anomaliler gebeliğin 4-7. haftasında, damak yarıklarına neden olan anomaliler ise 7-12. haftasında oluşmaktadır. Dudak ve damağı oluşturan yapıların birleşme kusuru sonucu meydana gelmektedir (Stainer P. ve Moore G.E. 2004; Moore K.L. ve Persaud T.V.N. 2009). Görülme sıklığı ırklar arasında değişkenlik göstermekle beraber 1/700 olarak bildirilmiştir. En sık Asya kökenlilerde, nadir olarak siyah ırkta görülmektedir (Murray J.C. 2002). Farklı ırk ve etnik gruplarda görülme sıklığının farklı olmasının nedenleri arasında coğrafi farklılıklar, gen frekansları arasındaki farklar ve kalıtım tipi farklılıkları yer almaktadır. Ayrıca bu oran yarığın tipine göre de farklılık göstermektedir. Yarık dudaklı hastaların %50'sinde yarık damak bulunmaktadır (Fogh-Andersen. P. 1942). Dudak yarıklarının %25'i bilateraldir. Erkeklerde dudak yarığı kızlara göre daha sık, kızlarda ise izole damak yarığı daha siktir. Sol tam DDY, sağ taraftan iki kat daha fazla görülmektedir.



**Şekil 2-18: Tam unilateral dudak yarığının embriyolojik kaynağını gösteren şekiller, Moore K.L. ve Persaud T.V.N. 2009'den**

Morfolojik olarak dudak damak yarıklarını tam olarak ifade etmek olası olmamakla birlikte; basit olarak tek taraflı veya iki taraflı yarık, tam (komplet) veya kısmi (inkomplet) yarık olarak tanımlanabilmektedir. Yerleşimine ve yarık tipine göre ise; bilateral tam DDY, bir tarafı tam diğer tarafı tam olmayan DDY, tam dudak yarığı, tam olmayan dudak yarığı, mikroform yarık, tam damak yarığı, tam olmayan damak yarığı, uvula yarığı ve submüköz yarık olarak tanımlamalar kullanılmaktadır.

DDY sınıflandırma:

Alveolar ark temel alınarak (Davis, J. S. ve Ritchie, H. P. 1922)

- Prealveolar (yarık dudak)
- Postalveolar (yarık damak)
- Transalveolar (yarık dudak-damak)

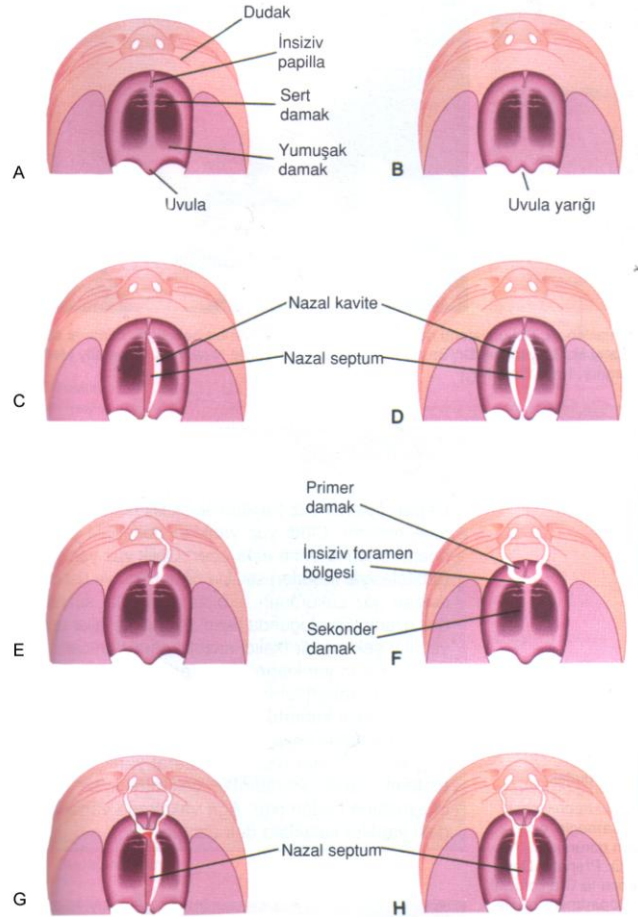
Embriyolojik temel alınarak (Kernahan D.A. ve Stark R.B.1958)

- Primer damak yarığı (insiziv foramen önünde)
- Sekonder damak yarığı (insiziv foramen arkasında)

Oral yarıkların oluşumu ile ilgili birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, etyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle meydana geldiği bilinmektedir. Ailede DDY'lı birey varlığında, tekrarlama riskleri ampirik olarak aşağıdaki şekilde verilmektedir:

- İlk çocukta anomali varsa, ikinci çocukta görülme olasılığı %4,
- İki anomalili çocuktan sonra üçüncü çocukta görülme olasılığı %20;
- Anne veya babada DDY varsa çocukta görülme olasılığı %5;
- Her iki ebeveynde de varsa çocukta görülme olasılığı %25. (Wyszynski D. F. ve ark. 1998).





**Şekil 2-19: Dudak-damak yarığı tipleri. A, Normal dudak ve damak. B, Uvula yarığı. C, Unilateral posterior damak yarığı. D, bilateral posterior damak yarığı. E, Unilateral tam dudak ve anterior damak yarığı. F, Bilateral tam dudak ve anterior damak yarığı. G, Bilateral tam dudak yarığı ile beraber bilateral anterior ve unilateral posterior damak yarığı. H, Bilateral tam dudak ve damak yarığı, Moore K.L. ve Persaud T.V.N. 2009'den**

Çevresel faktörler ile ilgili çalışmalarda, annenin gebelik döneminde antepileptik ilaç, içki ve sigara kullanımı, folik asit ve multivitamin (özellikle B vitamin eksikliği) eksikliğinin DDY oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Steroid ilaçlar, diyazepam ve aminopterin de deney hayvanlarında DDY malformasyonu oluşturduğu gözlenmiştir. Bir başka etyolojik faktör de oligohidramniyoz olarak bildirilmiştir. (Rajesh P. ve ark. 2000).

Damak oluşumu birçok sinyal mekanizmasının görev aldığı, fetal dönemin erken haftalarında gerçekleşen bir olaydır. Bu yolaktaki moleküllerden herhangi birinin eksikliği veya sorunu, oluşmakta olan dokunun kusuruna neden olmaktadır. Eğer yolağı

etkileyen herhangi bir gende mutasyon oluşursa sadece oral yarık oluşumuna neden olmakla kalmayıp, başka sendromların da gözlenmesine neden olabilmektedir.

Günümüze kadar yapılan moleküler çalışmalar, aday gen analizleri ve birbirleriyle bağlantılarına yöneliktir. Aday genler arasında en çok çalışılan *TGF $\alpha$*  (Transforme edici Büyüme Faktörü alfa), *MSX1*, *TGF $\beta$*  (Transforme edici Büyüme Faktörü beta), *BCL3*, *IRF6* genleridir (Stainer P. ve Moore G.E. 2004; Wong F.K. ve Hägg U. 2004; Murray J.C. 2002). Kimi araştırmacılar bu genler ile DDY arasında pozitif, kimileri de negatif ilişki bulmuştur. Pozitif veya negatif ilişkiyi sadece genler direkt olarak değil, çalışmanın yapıldığı populasyon ve dış faktörler de etkilemektedir. Bu genler farklı kalıtım modelleri gösterdiklerinden (otozomal dominant, otozomal resesif gibi), oral yarık insidans aralığı geniştir. Bir genin diğeri üzerine etkisi düşünöldüğünde, çok genli kalıtım modeli gösteren ve çevresel faktörlerden etkilenen DDY oluşumunun karmaşıklığı ve genetik temelinin anlaşılmasının ise çok daha uzun zaman alacağı tahmin edilmektedir (Suazo J. ve ark. 2004). Günümüze kadar genetik çalışmaların çoğu, Avrupalı ve beyaz Amerikalılar üzerinde yapılmıştır. Son zamanlarda, in, Kuveyt, Suriye, Hindistan gibi ölkeleri de kapsayan geniş populasyon çalışmaları yapılmaktadır (Wyszynski D.F. 2003; Marazita M.L. ve ark. 2002; Moreno L.M. ve ark. 2004). Bu bölgelerdeki oral yarık insidansının yüksek olması, moleküler araştırmaların sonuçlarının daha da anlamlı olmasını sağlamıştır. Ancak henüz aday genler ile anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır. Bu nedenle araştırmaların daha büyük serilerde devam etmesi gerekmektedir.

DDY'nın çeşitli formlarının eşlik ettiği sendromlara örnek olarak, ADULT sendromu, multiple pterigium sendromu, frontofasyonazal sendrom, holoprozensefali, Waardenburg sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Aarskog sendromu, 1q41-q42 mikrolelesyon sendromu ve ektrodaktili/ektodermal displazi/DDY birlikteliğinin olduğu EEC sendromu gösterilebilir.

### **2.6.1.3. Çene Kemiklerinin Konum Anomalileri**

Çene kemiklerinin konum anomalileri, alt ve üst çenenin kafaya göre ön-arka, sağ-sol ve dik yöndeki iskeletsel konumlarındaki anomaliler olarak incelenmektedir.

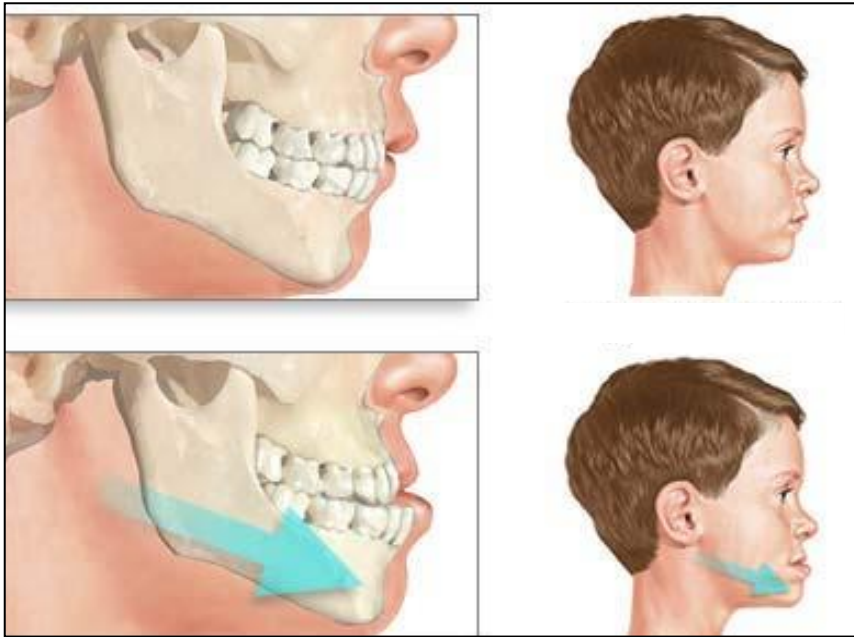
Üst çenenin kraniyuma göre ön-arka yönde normal konumda olup, alt çenenin ileride konumlanmasına “**alt çene prognatisi**” denmektedir (Ülgen M. 2000).

Submikroskopik kromozom anomalilerinde, frajil X sendromunda, Marfan sendromunda, Simpson Golabi Behmel sendromunda görülür.



**Şekil2-20: Retromikrognatizm**

<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=588f04d3f1b40b25>'den



**Şekil 2-21 : Prognatizm,**

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/17265.htm>' den

Üst çenenin kafaya göre ön-arka yönde normal konumda olup, alt çenenin geride konumlanmasına “**alt çene retrognatisi**” denmektedir (Ülgen M. 2000). Görüldüğü sendromlar; CHARGE birlikteliği, cutis laxa, çeşitli submikroskopik kromozom anomalileridir.

## 2.6.2. Oral Kavite ile İlgili Anomaliler

### 2.6.2.1. Periodontal Anomaliler:

**Oral sineşi:** Üst ve alt alveolar kemiğin mukozal yüzeylerinin fibröz bandlar ile birbirine yapışması ya da kaynaşmasıdır. Glossopalatal ankiloz (dil ve damak arasındaki sineşi), subglossopalatal sineşi ve orofaringeal istmus ile ayırt edilmelidir. Eğer üst ve alt alveolar kemiğin arasında tam bir yumuşak doku kaynaşması varsa bu “ fibröz singnati” olarak adlandırılır (Carey J.C. ve ark. 2008). Van der Woude sendromunda sıklıkla görülür. Bartsocas Papas sendromu da şinesinin görüldüğü bir diğer hastalıktır.



Şekil 2-22 : Oral sineşi,

<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=9d6b7c2eb57b8e7c>'den

**Alveolar kemik hipertrofisi:**Alveolar kemiğin genişliğinin artmasıdır. Bu duruma alveolar kemiğin yüksekliğinin artması da eşlik edebilir. Gingival hipertrofi ya da belirgin palatal ark ile karıştırılmamalıdır (Carey J.C. ve ark. 2008).



Şekil 2-23 : Alveolar kemik hipertrofisi

[,http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6ef36fa1dadd90f9](http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6ef36fa1dadd90f9)” den

**Gingival hipertrofi/ hiperplazi:** Alveolar kemik üzerindeki yumuşak dokunun kalınlaşmasıdır. Kalınlaşma derecesine göre interdental papillayı ve diş kordonunu içine alabilir (Carey J.C. ve ark. 2008)



**Şekil 2-24 : Alveolar kemik hipertrofisi,**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=b4c5a697fbc5e871>' den

#### 2.6.2.2. Frenulum Anomalileri

**Multipl/aksesuar frenulum:** Alveolar kemikten alt veya üst dudağın iç yüzeyine uzanan ekstra katlantılardır (Carey J.C. ve ark. 2008).



**Şekil2-25: Multipl frenulum ,**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=57fbd034f7a61e60>' dan

**Tek kalın frenulum:** Dudak frenulumunun olması gerekenden kalın ve tek bir tane olmasıdır. Frontonazal displazilerde kolumellanın kalın olduğu vakalarda görülür.



**Şekil2-26: Tek kalın frenulum,**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=57fbd034f7a61e60>'  
 dan

**Frenulum yokluğu:** Oral bölgede hiç frenulum olmamasıdır.

### 2.6.2.3. Dil Anomalileri

**Ankiloglossi:** Dilin ağız tabanına yapışık olmasıdır. Başka bir deyişle lingual frenulumun kısa veya öne yerleşimli olmasının dilin hareketinin kısıtlamasına neden olmasıdır. Dilin ön 1/3'ü genellikle ya serbest haldedir ya da ağız tabanına lingual frenulum ile kısmen yapışiktır. Ağız tabanı ile dilin kaynaşmasından (ankiloglossi inferiorum) lingual frenulumun çok kısa olmasına (tongue tie) kadar uzanan bir yelpaze vardır (Mueller D. T. ve Callanan V. P. 2007)



**Şekil2-27: Ankiloglossi,**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=920b3a970339ac8>  
 a'den



**Glosoptoz (Glossoptozis):** Dilin farinkse doğru geri kayması, sarkmasıdır. Pitozun kullanımı genellikle sarkma anlamındadır. Glosoptozda ise dilin geriye doğru “düşmesi” söz konusudur. Bu da hava yolunun tıkanmasına neden olabilir (Carey J.C. ve ark. 2008). Pierre Robin sekansında görülür.



**Şekil 2-28 : Glossopitozis,**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=ddc1a2c7e23644e8>' den

**Makroglosi:** Dilin konjenital olarak normalden büyük olmasıdır. Makroglossi, vasküler malformasyonlarda, hemihiperplazide, kretinizmde, Beckwith-Wiedemann sendromunda, Down sendromunda, konjenital hipotiroidizmde, mukopolisakaridozlarda ve nörofibromatoziste görülür. Ağırılık derecesine göre salyalamaya, konuşma bozukluğuna, yeme zorluğuna, stridor ve havayolu tıkanmasına neden olabilir (Mueller D. T. ve Callanan V. P. 2007).

**Mikroglossi ve aglossi:** Dilin uzunluğunun ve genişliğinin azalmasına “**mikroglossi**” denir. Aşırı dil küçüklüğü “**aglossi**” olarak adlandırılabilir. Aşırı dil küçüklüğü çok nadir görülür, 50’den az sayıda vaka bildirilmiştir. Mikroglossi izole olarak tanımlanmasına rağmen çoğu vakada sendromlarla ilişkilendirilmiştir. Gorlin, eşlik eden sendromlar olarak Hipoglossi-hipodaktili sendromu ile oromandibular-limb hipogenezisi sendromunu bildirmiştir. Otozomal dominant veya multifaktoriyel kalıtıldığı düşünülmekte olup, etyopatogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Gebelik sırasında alkol ve uyuşturucu kullanımı ve gestasyonel hiperterminin mikroglossiye neden olabileceği düşünülmektedir (Mueller D. T. ve Callanan V. P. 2007; Carey J.C. ve ark. 2008).



**Şekil 2-29: Dil anomalileri soldan sağa; makroglossi, mikroglossi, bifid dil, lobüllü dil (soldan sağa)**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e801e8c7a523ec7f> den

**Bifid dil:** Dilin apikal ucunun çentiklenmesi ya da çatal şeklinde olmasıdır. Bifid dil ankiloglosiye eşlik edebilir. Orofasiodijital sendromda ve Robinow sendromunun resesif formunda görülür.

**Lobüllü dil:** Dilin yüzeyinin ve uç bölümünün çok sayıda çentiklenme sonucu düzensiz görünüm almasıdır. Dil birden fazla lob şeklinde görülür. Orofasiodijital sendrom tip I ve IV'te ve Meckel sendromunda görülür.

#### 2.6.2.4. Uvula Anomalileri



**Şekil 2-30 : Uvula anomalileri. uvula yokluğu, bifid uvula, geniş uvula soldan sağa**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=8b9d550b8b96c39e> den

**Uvula yokluğu:** Uvulanın doğuştan olmamasıdır. Bazen submukozal damak yarığına eşlik edebilir. Robinow sendromunda ve Mezomeli-sinostoz sendromunda görülür.

**Bifid uvula:** Uvulanın ikiye ayrılmış, çatalı bir görünüm almış haline verilen isimdir (Carey J.C. ve ark. 2008). Eşlik ettiği sendromlar, sendromik mikroftalmi,



sağırılık-üriner yol ve dijital anomalilerin eşlik ettiği nefroz, dental ve vertebra anomalilerin eşlik ettiği postaksiyel polidaktili, Opitz GBB sendromu, Steinfeld sendromu, DiGeorge sendromu, X'e bağlı yarık damak, Kranial sklerozun eşlik ettiği osteopathia striata, Robinow sendromu, Apert sendromu, Loeys-Dietz sendromu, Frontofasial sendrom, Moebius sendromu, Ehler-Danlos sendromu, Mukopolisakkaridoz tip IX, Pallister-Killian sendromu, kromozom 1p36 delesyon sendromu, kromozom 18q delesyon sendromudur.

**Geniş uvula:** Uvulanın genişliğinin artması sonucu oluşur.

#### 2.6.2.5. Dudak Pitleri



**Şekil 2-31 : Dudak pitleri. Komissüral dudak piti (solda), alt dudak piti (sağda)**<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=54f2dee42a1f9ef7>'den

**Komissüral dudak piti:** Ağız köşesinde yer alır. Nokta büyüklüğünden 4 mm.ye kadar değişik büyüklüklerde görülebilir. Preauriküler pit eşlik edebilir. Everett ve ark 1961'de Portland'ta 1000 okul çocuğunu incelemiş ve 2 tane komissüral piti olan vaka bildirmiş (Carey J.C. ve ark. 2008). Branchiootik sendromu ve CHANDS'ta görülür.

**Dudak piti:** Genellikle paramedian olup alt dudağın vermillionunda yerleşimli çöküntü şeklindedir (Carey J.C. ve ark. 2008). En sık Van der Woude sendromunda, popliteal pterigium sendromunda ve Oro-Fasio-Dijital sendromda görülür.

### 2.6.2.6. Mikrostomi ve Astomi

Ağzın doğuştan çok küçük olmasına “**mikrostomi**” denir. Hallermann-Streiff sendromunda, oropalatal displazide, Hennekam lenfanjiyektazi-lenfödem sendromunda, Whistling face sendromunda (Freeman-Sheldon sendromu), Gaucher hastalığında, Frontoküler sendromda ve Pierre-Robin sekansında görülür. Astomi ise üst ve alt dudağın doğuştan komple yokluğu ile sonuçlanır.



Şekil 2-32: Mikrostomi ve makrostomi, <http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=dbaf4cd806daeacb>’ den

### 2.6.2.7. Makrostomi

Transvers ağız yarığının neden olduğu geniş ağız açıklığı ile karakterize nadir bir yüz gelişim anomalisidir. Sıklıkla birinci veya birinci ile ikinci brakial ark sendromlarına eşlik eder (Mueller D. T. ve Callanan V. P. 2007). Hemifasiyal mikrosomide, Angelman sendromu, Simpson-Golabi-Behmel sendromunda, Treacher Collins sendromunda ve Meckel sendromunda görülür.

### 2.6.2.8. Okçu Yayının Yokluğu veya Belirginleşmesi

Okçu yayının paramedian tepelerinin olmaması “okçu yayının yokluğu” olarak tanımlanmaktadır. Ackerman sendromunda görülmektedir. Okçu yayının paramedian tepelerinin daha belirgin olması ise “okçu yayının belirginleşmesi” olarak adlandırılmaktadır (Carey J.C. ve ark. 2008). Pitt-Hopkins sendromunda, Peters-Plus sendromunda görülmektedir.

### 2.6.2.9. Vermilion Anomalileri

Vermilionun normalin dışına çıktığı durumlardır. Vermilion belirginleşebilir, kalınlaşabilir, ince olabilir. Bunların her biri normal ölçülerden farklıdır ve eşlik ettiği sendromlar vardır.

### 2.6.2.10. Filtrum Anomalileri

Filtrumun normal ölçülerinden uzun veya kısa olması da minör anomalidir. Ayrıca düzleşmesi de bazı sendromlarda sıklıkla görülmektedir.

### 2.6.2.11. Damak Piti

Damak piti sert damakta, molar dişler hizasında yer alan mukoza girintisidir. Çok nadir görülen bir anomalidir.

## 2.6.3. Dişlerle İlgili Anomaliler

Dental anomalilerin görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Türk çocuklarda dental anomali görülme sıklığı %5.6 olarak bildirilmiştir (Altug A.T. ve Erdem D. 2007)

### 2.6.3.1. Sayı Anomalileri

Dişlerdeki sayı değişiklikleri, diş gelişiminin başlangıç aşaması sırasında oluşan problemlerden kaynaklanmaktadır. Kalıtsal nedenlerin yanı sıra dental laminanın bütünlüğünün fiziksel olarak bozulması, aşırı aktif olması ve dental laminanın ektomezem kim hücreleri tarafından uyarılmasındaki başarısızlık da diş sayısını etkileyen faktörler arasındadır. Yarık dudak ve damak vakalarında diş sayısında fazlalık veya eksiklik görülmekte olup bu durum, dental laminanın bütünlüğünün fiziksel olarak bozulmasına güzel bir örnektir.



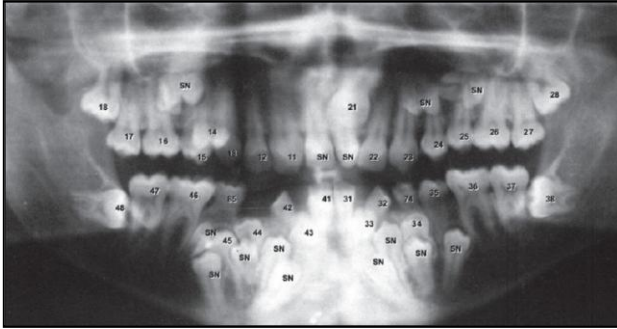
Şekil 2-33 : Anodonti,

<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=74e893c894584eb8>'den

**Anodonti**, dişlerin hiç oluşmamasıdır. İntrauterin hayatın 2. ayında dişler ektodermden oluşurken, etkili olan genetik faktörler ya da endokrin bozukluklar sonucu meydana geldiği bilinmektedir (Laskaris G. 1999).



Şekil 2-34 : Süpernümere dişler ,  
[http://www.ijdr.in/articles/2007/18/3/images/IndianJDentRes\\_2007\\_18\\_3\\_144\\_33794\\_1.jpg](http://www.ijdr.in/articles/2007/18/3/images/IndianJDentRes_2007_18_3_144_33794_1.jpg)'den



Şekil 2-35 : Süpernümere dişlerin panoramik röntgendeki görüntüsü,  
[http://www.ijdr.in/articles/2007/18/3/images/IndianJDentRes\\_2007\\_18\\_3\\_144\\_33794\\_1.jpg](http://www.ijdr.in/articles/2007/18/3/images/IndianJDentRes_2007_18_3_144_33794_1.jpg)'den

**Hiperdonti** veya **süpernümere dişler**, hem süt hem de kalıcı dişlenmede görülen diş sayı fazlalığı olarak tanımlanmaktadır. Süpernümere dişlerin %90-98'i maksillada görülmektedir. Kalıcı dişlenmede süt dişlenmeye göre daha sık görülmektedir. En sık görülen süpernümere diş, damak orta hattında görülen ve komşu dişlere göre çeşitli şekil ve pozisyonlarda izlenebilen meziodenstir. Meziyodens sıklıkla santral kesicilerin palatinalinde konumlanmaktadır. Süpernümere dişler 1981'de Primosch tarafından morfolojik olarak ilave diş (supplemental) ve gelişmemiş diş (rudimenter) olarak sınıflandırılmıştır (Primosch R.E. 1981). İlave süpernümere dişler, tipik diş yapısının benzeri iken, gelişmemiş süpernümere dişler konik, tüberküllu veya

molar diş anatomisine benzer dismorfik özellikler sergilemektedir (Pinkham J.R. ve ark. 2005). Süpernumere dişlerin görüldüğü sendromlara örnek olarak Kleidokraniyal displazi, Crouzon sendromu, Oral-fasial-dijital sendromu (OFD), Apert sendromu, Hallermann-Streiff sendromu, Sturge-Weber sendromu, Gardner sendromu, Down sendromu sayılabilir.



Şekil 2-36: Meziodens, özel diş tedavisi merkezi arşivinden



Şekil 2-37: Meziodensin periapikal görüntüsü, özel diş tedavisi merkezi arşivinden

**Hipodonti** veya konjenital diş eksikliği, diş sayısındaki azlık anlamına gelmektedir. Hipodontinin görülme sıklığı daimi dişlenmede %2-10 arasında iken, süt diş dizisinde %0.1-0.9 arasında değişir. Üçüncü molar dişler hariç, 6 ya da daha fazla dişin konjenital eksikliği ise oligodonti olarak bilinir. Üçüncü molar hariç konjenital eksikliği en sık görülen diş, mandibular ikinci premolar olup, toplumda görülme sıklığı %3.4 olarak bildirilmiştir. Bunu %2.2 ile maksiller lateral kesici diş takip etmektedir (Symons A.L. ve ark. 1993).



**Şekil 2-38: Hipodonti. Lateral diş eksikliği**  
<http://www.braces4oxford.co.uk/MissingTeeth.htm>'den



**Şekil 2-39: Oligodonti ve konik formulu alt lateral diş,**  
<http://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.01.2011.3731.abstract> 'den

Bazı durumlarda üst çenede iki adet olması gereken kesici diş tek bir tane görülür. Bu durum “tek ön kesici diş” olarak tanımlanmaktadır. Özellikle Holoprozensefali sekansında görülmektedir. Bu hastalık için major tanı kriteridir.



**Şekil 2-40: Tek ön kesici diş,**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e271e640309491ed> 'den



Hipopodonti iki sınıf altında incelenebilir:

**Non-sendromik hipodonti:** Konjenital diş eksikliği olup bir veya daha fazla dişi etkileyebilmektedir.

**Sendromik hipodonti:** Bazı sendromların bir bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Eşlik ettiği sendromlar; Ektodermal displazi, Akondroplazi, Rieger sendromu, Inkontinentia Pigmenti, Seckel, p63 mutasyonu ilişkili sendromlar, LADD sendromu olarak sıralanabilir.

### 2.6.3.2. Boyut Anomalileri

Dişlerdeki boyut anomalilerinin diş gelişiminin morfolojik farklılaşma (morfodiferansiyasyon) aşamasında oluştuğu düşünülmektedir.



**Şekil 2-41: Mikrodonti,**  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=384c1789373a700e2> den



**Şekil 2-42 : Konik formulu dişler,**  
<http://bohone09.wikispaces.com/Group+3>'den

Diş boyutunun azalması **mikrodonti** olarak adlandırılmaktadır. Hemifasial mikrosomia yüzün etkilenen bölümünün yetersiz beslenmesi ile karakterize bir hastalık olup, unilateral mandibular hipoplazi ve düşük vaskülarizasyon sonucunda daha küçük dişler oluşmaktadır. **Konik formlu** (kama şeklinde) lateral kesici dişler mikrodontiye örnek olarak verilebilmektedir. Süt dişlerde görülme sıklığı %1'den az, sürekli dişlerde ise %2.5 kadardır (Laskaris G. 1999). Ektodermal displazide, Kondroektodermal displazide ve Down sendromunda sıklıkla görülmektedir.



**Şekil 2-43: Makrodonti, <http://papodedentista.blogspot.com/2011/05/anomalias-dentarias.html>'den**

Diş boyutunun normalden büyük olması ise **makrodonti** olarak isimlendirilmektedir. Fasial hemihipertrofiye etkilenen tarafta karşı tarafa kıyasla daha büyük dişler görülmektedir. Bu hastalığa neden olduğu düşünülen en muhtemel faktörler vasküler ve nörojenik anomalilerdir. Diş boyutundaki artışa ek olarak etkilenen dişler daha hızlı gelişmekte ve diğer tarafa kıyasla daha erken sürmektedirler (Pinkham J.R. ve ark. 2005). Makrodontinin görüldüğü sendromlara örnek olarak otodental sendrom, KBG verilebilir. Makrodonti diş gelişiminin proliferasyon aşamasından köken alan ikiz diş anomalisi sonucunda oluşabilmektedir.





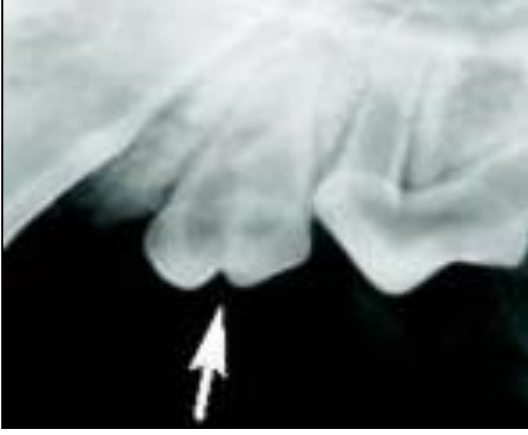
**Şekil 2-44: Füzyon dişin periapikal röntgendeki görüntüsü. İki ayrı pulpa varlığı**



**Şekil 2-45: Füzyon diş, İTF Tıbbi Genetik AD arşivinden**

En sık rastlanan ikiz diş anomalileri **füzyon** ve **geminasyon**dur. Bu iki anomali aynı zamanda dişin şekil anomalisi sınıfına da girmektedir. Füzyon, embriyolojik olarak gelişen iki farklı dişin dentinlerinden birleşmesidir. Füzyona uğrayan dişler iki ayrı pulpa odasına sahiptirler (Laskaris G. 1999). İnsidansı %0.5 olup en sık süt dişlenmede görülmektedir (Grahnen, H. ve Granath. 1961). Geminasyon ise tek bir diş tomurcuğunun tamamlanmamış bölünmesi sonucunda tek pulpa odasına sahip bifid kron görünümü alması olarak tanımlanmaktadır. Füzyona benzer olarak insidansı %0.5 olup süt dentisyonda daha sık görülmektedir Geminasyon ailesel geçiş göstermektedir. Füzyon ile geminasyonun klinik olarak birbirinden ayırt edilebilmesi için arktaki dişlerin sayılması gerekmektedir. Bifid kron dahil sayıldığında diş sayısında eksiklik

var ise bu durum füzyon olarak değerlendirilmektedir. Her iki durum da diş sürmesinde gecikmeye neden olmaktadır (Laskaris G. 1999; Pinkham J.R. ve ark. 2005).



**Şekil 2-46: Geminasyonun periapikal röntgen görüntüsü. Tek pulpa odasını paylaşan iki diş**

### 2.6.3.3. Şekil Anomalileri

Diş şekil anomalileri, diş gelişiminin morfolojik farklılaşma aşamasından köken alır. Kalıtım modelinin otozomal dominant veya poligenik olduğu öngörülmektedir.

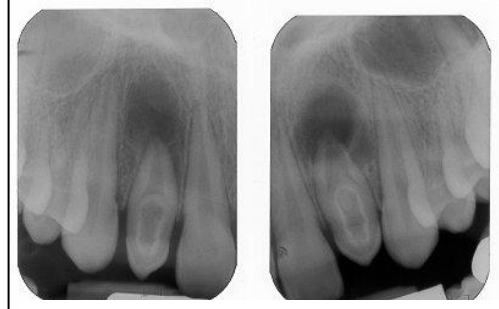


**Şekil 2-47: Dens evaginatus (talon tüberkülü)**

**Dens evaginatus (talon tüberkülü)**, genellikle santral ve lateral kesici dişlerin singulum bölgesinde veya posterior dişlerin santral oluğunda görülen ekstra tüberkül yapısıdır. Ameloblastların öncüleri olan iç mine epitel hücrelerinin invajinasyonu sonucu oluşmaktadır. Görülme sıklığı %1-4'tür. Kesicilerde bu talon şekilli olup insizal kenara kadar uzanabilmektedir. Bu ekstra kısım mine, dentin ve pulpa dokusunu içermektedir (Laskaris G. 1999; Pinkham J.R. ve ark. 2005).



Şekil 2-48: Dens in dente



Şekil 2-49: Dens in dente periapikal röntgen görüntüsü

**Dens in dente (dens invaginatus)**, iç mine epitelyumunun invajinasyonu ile dişin içinde diş görünümü oluşturmasına verilen isimdir. Mine ve dentinin dişin gelişimi sırasında mine organının dental papil içine doğru göstermiş olduğu ilerleme sonunda oluşan gelişimsel bir anomali olarak tanımlanmaktadır. Kuron kısmında görülebilmekte ya da kökün apeksine kadar uzanabilmektedir. Üst lateral dişlerde % 42.2 oranında görüldüğü, sırasıyla; santral dişlerde, kaninlerde, küçük azı dişlerinde ve büyük azı dişlerinde gözlemlendiği belirlenmiştir (Laskaris G. 1999; Pinkham J.R. ve ark. 2005).



Şekil 2-50: Taurodontizm

**Taurodontizm**, pulpa odasının kök ucuna doğru genişlemesiyle karakterize, dental bir anomali. Normal dişlerde mine-sement seviyesindeki daralma taurodont dişlerde azalmış ya da kaybolmuştur. Diş gelişimi sırasında Hertwig epitel kınının yetersiz horizontal invajinasyonu sonucunda oluştuğu bildirilmiştir. Dişlerin boyutları normaldir ancak köklerin ayrılma bölgeleri daha apikalde yer almaktadır. Bunun

sonucu olarak dişlerin kuronları uzamıştır, kökleri ise kısa ve kalın kalmıştır (Laskaris G. 1999). Taurodontizmin görüldüğü sendromlar, Trizomi 21, Klinefelter sendromu, Ektodermal displazi, EEC sendromu, trichodento-osseous sendromudur.

#### **2.6.3.4. Yapı Anomalileri**

Dişlerin bir ya da daha çok dokusunu etkileyen, histolojik yapının normalden sapma gösterdiği durumlar yapı anomalileri olarak tanımlanır. Dişlerde doku anomalileri, histogenez döneminde, dişin organik matris yapımının ve mineralizasyonunun çeşitli genetik değişiklikler, zararlı etkenler, konjenital metabolizma bozuklukları, enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları ya da endokrinopatiler gibi etkenlerle bozulması sonucu oluşmaktadır. Mine, dentin ve sementi etkileyen doku anomalileri şeklinde sınıflandırılabilir.

#### **2.5.3.4.1. Mineyi İngilendiren Doku Anomalileri**

Mine defektleri hipoplazi veya hipokalsifikasyon şeklinde tanımlanmaktadır. Jorgenson ve Yost, bu defektleri kalıtsal ve çevresel faktörler nedeniyle oluşan defektler olarak sınıflandırmıştır (Pinkham J.R. ve ark. 2005).

#### **Amelogenesis İmperfekta**

Ektodermal kaynaklı, çeşitli kalıtım tipleriyle ilişkilendirilmiş (otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı), kalıtsal bir mine defektidir (Laskaris G. 1999). Amelogenesis imperfekta (AI), süt ve sürekli dişlerde görülebilmekte ve sıklığı çeşitli çalışmalarda 1/4000 (Sundell S. ve Valentin J.1986), 1/8000 (Chosack A. ve ark. 1979) ve 1/14000 (Witkop C.J. 1989) olarak bildirilmektedir.

AI'nin görüldüğü sendromlar; Tricho-dento-ossöz sendromu, Cone-rod distrofi-AI, Kohlschütter-Tönz sendromu, McGibbon sendromu'dur.

Diş minesini oluşumunu; formasyon, kalsifikasyon ve matürasyon evreleri olmak üzere 3 evrede tamamlamaktadır. Mine gelişimi formasyon evresinde etkilendiğinde; hipoplastik tip amelogenesis imperfekta, kalsifikasyon evresinde etkilendiğinde; hipokalsifiye (hipomineralize) tip amelogenesis imperfekta, matürasyon evresinde etkilendiğinde hipomatüre tip amelogenesis imperfekta ortaya çıkmaktadır. Amelogenesis imperfektanın tüm tiplerinde diş minesini ortadan kaldıran, dentin sklerotik bir görünüm alır ve dişler radyografide dikdörtgen şeklinde görülür. AI tipleri ve kalıtım şekilleri Tablo 2-2'de gösterilmiştir (Pinkham J.R. ve ark. 2005).

**Tablo 2-2: Amelogenesis imperfekta tipleri ve kalıtım şekilleri****Tip 1 Hipoplastik**

- 1A Hipoplastik, pitli, otozomal dominant (OD)
- 1B Hipoplastik, lokal, OD
- 1C Hipoplastik, lokal, otozomal resesif (OR)
- 1D Hipoplastik, düz, OD
- 1E Hipoplastik, düz, X'e bağlı dominant (XLD)
- 1F Hipoplastik, pürüzlü, OD
- 1G Mine agenezisi, OR
- 1G Generalize ince hipoplastik OR

**Tip 2 Hipomaturasyon**

- 2A Hipomaturasyon, pigmente, OD
- 2A Hipomaturasyon, pigmente, OR
- 2B Hipomaturasyon, X'e bağlı resesif (XLR)
- 2C Hipomaturasyon, kar kaplı dişler, X'e bağlı
- 2D Hipomaturasyon, kar kaplı dişler, OD?

**Tip 3 Hipokalsifiye**

- 3A OD
- 3B OR
- 3B Hipokalsifiye OR

**Tip 4 Taurodontizm ile beraber hipomaturasyon-hipoplastik**

- 4A Taurodontizm ile beraber hipoplastik-hipomaturasyon, OD
- 4B Taurodontizm ile beraber hipomaturasyon-hipoplastik, OD



**Şekil 2-51: Amelogenesis imperfecta görüntüleri. a, b, c, d, hipoplastik tip Aİ. e, f, demineralize tip Aİ. g, h, hipomature tip Aİ, Crawford P.J.M. 2007'den**

**TİP I Hipoplastik Aİ:** Yetersiz miktarda mine defektinin görüldüğü Aİ tipidir. Minenin bazı bölgelerinin iç mine epiteli içermemesi nedeniyle, hücrelerin ameloblastlara farklılaşmaması nedeniyle oluşmaktadır. Klinik olarak etkilenen dişler küçüktür ve çok ince bir mine ile çevrilidir. İncelmiş ve devamlılık göstermeyen mine dokusu nedeniyle etkilenmiş dişler termal uyarılara hassasiyet göstermektedir.

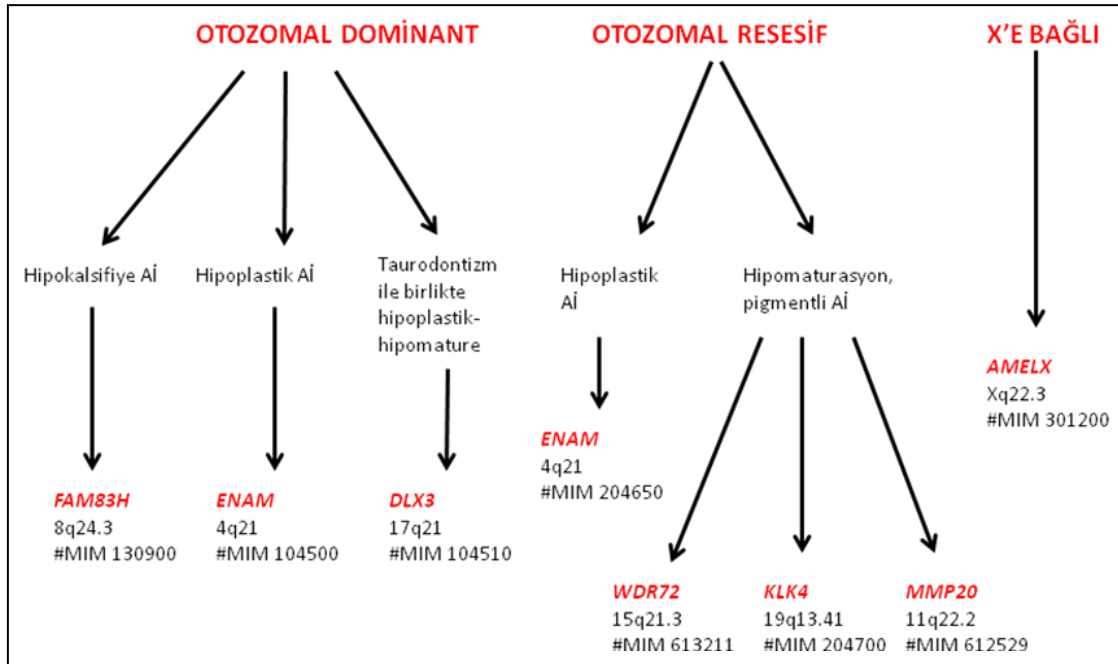
**TİP II Hipomaturasyon tip:** Mine matriksinin apozisyonunda kalıtsal defekt ile karakterize Aİ tipidir. Dişlerin mine kalınlıkları normaldir ancak mineral içeriği düşüktür.

**TİP III Hipokalsifiye tip:** Mine oluşumunun kalsifikasyon aşamasında oluşan defektidir. Mine miktarı normaldir ancak matriksin kalsifikasyonunun zayıf olmasına

bağlı olarak, mine yüzeyinde kırılmalar olmaktadır. Buna bağlı olarak dentin açığa çıkmakta ve diş taşı oluşumu artmaktadır.

**TİP IV Taurodontizm ile birlikte hipomaturasyon-hipoplastik:** Mine oluşumunun hem apozisyon hem de histolojik farklılaşması aşamasında oluşan kalıtsal defekleridir. Mine sarı-kahverengi renkte ve fasyal yüzleri pitlidir. Hipoplazi ve hipomaturasyon tiplerindeki özellikleri taşımakta, ayrıca molar dişlerde taurodontizm gözlenmektedir.

**Tablo 2-3: Nonsendromik Amelogenesis imperfecta etyopatogenezine yönelik tanı akış şeması**



Aİ'nin oluşumundan 7 farklı gendeki mutasyonlar sorumludur: *ENAM*, *AMELX*, *KLK4*, *MMP20*, *WDR72*, *FAM83H* ve *DLX3*. *ENAM*, hipoplastik tip Aİ'den sorumlu olup hem OD hem de OR kalıtılmaktadır. *AMELX* ise hipoplastik tipin X'e bağlı tipinden sorumludur (Hu J.C. ve ark. 2007; Bailleul-forestier I. ve ark. 2008.). *WDR72*, *KLK4*, *MMP20* genlerindeki mutasyonlar ise OR hipomaturasyon tipine neden olmaktadır (El-Sayed W. ve ark. 2009; Wright T.J. 2007). *FAM83H* genindeki mutasyonlar hipokalsifiye tip Aİ ye neden olmaktadır (Wright T.J. ve ark. 2009). *DLX3* ise taurodontizm ile birlikte hipomaturasyon-hipoplastik tipe neden olmaktadır (Dong, J ve ark. 2005).



## Mine Hipoplazisi



**Şekil 2-52: Mine hipoplazisi , procaccini et al head and face medicine 2007'den**

Mine hipoplazisinin oluştuğu dönem, diş germinin gelişimine, kök ve kuron mineralizasyonunun başlama ve tamamlanma sürecine bağlıdır. Doku yapısı bozulmuş ve mineralizasyonu normal olan dişler, hipoplazik dişler olarak tanımlanır. Genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak görülebilir. Çeşitli genetik hastalıklara ya da sendromlara eşlik edebilmektedir (Pinkham J.R. ve ark. 2005). Mine hipoplazisinin görüldüğü sendromlar; Down sendromu, tuberoskleroz, epidermolizis bulloza, Hurler sendromu, Hunter sendromu, Treacher Collins sendromu, Fenilketonüri, Psödohipoparatiroidizm, Tricho-dento-ossöz sendrom, Vitamin D'ye bağlı raşitizm, Lesch-Nyhan sendromu, Fanconi sendromu, Sturge-Weber sendromu, Turner sendromu, Okülo-dentodijital sendromu, Orofasiyodijital sendrom, Ektodermal displazi sindaktili beraberliği, Goltz sendromu, Seckel sendromu, Prader-Willi sendromu, Aarskog sendromu'dur.

### 2.5.3.4.2. Dentini İlgilendiren Doku Anomalileri

#### Dentinogenezis İmperfekta

Diş gelişiminin histolojik farklılaşma ve matriks oluşumu sırasında, dentin kolajenlerini etkileyen genetik bir gelişimsel bozukluktur. Süt ve sürekli dişleri etkilemektedir ve cinsiyet ayrımı göstermez. Görülme sıklığı 1/8000 olarak bildirilmiştir (Shields E.D. 1973). Aİ de görüldüğü gibi, dentin hassasiyeti görülmez



çünkü dentinogenesis imperfektada dentin kanallarının kalsifikasyonu mevcuttur. Shields isimli araştırmacı tarafından üç temel tipe ayrılmıştır:

**Tip 1:** Hastalık osteogenesis imperfekta ile birlikte görülmektedir. Süt dişleri sürekli dişlere göre daha ciddi etkilenmektedir. Periapikal radyolusen görünüm, ampul şekilli kronlar, pulpa odalarının tıkanması ve kök fraktürleri gözlenmektedir. Genelde dişler yarı saydam ve sarı renklidir.

**Tip 2:** osteogenesis imperfektadan bağımsız olarak oluşur. Otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren herediter opalesen dentin olarak bilinmektedir. Bu tipte süt ve sürekli dişler eşit olarak etkilenmektedir. Özellikleri tip 1 ile aynıdır.

**Tip 3:** Tip 1 ve 2’de anlatılan özelliklerin çoğunu taşımakla beraber, özellikle sürekli dişlerde çan şekilli kronlarla karakterizedir. Pulpanın kendiliğinden ekspoze olduğu olgular bildirilmiştir.



**Şekil 2-53: Dentinogenesis imperfekta**

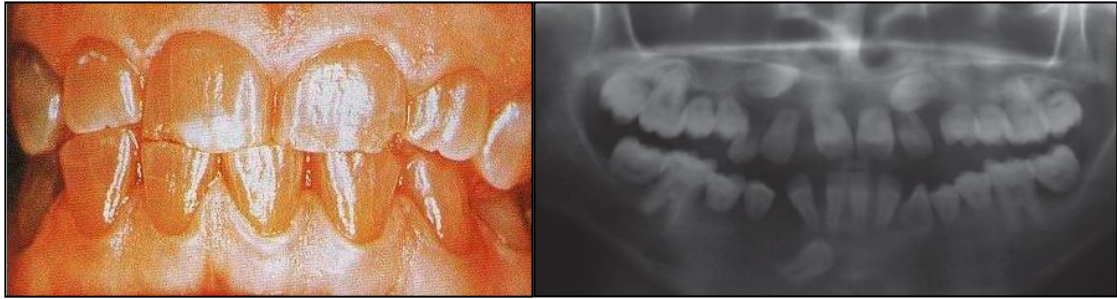
### **Dentin Displazisi**

Dentin displazisi, pulpayı çevreleyen dentin ve kök morfolojisinin özgün özellikler gösterdiği, otozomal dominant kalıtılan, nadir dentin bozukluklarına verilen isimdir. Goaz ve ark. dentin displazisi görülme sıklığını 1/100 000 olarak

bildirmişlerdir. 1973 yılında yine Shields ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmıştır (Shields E.D. 1973).

**Tip 1 (Radiküler tip):** Diş kökleri çok kısadır ya da belirgin bir şekil bozukluğu görülmektedir. Diş kuronları normal morfolojiye sahip ancak amber renklidir. Pulpa odaları ve kök kanalları mineralize olmuştur. Normal dentin tübüllerinin kalsifikasyonu sonucu, basamaklı tübül şekli izlenmektedir. Dişler normal olarak sürerler, ancak kökler ortadan kalktığı için dişlerde hareketlilik bulunmaktadır. Periapikal lezyon gelişir ve dişler sıklıkla kaybedilir.

**Tip 2 (Kronal tip):** Dentinogenezis imperfekta tip 1 ve 2 ile benzer özellikte amber renkli süt dişleri ile karakterizedir. Periapikal radyolüseni görülmemektedir. Sürekli dişler normal görünmekte ancak radyografik olarak içerisinde birden çok pulpa taşı olan devedikeni şekilli pulpa odaları izlenmektedir.



**Şekil 2-54: Dentin displazisi tip I'in ağız içi ve radyolojik görüntüsü. Amber renkli dişler ve panoramik röntgende kısa ve bozuk şekilli kökler, Langlais R.P. ve Miller C. 1997'den**

Dentin displazisine eşlik eden sendromlar; Hipofosfatazya, osteogenezis imperfekta (tip I, III, IV) Unger-Trott sendromu, Vitamin D'ye bağlı raşitizm, De Toni-Debre-Fanconi sendromu, MPS tip III (Sanfilippo sendromu), Ehler-Danlos sendromu, Epidermal nevus sendromu, brakioskletgenital (BSG) sendrom, dentin-ossös displazi'dir.

Dentin defektlerinin genetik nedenlerine yönelik yapılan çalışmalarda 4q22.1 bölgesine lokalize olan *DSPP* gen mutasyonlarının Dİ Shields tip II ve III ve dentin displazisi shields tipII'ye neden olduğu gösterilmiştir (Forestier I.B. ve ark. 2008).

Dentin displazisi olgularında tedaviye olumlu cevap alınamayıp, dişlerin kaybedildiği bildirilmiştir.

### **Fantom dişler (odontodisplazi, hayalet/shell dişler)**

Anormal şekilli, kısmen sürmüş, yapısı belirsiz dişlerdir. Hem mine hem dentin etkilenmiş ve çok ince kalmıştır. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Süt dişler pirinç tanesi gibi görünürken sürekli dişler gömük kalabilir. Kızlarda daha sık görülmektedir. Diş eti genişlemiş ve iltihaplıdır. Diş sürmesi gecikebilir ve ağrılıdır. Üst çene kavsinde daha sık gözleendiği bildirilmiştir. Radyolojik değerlendirmede bu dişler yarı saydam görülmektedir. Histolojik olarak minede dentin nodülleri ve amorf kireçlenme alanları gözlenmektedir (Laskaris G. 1999).

#### **2.5.3.4.3. Sementi İlgilendiren doku anomalileri**

Diğer diş yapılarını içermeyen izole olarak sementi içeren defektler nadirdir. Sementogenez sırasında oluşacak problemleri periodontal ligament hastalıklarından ayırt etmek çok zordur. Histolojik incelemede hasarlı sementin tespit edildiği üç ayrı hastalık vardır: epidermolizis bulloza distrofika, klediokarniyal displazi, hipofosfatazi (Pinkham J.R. ve ark. 2005).

#### **2.6.3.5. Konum (Durum) Anomalileri**

Dişlerin yer ve doğrultu değiştirmesi distrofi olarak isimlendirilir. Gerçek ve gerçek olmayan distrofiler vardır. Gerçek distrofiler konjenitaldir.

##### **2.5.3.5.1. Transpozisyon**

Çoğunlukla sürekli dişlerde, komşu iki dişin yer değiştirmesidir (Gülhan A. 1994).

##### **2.5.3.5.2. Ektopi**

Bir dişin çene kavsi üzerinde olması gereken yerden farklı bir yerde sürmesidir. Buna embriyogenezin başlangıç aşamasında diş tomurcuğunun konjenital göçü neden olabileceği gibi dişlerin sürmesi sırasında oluşan lokal bir etken de neden olabilmektedir. Üst kanin dişinin infraorbital, alt 3. büyük azı dişinin kondil, üst orta kesici dişin burun tabanı bölgelerinde sürmeleri örnek olarak gösterilebilir. Küçük azı ve süpernumere dişler ektopi gösterebilmektedirler. Maksiller dişlerde mandibular dişlere göre, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Gülhan A. 1994).



**Şekil 2-55: Ektopi. Lateral dişin, santral dişin palatinalinde sürmüş görüntüsü,**  
<http://sciencephoto.com/media/420362/enlarge>' den

#### 2.5.3.5.3. Heterotopi

Bir dişin çenelerden farklı bir yerde gelişmesidir. Orbita kavsinin içerisinde ya da dermoid over kistlerin içerisinde farklı epidermik oluşumlarla birlikte gözlenebilmektedir (Gülhan A. 1994).

#### 2.5.3.5.4. Enversiyon

Dişin normal sürme doğrultusundan tamamen ters bir doğrultuda bulunmasıdır. Burun boşluğu, sinüs boşluğu ya da orbitaya doğru sürebilirler. Süpernümere dişlerde ve 3. büyük azı dişlerde sık olarak görülmektedir.



**Şekil 2-56: Eversiyon. Sağ st kanin dişin, normal sürme doğrultusuna dik sürmüş görüntüsü**

Ayrıca dişlerin çapraşık ve/veya diastemalı (aralıklı) sıralanmalarında genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Gülhan A. 1994).



**Şekil 2-57: Diastema (aralık)**



**Şekil 2-58: Dişlerde çapraşıklık**

### **2.6.3.6. Sürme Anomalileri**

Sürme anomalileri dental gelişimin sürme aşamasındaki farklı etyolojik nedenlerle oluşmaktadır.

#### **2.5.3.6.1. Dişlerin Erken Sürmesi**

Erken diş sürmesi süt ve sürekli dişlerde görülebilmekte olup, dişlerin olması gereken zamandan önce çıkmalarını ifade etmektedir. Doğumda görülen süt dişe “natal diş”, doğumdan sonraki bir ay içinde çıkan dişe “neonatal diş” denmektedir. Bu iki defekt de çoğunlukla süt dişlerde gelişmemiş köklerle birlikte görülmelerine rağmen süpernumere olabilirler ve genellikle alt santral kesici dişlerdir. Etyopatogenezinde lokal, sistemik ve genetik faktörler gösterilmektedir (Laskaris G. 1999). Erken diş sürmesinin görüldüğü sendromlar; Pknodizostoz, hemihipertrofi, holoprozensefali, Sotos, Klippel-Trenaunay-Weber , Sturge-Weber sendromlarıdır. Natal dişin eşlik ettiği sendromlar ise, Ellis-van Creveld, Hallermann-Streiff, Saldino-Noonan, odonto-onikodisplazi, Pakoniki konjenita, X'e bağlı ektodermal displazidir.



**Şekil 2-59: Neonatal dişler, [http://www.mchoralhealth.org/flvarnish/mod3\\_2\\_4.html](http://www.mchoralhealth.org/flvarnish/mod3_2_4.html) 'den**

#### **2.5.3.6.2. Dişlerin Geç Sürmesi**

Sürme gecikmesi, dişlerin öngörülen zamandan sonra çıkmasını tanımlamaktadır. Süt dişler için 6 aydan fazla gecikme, sürekli dişler için 6-10 aylık gecikme, sürme gecikmesi olarak değerlendirilmektedir. Sürme gecikmesine lokal, sistemik ve genetik faktörler neden olmaktadır. Lokal etkenler, çene arkındaki boşluklar ve yer darlıkları, travma, radyasyon, odontomalar, süpernumere dişler, dişlerin erken veya geç dökülmesi ve çeşitli kistler olarak sıralanabilmektedir (Laskaris G. 1999). Sürme gecikmesinin görüldüğü sendromlar ise Vitamin-D'ye bağlı raşitizm, fibröz displazi, Kleidokranial displazi, Down sendromu, Incontinentia pigmenti, Gardner sendromu, Goltz sendromu, osteopetrozis, psödohipoparatiroidizm, Apert sendromu, GAPO sendromu, MPS I, II, VI, mukolipidoz II, Aarskog sendromu, Cornelia de Lange, Schinzel-Giedion sendromu, Prader-Willi sendromu, Otodental sendrom, Robinson sendromu 'dur.

#### **2.5.3.6.3. Erken Diş Dökülmesi**

Süt ya da sürekli dişlerin erken kaybedilmesidir. Erken diş dökülmesine travma, periodontal hastalıklar, sistemik ve genetik etkenler neden olmaktadır (Laskaris G. 1999). Eşlik ettiği sendromlar, hipofosfatazya, Papillon-Lefevre sendromu, okulodontodijital sendrom, Ehler-Danlos sendromu tip VIII, gingival fibromatozis ve hipertrikozis, progeria, Hajdu-Cheney sendromu, Chediak-Higashi, Ellis-van Creveld sendromudur.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma grubu

Çalışma grubumuzu, 1985–2004 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Genetik BD ve 2004-2011 yılları arasında Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda değerlendirilen, özgün ağız-çene malformasyonuna sahip olan ve/veya özgün ağız-çene malformasyonlarının major tanı kriterlerinden biri olduğu düşünülen sendromlara sahip olan olgu ve aileleri oluşturmaktadır.

Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Dosya no: 2011/489-486). Çalışmaya katılan ailelerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

#### 3.2. Yöntemler

##### 3.2.1. Literatür ve veritabanı incelemesi

Ağız-çene ve diş malformasyonları ile ilişkili kaynaklar ve veritabanları (LMD (Winter-Braitser Dysmorphology Database v. 1.0.23, London Medical Database, OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) incelenerek malformasyonlar sınıflandırıldı ve sendromlar ile ilişkileri belirlendi.

##### 3.2.2. Klinik Değerlendirmeler

Olguların fizik muayenesi 7. bölümde verilen muayene formu esas alınarak kaydedildi. Değerlendirmeye dahil edilen tüm olgu ve ailelerin aile ağaçları hazırlandı. Gerektiği durumlarda aile ağaçları, yatay ve dikey olarak genişletildi. Etkilenmiş bireylerin fotoğrafları (yüz, ağız-çene bölgeleri ve vücudun diğer bölgeleri) ve gerekli olan durumlarda panoramik röntgen görüntüleri arşivlendi. Olguların farklı anabilimdalı/bilimdalı konsültasyonları istendi. Konsültasyon sonuçları kaydedildi.

### 3.2.3. Moleküler Yöntemler

#### 3.2.3.1. DNA Eldesi:

DNA izolasyonları 5ml K<sub>3</sub> EDTA'lı tüplere alınan periferik kandan, kit kullanılarak, firma protokolüne uygun olarak elde edildi (DNA Isolation Kit for Mammalian Blood, Roche Diagnostics/Elips-Istanbul ).

#### 3.2.3.2. İlişkili Genlerin Seçimi ve Yapılarının Araştırılması:

Tez çalışması kapsamına dahil edilen genlere ait tüm varyantlara, genomik DNA dizilerine, eksonlara, intronlara, transkriptlerine, tek nükleotidlik polimorfizmlerine (SNP), tekrar dizilerine, delesyon/insersiyon olarak varolan polimorfik yapılarına (DIP), kodladığı proteinin amino asit dizilerine ve domainlerine, UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>), ENSEMBL Genome Browser(<http://www.ensembl.org/index.html>), NCBI Home Page (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) ve HGDB Human Genome Data Base (<http://www.hgmd.org/>) den ulaşıldı.

#### 3.2.3.3. Primerlerin Tasarlanması:

Primerler tasarlanırken, seçilen oligonükleotidlerin herhangi bir SNP ve tekrarlayan diziler içermemesine, oligonükleotidlerin bağlanma ısılarının birbirlerine yakın olmasına (en fazla +/- 2-5°C fark), içerdiği AT ve CG nükleotidlerinin olabildiği kadar eşit dağılımlı olmasına, 17-24 nükleotid içermesine ve gen bölgesi için özgün olmasına özen gösterildi. Özgünlük, USCS Genome Browser dan “in silico PCR” interaktif sistemi ile test edildi (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>) . Tasarlanan primerlerin dizileri 7.Ekler bölümünde Tablo 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19'de verilmiştir.

#### 3.2.3.4. Ekson Bölgelerinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi ile Çoğaltılması:

Her bir PCR reaksiyonu için, 200 ng gDNA, 1X tampon solüsyonu [10X (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>], 2 mM MgCl<sub>2</sub>, % 4-10 DMSO (Sigma), 200 µM dNTP, 300-800 µM ileri ve geri primerler ve 0.5 U Taq polimeraz enzimi (Fermentas) kullanıldı. Reaksiyon karışımı, bidistile su (H<sub>2</sub>O) ile 50 µl ye tamamlandı. PCR, 95°C de 10 dk denatürasyon,



ardından 95°C de 30 sn denatürasyon, primerlerin Tm ısılarına göre belirlenmiş iki kademeli ısıda 30 sn lik bağlanma ve 70°C de uzama (her 1 kb için 60 sn) basamaklarından oluşan toplam 40 döngü ve son olarak 70°C de 10 dk lık uzama olacak şekilde, iki kademeli PCR yöntemi kullanılarak, termal döngü cihazında (MJ Research PTC-200) gerçekleştirildi. Amplifikasyon sonrası PCR örneklerinden 5 µl alınarak, 500 baz çiftlik merdiven markörü (Sigma) paralelinde 10 µg/ml etidyum bromür içeren %1.2 lik agaroz (Sigma) jelde, 1X TBE tamponunda, 80 V da, 20-25 dk yürütülerek boyutlarına göre ayrıldı. Elde edilen bantlar ultraviyole (Omes, Fotodyne) ışık altında görüntülenerek fotoğrafları kayıt edildi.

### **3.2.3.5. PCR Ürünlerinin Saflaştırılması:**

PCR ürünleri ticari kit kullanılarak, firma protokolüne uygun olarak saflaştırıldı. (High Pure PCR product purification kit, Roche )

### **3.2.3.6. DNA Dizi Analizi:**

PCR yöntemi ile çoğaltılan ekzon bölgeleri ABI 3730 XL otomatik kapiller DNA dizileyicisinde (Applied Biosystems, MacroGen Inc., Seul, Kore) hizmet alımı olarak bir dış laboratuvarında gerçekleştirildi. Dizileme sonuçları Chromas 2.32 ([www.technelysium.com.au/chromas.html](http://www.technelysium.com.au/chromas.html)) ve NCBI BLAST (Basic Local Alignment Search Tool; [www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST) programları kullanılarak bilgisayar ortamında analiz edildi. Dizi analizi sonucunda saptanan değişimlerin tanımlanmış SNP olup olmadıkları “NCBI Entrez SNP” ([www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP)) ve “ENSEMBL, GeneSNPView” ([www.ensembl.org/genesnpview](http://www.ensembl.org/genesnpview)) veri tabanları kullanılarak değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Ağız-çene malformasyonlarının anatomik bölgelere göre sınıflandırılması

Klinik ve radyolojik bulgular ile ağız-çene bölgesinde gözlenen malformasyonlar tanımlandı (Malformasyonlar ayrıntılı olarak sayfa 25-58'de yer almaktadır). Tanımlanan bu malformasyonlar, anatomik bölgelere ve morfogeneze göre sınıflandırıldı ve sınıflandırmanın şematik sunumu Tablo 5-1'de verildi.

#### I. Çene kemiği ile ilgili anomaliler

- a. Çene kemiklerinin büyüklük anomalileri
- b. Çene kemiklerinin şekil anomalileri
- c. Çene kemiklerinin konum anomalileri

#### II. Oral kavite ile ilgili anomaliler

- a. Periodontal anomaliler
- b. Frenulum anomalileri
- c. Dil anomalileri
- d. Uvula anomalileri
- e. Dudak anomalileri
- f. Ağız anomalileri

#### III. Dişlerle ilgili anomaliler

- a. Sayı anomalileri
- b. Boyut anomalileri
- c. Şekil anomalileri
- d. Yapı anomalileri
- e. Konum anomalileri
- f. Sürme anomalileri

- ✓ Bu sınıflama yapılırken malformasyonların özgün olanlarını saptamak için LMD (Winter-Braitser Dysmorphology Database v. 1.0.23, London Medical Database) ve OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) veri tabanlarından yararlanıldı. Malformasyonların izole olduğunda hangi genetik sendromlarla ilişkilendirildikleri belirlendi. Malformasyonun ilişkilendirildiği sendrom sayısı parantez içinde verilmektedir.

Çene bölgesinde maksillanın malformasyonlarından **asimetrik maksilla** (5), **maksilla agenezisi/hipogenezisi** (113), **aksesuar maksilla** (2), **belirgin maksilla** (10) ve **belirgin premaksilla** (14) bulgularından sadece aksesuar maksillanın özgün olduğunu ve aksesuar maksilla-fasiyal fistül ve lateral fasiyal yarık-aksesuar maksilla sendromları ile ilişkilendirilebileceği gözlemlendi.

Çene bölgesinde mandibulanın malformasyonları; **mikrognatizm** (872), **prognatizm** (198), **mandibula yarığı** (14), **asimetrik mandibula** (9), **bifid kondil** (1), **mandibula yokluğu** (8), **mandibulanın tümör ve kistleri** (16) ve **mandibula duplikasyonu** (2) dur. Mandibulanın tümör ve kistlerinin fasiyal-fibröz displazi, Gorlin sendromu, Noonan sendromu, Crouzon sendromu ve Cherubism ile, mandibula duplikasyonunun Klippel-Feil sendromu ile, mandibula yokluğunun Holoprozensefali, sekansı ile ilişkilendirilebileceği gözlemlendi.

Ağız malformasyonları, **asimetrik ağız** (1), **mikrostomi** (220), **makrostomi** (142), **açık ağız görüntüsü** (63), **ağız açma yetersizliği** (21)dir. Asimetrik ağızın lateral fasiyal yarık-aksesuar maksilla sendromu ile, ağız açma yetersizliğinin Crisponi sendromu, Marden-Walker sendromu, Schwartz-Jampel sendromu, trisomi-üpsödokamptodaktili ve Freeman-Sheldon sendromu ile ilişkilendirilebileceği gözlemlendi.

Dudak malformasyonları, **komissüral dudak piti** (4), **belirgin okçu yayı dudak** (58), **aşağı dönük dudak** (114), **alt dudak yarığı** (17), **alt dudak piti** (12), **belirgin aşağı dönük alt dudak** (128), **ince alt dudak** (83), **kalın alt dudak** (135), **orta hatta olmayan üst dudak yarığı** (268), **orta hat üst dudak yarığı** (56), **belirgin üst dudak** (83), **kalın üst dudak** (88), **ince üst dudak** (303) tır. Komissüral dudak pitinin brankiyo-oto-kostal sendrom, Frinjs, Ektodermal displazi-hipotiroidi-korpus kallozum sendromu, sağırılık-preaürüküler sinüs birlikteliği, ankiloblefaron-alveolar sineşi-ektodermal displazi ile, alt dudak yarığının submikroskopik delesyon sendromları, hidroletalus, Robinow sendromu, Simpson-Golabi-Behmel sendromu ile,

alt dudak pitinin Simpson-Golabi-Behmel sendromu, Kabuki, Popliteal pterijium ve Van der Woude sendromu ile ilişkilendirilebileceği gözlemlendi. Filtrum malformasyonları **uzun** (288), **derin** (52), **kısa** (178) ve **geniş** (19) **filtrum**, **filtrum yokluğu** (152), **filtral pit** (2)dir. Filtral pitin, Frontorini-*ALX3* ilişkili (filtral sütunun kalınlaşması da tanıyı destekleyicidir) ile ilişkilendirilebileceği, diğer malformasyonların özgün olmadığı gözlemlendi.

Oral kavitenin malformasyonları arasında **multipl frenulumun** özgün bir bulgu olduğu ve kraniyoektodermal displazi, Popliteal pterijium, kısa kot-polidaktili sendromu, Pallister-Hall sendromu ve Ellis-van Creveld sendromu ilişkilendirilebileceği gözlemlendi. **Oral pigmentasyonun** 7 sendromda görülmesine karşın LEOPARD ve Peutz-Jegher sendromu için özgün olduğu gözlemlendi. Ağız bölgesindeki diğer malformasyonlar; **oral sineşi** (14), **kalın alveolar kret** (48), **gingiva hipertrofisi** (98), **alveolar yarık** (15), **yarık damak** (635), **yüksek damak** (544), **dar damak** (66), **belirgin lateral alveolar kret** (15), **uvula yokluğu** (11), **yumuşak damak yarığı** (62), **palatinal torus** (1), **dilin yokluğu** (38), **ankiloglossi** (28), **çentikli dil** (1), **glossopitoz** (27), **geniş dil** (64), **lobüllü dil** (35), **yarık dil** (26), **sarkık dil** (21), **düzleşmiş dil** (5) ve **dilin fasikülasyonu** (7)dur. Oral sineşinin Bartsocas-Papas ve Popliteal pterijium sendromları ile, palatinal torusun Primrose sendromu ile, çentikli dilin Simosa sendromu ile ilişkilendirildiği, **damak fistülünün** ise sadece lateral yumuşak damağın fistülleri adı altında bulunduğu gözlemlendi.

Dişlerin malformasyonları **diş sürme gecikmesi** (133), **erken diş sürmesi** (13), **erken diş kaybı** (53), **anormal şekilli diş** (168), **dişin tümör/kisti** (13), **mine anomalileri** (147), **dentin anomalileri** (32), **çapraşıklık** (146), **makrodonti** (50), **maloklüzyon** (139), **natal/neonatal diş** (56), **oligodonti /hipodonti** (246), **mikrodonti** (140), **kısa diş kökü** (2), **süpernumere diş** (45), **tek ön kesici diş** (25), **talon tüberkülü** (5) ve **taudontizm** (12)dir. Talon tüberkülünün OFD tipleri, Rubistein Taybi sendromu ile, taurodontizmin LADD, triko-dento-ossöz sendrom, Ameologenezis imperfekta ve osteopetrozis ile, kısa kökün ise Rothmund-Thomson sendromu ve SPONASTRIME dipslazi ilişkilendirilebileceği gözlemlendi.

- ✓ İkinci aşamada, sendrom tanısında etkin olan ağız-çene bölgesinin malformasyonlarının çoklu birlikteliklerinin belirlenmesi planlandı.

Mandibular hipoplazi, U şeklinde yarı damak ve glossoptoz birlikteliğinin Pierre Robin sekansı olarak tanımlandığı ve sekansın 100'e yakın sendromda yer aldığını saptandı.

Multipl frenulum, orta hat dudak yarığı, bifid dil, dil hamartomları, yarı damak, ön dişlerde şekil bozuklukları birlikteliklerinin Oro Fasiyo Dijital sendrom ve alt tipleri ile ilişkilendirdiği gözlemlendi.

- ✓ Ağız-çene bölgesinin malformasyonlarının sendrom tanısında etkin rol oynadığı sendromlar saptanmaya çalışıldı.

Inkontinentia Pigmenti, Tricho Dento Oseöz sendrom, GAPO sendromu, Serebro Kosta mandibular sendrom, Papillon-LeFevre, Treacher Collins sendromu Lakrimo-Aurikulo-Dento-Dijital (LADD), Okulo-Dento-Dijital (ODDD), Ektodermal displazi tipleri, Holoprozensefali sekansı, Ellis-van Creveld (EVC), Orofasiyodijital (OFD), Cohen, Kleidokraniyal displazi, KBG sendromu, Freeman Sheldon sendromu, EEC, AEC, Popliteal pterigium sendromu, Hajdu Cheney sendromu, Triko-Rino-Falengeal sendrom, BCD (Blepharo-Cheilo-Dontic), Fabry sendromu, Mandibulakral displazi, Melnick-Needles, Rubistein-Taybi sendromu, Cherubizm, Beckwith-Wiedeman, Nörofibromatozis, Ehler-Danlos sendromu tip I ve II, Epidermolizis büllöza, Osteogenezis imperfekta, Crouzon sendromu, Kraniofrontonazal displazi, Goldenhar sendromu, Van der Woude, Binder, Coffin-Lowry, Williams sendromu, Haim-Munk sendromu, Axenfeld-Rieger sendromu, Pierre-Robin sekansı, Waardenburg, Kallmann sendromu, Marfan, Kohlschütter-Tönz sendromu, Wilkie okulo-kardiyo-dental ve Seckel sendromu.

- ✓ Arşivimizde yer alan izole ağız/çene bölgesi malformasyonlarından biri ve ağız-çene bölgesi malformasyonlarının eşlik ettiği sendromların 19 'u çalışmanın kapsamında değerlendirildi.

İzole ağız-çene malformasyonlarından, **diş agenezisi** hasta popülasyonumuzda sık görülmesi nedeniyle seçildi. Maksilla malformasyonlarının eşlik ettiği sendromlardan **TCS** tipik yüz görünümü ile tanı koyma kolaylığı, **BCD** çok nadir görülmesi, **EEC** ve **AEC** klinik bulguları örtüşen ve aynı gen ile ilişkilendirilen sendromlar olduğu için çalışmaya dahil edildi. **Cherubism** çene kemiklerinde belli bir yaş döneminde büyümeye , **MAD** ise çene kemiğinin ilerleyen yaşla küçük kalmasına örnek olduğu için seçildi. **Freeman-Sheldon sendromu** ağız açma yetersizliğinin

özgün bir bulgu olması, **OFD, EVC, TRPS, PLS, VWS** özgün oral kavite bulgularının birlikteliği ve farklı kalıtım modelleri gösterdikleri için değerlendirildi. **HPE** tek ön kesici diş bulgusunun tanı açısından yönlendirici olması ve etyopatogenezinin heterojen olması nedeniyle çalışma kapsamına alındı. **LADD, CCD, HED, IP, OI** ve **ODDD** sendromları özgün diş bulgularının varlığı, multigenik ve farklı kalıtım modelleri göstermesi nedeniyle seçildi. Olgularımızın bir kısmında moleküler çalışmalar tamamlanmış iken bir kısmında bu çalışmalar yapılmamıştı ve ilk olarak bu tez kapsamında gerçekleştirildi. Bir kısmında ise ileri araştırmalar planlandı.

### **İzole ağız/çene bölgesi malformasyonları**

- İzole diş agenezisi

### **Özgün ağız/çene bölgesi malformasyonları gösteren ve çalışma kapsamına alınan sendromlar**

- **Maksilla;** Treacher Collins sendromu (TCS), Blepharo-Cheilo-Dontic (BCD), Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Cleft lip/palate sendromu (EEC), Ankyloblepharon-Ectodermal defects-Cleft lip/palate (AEC)
- **Mandibula;** Cherubism, Mandibuloakral Displazi (MAD)
- **Oral bölge;** Freeman-Sheldon sendromu , Van der Woude (VWS), Oro-Fasial-Dijital sendromu (OFD), Papillon-LeFevre (PLS), Trichorhinophalangeal sendrom (TRPS), Ellis van Creveld (EVC)
- **Dişler;** Holoprozensefali (HPE), Lacrimo-Auriculo-Dento-Dijital (LADD), Kleido kranyal displazi (CCD), Hipohidrotik ektodermal displazi (HED), Inkontinetia pigmenti (IP), Osteogenezis Imperfekta (OI), OculoDentoDigital Displazi (ODDD)

## 4.2. İzole Diş Gelişim Anomalisi (Diş Agenezisi)

Diş gelişim aşamalarındaki oluşan aksamalar dişin sayı ve şekil anomalisine ve sürme zamanına etki edebilmektedir. Daha önce de bahsedildiği üzere 6 veya daha fazla dişin konjenital eksikliği oligodonti (#MIM, 604625), olarak adlandırılmaktadır. Oligodontinin karakteristik bulguları, diş sayısında azalma, anormal diş şekli ve sürme gecikmesidir. Diş agenezisinden sorumlu olduğu düşünülen genlerden daha önceki bölümlerde detaylı bahsedilmiştir. Nonsendromik oligodonti tanısı alan olgu ve ailelerinde *PAX9* ve *MSX1* aday gen olarak değerlendirilmiş ve ailelerdeki indeks olgularda her iki gen de dizilenmiştir.

### 4.2.1. Diş Agenezisi Ailelerindeki Etkilenmiş Olguların Klinik Bulguları

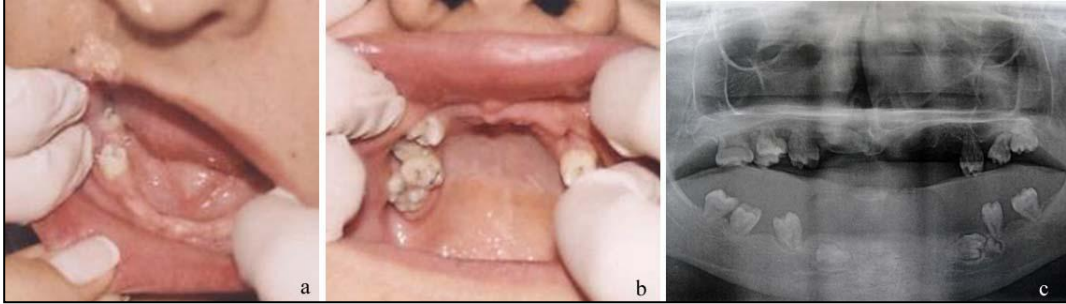
Diş agenezisi klinik tanısı ile takip edilen 4 ailedeki toplam 20 olgu değerlendirildi. Olguların klinik bulguları Tablo 4-1’de yer almaktadır.

**Tablo 4-1: OLI ailelerindeki klinik bulgular**

Aile no	Ailede etkilenmiş kişi sayısı	İndeks vakanın ağızındaki toplam diş sayısı	Dişlerde /köklerde şekil bozukluğu	Sürme gecikmesi	Ek dismorfik bulgular
OLI1	7	16	+/?	-	Hafif pektus ekskavatum
OLI2	5	12	+/+	-	Kısa alın, aşağı çekik palpebral fissürler, hipoplazik maksilla, prognatizm, pektus ekskavatum
OLI3	4	24	+/+	+	2 adet saç düğümü, midfasiyal hipoplazi, prognatizm, el parmak yastıkçıkları
OLI4	4	20	-/- (tek dişte mine hipoplazisi)	-	Hipoplazik maksilla, pektus ekskavatum, dirseklerde 5-10°hiperekstansibilite



**Şekil 4-1:** OLI1 ailesindeki etkilenmiş olgunun ağız içi fotoğrafları. a, üst çenede diş eksikliği. b, alt çenede diş eksikliği ve konik formulu dişler



**Şekil 4-2:** OLI2 ailesindeki etkilenmiş olgunun ağız içi fotoğrafları. a, alt çenede diş eksikliği. b, üst çenede diş eksikliği. c, panoramik röntgende, diş eksikliği, diş kök anomalileri, sürme anomalileri



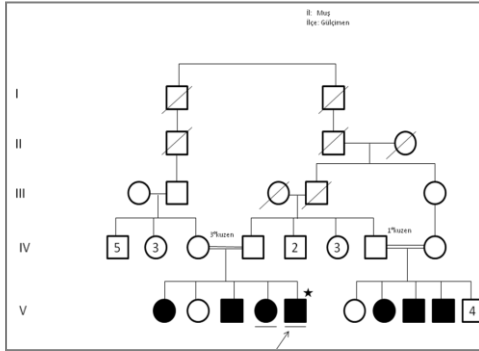
**Şekil 4-3:** OLI3 ailesindeki etkilenmiş olgunun ağız içi fotoğrafları. a, üst çenede şekil ve renk anomalisi olan dişler. b, alt çenede şekil ve renk anomalisi olan dişler. c, panoramik röntgende süt dişlerin varlığı, hipodonti



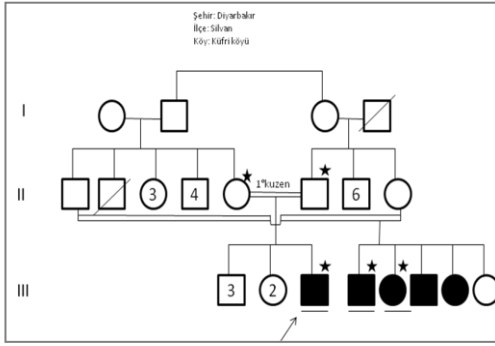
**Şekil 4-4:** OLI4 ailesindeki etkilenmiş olgunun ağız içi fotoğrafları. a, üst çenede diş eksikliği, 21 nolu dişte mine hipoplazisi. b, alt çenede diş eksikliği, konik formulu lateral dişler, 45 nolu dişte mine hipoplazisi. c, panoramik röntgende oligodonti, süt diş varlığı, gömük küçükazı diş



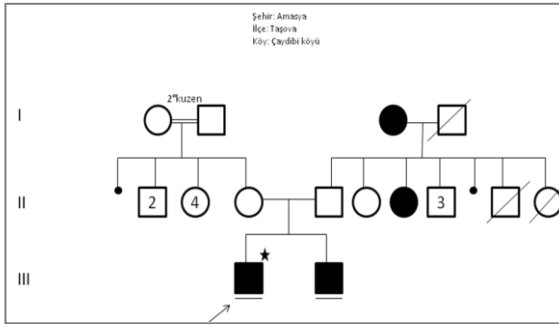
#### 4.2.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



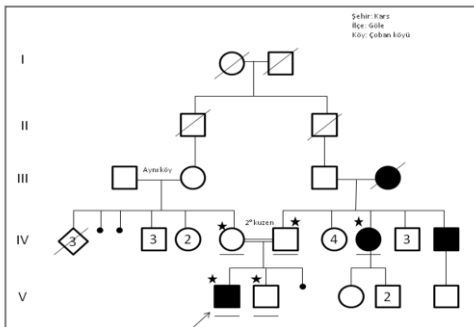
Şekil 4-5: OL11 aile ağacı



Şekil 4-6: OL12 aile ağacı



Şekil 4-7: OL13 aile ağacı



Şekil 4-8: OL14 aile ağacı

Aile ağaçlarına göre kalıtım OLI1-2 ailelerinde OR kalıtım ile uyumlu iken, OLI3 ve 4 ailelerinde OD kalıtım ve penetrans yokluğu ile uyumlu gözükmesine karşın OR kalıtım dışlanamaz.

#### 4.2.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen olgularda en az 6 diş eksikliği olduğu için izole oligodonti olarak kabul edildi.. Etkilendiği düşünülen tüm olgularda *PAX9* ve *MSX1* genlerinin kodlayan bölgeleri dizilendi. Dizi analizi sonuçları Tablo 4-2 ve Tablo 4-3'te yer almaktadır.

**Tablo 4-2: Oligodonti ailelerinin (n:4) *PAX9* dizi analiz sonuçları**

<i>PAX9</i> geni dizi analizi bulguları		
Aile no	Polimorfizm	Mutasyon
<b>OLI1</b>	2. eksonda heterozigot rs61734510	Saptanmadı
<b>OLI2</b>	Saptanmadı	3. eksonda heterozigot c.G718C (p.Ala240Pro)
<b>OLI3</b>	Saptanmadı	Saptanmadı
<b>OLI4</b>	3. eksonda heterozigot rs12881240 4. eksonda homozigot rs17766200	3. eksonda heterozigot c.G718C (p.Ala240Pro) mutasyonu

**Tablo 4-3: Oligodonti ailelerinin (n:4) *MSX1* dizi analiz sonuçları**

<i>MSX1</i> geni dizi analizi bulguları		
Aile no	Polimorfizm	Mutasyon
<b>OLI1</b>	Saptanmadı	Saptanmadı
<b>OLI2</b>	Saptanmadı	1. eksonda heterozigot c.C119G (p.A40G) mutasyonu
<b>OLI3</b>	Saptanmadı	Saptanmadı
<b>OLI4</b>	Saptanmadı	1. eksonun eksonda 5' UTR bölgesinde c.-18G>A değişimi

- OLI1 ailesinde etkilenmiş olguda ilgili genler dizilendi. Her iki gende de polimorfizm dışında herhangi (*PAX9* rs61734510) bir mutasyon saptanmadı. Olgu ve ailesinde etiyopatogenez aydınlatılamadı.
- OLI2 ailesinde etkilenmiş olguda ilgili genler dizilendi. *PAX9* geninde ekson 3 de heterozigot c.718G>C saptandı. Daha önce oligodonti ile ilişkilendirilmiş olan bu değişim protein translasyonunda 240 ıncı kodonda alanin yerine prolin okunmasına neden olarak yanlış anlamlı bir mutasyona yol açmaktadır (NP\_006185.1; p.Ala240Pro). Bu mutasyona NCBI'nin referans SNP numarası verdiği belirlendi (rs4904210). *MSX1* geninin 1. Eksonunda daha önce tanımlanmış c.119C>G mutasyonu saptandı. Bu değişim protein zincirinde 40ıncı kodondaki alanini glisine dönüştürerek yanlış anlamlı bir mutasyonun oluşmasında neden olmaktadır (NP\_002439.2, p.A40G). Bu mutasyona NCBI'nin referans SNP numarası verdiği belirlendi (rs36059701). Saptanan mutasyonların segregasyon analizi ve olası di-genik etkisinin araştırılabilmesi amacıyla, bu ailenin diğer etkilenmiş ve sağlıklı bireylerinde ilgili mutasyon bölgelerinin analizi planlandı.
- OLI3 ailesinde etkilenmiş olguda yapılan *PAX9* ve *MSX1* gen analizlerinde herhangi bir değişim saptanmadı. Olguda oligodontiye neden olan etiyopatogenez aydınlatılamadı.
- OLI4 ailesinde etkilenmiş olgunun analizinde OLI2 olgusunda olduğu gibi *PAX9* geninin 3. eksonunda heterozigot c.718G>C saptandı. *MSX1* geninin 1. eksonda 5' UTR bölgesinde daha önce tanımlanmamış c.-18G>A değişimi saptandı. Bu değişim bağımsız örnek tekrarı ile doğrulandı. Öncelikle ailedeki segregasyonunun incelenmesi planlandı. Bu değişimin ailedeki etkilenmiş bireyler ile kalıtıldığı gösterilmesi durumunda, gerçek zamanlı PCR çalışması ile gen ifadesi üzerindeki etkisinin araştırılması ve olası di-genik etkinin incelenmesi planlandı.

#### 4.2.4. Genetik Danışma

OLI1 ailesinde moleküler düzeyde etiyopatogenez aydınlatılamamış olmasına rağmen, aile ağacı otozomal resesif kalıtım ile uyumlu olduğu için OR kalıtım ile uyumlu genetik danışma verilmesi uygun görüldü. OLI3 ailesinde etiyopatogenez moleküler düzeyde aydınlatılamadı. Ancak aile ağacı incelemesi OD kalıtım modeli ile

uyumlu olmasına rağmen, aile ağacında olası penetrans yokluğu gösterenlerin klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmeleri uygun olacaktır. Bu aile için sağlıklı genetik danışma moleküler analiz sonuçları ile verilebilir.

OLI2 ve OLI4 ailelerinde olası dijenetik kalıtım ile uyumlu ön veriler olmasına karşın, aile bireylerindeki moleküler çalışmalar devam etmektedir. OLI2 ailesi OR kalıtım ile uyumlu iken, OLI4 ailesinde OR ve/veya OD kalıtım dışlanamamaktadır. Her 2 ailede sağlıklı genetik danışma moleküler analiz sonuçları ile verilebilir.

### 4.3. Treacher Collins Sendromu

Treacher Collins sendromu (TCS; #MIM 154500) sendromu, erken embriyogenez sırasında kraniyofasiyal gelişimin etkilendiği otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Klinik bulguları, aşağı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, mandibular hipoplazi, alt gözkapağı kolobomu, alt göz kapağında kirpik yokluğu, dış kulak yolu anomalisi ve iletim tipi işitme kaybı olarak sıralanabilir. Sıklığı 1/50 000'dir. TCS'ye neden olduğu bilinen üç gen vardır: *TCOF1*, *POLRIC*, *POLRID* (Splendore A. ve ark. 2003; Conte C.2011). Olguların %78-93'ünden *TCOF1* genindeki mutasyonlar, %8'inden *POLRIC* ya da *POLRID* gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır (Genetest,Treacher Collins Sydrome).

#### 4.3.1. Treacher Collins Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

TCS tanısı ile takip edilen olgu, aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ikinci çocukları (G2P2). Dismorfik yüz görünümü nedeniyle değerlendirildi. Ailede benzer etkilenmiş birey tariflenmedi.

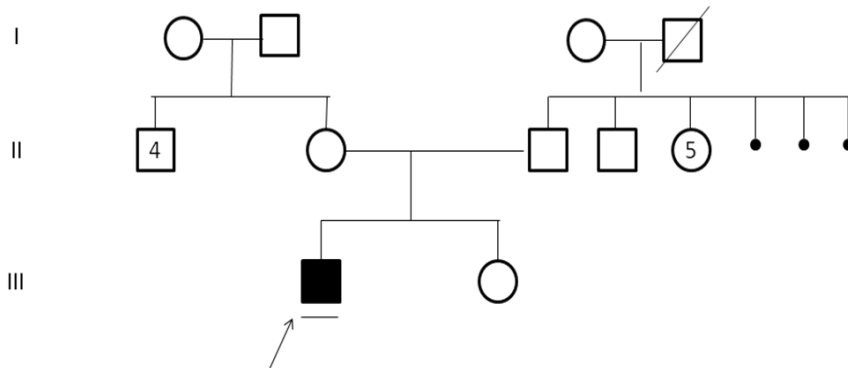
Antenatal, natal ve postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik zamanında c/s ile (oligohidramniyos nedeniyle) sonlanmıştı. Doğum tartısı 3140 gr, boyu 51 cm ve baş çevresi bilinmiyordu.

Fizik muayenede (2 aylık erkek) boyu 58 cm (50-75p), kilosu 5200 kg (25-50p) ve baş çevresi 40 cm (50-75p) idi. Her iki alt göz kapağında 1/3 lateralinde sağda daha belirgin olmak üzere kolobom vardı, kolobom lateralinde kirpik yoktu. Saç çizgisi yanağın lateraline doğru uzanıyordu ve sağ fontanel bölgede saç düğümü mevcuttu. Zigomatik bölge çökük ve malar hipoplazisi vardı. Burun tıkanıklığı tarifleniyordu. Diğer sistem muayanesinde özellik yoktu.



**Şekil 4-9: TCS ailesindeki etkilenmiş olgunun yüz görünümü . Zigomatik bölge çöküklük ve malar hipoplazisi. a, 2 aylıkken yüz görünümü. b, 3 yaşındaki yüz görünümü**

#### 4.3.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



**Şekil 4-10: TCS aile ağacı. TCS genellikle OD kalıtım ile uyumlu olduğu için olgu, izole olarak değerlendirildi.**

### 4.3.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik olarak değerlendirilen olguya malar hipoplazi, aşağı çekik palpebral fissürler, alt göz kapağında kolobom ve kirpik eksikliği ile TCS tanısı konuldu. Olgunun DNA örneği CRANIRARE projesi kapsamında ortak çalışma amacıyla Essen, Almanya'ya gönderildi. Hastalıkla ilişkilendirilmiş olan *TCOF1*, *POLRIC*, *POLRID* genleri dizilendi ancak dizi analizinde herhangi bir değişim saptanamadı. Ancak bu genlerde delesyon ve duplikasyon varlığı açısından MLPA tekniği ile inceleme devam etmektedir.

### 4.3.4. Genetik Danışma

TCS sendromu genellikle OD kalıtıldığı, nadiren OR formlar da tanımladığı için aileye gonadal mozaizm riski % 1- 3 , OR kalıtım içinde % 25 tekrarlama riski verildi.

#### 4.4. Blepharo-Cheilo-Dontic sendrom

Blepharo-Cheilo-Dontic sendrom (BCD, #MIM 119580), alt göz kapağı ektropiyonu, çift sıra kirpik, dudak ve/veya damak yarığı ve konik şekilli dişler ile karakterize OD kalıtılan bir hastalıktır (Gorlin ve ark. 1996, Iida ve ark. 2006). Bu hastalığa seyrek ya da dalgalı saçlar, alopesi, saçlı deride tümör oluşumları, fontanellerin geç kapanması, umblikal herni, anal atrezi, sindaktili ve göz kapağının lateralinde dermoid kist oluşumu ve çeşitli diş bulguları (diş eksikliği, sürme gecikmesi, dişlerde şekil bozukluğu) eşlik etmektedir (Hennekam R.C.M. ve ark. 2009; Freitas E.L. 2007). BCD sendromlu 3 ailede aday gen olarak kabul ettikleri *IRF6*, *p63*, *FOXE1*, *OSR2* ve *TBX10* genlerinde araştırma yapmış ancak etyopatogenezi aydınlatamamışlardır (Hennekam R.C.M. ve ark. 2009).

##### 4.4.1. Blepharo-Cheilo-Dontic Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ikinci gebeliğinden olan kız çocuklarına (G2P2), antenatal dönemde yarı dudak-damak nedeniyle invazif girişim (kordosentez) yapılmış ve fetal kromozom analizi ile CATCH 22 'ye özgün FISH sonucu normal olarak değerlendirilmişti. İlk kez 3 ay 5 günlük iken muayene edilen olgu, 22 aylıkken tekrar değerlendirildi.

Gebelik 34. GH'da mükerrer sezeryan ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 2300 gr, boyu 48 cm, doğum baş çevresi bilinmiyordu.

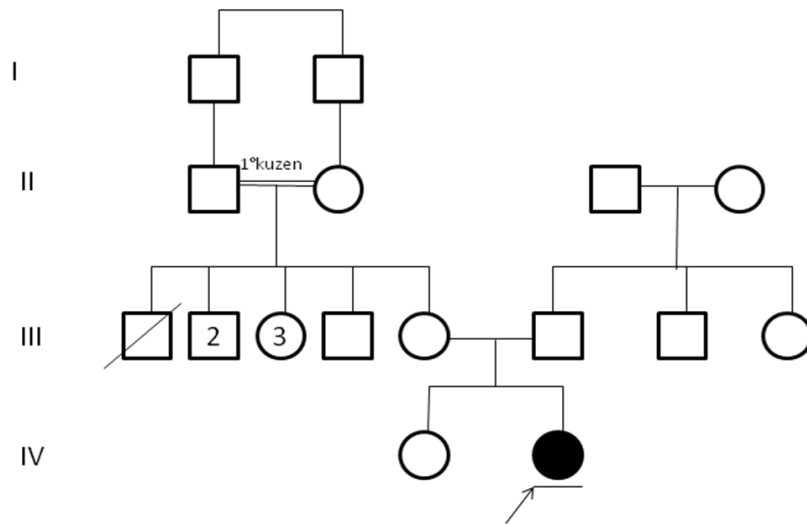
Fizik muayenede (22 aylık dişi ) boyu 85 cm (50-75p), kilosu 10.7 kg (10p) ve baş çevresi 48 cm (25-50p) idi. Fontaneller açık. Ön fontanel hizasındaki bölgede saçlarda seyrekleşme mevcuttu. Saçları seyrek, saçlı deride 1x1 cm büyüklüğünde pembemsi deriden kabarık kitle mevcuttu. Gözlerde proptotik görünüm, alt ve üst göz kapağı ektropiyonu ve üst göz kapağında çift sıra kirpik vardı. Göz dışı yan kenarında kitle (dermoid kist?) gözlendi. (Şekil 4-11) Maksilla hipoplazik, opere dudak damak yarığı skarları vardı. Diş gelişimi gözlenmedi (oligodonti). 3-4. el parmakları arasında minimal sindaktili (perdelenme) mevcuttu. 1 günlükken opere edilen anal atrezi öyküsü vardı. Diğer sistem muayanesinde özellik yoktu.





Şekil 4-11: BCD ailesindeki etkilemiş olgunun yüz görünümü. a, 3 aylıkken görünümü dudak damak yarığı varlığı. b,c, 22 aylıkken yüz görünümü, opere dudak damak yarığı, ektropiyon, seyrek saçlar

#### 4.4.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



Şekil 4-12: BCD aile ağacı. Olgu izole olgu olarak değerlendirildi.

#### **4.4.3. Moleküler Çalışmalar**

Klinik olarak değerlendirilen olguda gözlerde ektropiyon, çift sıra kirpik, opere dudak-damak yarığı, diş eksikliği ve opere anal atrezi olması nedeniyle BCD sendromu tanısı konuldu. Anne, baba ve olgudan alınan kan örnekleri ileri moleküler çalışmalar için Erasmus Üniversitesi, Hollanda'ya gönderildi.

#### **4.4.4. Genetik Danışma**

BCD, OD kalıtıldığı kabul edilen bir hastalık olduğu için, aileye olası gebeliklerinde gonadal mozaizm riski nedeniyle %1-3, olgunun kendi çocukları için kız erkek farkı gözetmeksizin %50 tekrarlama riski verilebilir. Sağlıklı genetik danışma verilebilmesi için çok nadir gözlenen bu sendromda etyopatogenezin aydınlatılması uygun olacaktır.

#### **4.5. EEC Sendromu (Ectrodactyly, Ectoderma dysplasia, Cleft lip/palate syndrome)**

EEC sendromunda (#MIM 129900) el ve ayaklarda ektrodaktili, yarık dudak-damak, nazolakrimal kanal tıkanıklığı, seyrek saç ve kirpikler, maksilla hipoplazisi, kısmi anodonti, mikrodonti ve parotis kanalı atrezisi görülür. Bugüne kadar bildirilen EEC fenotiplerinin çoğunun *p63* gen mutasyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir (Rinne T. ve ark. 2006; Mateos L. ve ark. 2008).

##### **4.5.1. EEC Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları**

EEC klinik tanısı ile takip edilen olgu (Şekil 4-16, III-2), aralarında 1° kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile EEC sendromlu babanın ilk çocukları (G3P2Ab1). İlk gebelik ürünü fetusta DDY, yarık el-ayak saptanıp gebelik sonlandırıldığı için değerlendirildi. Babasında ve kız kardeşinde benzer bulgular tariflenmekteydi.

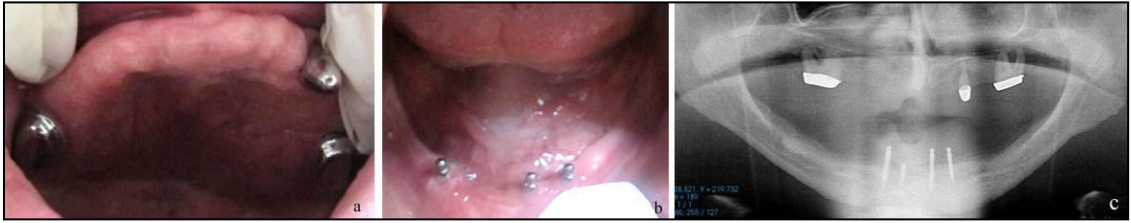
Olguya olan gebelik düzensiz izlenmiş ve zamanında normal spontan doğum ile sonlanmıştı. Doğum tartısı, boyu ve doğum baş çevresi bilinmiyordu.

Fizik muayenede (29 yaşında erkek) boyu 169 cm, kilosu 71 kg ve baş çevresi 56 cm idi. Alın belirgin, maksilla hipoplazikti. Hafif malar hipoplazisi vardı. Seyrek saçları, kaşları ve kirpikleri mevcuttu. Burun kökü belirgin, ucu sivri, kulaklar küçük ve geriye yerleşmişti. Ağızda anodonti olması nedeniyle total protez kullanıyordu. Tüm vücutta özellikle ekstremitelerde sütlü kahverengi lekelenmeler vardı. Her iki el ve ayaklarda ektrodaktili mevcuttu. Bilateral ellerde 1.,4. ve 5. parmaklar mevcuttu, 2. ve 3. parmaklar yoktu. Bilateral ayaklarda yarıklanma gözlendi. Sağ ayak 1. parmakla diğer parmak yapıları arasında yarık mevcuttu, 2. parmak gözlenmedi. Sol ayak 1. parmakla diğer parmaklar arasında yarık mevcuttu, 2. parmak gözlenmedi. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Etkilenmiş kızkardeşin (Şekil 4-16, III-5) fizik muayenesinde (17 yaşında dişi) boyu 156 cm, kilosu 53.5 kg ve baş çevresi 56 cm idi. Soluk cilt rengi, açık renkli, kırılğan ve ince telli saçları mevcuttu. Belirgin burun kökü, maksilla hipoplazisi vardı. Dişleri çapraşıktı ve hipodonti gözlendi. Sağ el 5. parmak distalinde çentiklenme gözlendi. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.



**Şekil 4-13: EEC ailesindeki etkilenmiş olgunun ( III-2) yüz, el ve ayak görünümü. a, yüz görünümü, maksilla hipoplazisi. b, ellerinde 6 parmak yapısı. c, ayaklarında bilateral yarıklanma, 8 parmak yapısı**

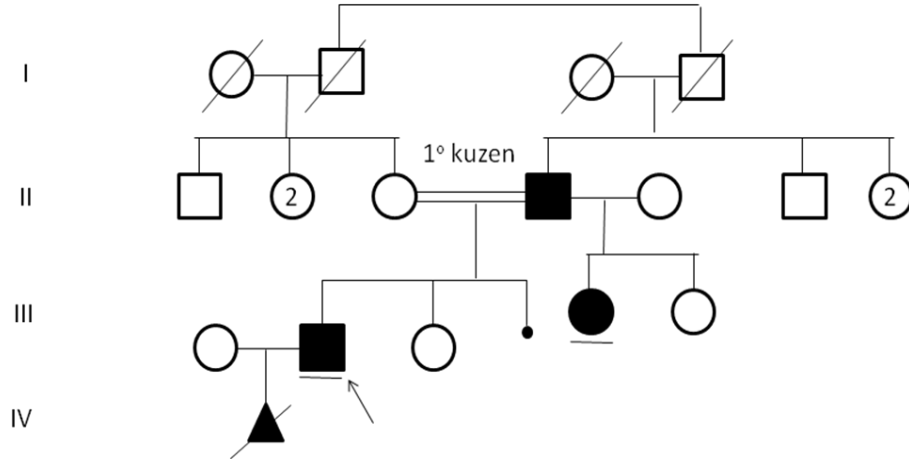


**Şekil 4-14: EEC ailesindeki etkilenmiş olgunun ( III-2) oral bulguları. a, üst çenede 3 adet diş. b, implant ile tedavi edilmiş dişsiz alt çene. c, olgunun panoramik röntgen görüntüsünde oligodonti**



**Şekil 4-15: EEC ailesindeki etkilenmiş olgu (III-5). a, yüz görünümü, maksilla hipoplazisi . b, parmak ucunda çentiklenme**

#### 4.5.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



**Şekil 4-16: EEC aile ağacı. 4 etkilenmiş bireyin olduğu aile ağacı OD kalıtım ile uyumlu idi. II-5'in farklı iki eşten etkilenmiş çocuklarının olması da OD kalıtımı desteklemektedir. Ailedeki bulguların değişkenliği OD kalıtımın ekspresivite farklılığı ile uyumlu bulundu.**

#### 4.5.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik olarak değerlendirilen olguda yarı el-ayak, lakrimal kanal tıkanıklığı, diş sürmesinde gecikme, oligodonti, seyrek saç, kaş ve kirpikler olması nedeniyle EEC sendromu düşünüldü. Olgunun babasında, kızkardeşinde ve tıbbi tahliye ile sonlandırılan gebelik ürünüde ortak bulgular olması nedeniyle hastalığın ailevi olduğu düşünüldü. Olgumuzdan ve kardeşinden DNA bankalandı. Chaing Mai Üniversitesi, Tayland ile moleküler çalışma planlandı.

#### 4.5.4. Genetik Danışma

EEC OD kalıtılan bir sendrom olduğu için, etkilenmiş aile bireylerine ( Şekil 4-16; III-2 ve III-5) çocukları için kız erkek farkı gözetmeksizin %50 tekrarlama riski verildi. OD kalıtılan bu sendromda etkilenmiş bireyler arasında gözlenen ekspresivite farklılığı olasılığı vurgulandı.

#### **4.6. Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Clefting sendromu (Hay-Wells Sendromu)**

Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-clefting sendromu (AEC, #MIM 106260) yenidoğan döneminde cerrahi eksizyon gerektiren ankiloblefaron filiforme adnatum, ektodermal displazi ve yarık dudak-damak ile karakterize olan OD kalıtılan bir hastalıktır. Sendroma eşlik eden diğer bulgular, oval yüz görünümü, geniş burun kökü, maksiller hipoplazi, konik formlu dişler, hipodonti veya parsiyel anodonti, aralıklı alopesi, fırçamsı saçlar, işitme kaybı, dış kulak yolu atrezisi, lakrimal kanal atrezisi, aksesuar meme başı, kutanöz sindaktili, nadir olarak VSD, PDA, hipospadyas, mikropenis ve Wilms tümörü olarak sıralanabilir. AEC sendromu ile ilişkilendirilmiş tek gen 3q28 bölgesine lokalize olan *p63*'tür (Genetest, Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Clefting sendromu).

##### **4.6.1. Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-clefting sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları**

AEC klinik tanısı ile takip edilen olgu, aralarında 1°kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ikinci çocukları (G3P2SEK1). Olgu, karın ağrısı, diş anomalisi, saçlarda uzama problemi, parsiyel alopesi ve atipik yüz görünümü nedeniyle değerlendirildi.

Antenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik, zamanında normal spontan doğum ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 2250 gr, doğum boyu ve baş çevresi bilinmiyordu. Postnatal muayanesinde sol göz kapağında ankiloblefaron, bilateral ellerde 2. 3. ve 4.parmaklarda kutanöz sindaktili, bilateral ayak 2. ve 3. parmaklarında kutanöz sindaktili tespit edilmişti. Solunum sıkıntısı nedeniyle bir hafta YD YBÜ'nde izlenmişti. Olgu 1.5 yaşında inguinal herni ve hipospadias, 13 yaşında sindaktili nedeniyle operasyon geçirmişti. Sol kulakta işitme azlığı tarifleniyordu. Olgunun 4 yaşından beri tekrarlayan karın ağrısı ataklarının ayırıcı tanısında FMF yer almış ve *MEFV* geni analizi p.M694V/p.V726A mutasyonu için bileşik heterozigot olduğu belirlenmişti.

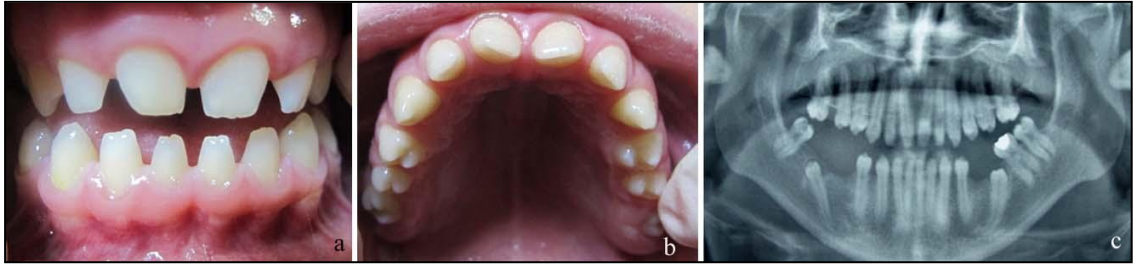
Fizik muayenede (15 yaşında erkek olgu) boyu 150 cm (10-25p), kilosu 45.5 kg (10-25p) ve baş çevresi 53 cm (10-25p) idi. Saçlar seyrek, kıvrıkcık ve kırılığandı. 20'den fazla beyaz saç teli ve yer yer alopesi mevcuttu. Yüz derisi sert ve kuruydu. Kaşlar

lateralde seyrek ve dağınık, kirpikler kısaydı. Mavi sklerası mevcuttu. Nazal köprü belirgin, filtrum derindi. Üst çenede 12, alt çenede 10 olmak üzere toplam 22 adet dişi ve dişlerinde şekil ve boyut anomalileri (mikrodonti ve konik formlu dişler) mevcuttu. Palatoglossal ark belirgin, orofarinks dardı. Kulak antihelikleri belirgindi. El içi çizgileri silik, 2-3-4. falankslarda sindaktili operasyonuna bağlı skar dokusu mevcuttu. Ayaklarda 2-3. parmaklarda bilateral parsiyel kutanöz sindaktili mevcuttu. El ve ayak turnakları displazik, ayak tabanında kallus formasyonu vardı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Kardiyak EKO'da aort kapak stenozu, aort yetersizliği belirlendi. Tüm batın USG'de sağ kadranda mezenterik LAP ile uyumlu solid lezyonlar, alt kadranda intestinal yapı duvarında hafif diffüz duvar kalınlaşması ve ödem paterni tespit edildi.

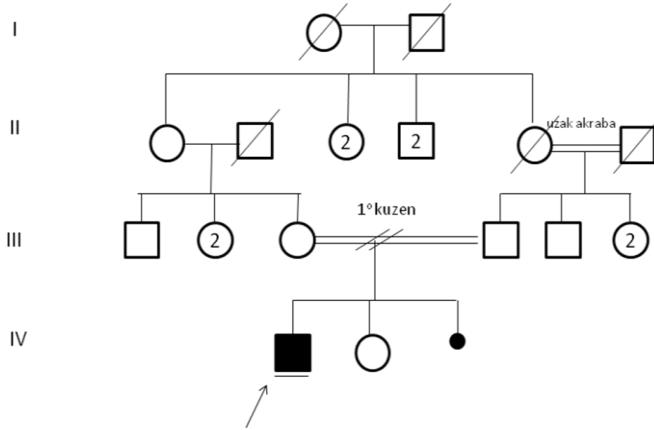


**Şekil 4-17: AEC ailesindeki etkilenmiş olgu . a, yüz görünümü b, saçlarda seyreklik c, bilateral ellerde opere 2-3-4 sindaktili d, bialteral ayaklarda 2-3 sindaktili**



**Şekil 4-18: AEC ailesindeki etkilenmiş olgunun ağız içi görünümü. a, dişler faz kalem şeklide ve normalden küçük .b, dar damak. c, panoramik röntgende diş eksikliği, normalden uzun kökler, sürmemiş premolar dişler**

#### 4.6.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



Şekil 4-19: AEC aile ağacı. Ailede başka etkilenmiş birey olmadığından izole olgu olarak değerlendirildi

#### 4.6.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik olarak değerlendirilen olguda yenidoğan döneminde tanımlanan ankiloblefaron varlığı, saç ve diş bulguları ile AEC tanısı konuldu. Olgudan DNA bankalandı. Chaing Mai Üniversitesi, Tayland ile moleküler çalışma planlandı

#### 4.6.4. Genetik Danışma

AEC, OD kalıtılan bir sendrom olduğu için, ve klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen aile bireylerinde ( Şekil 4-19; III-4 ve III-5) etkilenme lehine bulgu belirlenmediğinden, olgunun *de novo* mutasyon ile oluştuğu öngörüsüyle, çocukları için kız erkek farkı olmaksızın %50 tekrarlama riski verildi.



#### 4.7. Cherubism

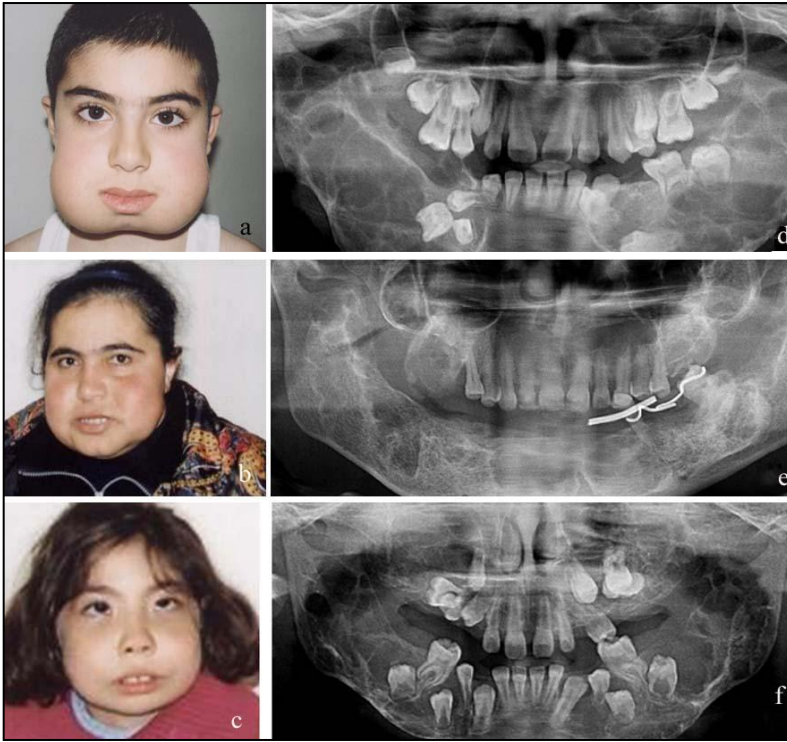
Cherubism (#MIM 118400); kemik hücrelerinin yerine fibrotik stromal hücreler ve osteoklast benzeri hücrelerden oluşan multiloküler kistlerin yerleşmesi sonucunda simetrik, bilateral, sert, ağrısız maksilla ve/veya mandibula genişlemesi ile karakterize, otozomal dominant (OD) kalıtlı nadir bir hastalıktır. Cherubism’de dişlerde penetransın % 70-80, erkeklerde % 100 olduğu bildirilmektedir (Jones W.A. 1933; Jones W.A. ve ark. 1952). Çenenin ailesel fibröz displazisi, çenenin ailevi benign dev hücreli tümörü veya çenenin ailesel multiloküler hastalığı olarak da anılmaktadır. Hastalık ile ilişkilendirilmiş tek gen, 4p16.3 lokusunda bulunan *SH3BP2* genidir (Ueki Y. ve ark. 2001). Ancak olguların %20’sinde etyopatogenez aydınlatılamamış olup bu durum yeni bir genin varlığını düşündürmektedir.

##### 4.7.1. Cherubism Ailelerindeki Etkilenmiş Olguların Klinik Bulguları

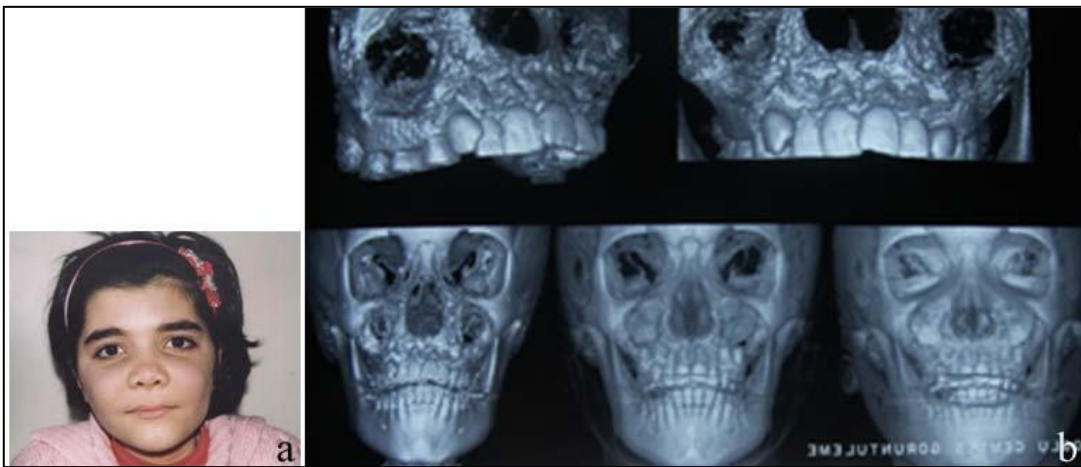
Cherubism klinik tanısı alan 5 aileden etkilenmiş 17 bireyin 10’u klinik açıdan değerlendirildi. Olguların klinik bulguları Tablo 4-4’te yer almaktadır.

**Tablo 4-4: Cherubism ailelerindeki indekslerin klinik bulguları**

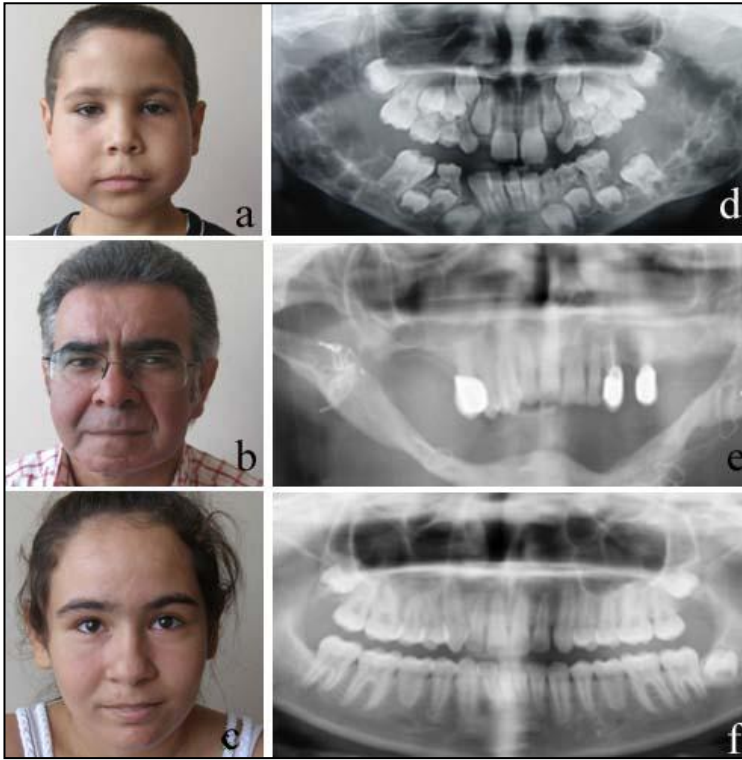
Klinik bulgular					
Aile no	Maksilla ve/veya mandibula genişlemesi	Göz bulguları (proptosis, görme kaybı)	Diş eksikliği/ pozisyon anomalisi	Panoramik röntgende kemikte radyolüsent multikistik yapılar	Histopatolojik bulgular (osteoklast benzeri hücreler)
CHE1	+	-	+/-	+	-
CHE2	+	-	-/+	+	+
CHE3	+	-	+/+	+	-
CHE4	+	-	-/-	+	+
CHE5	+	-	-/+	+	-



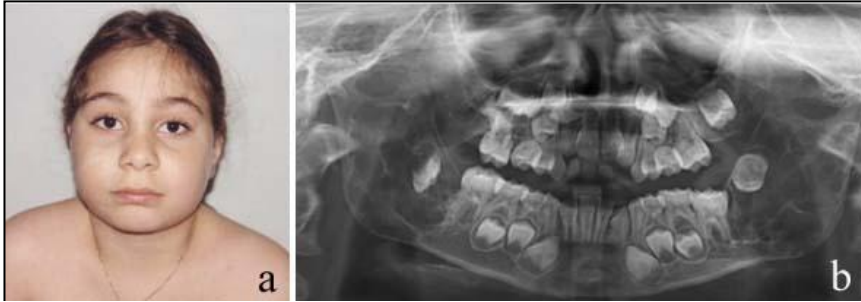
**Şekil 4-20:** CHE1 ailesindeki etkilenmiş bireyler. a, indeks olgunun (III-2) yüz görünümü, bilateral genişlemiş mandibular. b, etkilenmiş annenin (II-1) yüz görünümü, bilateral genişlemiş mandibula. c, etkilenmiş kızkardeşin (III-1) yüz görünümü, genişlemiş maksilla ve mandibula, yukarı bakan gözler. d, III-2 panoramik röntgen görüntüsü, multikistik lezyonlar ve karışık dişlenme. e, II-1'in panoramik röntgen görüntüsü, multikistik lezyonlar , alt çenede dişsizlik. f, III-1'in panoramik röntgen görüntüsü, multikistik lezyonlar, karışık dişlenme



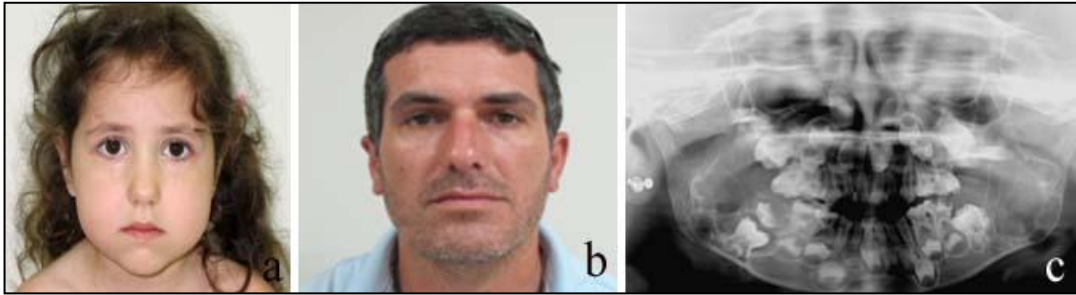
**Şekil 4-21:** CHE2 ailesindeki etkilenmiş olgunun (IV-1) yüz görünümü. a, belirgin maksilla. b, VI-1'in BT röntgen görüntüsü, maksillada boşluklu, multikistik görünüm



**Şekil 4-20: CHE3 ailesindeki etkilenmiş bireyler. a, indeks olgunun (VI-2) yüz görünümü, genişlemiş mandibular. b, etkilenmiş babanın (V-10) yüz görünümü. c, etkilenmiş kızkardeşin (VI-1) yüz görünümü. d, VI-2'nin panoramik röntgen görüntüsü, multikistik lezyonlar, karışık dişlenme. e, V-10'nun panoramik röntgeninde rezorbe olmuş mandibula, alt çenede dişsizlik ve operasyon teller. f, VI-1'in panoramik röntgen görüntüsü, sağlıklı çene ve diş yapısı**

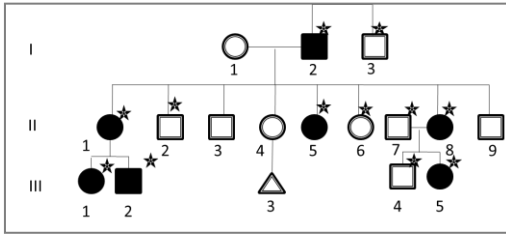


**Şekil 4-23: CHE4 ailesindeki etkilenmiş olgu. a, etkilenmiş olgunun (III-1) yüz görünümü, genişlemiş mandibular. b, III-1'in panoramik röntgen görüntüsü, multikistik lezyonlar, karışık dişlenme**

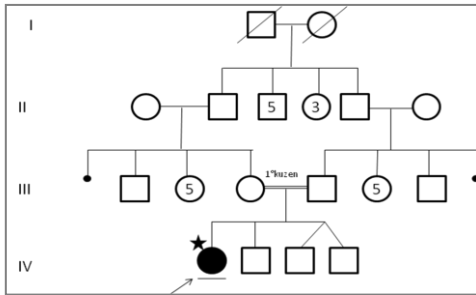


**Şekil 4-24: CHE5 ailesindeki etkilenmiş bireyler. a, indeks olgunun (III-3) yüz görünümü, genişlemiş mandibular. b, etkilenmiş babanın (II-4) yüz görünümü, hafif belirgin mandibular. c, III-3'nin panoramik röntgen görüntüsü, multikistik lezyonlar, karışık dişlenme**

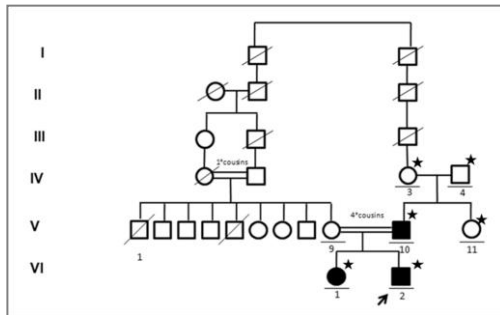
#### 4.7.2. Aile Ağaçlarının Değerlendirilmesi



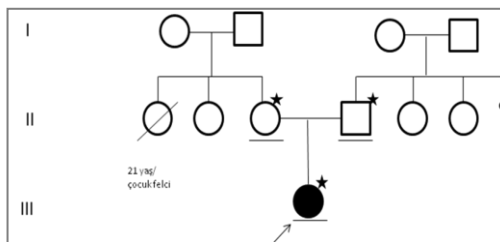
Şekil 4-21: CHE1 aile ağacı



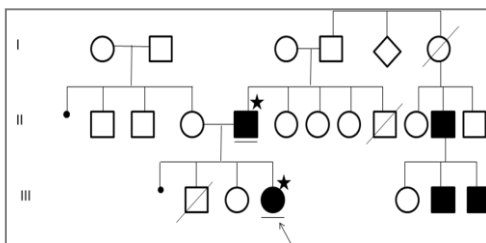
Şekil 4-22: CHE2 aile ağacı



Şekil 4-23: CHE3 aile ağacı



Şekil 4-24: CHE4 aile ağacı



Şekil 4-25: CHE5 aile ağacı

OD kalıtıldığı bilinen sendromda, CHE1 ailesi 3 kuşaktan 7 etkilenmiş birey, , CHE3 ailesi 2 kuşaktan 3 etkilemiş birey ve CHE5 ailesi 2 kuşaktan 5 etkilenmiş birey nedeniyle OD kalıtım ile uyumlu bulundu. CHE2 ve CHE4 ailelerinde ise olgular izole olarak değerlendirildi

#### 4.7.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik, radyolojik ve hisyopatolojik olarak değerlendirilen olgularda 3-4 yaşlarında belirginleşen, palpasyon ile sert, ağrısız, bilateral çene kemiklerinin genişlemesi ile Cherubism tanısı konuldu. Ailelerde etkilendiği düşünülen veya mutant geni kalıtma olasılığı olan tüm olgularda *SH3BP2* geninin kodlayan bölgeleri dizilendi. Dizi analizi sonuçları Tablo 4-5'te sunulmaktadır.

**Tablo 4-5: CHE ailelerinde *SH3BP2* dizi analizi sonuçları**

<i>SH3BP2</i> geni dizi analizi bulguları		
Aile no	Polimorfizm	Mutasyon
<b>CHE1</b>	İntron 1: heterozigot rs2239727, rs563233343, ekson 2:heterozigot rs41264713, ekson 4: homozigot rs3213501, intron 6: homozigot rs2269485, ekson 8: heterozigot rs231399, intron 10: heterozigot rs231396, ekson 5: heterozigot c.C399T	Saptanmadı
<b>CHE2</b>	Saptanmadı	Saptanmadı
<b>CHE3</b>	Saptanmadı	9. eksonda heterozigot c.G1255T (p.D419Y) mutasyonu
<b>CHE4</b>	Saptanmadı	9. eksonda heterozigot c.G1244A (p.R415Q) mutasyonu
<b>CHE5</b>	Saptanmadı	9. eksonda heterozigot c.C1253T (p.418L) mutasyonu

- CHE1 ailesinde indeks olguda 5. eksonda daha önce tanımlanmamış heterozigot c.C399T değişimi saptandı. Bunun patolojik bir değişim olup olmadığını anlamak amacıyla kırılma hatası için oluşturulan programda ([www.fruitfly.org](http://www.fruitfly.org))

analiz edildi ve gende kırılma hatasına yol açmadığı gösterildi. Bu programların *in vivo* koşulları yansıtmayabileceği düşünüldüğünden, değişimin etkilenmiş diğer aile bireylerindeki varlığı araştırıldı. Bu amaçla, etkilenmiş kardeş ve annesinde ilgili bölge (Şekil 4-25, III:1 ve II:1) dizilendi. Kız kardeşin değişimi taşıdığı, ancak annenin taşımadığı belirlenerek değişimin etkilenmiş olgularla segregasyon olmadığı gösterildi. Bu sonuç, c.C399T'nin bir polimorfizm olabileceğini destekledi.

Ailede Cherubism'e neden olan etiyopatogenez aydınlatılmadığı için aile ikinci aday gen araştırması için genom boyu bağlantı analizi çalışmasına alındı.

- CHE2 ailesinde etkilenmiş olguda (Şekil 4-26 IV:1) herhangi bir mutasyon saptanmadı. Cherubism ile ilişkili ikinci bir aday gen saptanması durumunda bu olguda ilgili ikinci genin taranması planlandı.
- CHE3 ailesinde indeks olguda (Şekil 4-27, VI:2) 9. eksonda daha önce tanımlanmamış heterozigot c.G1255T (p.D419Y) mutasyonu saptandı. Bu mutasyonun babada (V:10) ve kız kardeşinde (VI:1) de heterozigot olarak bulunduğu belirlendi. Daha sonra, hala (V:6), babaanne (IV:3) ve dede (IV:4) de moleküler açıdan incelendi ve bu bireylerde mutasyon saptanmadı. Moleküler sonuçlar indeks olgudaki mutasyonun, gonadal mozaisim dışlanamamakla birlikte, ilk kez babasında *de novo* olarak oluştuğunu gösterdi. Babanın panoramik röntgen bulguları hastalığın yaşla azalıp ortadan kalktığını destekledi. Babanın 9-10 yaşlarında iken diş çekimi sırasında çene kemiği kırığı ve sonrasında kemik transplantasyonu öyküsü vardı. Kız kardeş Cherubism'in klinik bulgularına sahip olmamasına rağmen, mutasyonu taşımakta idi. Bu da otozomal dominant kalıtımın penetrans yokluğuna örnek olarak değerlendirildi.
- CHE4 ailesinde etkilenmiş olguda (Şekil 4-28 III:1), *SH3BP2* geninin 9. eksonunda c.G1244A (p.R415Q) mutasyonu saptandı. Anne ve babasının bu mutasyonu taşımadığı belirlendi ve mutasyonun *de novo* oluştuğu kabul edildi.
- CHE5 ailesinde etkilenmiş olguda (Şekil 4-29, III:4) *SH3BP2* geninin 9. eksonunda c.C1253T (p.P418L) mutasyonu saptandı. Aynı mutasyonu etkilenmiş babasının da taşıdığı belirlendi. Bu ailede 9. eksonun diğer etkilenmiş bireylerde de taranması planlandı.

#### 4.7.4. Genetik Danışma

Cherubism, OD kalıtılan bir hastalık olduğu için etkilenmiş bireylerin çocuklarında hastalığın görülme riski %50'dir. Aileye özgün genetik danışma verilebilmesi için, özellikle etkilenmemiş ve klinik bulgu göstermeyen dişi bireylerde moleküler analiz yapılması önerilmektedir. CHE1 ve CHE2 ailelerinde etyopatogenez aydınlatılmadığı için özgün sağlıklı genetik danışma vermek olası değildir. Sendromda penetrans yokluğu da tanımlandığı için, klinik olarak etkilenmediği kabul edilen bireylerinde etkilenmiş çocukları olabileceği vurgulanmalıdır. CHE3 ailesinde VI-1'nin mutasyonu taşıdığı halde klinik olarak etkilenmemiş olduğundan, genetik danışmada çocuklarının % 50 mutasyonu kalıtma riski olduğu, mutasyonu kalıtan kızlarının %70-80 klinik bulgular gösterebileceği vurgulandı. CHE4 ailesindeki indeks, izole olduğu ve mutasyon *de novo* oluştuğu için çiftin olası gebeliğinde gonadal mozaicism riski %1-3, indeksin kendi çocuklarının mutasyonu kalıtma riski %50 dir. CHE5 ailesinde mutasyonu taşıma riski olan bireylerde (Şekil 4-29, I-4, III-2, III-4, 5,6) moleküler çalışmalar tamamlandıktan sonra özgün genetik danışma verilecektir.

#### 4.8. Mandibuloakral Displazi

Mandibuloakral displazi (MAD, #MIM 248370 ve #MIM 608612) postnatal başlangıçlı büyüme-gelişme geriliği ile seyreden, kraniofasiyal anomaliler, mandibular-klaviküler hipoplazi gibi iskelet malformasyonları ve deride benekli pigmentasyon ile karakterize OR geçiş gösteren çok nadir bir hastalıktır. Akroosteoliz, eklem kısıtlılığı, boy kısalığı ve dişlerde çapraşıklık hastalığın diğer bulgularıdır. Lipodistrofinin yayılımına göre iki alt tipe ayrılmıştır: ekstremitelerde belirgin parsiyel lipodistrofi ile seyreden tip A (MAD-A) ve daha generalize lipodistrofi ile serreden tip B (MAD-B) (Gark ve ark. 2004). MAD-A'dan *LMNA* genindeki homozigot yanlış anlamlı mutasyonların (Novelli ve ark. 2002), MAD-B'den *ZMPSTE24* genindeki bileşik heterozigot mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (Agarwal ve ark. 2003).

##### 4.8.1. Mandibuloakral Displazi Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

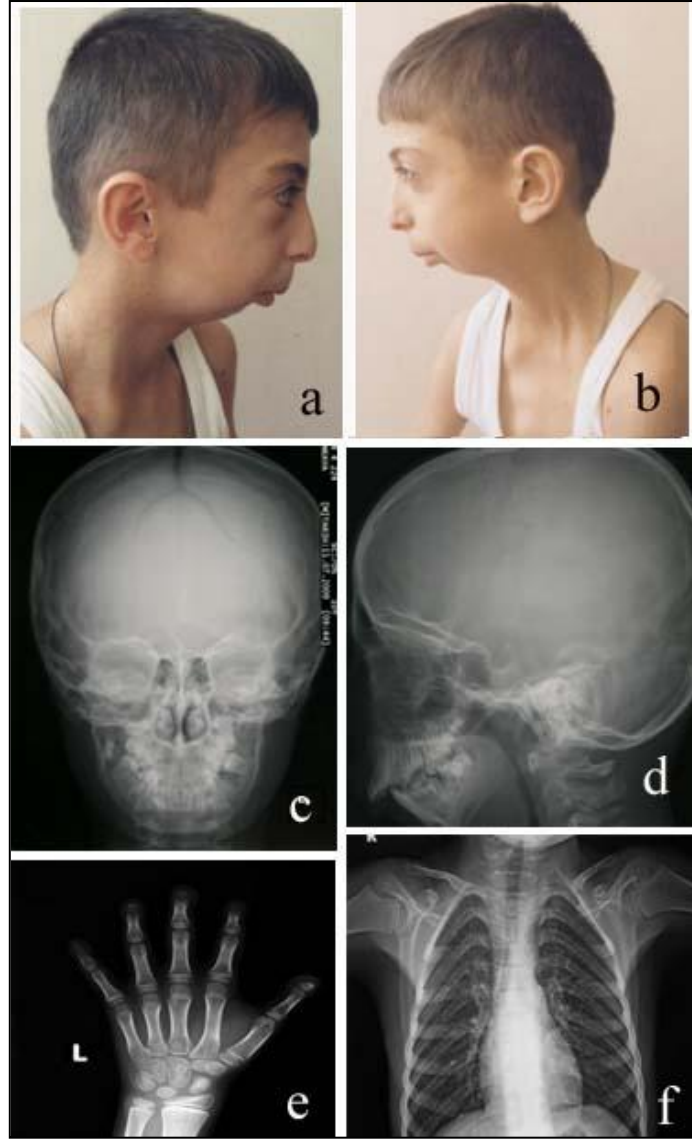
MAD klinik tanısı ile takip edilen olgu aralarında 1°kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ikinci çocukları (G2P2). Olgu, Pierre-Robin sekansı düşünülmesi nedeniyle değerlendirildi.

Antenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik zamanında normal spontan doğum ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 3200 gr, doğum boyu ve baş çevresi bilinmiyordu. 3 yaşından sonra zayıflamaya başladığı, parmaklarının kısaldığı ve çenenin küçüldüğü ifade edildi.

Fizik muayenede (10 yaş 3 aylık erkek) boyu 130 cm (<3p, 8.5 yaş ile uyumlu), kilosu 21 kg (<3p, 6 yaş 3 ay ile uyumlu) ve baş çevresi 50 cm (<3p, 2 yaş 3 ay ile uyumlu) idi. Widow's peak mevcuttu. Palpebral fissürler aşağı çekik, gözler belirgindi. Burun gaga şeklinde, burun kanatları hipoplazik, burun ucu sivriydi. Çok ağır mikroretrognati mevcuttu ve yanakları dolgundu. Alt çenede 12 adet, üst çenede 14 adet diş ve dişlerde çapraşıklık mevcuttu. Heliks ve tragus üzerinde milimetrik kalsifikasyonlar vardı. Özellikle ense ve sırtta benekli hiperpigmentasyon vardı. Akroosteolizise bağlı brakidaktili ve parmak uçları yuvarlak ve künt, distal falankslar kısa idi. Omuzlar dar ve düşüktü. Dizlerde 30° fleksiyon kısıtlılığı vardı. Ayak parmakları kısa, başparmaklarda kısalık belirgindi. El ve ayak derisi atrofikti. Boyun

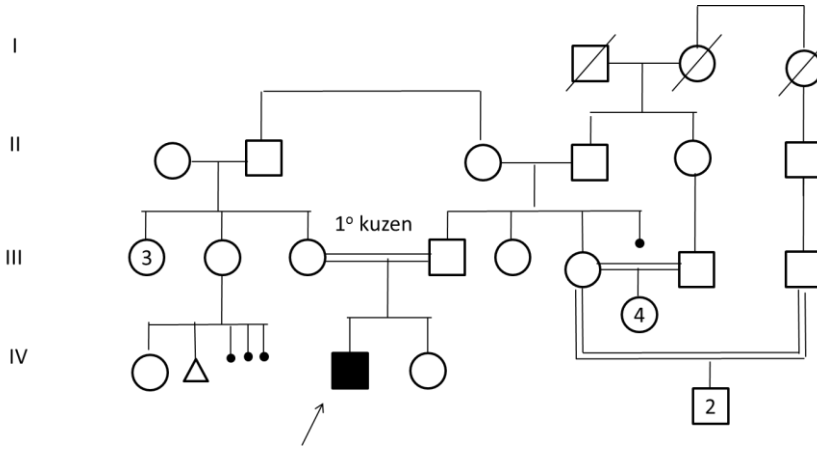


etrafında, gövdede, gluteal bölgede ve ekstremitelerde lipoatrofi mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.



**Şekil 4-26: MAD ailesindeki etkilenmiş olgu. a, b, olgunun profilden görüntüsü, ağır retromikrognati, yanıklarda dolgunluk. c, kranial grafide sagital sutur açıklığı, d, retromikrognatik görünüm. e, el-bilek grafisi, tüm parmakların distal falaksları kısa ve hipoplazik. f, göğüs grafisi, bilateral klavikula hipoplazisi**

#### 4.8.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



Şekil 4-27: MAD aile ağacı. Aile ağacı OR kalıtım ile uyumlu bulundu.

#### 4.8.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen olguda 3 yaşından sonra farkedilen ve progresif seyreden çenede küçülme, dişlerde çapraşıklık, parmaklarda akroosteolize bağlı kısalma, omuzlarda daralma ve tipik yüz görünümü nedeniyle MAD düşünüldü. Tip tayini yapabilmek ve sorumlu mutasyonun tanımlanması için moleküler tetkikler planlandı. Olgudan alınan kan örneği ve fibroblast kültürü için alınan deri örneği, Teksas Üniversitesi, Southwestern Medical Center Dallas'a gönderildi. MAD ile ilişkili olan *LMNA* geninin tüm ekson ve ekson-intron bölgeleri dizi analizi ile tarandı.

- Olguda yapılan dizi analizinde *LMNA* geninde homozigot c.G1580C (p.R527H) mutasyonu saptandı.
- Olguda hastalığa neden olan etiyopatogenez aydınlatılmış oldu.

#### 4.8.4. Genetik Danışma

MAD, OR kalıtıldığı bilinen bir sendrom olduğu, ve ailede hastalığa özgün mutasyonlar tanımlanmış olduğu için, çiftin olası gebeliklerinde % 25 tekrarlamaya riski ile erken dönemde fetal moleküler analiz (CVS) ile prenatatal tanı önerilebilir. Olgunun kendi çocuklarında benzer hastalığın tekrarlamaya riski düşüktür. Akraba evliliği ve/veya yakın yerleşim biriminden kökeni olan bir dişi ile evlenmesi durumunda, taşıyıcılık testleri eşinde dizleme yöntemi ile, probandın ailesinde ise taşıyıcılık testleri özgün mutasyon taraması ile yapılabilir.

#### 4.9. Whistling Face Sendromu (Freeman-Sheldon Sendromu)

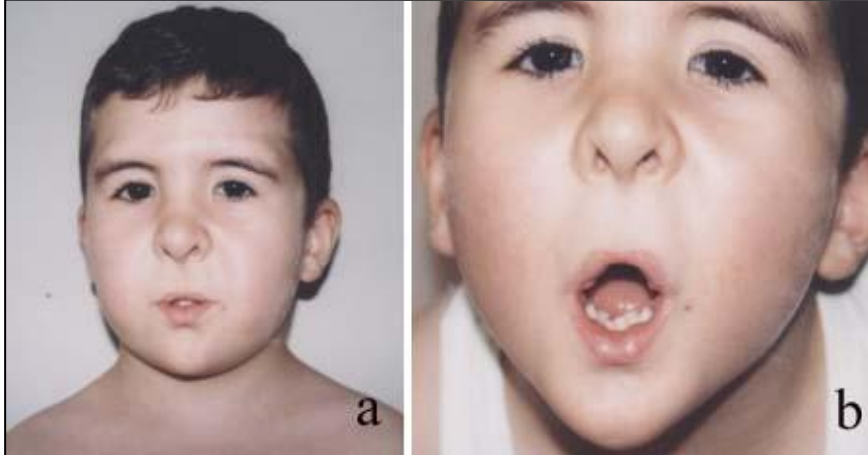
Whistling face sendromu (Freeman-Sheldon sendromu) (#MIM 277720), mikrostomi, ıslık çalan yüz görünümü, belirgin supraorbital kemer, hipertelorizm, telekantus, çentikli burun delikleri, uzun filtrum, büzülmüş küçük dudaklar, çenede çentiklenme, sınırlı çene açma, talipes ekinovarus ve parmakların ulnar deviasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Vakaların çoğu sporodik olmakla beraber otozomal resesif kalıtım ile uyumlu aileler vardır (Freeman E.A. ve Sheldon J.H. 1938; Stevenson D.A. ve ark. 2006). Toydemir ve ark. Bu sendrom ile uyumlu olgularda *MYH3* (embriyonik miyozin heavy chain geni) geninde mutasyon tanımlamıştır (Toydemir R. M. ve ark. 2006).

##### 4.9.1. Whistling Face Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

Whisling face sendromu klinik tanısı ile takip edilen olgu mikrostomi ve ağız açmada yetersizlik nedeniyle değerlendirildi.

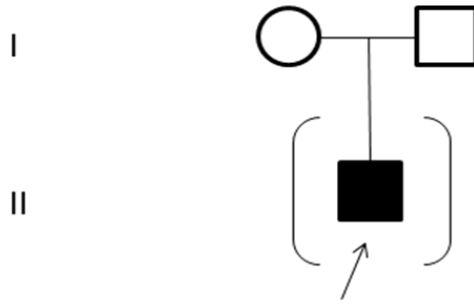
Olgu, 20 günlükken Bahçelievler Sosyal Hizmetler Esirgeme Kurumu'ndan evlat edinilmişti. Olgunun antenatal dönemi ile ilgili bilgi mevcut değildi.

Fizik muayenede (5yaş 7 aylık erkek) boyu 118 cm (75-90p), kilosu 24.5 kg (90p) ve baş çevresi 51.5 cm (25-50p) idi. ıslık çalan yüz görünümü, düzleşmiş orta yüz profili, supraorbital belirginlik, hipertelorizm, telekantus, bilateral epikantus, kısa palpebral fissürleri mevcuttu. Burun deliklerinde çentiklenme vardı. Filtrum uzun ve oluklu idi. Mikrostomi, alt dudak orta hatta çentiklenme, çenede “I” şeklinde gamzelenme ve ağız açmada yetersizlik mevcuttu. Alt çene alveolar kret “V” şeklinde, alt çene sulkus derinliği azalmış , alt çene vestibül mukoza düzensiz ve katlantılı idi. Kulaklarda heliksler katlantılı, Darwin tüberkülü vardı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.



**Şekil 4-28:** Etkilenmiş olgunun yüz görünümü. a, İshk çalan yüz görünümü, supraorbital belirginlik, hipertelorizm, telekantus, bilateral epikantus, kısa palpebral fissürleri mevcuttu. b, burun deliklerinde çentiklenme, mikrostomi, alt dudak orta hatta çentiklenme, çenede “I” şeklinde gamzelenme ve ağız açmada yetersizlik

#### 4.9.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



**Şekil 4-29:** Whistling Face sendromu aile ağacı. Olgu “adopte” olarak değerlendirildi.

#### 4.9.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik olarak değerlendirilen olguda tipik dismorfik bulguların varlığı ile Whistling Face sendromu tanısı konuldu.

- Olguda ileri moleküler genetik çalışmalar planlandı ve DNA örneği bankalandı.

#### 4.9.4. Genetik Danışma

OD veya OR kalıtımla uyumlu olduğu bilinen hastalıkta, olgunun soygeçmişine ait bilgi olmadığından, kalıtım modeli hakkında yorum yapmak olanaksızdır. Moleküler çalışma sonucu ile olgunun kendi çocuklarında hastalığın tekrarlama riski için sağlıklı bilgi verilebilir.

#### 4.10. Van der Woude Sendromu

Van der Woude sendromu (VWS, #MIM 119300), OD geçişli değişik ekspresivite gösteren, dudak-damak yarığı, alt dudak pitleri, yarık uvula ve hipodonti ile karakterize bir hastalıktır. VWS ile ilişkilendirilmiş tek gen 1q32-q41 bölgesindeki *IRF6*'dir (Kondo S. 2002).VWS, Popliteal pterijiyum sendromu (PPS; #MIM 119500) ile birlikte *IRF6* ilişkili hastalıklar spektrumunda yer almaktadır.

##### 4.10.1. Van der Woude Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

VWS klinik tanısı ile takip edilen olgu aralarında kuzen evliliği olmayan sağlıklı anne ile alt dudağında pit olan babanın ilk çocukları (G1P1) idi. Olgu, yarık dudak-damak nedeniyle değerlendirildi.

Antenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik,38 GH sezeyan ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 3020 gr, doğum boyu ve baş çevresi bilinmiyordu. Doğumunda unilateral (sol) dudak-damak yarığı saptanmıştı.

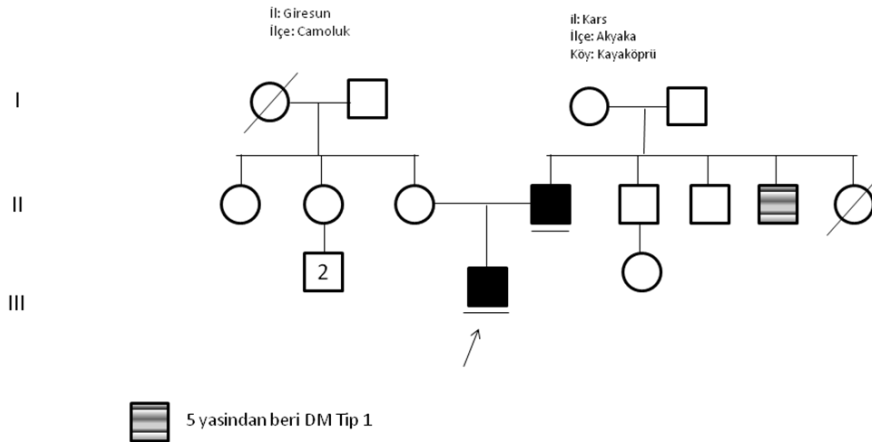
Fizik muayenede (16 günlük erkek) boyu 52cm (50p), kilosu 3100 g (25p) ve baş çevresi 34.5 cm (25p) idi. Ön fontanel 3x3 cm, arka fontanel 0.5 cm açıktı. Burun kökü basık, sol burun deliği deformeydi. Tek taraflı (sol) dudak-damak yarığı vardı. Alt dudağında pitler mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Kranial USG normal, batin USG normal olarak değerlendirildi. Odiyometri testinde minimal işitme kaybı tespit edildi.



**Şekil 4-30:** VWS ailesindeki etkilenmiş olgular. a, etkilenmiş babanın (II-4) yüz görünümü, alt dudakta pitler. b, etkilenmiş olgunun (III-3) yüz görünümü, sol burun deformitesi, sol DDY, alt dudağında pit

#### 4.10.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



**Şekil 4-31:** VWS aile ağacı. Aile ağacı ve klinik inceleme sonucunda babada da dudak piti olması hastalığın OD kalıtıldığını desteklemektedir.

#### **4.10.3. Moleküler Çalışmalar**

Klinik olarak değerlendirilen olguda yarık dudak-damak ve alt dudakta pit varlığı nedeniyle VWS düşünöldü. Olgu ve ailesinde *IRF6* gen analizi planlandığı için DNA örnekleri bankalandı.

#### **4.10.4. Genetik Danışma**

VWS OD kalıtılan bir sendrom olduğu için, etkilenmiş aile bireyelerine ( Şekil 4-35; II-4 ve III-3) çocukları için kız erkek farkı gözetmeksizin %50 tekrarlama riski olduğu belirtildi. OD kalıtılan bu sendromda etkilenmiş bireyeler arasında gözlenen ekspresivite farklılığı vurgulandı.

#### 4.11. Oral Fasiyal Dijital Sendrom

Oral fasiyal dijital sendrom (OFD1,#MIM 311200) primer siliann disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş oral, fasiyal, dijital, beyin ve böbrek anomalilerinin görüldüğü bir hastalıktır (Gunay-Aygun M. 2009). Klinik bulgular; oral bölge anomalileri (dudak-damak yarıkları, yarıklanmış dil, dilde lipom veya hamartom, multipl frenulum, hipodonti), fasiyal bölge anomalileri (hipertelorizm, epikantus, hipoplazik ala nasiler, orta yüz yarığı, mikrognati), parmak bulguları (brakidaktili, pre/postaksiyal polidaktili, beşinci parmak klinodaktilisi), beyin anomalileri (korpus kallozum agenezisi, Dandy-Wlaker malformasyonu, serebellar agenezis), böbrek anomalisi (polikistik böbrek) şeklinde sıralanabilir. OFD tanılı olguların %50'sinde hafif mental gerilik vardır ve olguların hemen hepsi dişilerden oluşmaktadır. OFD1 ile ilişkilendirilmiş tek gen Xp22.2 bölgesindeki *OFDI*'dir (John S.C. 2010). Ancak OFD sendromunun birçok tipi vardır.

##### 4.11.1. OFD Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

OFD klinik tanısı ile takip edilen olgu aralarında 1°kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ikinci çocukları (G4P5canlı2). Olgu, nöromotor retardasyon, dilde hamartomlar, bilateral polidaktili varlığı nedeniyle değerlendirildi. Olgunun bir haftalık iken eksitus olan ikiz kardeşlerinde benzer bulgular tariflendi.

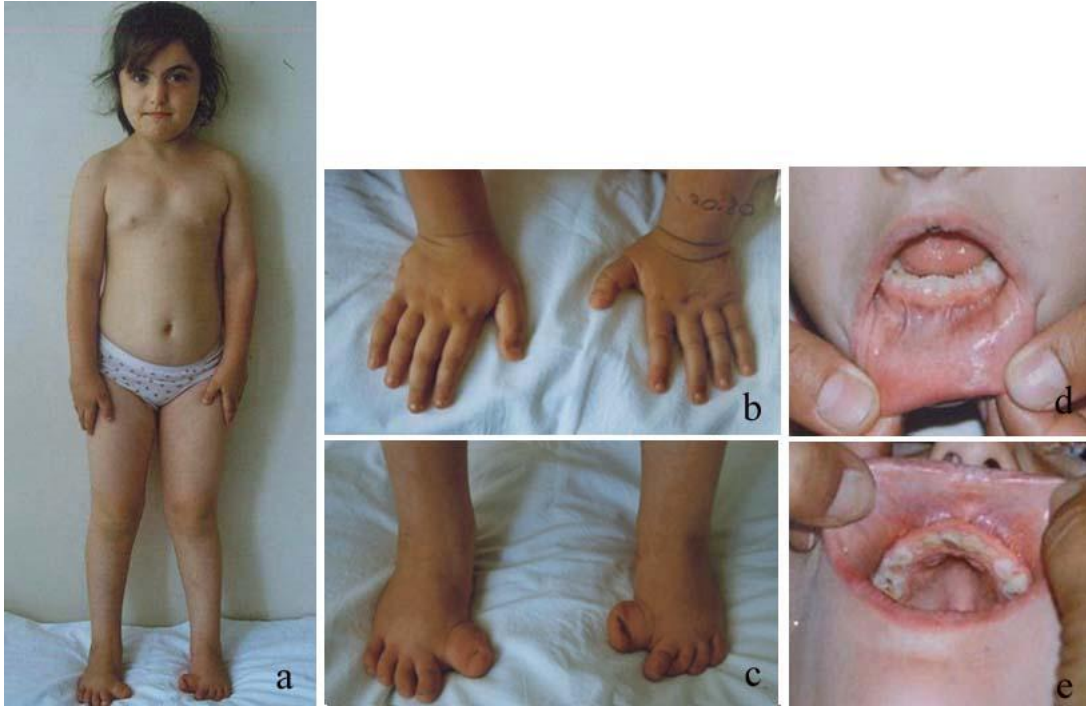
Antenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik, zamanında normal spontan doğum ile sonlanmıştı. Doğum tartısı, boyu ve baş çevresi bilinmiyordu. Olgu 40 günlük iken dilindeki nodüller ve ellerindeki polidaktili için, 1.5 yaşında ise ayak başparmaklarındaki polidaktiliyi düzeltmek amacıyla opere edilmişti.

Fizik muayenede (6 yaş 10 aylık kız olgu) boyu 111 cm (3-10p), kilosu 22 kg (25-50p) ve baş çevresi 51 cm (25-50p) idi. Burun kökü belirgin, ala nazileri hipoplazik, kolumella aşağı yerleşimli idi. Sinofri, bilateral epikantus, hipertelorizmi vardı. Maksillası hipoplazikti. Orta hatta parsiyel dudak yarığı mevcuttu. Multipl frenulumu vardı. Dilinde operasyon skarları vardı. Alt çenede 12, üst çenede 13 adet dişi mevcuttu, tüm dişler belirgin bir şekilde aşınmıştı. Kulaklar sınırda düşük, geriye yerleşimli idi. Sağda kubitüs valgus, sol elde supinasyon kısıtlılığı mevcuttu. Parmakla uca doğru inceliyordu. Polidaktili operasyon izleri ve 5. parmak klinodaktilisi vardı. Sağ ayak baş parmağı geniş, medialinde operasyon nedbesi mevcuttu. Sol ayak başparmağı geniş ve



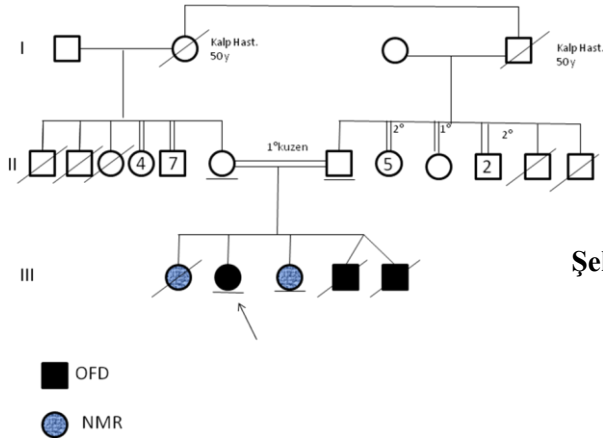
çift tırnaklı idi. Nöromotor retardasyon saptandı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Kraniyal MRI’nda korpus kallozum agenezisi, mega sisterna magna görünümü, her iki parietal lob medialinde kortikal yapılarda asimetrik bükümlenmeler saptandı. Görünüm tanımlanan bölgelerde kortikal displastik değişiklikler açısından, tubuler sinerium hamartomu açısından anlamlı olabileceği yönünde yorumlandı. Sol el bilek grafisinde 5. parmak metakarp orta kısmından uzanan kemik yapısı görüldü, eksize edilmiş olan altıncı parmağa ait olduğu düşünüldü. Ayak grafisinde bilateral başparmak duplikasyonu gözlemlendi. Bilateral başparmakların metatarsları geniş ve küboid yapıda olarak değerlendirildi.



**Şekil 4-32: OFD ailesindeki etkilenmiş olgu. a, indeksin (III-2) genel görünümü. b, uca doğru incelen parmaklar postaksiyel polidaktili operasyon skarları. c, bilateral ayak başparmakları büyük ve mediale deviye, sol ayak başparmağında çift tırnak yapısı. d, e, alt ve üst çenede multipl frenulum**

#### 4.11.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



Şekil 4-33 :OFD aile ağacı. Birinci derece kuzen evliliği ve benzer etkilenmiş bireylerin farklı cinsiyette olması OR kalıtımı desteklemektedir.

#### 4.11.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik olarak değerlendirilen olguda dismorfik yüz görünümü, ellerde ve ayaklarda opere polidaktili, nöromotor retardasyon ve oral anomaliler (dilde opere nodlüller, multipl frenulum) nedeniyle OFD düşünüldü.

- Aile hikayesine göre OR kalıtım paterni ve olgunun bulguları ile ön planda OFD tiplerinden OFD tip 2 (Mohr sendromu #MIM 252100) düşünüldü. Ancak tip 6 (Varadi-Papp sendromu, #MIM 277170) ve tip 9 (#MIM 258865) da dışlanamadı.
- Olası kromozom anomalilerini dışlamak amacıyla yapılan karyotip analizi normal olarak değerlendirildi.
- Olguda düşünülen her üç OFD tipinin de henüz ilişkili genleri tanımlanmadığından olgu, anne, baba ve kızkardeşinden DNA bankalamak üzere kan alındı.

#### 4.11.4. Genetik Danışma

OFD tip 2 ve 6, OR kalıtıldığı ve ağacı değerlendirilmesi OR kalıtımı desteklediği için çiftin olası gebeliklerinde kız erkek farkı gözetilmeksizin % 25 tekrarlama riski mevcuttur. Henüz moleküler tanı testi olmayan bu ailede olası gebeliklerde USG ile izlem önerilir. Moleküler tanı varlığında ise erken dönemde fetal moleküler analiz (CVS) ile prenatal tanı ve taşıyıcılık riski olanlara özgün mutasyon taraması önerilebilir.

#### 4.12. Papillon-Lefevre sendromu

Papillon-Lefevre sendromu (PLS, #MIM 245000), avuç içinde ve ayak tabanında hiperkeratoz gelişmesi ve periodontitise bağlı erken süt ve sürekli diş kayıplarının görüldüğü otozomal resesif (OR) kalıtılan bir hastalıktır (Papillon M.M. 1924). Hastalığa tentoriyum ve koroid pleksus kalsifikasyonları eşlik edebilmektedir. Bu hastalıkla ilişkili bilinen tek gen, 11q14 bölgesine lokalize *CTSC* (*Cathepsin C*) genidir (Hart T. C. ve ark. 1999; Toomes C. ve ark. 1999).

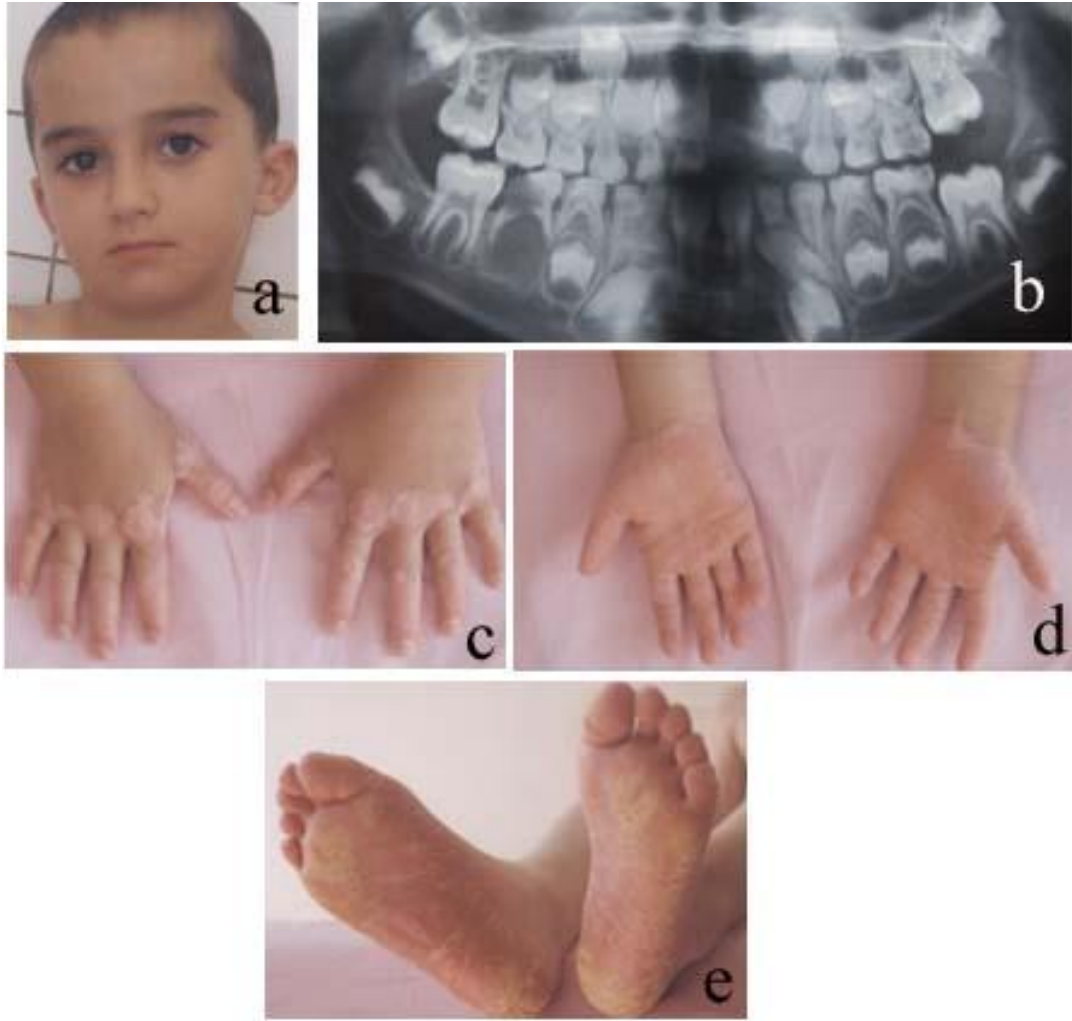
##### 4.12.1. Papillon-Lefevre Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

PLS klinik tanısı olan olgu, aralarında 1° kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ikinci gebelikten olan ikinci çocukları (G4P4canlı3) idi. Ellerinde ve ayaklarında hiperkeratotik lezyonların varlığı ve erken başlangıçlı periodontitis ile klinik tanı konuldu.

Antenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik, zamanında sezeryan ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 3500 gr ve boyu 51 cm, doğum baş çevresi bilinmiyordu.

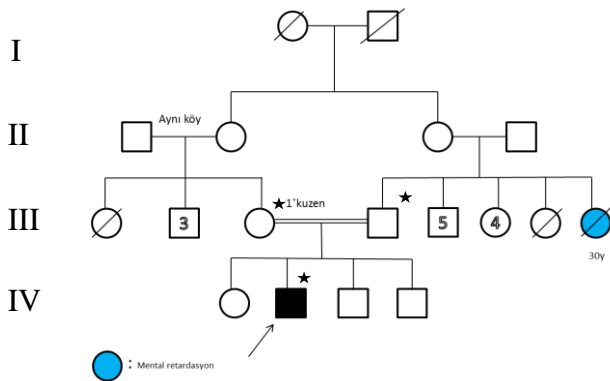
Fizik muayenede (7 yaş 4 aylık erkek) boyu 126.5 cm (75-90p), kilosu 22.5 kg (50p) ve baş çevresi 53.5 cm (75-90p) idi. Yüz profili düzleşmiş ve alını belirgindi (Şekil 4-38). Üst çenede 2 adet kalıcı, alt çenede 5 adet kalıcı dişi mevcuttu (oligodonti). Tüm süt dişleri kaybedilmişti (erken başlangıçlı periodontitise sekonder). Minimal belirgin kulakları, bilateral Darwin tüberkülü ve katlanmış heliksleri vardı. Ellerde, ayaklarda ve eklem yerlerinde hiperkerototik lezyonlar mevcuttu. El ayasında yaygın ve parmaklarda bilek hizasına sınırlı, parmak sırtında özellikle MKF eklem bölgelerinde soyulma tarzında cilt bulguları mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

İntrakraniyal kalsifikasyonlar açısından istenen MRI normal olarak değerlendirildi.



Şekil 4-34: PLS ailesindeki etkilenmiş olgu. a, PLS olgusunun yüz görünümü. b, olgusunun panoramik röntgen görüntüsü, yaygın generalize periodontitis, karışık dişlenme. c, el sırtında, MKF eklem bölgesinde keratoz. d, avuç içinde keratoz. e, ayak tabanında plantar keratoz

#### 4.12.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi

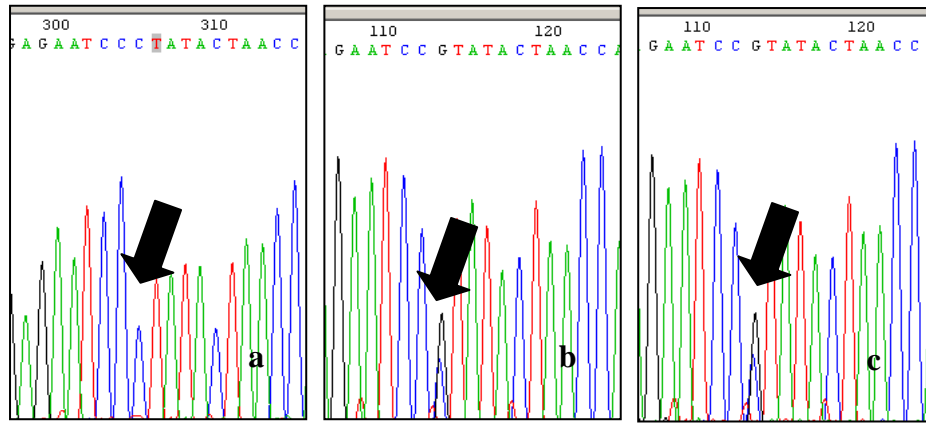


Şekil 4-35: PLS aile ağacı. OR kalıtıldığı bilinen sendromda birinci derece kuzen evliliği kalıtım şeklini desteklemektedir.

### 4.12.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik ve radyografik olarak değerlendirilen olguda el ve ayak tabanlarındaki hiperkerototik lezyonların varlığı, erken başlangıçlı peridontitise bağlı diş kaybı ve alveolar kemik atrofisi olması nedeniyle PLS düşünüldü. Olguda, *CTSC* geninin kodlayan bölgeleri dizilendi.

- Dizi analizinde *CTSC* geninin 6. eksonunda homozigot c.G815C (p.R272P) mutasyonu saptandı. Anne ve babanın da aynı mutasyonu heterozigot olarak taşıdığı belirlendi.



Şekil 4-36: *CTSC* geninin 6. eksonuna ait kromotogramlar . a, etkilenmiş olgudaki homozigot mutasyon. b, babadaki heterozigot mutasyon. c, annedeki heterozigot mutasyon

### 4.12.4. Genetik Danışma

PLS, OR kalıtılan bir hastalık olduğu için, etkilenmiş çocuğun kardeşleri için hastalığın tekrarlama riski %25'tir. Etkilenmiş olgunun anne ve babası zorunlu taşıyıcıdır. Moleküler tanı almış ailelerde, taşıyıcılık riski olan ikinci ve üçüncü derece akrabalara taşıyıcılık testleri yapılması önerilebilir.

### 4.13. Tricho-Rhino-Phalangeal Sendrom

Trichorhinophalangeal sendromu (TRPS, #MIM 190350) seyrek saçlar, alopesi, hipoplazik ala naziler, belirgin kulaklar, uzun düz filtrum, ince vermilion çizgisi, maksilla hipoplazisi, mikrognati, kalça malformasyonları, kısa boy ve koni şeklinde epifizler ile karakterize OD kalıtılan bir hastalıktır. Klinik olarak 3 tipi vardır: TRPS1, TRPS2 ve TRPS3. TRPS1 ve TRPS3'ten 8q24.12 bölgesinde lokalize *TRPS1* genindeki mutasyonlar neden olmaktadır. TRPS2'ye ise hem TRPS1 hem de 8q24.11-q24.13 bölgesinde lokalize *EXT1* genindeki mutasyonlar neden olmaktadır (Momeni P. ve ark. 2000).

#### 4.13.1. TRPS Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

TRPS klinik tanısı ile takip edilen olgu, aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın üçüncü çocukları (G5P3Ab2) idi. Olgu, sol kalçada avasküler nekroz/displazi, periferik dizostoz ve saçlarının dökülmesi nedeniyle değerlendirildi.

Olguya olan gebelik düzenli izlenmemiştir. Olgu zamanında normal spontan doğum ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 3500 gr, boyu ve doğum baş çevresi bilinmiyordu. Aile olgu 1 yaşında iken el parmaklarının kısalığını fark etmesine rağmen önemsememiştir. 12 yaşına kadar dirseklerde çıkık meydana gelmiştir.

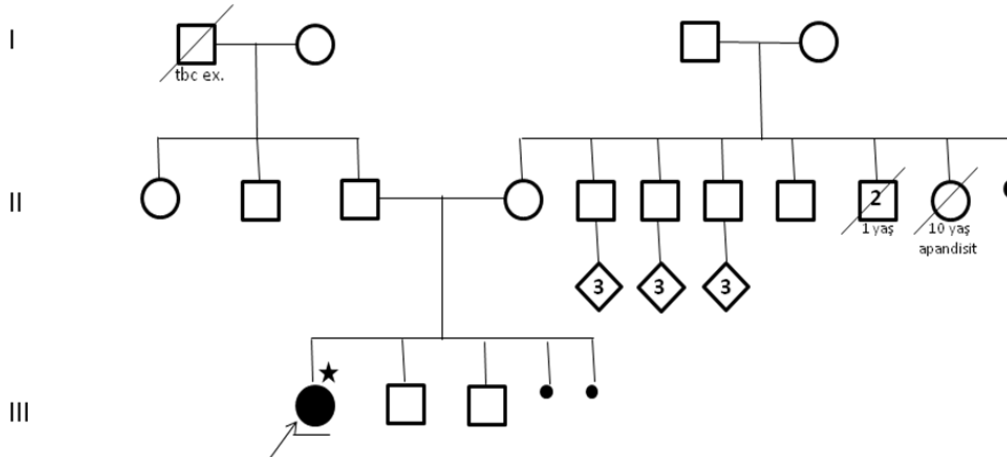
Fizik muayenede (14 yaş 5 aylık dişi) boyu 152 cm (3-10p), kilosu 40 kg (3-10p) ve baş çevresi 52 cm (3-10p) idi. Üçgen bir yüzü vardı. Saçları seyrek ve kısaydı. Kaşlar lateralde seyrekti. Uzun tubuler bir burun yapısı mevcuttu. Maksilla hipoplazikti ve mikrognatisi vardı. Uzun filtrum vardı. El ve ayak parmakları künt ve kısaydı. Ayaklarda 1. ve 2. parmaklar arasında ayrıklık vardı. Sol kalçada hareket kısıtlılığı vardı. Diğer sistem muayenesinde özellik yoktu.

El grafisinde metakarplar ve falanksalar kısa olarak değerlendirildi. Kalça grafisinde ise sol femur başı ve asetabulumda destrüktif değişiklikler görüldü.



**Şekil 4-37:** TRPS ailesindeki etkilenmiş olgu. a, olgunun yüz görünümü, üçgen yüz yapısı, seyrek saçlar b, hipoplazik maksilla c, küt ve kısa el parmakları d, küt ve kısa ayak parmakları, ayaklarda 1. ve 2. parmak arasında ayrıklık

#### 4.13.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



**4-38:** TRPS aile ağacı. OD kalıtıldığı bilinen sendromda aile bireylerinin klinik değerlendirmesinde benzer bulgu saptanmadığından olgu, izole olarak değerlendirildi.

#### 4.13.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik olarak değerlendirilen olguda kısa metakarplar ve falanksların varlığı, saçların kısa ve seyrek olması, maksiller hipoplazi, mikrognati, uzun filtrum ve kalça grafisi bulguları nedeniyle TRPS1 düşünüldü. Olgunun DNA örneği moleküler çalışma için Essen Üniversitesi'ne gönderildi. TRPS1 ile ilişkili olan *TRPS1* geninin tüm ekson ve ekson-intron bölgeleri dizilendi.

- Olguda dizi analizinde *TRPS1* geninde heterozigot c.G2755A mutasyonu saptandı.
- Olguda hastalığa neden olan etiyopatogenez aydınlatılmış oldu.
- Olgunun anne ve babasının DNA materyalinden yapılan analizde aynı mutasyona rastlanmadı. Bu durum mutasyonun “de novo” olduğuna karar verildi.

#### 4.13.4. Genetik Danışma

TRPS OD kalıtılan bir sendrom olduğu, olguda özgün mutasyon belirlenmiş olduğu için, olgunun çocuklarında kız erkek farkı gözetmeksizin %50 tekrarlama riski mevcuttur. OD kalıtılan bu sendromda etkilenmiş bireyler arasında gözlenen ekspresivite farklılığı vurgulanmalıdır.



#### 4.14. Ellis-van Creveld Sendromu

Ellis-van Creveld sendromu (EVC, #MIM 225500), kısa ekstremite, kısa kotlar, postaksiyal polidaktili, displastik tırnaklar, üst dudağın bukkolingival füzyonu, düzensiz alveolar çıkıntı, neonatal dişler ve dişlerde sürme gecikmesi ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir iskelet displazisidir. Olguların yaklaşık %60'ında konjenital kalp defekti özellikle de atriyal septum defekti (ASD) gözlenir. EVC fenotipinden sorumlu 4p16 bölgesindeki iki gende mutasyonlar (*EVC1* ve *EVC2*) tespit edilmiştir (Verbeek S. ve ark. 2010).

##### 4.14.1. Ellis-van Creveld Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

EVC klinik tanısı ile takip edilen olgu aralarında 1°kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ilk çocuklarıdır (G1P1). Olgu, dar göğüs kafesi, kısa ekstremiteler ve kısa parmaklar, ellerde polidaktili olması nedeniyle değerlendirildi.

Antenatal dönemde Batman Kadın Doğum Hastanesi'nde ve Çaldıran Devlet Hastanesi'nde takip edilen olgunun 22. GH'nda antenatal USG'de femur ve humerus boyu 19-20 GH ile uyumlu, 33. GH'nda ise 24 GH ile uyumlu olarak değerlendirilmişti. Kot kısalığı ve toraks darlığı antenatal dönemde belirlenmişti. Gebelik, zamanında sezeryan ile (makat gelişi ve oligohidramniyos nedeniyle) sonlanmıştı. Doğum tartısı 2860 gr, doğum boyu 44 cm ve baş çevresi 34 cm idi. Asfiksi nedeniyle 8 gün YD YBÜ'nde izlenmiş ve bu sırada hiperbilirünemi nedeniyle iki gün fototerapi almıştı. Neonatal dişi fark edilmiş ancak diş kendiliğinden düşmüştü.

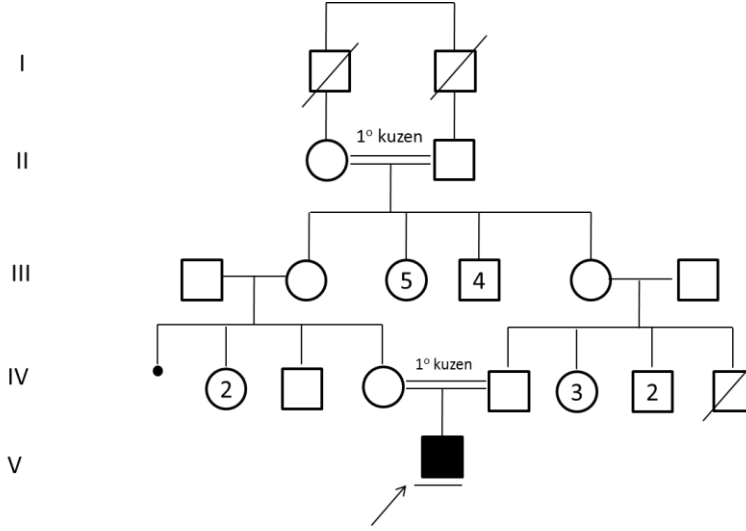
Fizik muayenede (2.5 aylık erkek) boyu 52cm (<3p, 0 ay ile uyumlu), kilosu 3300 g (<3p, 0 ay ile uyumlu) ve baş çevresi 37.5 cm (50p) idi. Ön fontanel 4.5x5 cm, arka fontanel 1x1 cm açıktı. Dismorfik yüz görünümü yoktu. Üst dudak ile gingiva arasında füzyon (bukolingival füzyon), alt çenede 3 adet frenulum mevcuttu. Alveolar çıkıntılar düzensiz ve üst çenede toruslar vardı. Sağ meme inferiorunda aksesuar meme başı mevcuttu. Göğüs kafesi dardı. Bilateral parmaklar kısa, tırnaklar hipoplazik, postaksiyel polidaktili vardı (sağ elde 7, sol elde 6 parmak). Bilateral el başparmaklarında fleksiyon çizgisi yoktu. Bilateral ayaklarda başparmaklar geri yerleşimli, 5. parmak öne yerleşimli, mediale deviye, tüm tırnaklar hipoplazik, plantar çizgiler aberandı. Minimal pes ekinovarus mevcuttu. Minimal öne yerleşimli anüsü ve glandüler hipospadyası vardı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Transfontanel USG normal olarak değerlendirildi. kardiyak EKO'da PFO ve ASD saptandı.



**Şekil 4-39: EVC ailesindeki etkilenmiş olgu. a, ekstremitte kısalığı. b, direk grafide kot kısalığı ve toraks darlığı. c, d, ellerde postaksiyel polidaktili. e,f, ayak başparmaklar geri yerleşimli, tüm ayak tırnakları hipoplazik. g, üst çenede bukogingival füzyon**

#### 4.14.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



Şekil 4-40: EVC aile ağacı. Ailede tek etkilenmiş birey ve ebeveynlerde 1 kuzen evliliği varlığı OR kalıtım desteklemektedir.

#### 4.14.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen olguda ekstremitelerde kısalık, ellerde postaksiyel polidaktili, multiple frenulum, bukogingival füzyon, hipospadiyas ve ASD varlığı nedeniyle EVC düşünüldü. Moleküler çalışmalar için anne, baba ve olgudan alınan DNA örnekleri Londra İngiltere'ye gönderildi.

#### 4.14.4. Genetik Danışma

EVC, OR kalıtılan bir sendrom olduğu için, etkilenmiş çocuğun kardeşlerinde hastalığın tekrarlama riski %25'tir. Etkilenmiş olgunun anne ve babası zorunlu taşıyıcıdır. Olası gebeliklerde antenatal 2. düzey USG ile izlem önerildi.

#### 4.15. Holoprozensefali

Holoprozensefali (HPE) insanda en sık görülen beyin malformasyonudur. Gebeliğin 18-28. günleri arasında prosensefalonun eksik orta hat bölünmesinden kaynaklanmaktadır. Tahmini prevalansı yenidoğanda 1/10 000'dir. Ancak ilk üç aydaki düşüklerin 250'de 1'inde görülmektedir. Alobar, semilobar, lobar, and middle interhemispheric variant (MIHV) tip HPE olarak 4 ayrı alt grubu vardır. HPE'de mikrosefali, siklopi, hipotelorizm, tek burun deliği ve tek ön santral kesici diş ile gözlenebilir. HPE olgularının %25-50'sinde kromozomal değişimler saptanmaktadır. %18-25 monogenik ya da nonsendromik HPE olarak adlandırılır ve *SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF1*, *GLI2*, *PTCH1*, *FOXH1* ve *NODAL* gen mutasyonları nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ayrıca HPE olgularının %10'unda kolestrol biyosentezi defekti bildirilmiştir (Mercier S. ve Dubourg C. 2011; Genetests, Holoprocencephaly).

##### 4.15.1. HPE Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

HPE klinik tanısı ile takip edilen olgu, aralarında akraba evliliği olmayan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın üçüncü çocukları (G4P4) idi. Olgu gebeliğinin 25. GH'nda fetusta HPE, mikrosefali, nazal kemik agenezisi, tek burun deliği, hipotelorizm ve mikrognati tespit edilmesi ve bu gebeliğin tıbbi tahliye ile sonlandırılması nedeniyle değerlendirildi. .

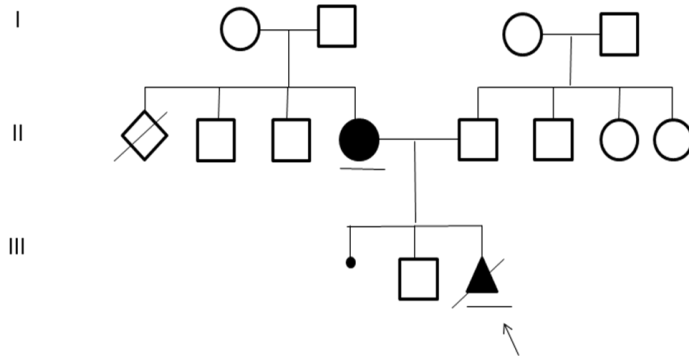
Fetusun fizik muayenesinde (29 hafta 4 günlük fetus) boyu 39cm (ort/-2SD), kilosu 1.3 kg (ort/-2SD) ve baş çevresi 23.5 cm (<-2SD) idi. Mikrosefalisi, hipotelorizmi, basık burun kökü, tek burun deliği, balık ağzı, damak oluşu mevcuttu. Karyotip analizinde herhangi bir yapısal veya sayısal anomali saptanmadı.

Olgunun fizik muayenesinde mikrosefali (50 cm), hipotelorizm, yüksek damak ve tek ön kesici diş saptandı. Sınır mental gerilik vardı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.



Şekil 4-41: HPE ailesindeki etkilenmiş bireyler. a, etkilenmiş fetusun(III-3) yüz görünümü, hipotelorizm, tek burun deliği. b, etkilenmiş annenin (II-4) yüz görünümü, tek ön kesici diş

#### 4.15.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



Şekil 4-42: HPE aile ağacı. Aile ağacı ve etkilenmiş olguların klinik bulgularındaki farklılık OD kalıtım ile uyumlu olarak değerlendirildi

#### **4.15.3. Moleküler Çalışmalar**

Klinik olarak değerlendirilen olguda hipotelorizm tek ön kesici diş ve yüksek damak varlığı nedeniyle HPE düşünüldü. Fetusun, olgunun ve eşinin DNA örnekleri araştırma amacıyla NIH, Bethesda; ABD'ye gönderildi.

#### **4.15.4. Genetik Danışma**

HPE, bu ailede OD tek gen kalıtımı ile uyumlu olduğu için, etkilenmiş aile bireyine (Şekil 4-46; II-4) kız erkek farkı gözetmeksizin çocuklarında %50 tekraralama riski verildi. Olası gebeliklerde antenatal 2. düzey USG ile izlem önerildi.

OD kalıtılan bu sendromda etkilenmiş bireyler arasında gözlenen ekspresivite farklılığı vurgulandı.

#### 4.16. LakrimoauriküloDentoDijital Sendromu

LakrimoAuriküloDentoDijital sendrom (LADD, #MIM 149730), lakrimal ve tükürük yolları aplazisi/hipoplazisi, işitme kaybı, küçük ve çivi şeklinde lateral maksiller dişler, mine hipoplazisi ve el anomalileri (polidaktili ve/veya sindaktili) ile karakterize OD kalıtılan bir hastalıktır (Hollister ve ark, 1973). LADD sendromu ile ilişkilendirilmiş üç gen vardır: *FGFR2*, *FGFR3* ve *FGFR10* (Rohmann E. ve ark. 2006; Milunsky, J. M. ve ark. 2006).

##### 4.16.1. LakrimoauriküloDentoDijital Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

LADD klinik tanısı ile takip edilen olgu aralarında 1<sup>o</sup>kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ilk çocuklarıdır (G3P3canlı1). Olgu, bilateral baş parmak aplazisi, gelişme geriliği, atipik yüz görünümü olması nedeniyle değerlendirildi. Olgunun benzer etkilenmiş eksitus kızkardeşi olduğu, annesinin teyzesinin kızında tek taraflı kulak kepçesi agenezisi, annenin annesinin amcasında polidaktili, bir amcasının torununda da polidaktili olduğu öğrenildi.

Antenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik, 38 GH'sında normal spontan doğum ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 2050 gr, doğum boyu 46 cm ve baş çevresi 35 cm idi. Bilateral baş parmak agenezisi saptanmıştı. Emmesi olmadığı için biberon ile besleniyordu. Olgunun ağlaması sırasında gözyaşının olmadığı öğrenildi.

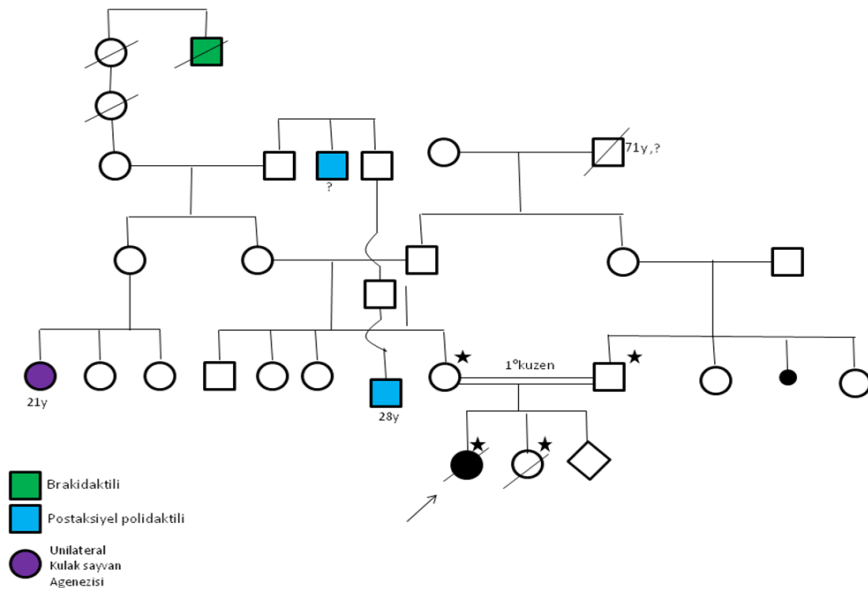
Fizik muayenede (3 aylık kız) boyu 56cm (10p), kilosu 3650 g (<3p, 1.5 ay ile uyumlu) ve baş çevresi 37.2 cm (3-10p) idi. Ön fontanel 3x3 cm, arka fontanel 0.5x0.5 cm açıktı. Bilateral mavi sklerası vardı. Üst göz kapaklarında kapiller ağ belirgindi. Lakrimal punkta hipoplazikti. Yüksek ve geniş damağı vardı. Kulakları küçük (mikrotia), düşük ve öne doğru belirgin ve antihelikleri silikti. Bilateral el baş parmak agenezisi vardı. Sol el baş parmak yerinde ince bir bantla tutunan deri çıkıntısı, sol el 2. ve 3. Parmaklar arasında kutanöz sindaktili mevcuttu. Oküloakustik refleks zayıftı. Motor retardasyon saptandı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

DMH ve EKO normal olarak değerlendirildi. Batın USG'de böbreklerde bilateral kalisyel sistemde ekojen dolum saptandı. Olgunun değerlendirmemizden birkaç gün sonra asfiksiye bağlı solunum yetmezliği nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi.



Şekil 4-43: LADD ailesindeki etkilenmiş olgu. a, indeksin (VI-1) yüz görünümü, lakrimal punkta hipoplazik. b, el baş parmağı agenezisi

#### 4.16.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



Şekil 4-44: LADD aile ağacı. Birinci derece kuzen evliliği OR kalıtım şeklini desteklemektedir.

#### 4.16.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik olarak değerlendirilen olguda göz yaşı yokluğu, lakrimal punktat hipoplazisi, mikrotia, bilateral baş parmak agenezisi ve sol elde sindaktili varlığı nedeniyle LADD düşünüldü. Anne , baba ve olgunun DNA örnekleri moleküler



çalışmalar için Köln, Almanya'ya gönderildi. LADD sendromu ile ilişkili bulunan *FGFR2*, *FGFR3* ve *FGFR10* genlerinin tüm ekson ve ekson-intron bölgeleri dizilendi.

- Dizi analizinde olguda *FGFR2* geninin 15. eksonunda homozigot c.C1735T (p.R579W) değişimi saptandı. Bu değişim daha önce literatürde tanımlanmamış bir değişim olduğundan polimorfizm olasılığını dışlamak amacıyla 200 sağlıklı kontrol kromozomu araştırıldı ve hiçbirinde bu mutasyona rastlanmayarak, polimorfizm olasılığı dışlandı.
- Sağlıklı anne ve babadaki analizer, heterozigot taşıyıcı olduklarını gösterdi. Saptanan mutasyonun fonksiyon analizini inceleyen merkez, genin kodladığı proteinde kısmi fonksiyon kaybına yol açtığını, heterozigot ve homozigot etkileri arasında herhangi bir farkın bulunmadığını gösterdi (Shams ve ark., Mol Cell Biol, 2007).
- Elde edilen moleküler sonuç, LADD klinik tanısını destekler özellikle bulunmuş olmasına karşın, olguda ek bulguların varlığı (büyüme gelişme geriliği ve motor retardasyon) otozomal resesif kalıtılan farklı bir genetik hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürdü.
- Ailenin ikinci gebeliğinden olan ikinci çocuklarında (Şekil 4-48, VI-2) dizi analizinde aynı mutasyonu heterozigot olarak taşıdığı ve etkilenmiş ablası gibi aynı klinik bulgularla eksitus olduğu öğrenildi.

#### 4.16.4. Genetik Danışma

LADD, bu ailede OR kalıtılmaktadır ve etkilenmiş olgunun kardeşleri için hastalığın tekrarlama riski %25'tir. Etkilenmiş olgunun anne ve babası zorunlu taşıyıcıdır. Taşıyıcılık riski olan ikinci ve üçüncü derece akrabalara moleküler taşıyıcılık testleri yapılması önerilebilir.

Ailenin her iki çocuğunda, erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan ve solunum sorunları ile ölümcül seyreden hastalığın segregasyonu LADD'den bağımsızdır. Bu nedenle aileye kesin tanısı olmayan ikinci bir OR veya mitokondriyal geçişli hastalık için de % 25 (genomik DNA ile kodlanan bir hastalık varlığında) ek risk verilmelidir.

#### **4.17. Kleidokraniyal Displazi**

Kleidokraniyal displazi (CCD, #MIM 119600); OD kalıtılan kraniyal sütürlerin geç kapanması, hipoplastik/aplastik klavikular ve diş anomalileri ile karakterize bir iskelet displazisidir. En belirgin klinik bulguları; büyük ve açık fontaneller, midfasiyal hipoplazi, anormal dişlenme, sürme gecikmesi, süpernümere dişler, maloklüzyon, hipoplazik/aplazik kalvikularlara sekonder orta hatta birleşebilen omuzlar, kısa-geniş başparmaklardır. CCD ile ilişkili olduğu bilinen tek gen 6p21.1 bölgesine lokalize *RUNX2*'dir (Mundlos S. 1999).

##### **4.17.1. Kleidokraniyal displazi ailelerindeki etkilenmiş olguların klinik bulguları**

KKD klinik tanısı ile takip edilen 4 aileden 12'si etkilenmiş bireyin 7'si klinik olarak değerlendirildi. Olguların klinik bulguları Tablo 4-6'da yer almaktadır.

Tablo 4-6: CCD ailelerindeki etkilenmiş bireylerin klinik bulguları

Klinik Bulgular	Aile No			
	CDD1	CDD2	CDD3	CDD4
Açık fontaneler/parietal çukuru	+	+	+	+
Metopik oluk	?	+	+	+
Hipertelorizm	?	+	+	+
Midfasiyal hipoplazi	?	+	+	+
Mikrognati	?	Hafif	-	-
Dişlerde sürme gecikmesi	?	+	+	+
Dar-yüksek damak/ damak yarığı	?	+/-	+/-	+/-
Süpernumerere diş/ mine hipoplazisi	?	-/+	+/+	?
Maloklüzyon	+	+	+	?
Dar toraks	?	+	+	+
Orta hatta birleşebilen omuzlar	+	+	+	+
Hipoplazik/aplazik klavikula	+	+	+	+
Hipoplazik iliak kanatlar	+	+	+	?
Brakidaktili / kısa 2.-5. parmak orta falanksı/ uzun metakaplar	?	+	+	?



**Şekil 4-45: CCD1 ailesindeki etkilenmiş olgunun kızı. a, etkilenmiş kız çocuğun (III-3) orta hatta birleşen omuzları b, maloklüzyon**



**Şekil 4-46: CCD2 ailesindeki etkilenmiş olgu. a, b olgunun değişik yıllardaki orta hatta birleşen omuzları**

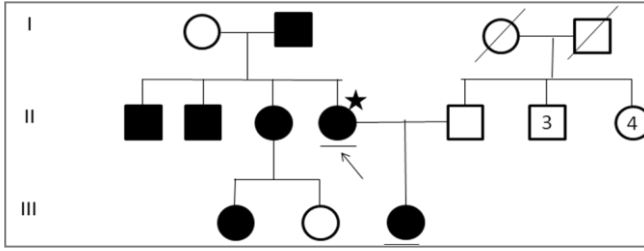


**Şekil 4-47: CCD3 ailesindeki etkilenmiş olgu. a, olgunun orta hatta birleşen omuzları b, dar damak c, mine hipoplazisi**

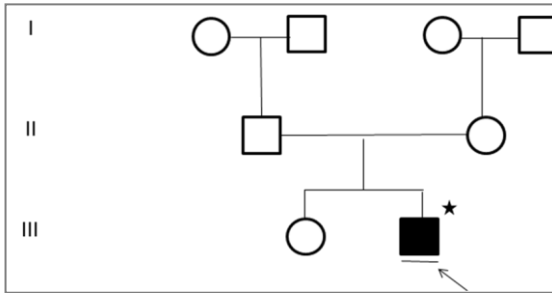


**Şekil 4-48: CCD4 ailesindeki etkilenmiş olgular. a, etkilenmiş kızın (III-2) orta hatta birleşen omuzları b, indeksin (II-6) orta hatta birleşen omuzları etkilenmiş diğer kızın (III-3) benzer görünümü**

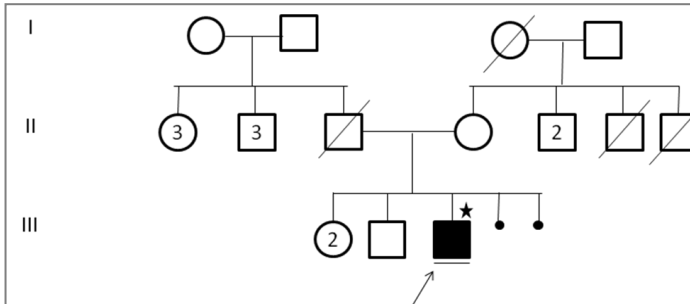
#### 4.17.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



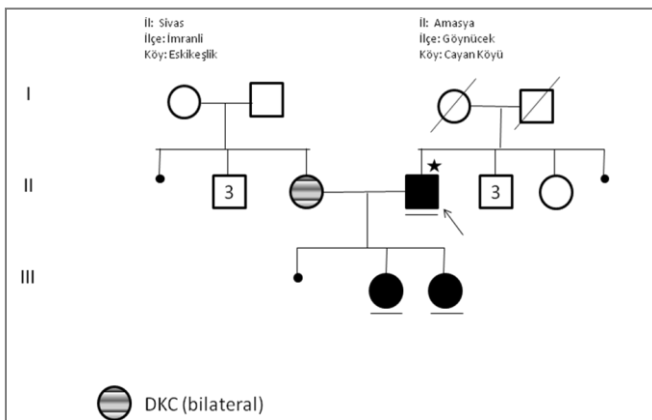
Şekil 4-49: CCD1 aile ağacı



Şekil 4-50: CCD2 aile ağacı



Şekil 4-51: CCD3 aile ağacı



Şekil 4-52: CCD4 aile ağacı

Aile ağaçlarına göre, CCD2 ve CCD3 ailelerindeki olgular izole iken, CCD1 ailesinde 3 kuşakta 3 erkek ve 4 dişi bireyin etkilenmiş olması ve CCD4 ailesinde 2 kuşakta 1 erkek ve 2 dişi bireyin etkilenmesi OD ailevi kalıtım ile uyumlu idi.

#### 4.17.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik ve radyografik olarak değerlendirilen olgularda iskelet ve tipik klinik bulguların varlığı nedeniyle Kleidokarniyal displazi düşünüldü. Etkilendiği düşünülen tüm olgularda *RUNX2* geninin kodlayan bölgeleri dizilendi. Dizi analizi sonuçları Tablo 4-7'de yer almaktadır.

**Tablo 4-7: CCD ailelerindeki (n:4) *RUNX2* dizi analiz sonuçları**

<i>RUNX2</i> geni dizi analizi bulguları		
Aile no	Polimorfizm	Mutasyon
CCD1	Saptanmadı	7. eksonda heterozigot c.G891A (p.W297X) mutasyonu
CCD2	Saptanmadı	9.eksonda c.1271_1272ins20(TACCTACCTGTACTCACT) mutasyonu (p.Pro424ProfsX66).
CCD3	Saptanmadı	5. eksonda heterozigot c.G674A (p.R225Q) mutasyonu
CCD4	Saptanmadı	5. eksonda heterozigot c.G674A (p.R225Q) mutasyonu

- CCD1 ailesindeki indeks olguda *RUNX2* geninin 7. eksonunda daha önce tanımlanmış heterozigot c.G891A (p.W297X) mutasyonu saptandı. Bu aile yurt dışında yaşamaktadır. Sadece indeks olguya ait onam formu olduğundan ve DNA örneği bulunduğundan diğer etkilenmiş bireylerde moleküler genetik inceleme yapılamadı.

- CCD2 ailesindeki indeks olgusuda, *RUNX2* geninde ekson 9 da daha önce literatürde tanımlanmamış heterozigot c.1271\_1272ins20(TACCTACCTGTACTCACT) mutasyonu saptandı. Bu mutasyonun, protein translasyonu aşamasında, çerçeve kaymasına ve protein trunkasyonuna neden olması beklenmektedir (p.Pro424ProfsX66). Bu ailede, özgün genetik danışma verebilmek amacıyla diğer etkilenmiş aile bireylerinde inceleme yapılması planlandı.
- CCD3 ailesinde etkilenmiş olguda yapılan analizde *RUNX2* geninin 5. eksonunda heterozigot c.G674A (p.R225Q) mutasyonu saptandı. Literatürde bu mutasyon kleidokranial displazi ile ilişkilendirilmiş olduğundan klinik tanı ile uyumlu bulundu. Aileye özgün genetik danışma verebilmek için etkilenmemiş anne-babada analiz yapılması planlandı.
- CDD4 ailesinde etkilenmiş olguda yapılan analizde *RUNX2* geninin 5. eksonda heterozigot c.G674A (p.R225Q) mutasyonu saptandı. Bu ailede, özgün genetik danışma verebilmek amacıyla diğer etkilenmiş aile bireylerinde inceleme yapılması planlandı.

#### 4.17.4. Genetik Danışma

CCD, OD tek gen kalıtımı ile uyumlu olduğu için, etkilenmiş tüm aile bireylerine kız erkek farkı gözetmeksizin çocuklarında %50 tekrarılma riski olduğu anlatıldı. Olası gebeliklerde antenatal 2. düzey USG ile izlem önerildi. Tüm ailelere özgün genetik danışma tüm aile fertlerinin moleküler analiz sonuçları ile verilecektir.

#### 4.18. Hipohidrotik Ektodermal Displazi

Hipohidrotik ektodermal displazi (HED, OD-HED MIM#129490, OR-HED MIM#224900, XLR-HED MIM#305100) saç, cilt, diş gibi ektodermal dokuları etkileyen genetik bir hastalık grubudur. Hastalıkta febril konvülsiyonların eşlik edebildiği yüksek ateş epizodları görülebilmektedir. Klinik bulguları; hipohidrozis (ekrin ter bezlerinin sayısı çok azalmıştır), deride kuruluk, pullanma ya da ekzema, lanugo tüylerinin yokluğu, ince, seyrek ve sarı saçlar, kaş ve kirpiklerin yokluğu ya da seyrekliği, kaşık tırnak, frontal bossing, burun kökü basıklığı, perioküler çizgisel kırışıklıklar ve pigmentasyon, diş yokluğuna bağlı protuberan dudaklar, kalıcı diş ve süt dişlerinin yokluğu, koni şekilli maksiller santral kesiciler ve kaninler, taurodontizm'dir. Ektodermal Displazinin otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı resesif (XLR) formları vardır. X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi formunda immun yetersizlik de tanımlanmıştır. XLR formunda erkekler daha ağır etkilenir, dişilerde bulgular hafiften ağıra kadar değişkendir. HED hastalarının % 95'inde XLR kalıtım gözlenmektedir. HED' e neden olan üç gen bulunmaktadır: *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*. XLR formundan *EDA* genindeki mutasyonlar sorumlu olup, OD ve OR formunda *EDAR* ve *EDARADD* gen mutasyonları saptanmıştır (Miura G. K.ve Ohta M. 2009; Dalla'oca S. ve ark. 2008; Zhang H. ve ark. 2008; Blüscke G. ve ark. 2010; Khabour O. F. ve ark. 2010).

##### 4.18.1. Hipohidrotik Ektodermal Displazi Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

HED klinik tanısı ile takip edilen olgu ilk kez 13 yaş 11 aylık iken değerlendirildi. Aralarında 2° kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ilk çocukları (G9P3Ab6) idi.

Antenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik, 37-40GH (gestasyon haftası tam bilinmiyordu) özel muayenehanede normal spontan doğum ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 1800 gr, boyu ve doğum baş çevresi bilinmiyordu. Doğumda saçları, kirpikleri ve kaşlarının olmadığı, terlemenin yok denecek kadar az olduğu ifade edildi. Sağ üreterde darlık nedeniyle opere olmuştu.

Fizik muayenede (13 yaş 11 aylık erkek olgu) boyu 157 cm (25p), kilosu 60 kg (75p) idi. Saçları ince ve seyrek. Göz çevresinde hiperpigmente, kaş yerleşkesinde



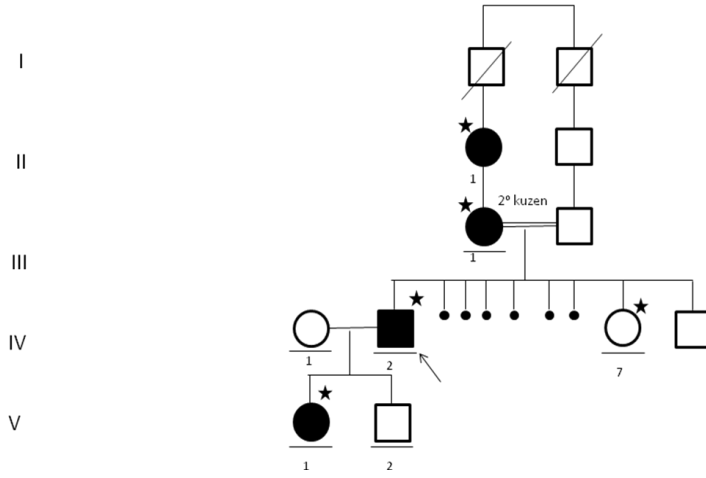
hipopigmente alanlar mevcuttu. Kaşlar laterale doğru çok seyrekti. Burun basık ve küçük, orta yüz hipoplazikti. Üstte 4, altta 2 adet dişi vardı. Dişleri konik formundaydı (protez kullanıyordu). Cildi çok kuruydu ve vücut tüyleri yok denecek kadar azdı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Olgu 27 yaşında iken eşinin gebe olması ve benzer etkilenmiş bir kız çocuğu olması nedeniyle tarafımıza tekrar başvurdu. Kız çocuğunun da HED'ten etkilendiği düşünüldü. Aile öyküsü derinleştirildiğinde, olgunun annesinin de saçlarının ve kaşlarının seyrek olduğu ve dişlerinin küçük olduğu, anneannesinin de kaşlarının ve kirpiklerinin seyrek olduğu öğrenildi.



**Şekil 4-53: HED ailesindeki etkilenmiş bireyler. a, etkilenmiş anneanne (III-2). b, etkilenmiş anne (IV-3). c, indeks (V-2). e, etkilenmiş kız (VI-1). d, indeksin (V-2) panoramik röntgen görüntüsü, oligodonti, konik formu dişler. f, etkilenmiş kızın (VI-1) üst çene görünümü, oligodonti, konik formu dişler. g, VI-1'in panoramik röntgen görüntüsü, oligodonti, sürmemiş diş**

#### 4.18.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



**Şekil 4-54: HED aile ağacı. Klinik bulgular ve aile ağacı değerlendirilmesi ile erkek olgunun daha ağır etkilenmiş olması ve ailedeki 3 dişi bireyde farklı etkilenme XLR kalıtım ile uyumluydu**

#### 4.18.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen olguda cilt, saç ve diş bulguları varlığı nedeniyle HED tanısı konuldu. Öncelikle indeks vakada *EDA* geninin kodlayan eksonları dış merkezde dizilendi.

- Olguda *EDA* geninin 8.eksonunda homozigot c.T1174C mutasyonu saptandığı bildirildi. Bu mutasyonun genin “dur” sinyalini bozarak yerine glutamine kodlanmasına neden olduğu ve yeni çerçevede 28 amino asit sonra “dur” kodonuna dönüştüğü belirlendi (p.X392QfsX29). Böylece HED’e neden olan etiyopatogenez aydınlatıldı. Ayrıca mutasyonun *EDA* geninde olması nedeniyle hastalığın XLR geçiş gösterdiği kesinleşmiş oldu.
- Mutasyon saptanan eksonu çevreleyen derin intronik alana özgü primerler tasarlanarak, ailenin diğer bireyleri laboratuarmızda dizilendi. Olgunun kızınının, annesinin ve anneannesinin (Şekil 4-58, VI-1, IV-3, III:2) aynı mutasyonu taşıdığı saptandı.

#### 4.18.4. Genetik Danışma

XLR kalıtılan bu hastalığın dişi olguların erkek çocuklarında görülme olasılığı %50'dir. Kız çocuklarının mutant X kromozomunu kalıtma olasılığı % 50 olmasına rağmen, fenotipik olarak daha hafif etkilenecekleri ve etkilenme derecesinin rastgele X inaktivasyon mekanizması ile uyumlu olacağı öngörülebilir. Etkilenmiş erkek olgunun (Şekil 4-58, IV-2) tüm kız çocuklarının etkilenmesi (farklı derecelerde), tüm erkek çocuklarının sağlıklı olması beklenmektedir.

XLR kalıtım ile uyumlu olan ve moleküler tanısı yapılmış olan bu ailede, yeni gebelikte (Şekil 4-58, IV-1) prenatal tanı amaçlı fetal cinsiyet tayini yapıldı. Fetusun erkek olduğu belirlendi ve ileri moleküler analize gerek görülmedi. Postnatal muayene edilen erkek bebek sağlıklı olarak değerlendirildi.

#### 4.19. Incontinentia Pigmenti

Incontinentia Pigmenti (IP, MIM# 308300); deri, saç, göz, tırnak, diş ve santral sinir sisteminde anomalilere yol açan X'e bağlı dominant kalıtılan bir hastalıktır (Nehal K.S. ve ark. 1996, Kim B.J. ve ark. 2006). Özgün deri lezyonları 4 evrede gözlenir. **1. evrede** (büllöz evre) doğumda veya doğum sonrası birkaç hafta içinde ortaya çıkan eritematöz kabarcıklı lezyonlar görülür. **2. evrede** (verrüköz evre) gövde ve yüzde siğil benzeri verrüköz döküntüler oluşur. **3. evre** (pigmenter evre) 4. aydan yaklaşık 16 yaşına kadar ilerleyen makuler lekeler ve Blaschko çizgilerine uyan dairesel dizilimli hiperpigmente lezyonların görüldüğü evredir. **4. evre** (atretik evre) hipopigmente, kılsız, anhidrotik lezyonların ortaya çıktığı dönemdir. IP'de görülen diğer klinik bulgular ise, boy kısalığı, hemiatrofi, kifoskolyoz, saçlı deride alopesi, tırnakta distrofi ve çukurlaşma, dişlerin geç sürmesi, hipodonti, konik formlu dişler, mikroftalmi, strabismus, retina aplazisi/ displazisi /dekolmanı, optik sinir atrofisi, katarakt ve lens anomalileri şeklinde sıralanabilir. Etkilenmiş olguların üçte birinde motor ve bilişsel gelişme geriliği, epilepsi, mikrosefali ve spastisite görülebilmektedir (Berlin A.L. ve ark. 2002; Lee Y. ve ark. 2011). IP ile ilişkili olduğu bilinen tek gen Xq28 bölgesine lokalize *IKBKG (NEMO)*'dir. Hastaların %65'inde 4. ve 10. ekson arasında delesyon saptanmıştır. %8.6'sında ise nokta mutasyon saptanmıştır (Fusco F. ve ark. 2008).

##### 4.19.1. Incontinentia Pigmenti Ailelerindeki Etkilenmiş Olguların Klinik Bulguları

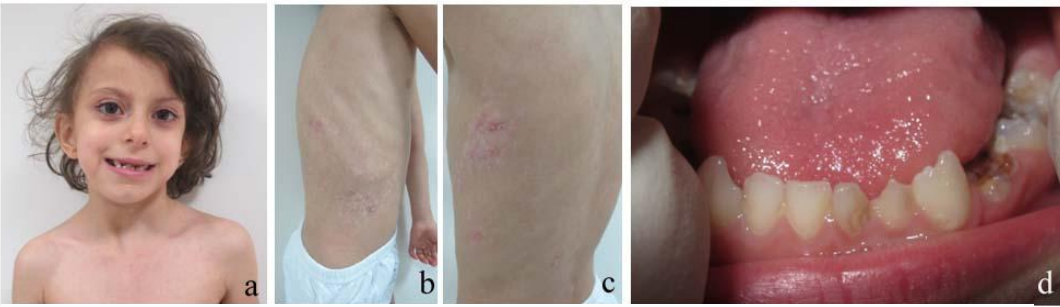
IP klinik tanısı ile takip edilen 4 aileden toplam 4 olgu değerlendirildi. Olguların klinik bulguları Tablo 4-8'de yer almaktadır.

Tablo 4-8: IP ailelerindeki etkilenmiş olguların klinik bulguları

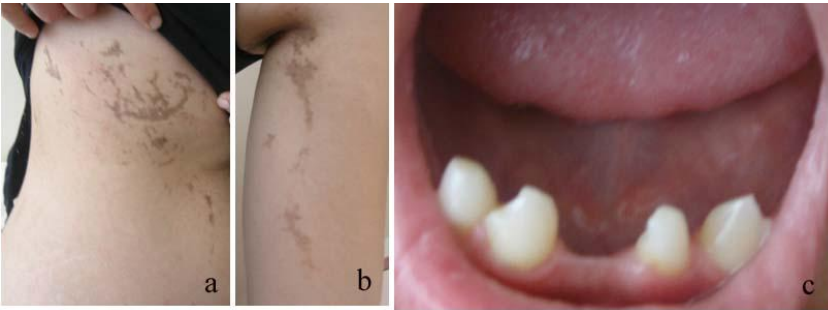
Klinik Bulgular	Aile No			
	IP1	IP2	IP3	IP4
Boy kısalığı	+	-	-	-
Mikrosefali	+	+	-	-
Göz bulguları	Katarakt, strabismus	-	-	-
Hipodonti	+	-	+	+
Konik formlu diş	+	+	+	+
Deri lezyonları	+	+	+	+
Tırnak distrofisi	+	+	-	-
Alopesi/ seyrek saç	+/+	+/+	-/+	+/+
Santral sinir sistemi bulguları	Nöbetler, mental retardasyon, spastisite	-	-	Nöbetler



**Şekil 4-55: IP1 ailesindeki indeks. a, yüz görünümü. b, Blaschko çizgilerini takip eden hiperpigmente lezyonlar. c,d, oligodonti, konik formu dişler**



**Şekil 4-56: IP2 ailesindeki indeks. a, yüz görünümü. b, c, Blaschko çizgilerini takip eden evre 3 lezyonlar. d, konik formu dişler, mine hipoplazisi**

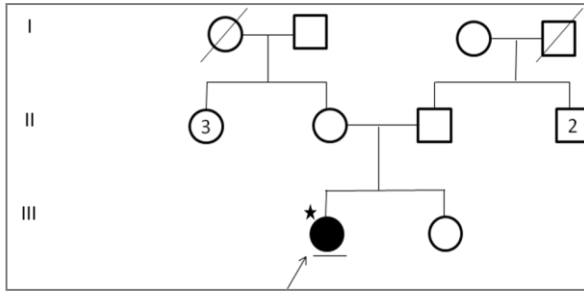


**Şekil 4-57: IP3 ailesindeki indeks. a, b, Blaschko çizgilerini takip eden hiperpigmente lezyonlar. c, konik formu dişler**

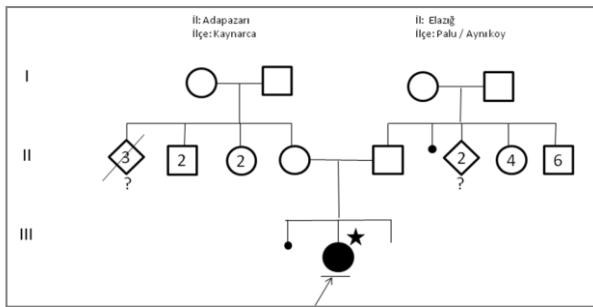


**Şekil 4-58: IP4 ailesindeki indeks. a, yüz görünümü. b, Blaschko çizgilerini takip eden hipo/hiperpigmente lezyonlar. c,d, hipodonti, konik formu dişler**

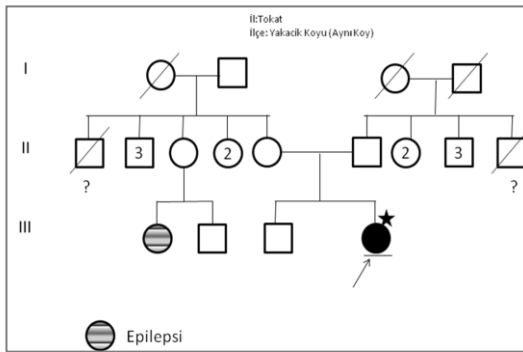
#### 4.19.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



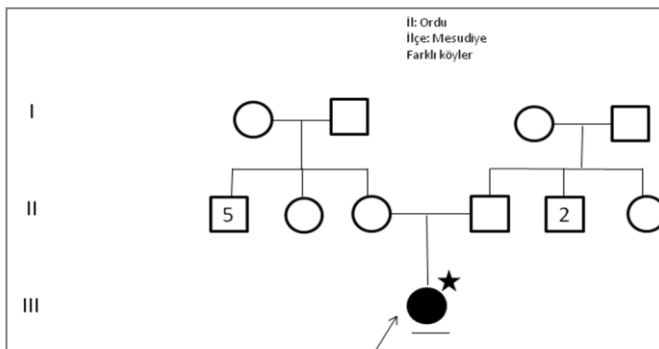
Şekil 4-59: IP1 aile ağacı



Şekil 4-60: IP2 aile ağacı



Şekil 4-61: IP3 aile ağacı



Şekil 4-62: IP4 aile ağacı

Aile ağacı incelemesinde X'e bağılı dominant kalıtıldığı bilinen hastalıkla uyumlu olarak her dört ailede de izole dişı olgular gözlenmektedir.

#### 4.19.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik ve radyogolojik olarak değerlendirilen olgularda tipik klinik bulguların varlığı nedeniyle Incontinentia Pigmenti tanısı konuldu. Etkilendiği düşünölen tüm olgularda *IKBGK (NEMO)* geninin kodlayan bölgeleri dizilendi.

- İncelenen dört ailedeki etkilenmiş olgularda mutasyona neden olan patolojik bir değişim saptanmadı. IP4 ailesindeki etkilenmiş olguda 4. intronda heterozigot “rs5742438” polimorfizmi saptandı. Delesyon/duplikasyonlarının incelenmesi amacıyla MLPA çalışması planlandı.

#### 4.19.4. Genetik Danışma

X'e bağılı dominant kalıtıldığı bilinen hastalıkta izole veya maternal kalıtlı dişı olguların gözlenmesi beklenmektedir. Etkilenmiş bireylerin anneleri hastalığın bulguları açısından klinik olarak değerlendirildiği ve normal buldukları için ailelerin bir sonraki gebeliklerinde %1-3 gonadal mozaizm riski nedeniyle prenatal tanı önerilebilir. Etkilenmiş dişı bireylerin %50 olasılıkla mutant geni kalıtma olasılığı mevcuttur ve erkek embriyo/fetusların letal olacağı, dişı embriyoların ise %50 mutant geni kalıtma olasılığı ve etkilenme derecelerinin farklı olabileceği vurgulanmalıdır.



## 4.20. Okülo-Dento-Dijital Displazi

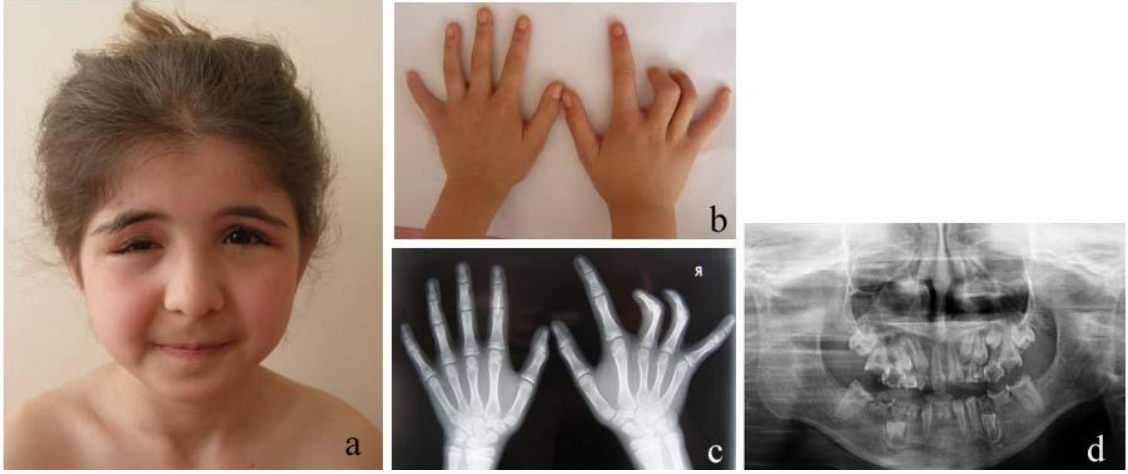
Okülo-Dento-Dijital Displazi (ODDD) (#MIM 164200), gözlerde, parmaklarda ve dişlerde değişik bulgularla seyreden OD ya da OR kalıtılan bir hastalıktır. Tipik bulguları, mikroftalmi, diş agenezisi, yaygın çürükler,. parmak kamptodaktilisi ve 4-5. parmaklarda sindaktilidir. ODDD'ye 6q21-q23.2'de lokalize olan *GJAI* (*connexin-43*) gen mutasyonları neden olmaktadır (Paznekas W.A. ve ark. 2003; Gorlin R.J. ve ark. 2006).

### 4.20.1. Okülo-Dento-Dijital Displazi Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

ODDD klinik tanısı ile takip edilen olgu mine hipoplazisi ve yaygın çürük nedeniyle değerlendirildi. Aralarında 2.5° kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ilk çocukları (G2P2) idi.

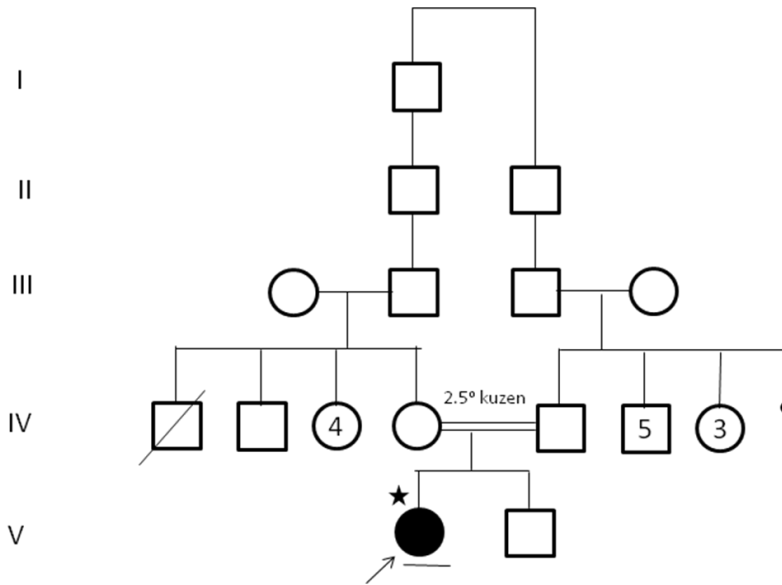
Antenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gebelik, zamanında normal spontan doğum ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 2400 gr ve boyu 51 cm, doğum baş çevresi bilinmiyordu. Olgu doğumu takiben sağ gözü açamama (sağ gözde pitoz?) ve sağ el 3-4 sindaktili nedeniyle değerlendirilmiş. 1 yaş civarında sağ el 3-4 sindaktili nedeniyle opere olmuş ve aralıklarla 5 kez operasyonu tekrarlanmış. 1 yaşında göz kanallarının açılması için 9 yaşında ise sağ gözde pitoz nedeniyle ameliyat edilmişti.

Fizik muayenede (9 yaş 11 aylık dişi) boyu 132.5cm (10-25p), kilosu 27 kg (10-25p) ve baş çevresi 52.5 cm (50p) idi. Sağ göz kapağı düşük, kirpikler uzun ve düzdü. Saç uzaması az, saçları kuru ve mattı. Maksiller alveolar kemik genişlemiş, diş eksikliği, yaygın çürük ve dişlerde şekil bozukluğu mevcuttu. Cildi kuru idi ve ciltte yaygın 0.5x0.2 cm hipopigmente lekeler vardı. Sağ elde 3-4 parmaklar arasında operasyon skarı mevcuttu. Sağ el 3. parmakta tırnak yapısı gözlenmedi. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.



**Şekil 4-63:** ODDD ailesindeki etkilenmiş olgu. a, sağ göz kapağı düşüklüğü. b, c, sağ elde 2 ve 3. parmaklar arasında operasyon skarı. d, panoramik röntgeninde diş eksikliği, dişlerde şekil bozukluğu ve yaygın çürük

#### 4.20.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi



**Şekil 4-64:** ODDD aile ağacı. ODDD, OD veya OR kalıtılan bir sendrom olduğundan aile ağacında izole olgunun varlığı ve ebeveynler arasındaki akraba evliliği OD/OR kalıtım arasında ayırım yapılmasına engel olmaktadır.

### 4.20.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen olguda sağ gözde pitoz (opere), sağ elde 3-4 opere sindaktili, kuru-mat saç ve ağız içi bulguları (yaygın çürük, dişlerde şekil anomalileri) ile ODDD tanısı konuldu. Olguda *GJAI* geninin kodlayan bölgeleri dizilendi.

- Yapılan dizi analizinde *GJAI* geninin kodlanan eksonu ve ekson-intron sınır bölgeleri tarandı ancak herhangi bir mutasyon saptanmadı. Böylece ODDD'ye neden olan etyopatogenez aydınlatılamadı. İleride, ODDD ile ilişkili başka genlerin tanımlanması durumunda olguda moleküler genetik inceleme yapılması planlandı.

### 4.20.4. Genetik Danışma

İndeks olguda etyopatogenez aydınlatılamadığı için kalıtım modeli kesinlik kazanamamıştır. Hastalığın OD kalıtıldığı öngörüldüğünde, olgunun kendi çocuklarında tekrarlama riski %50, ebeveynlerinde ise gonadal mozaizm riski dikkate alındığında %1-3'tür. Sendromun OR kalıtıldığı öngörüldüğünde ise ailenin diğer çocukları için risk kız-erkek farkı gözetmeksizin %25 verilmelidir.

#### 4.21. Osteogenesis İmperfekta

Osteogenesis imperfekta (OI) kırılğan kemikler ile karakterize kollajen metabolizması bozukluğu ile ilgili kalıtsal bir grup heterojen hastalıktır. Bu hastalığa mavi sklera, dentinogenesis imperfekta, işitm kaybı, kemik deformitesi, eklem hiperekstansibilitesi eşlik edebilir. Şimdiye kadar tanımlanmış sekiz tipi vardır. En sık görülen tipi Oİ tip I'dir. Hafif ve deformasyona neden olmayan tiptir. OD kalıtılır ve 17q21.33 bölgesine lokalize olan *COL1A1* geninde oluşan prematür dur kodonu ile oluşur. Tip II perinatal letal tiptir. Tip IIA, *COL1A1* ve *COL1A2* geninde glisinin yer değiştirmesi nedeniyle oluşurken TipIIB ise *CRTAP* genindeki mutasyonlar sonucu oluşan OR tiptir. Dentinogenesis imperfektanın eşlik ettiği TipIII ağır deformasyonlara, TipIV ise orta derecede deformasyona neden olan tiplerdir. *COL1A1* ve *COL1A2* geninde glisin yer değiştirmeler nedeniyle oluşmaktadır. Oİ Tip V ve Tip VI'nın genleri bilinmemektedir. Tip VII'de klinik bulgulara ek olarak boy kısalığı, ekstremitte kısalığı ve koksaya eşlik etmektedir. *CRTAP* genindeki mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Tip VIII uzun parmaklar ve hiperekstansibilitenin de eşlik ettiği ağır bir Oİ tipi olup *P3H1 (LEPRECAN)* gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Hennekam R.C.M. ve ark. 2009).

##### 4.21.1. Osteogenesis İmperfekta Sendromu Ailesindeki Etkilenmiş Olgunun Klinik Bulguları

Oİ klinik tanısı ile takip edilen olgu aralarında aktabalık olmayan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın üçüncü çocukları (G3P3canlı2) idi. Olgu, antenatal 2. düzey USG'de sağda femur fraktürü ve doğum travmasına sekonder olduğu düşünülen sağ klavikula fraktürü saptanması nedeniyle değerlendirildi. Ailenin 2. çocuğu Oİ tanılı erkek çocuk olup 3.5 yaşında ortopedik operasyon sonrasında eksitus olmuştu.

Antenatal takibinde 32. GH'nda ikinci düzey USG'de sol femurda minimal angülasyon, sağ femurda bir adet kırık tespit edilmişti. Gebelik, 37 5/7 GH'nda sezeryan (makat gelişi nedeniyle) ile sonlanmıştı. Doğum tartısı 2740 gr, doğum boyu 46.5 cm ve baş çevresi 31.5 cm idi. APGAR skoru 6/8 idi. Postnatal dönemde bacağı atele alınan olgunun direk grafsinide sağ klavikulada yeni fraktür saptanmıştı.

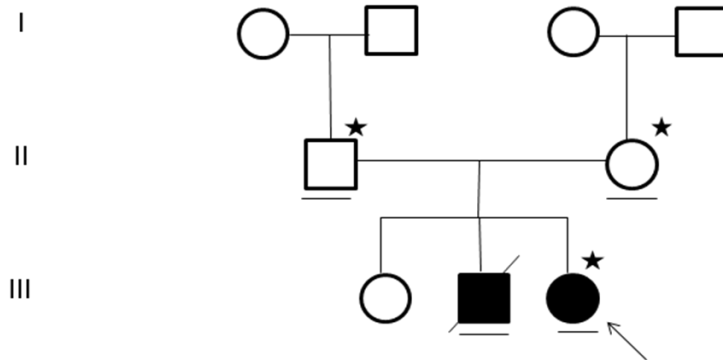
Fizik muayenede (1 günlük kız) boyu 46 cm (10-25p), kilosu 2740 kg (50p) ve baş çevresi 31.5 cm (10-25p) idi. Ön fontanel 2x3 cm, arka fontanel 3x3 cm metopik

sütür alın ortasına kadar açıktı. Yüzde dismorfik özellik yoktu. Sağ kolu bandajda, sağ bacakta atel vardı. 14 aylıkken tekrar değerlendirilen olguda yeni kırık öyküsü yoktu. Mavi sklerası vardı. Altta 2 üstte 2 kesici dişi sürmüştü ve dentinogenezis imperfekta mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.



Şekil 4-65: OI ailesindeki etkilenmiş olgu. a, yüz görünümü. b, sağ bacakta kırık sonrası görünüm. c, dişlerde dentinogenezis imperfekta görüntüsü

#### 4.21.2. Aile Ağacı Değerlendirmesi

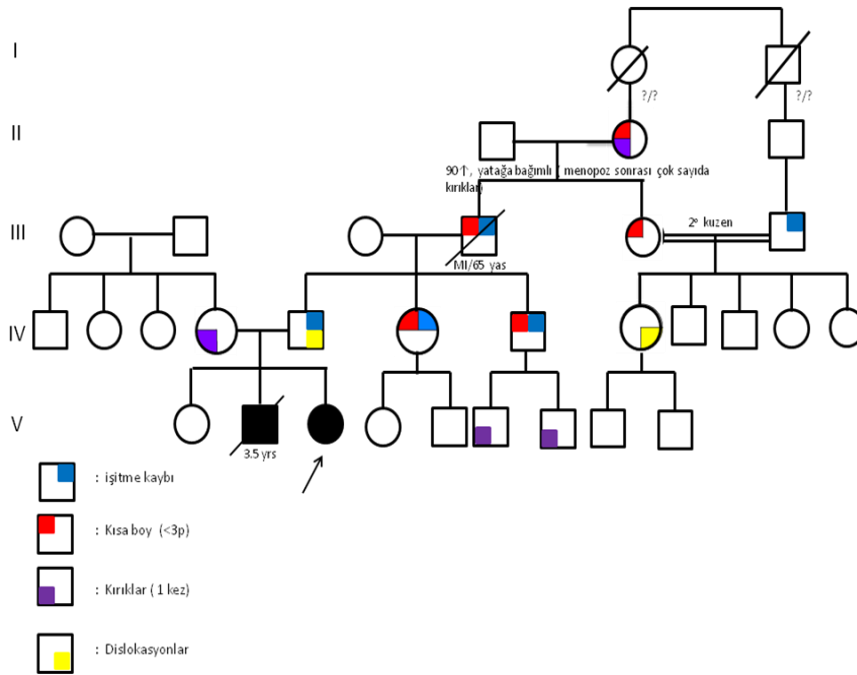


Şekil 4-66: OI aile ağacı. Aile ağacı değerlendirilmesi OR kalıtımı desteklemektedir.

### 4.21.3. Moleküler Çalışmalar

Klinik olarak değerlendirilen olguda dentinogenezis imperfekta, mavi sklera ve kırıkların deformasyonla iyileşmesi ve ölen kardeşte Oİ öyküsü olması nedeniyle Oİ'nin OR kalıtım ile uyumlu olan tipleri düşünüldü. Anne, baba ve olgudan DNA örnekleri moleküler çalışmalar için Köln Üniversitesi, Almanya'ya gönderildi. Öncelikle OR kalıtılan Oİ tipleri ile ilişkili genlerin dışlanması ardından, olguda *COL1A1* ve *COL1A2* geninin tüm ekson ve ekson-intron bölgeleri dizilendi.

- Dizi analizinde *COL1A1* geninin 16. eksonunda homozigot c.G1012A (p.G338S) mutasyonu saptandı.
- Anne ve babanın da aynı mutasyonu heterozigot taşıdıkları gösterildi.
- Olguda hastalığın etiopatogenezi aydınlatılmış oldu.



Şekil 4-67: OI ailesinin genişletilmiş aile ağacı

#### 4.21.4. Genetik Danışma

*COL1A1* geninin homozigot formu ilk kez olgumuzda tanımlanmıştır. Anne ve babanın heterozigot oldukları gösterilmiş ve OI tip 4 OD formundan etkilenmiş olmaları beklenmektedir. Moleküler sonuçlar ile aile ağacı tekrar irdelendiğinde, babada orta yaşta başlayan işitme kaybı, babaannede postmenapozal kırıklar ve ailede geç yaşta ortaya çıkan işitme kaybı olan diğer bireylerin varlığı OD kalıtılan OI tip 4 ile uyumludur.

Bu ailede, OD kalıtımının homozigot formu OR kalıtımı taklit etmektedir. Çiftin sağlıklı çocuk sahibi olma olasılığı %25, OI tip 4'ten etkilenmiş çocuk olasılığı %50 ve homozigot formdan (ağır) etkilenmiş çocuk olasılığı %25'tir. Aileye olası gebeliklerinde (CVS) ile prenatal tanı önerildi.

## 5. TARTIŞMA

Doğumsal ağız-çene malformasyonları, embriyogenezde kranial gelişim sırasında oluşan değişiklikler sonucunda orofasiyal ve dental malformasyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Diş oluşumu, ektoderm kökenli dental epitelyum ile nöral krest kökenli ektomezenkimin etkileşimiyle gerçekleşmektedir. (Kouskoura T. ve ark. 2010). Odontogeneze, NOTCH, BMP, FGF, SHH ve WNT sinyal yollarına ait moleküller katılmaktadır. Bu sinyal yolları gen ekspresyonlarını düzenleyen transkripsiyon faktörlerini içermektedir. Tüm bu moleküller ağız-çene gelişimi sürecinde farklı zamanlarda birçok kez kullanılmaktadır (Mitsiadis T.A. ve Graf D. 2009). Diş anomalileri sıklıkla bu sinyal yollarının etkileşiminde meydana gelen hatalar sonucu oluşmaktadır (Matalova E. ve ark. 2008).

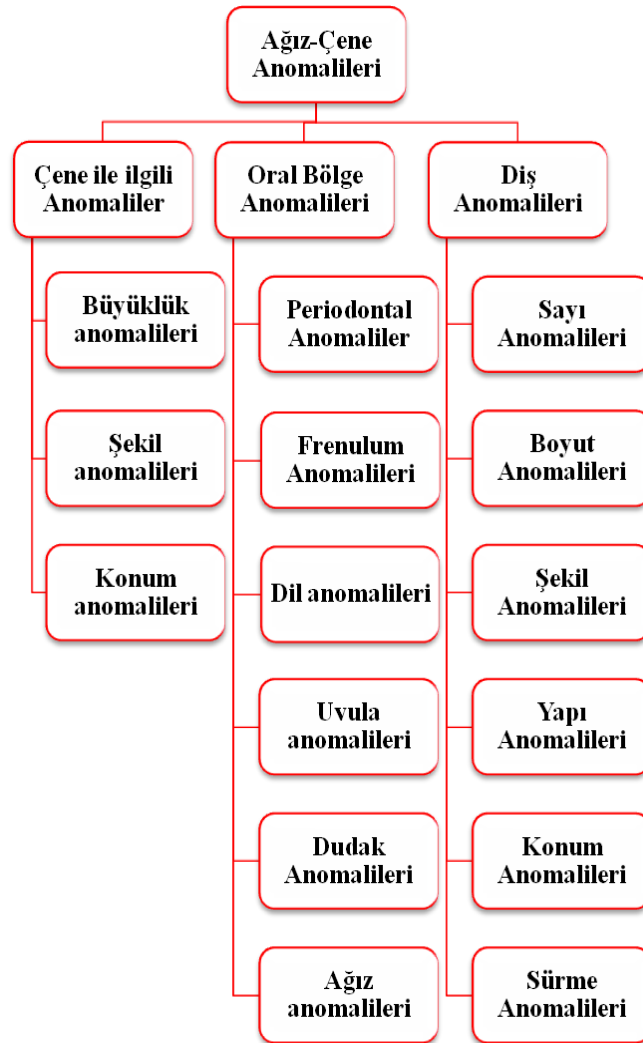
Ağız-çene bölgesindeki malformasyonlar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Malformasyonların sınıflandırılması ile ilişkili sınırlı sayıda kaynak bulunmaktadır. Bu kaynaklarda da en detaylı incelenen bölüm diş anomalileridir. Diş anomalileri için bile farklı kaynaklarda farklı sınıflamalar mevcuttur. Laskaris ve ark. diş defektlerini; boyut, şekil, konum, sayı, diş sürmesi, mine defektleri, dentin defektleri ve tüm dişin yapı defektleri olarak sınıflandırmıştır (Laskaris G. 1999). Pinkham J.R. ve ark. diş anomalilerini; sayı, şekil, yapı, büyüklük ve renk anomalileri başlıkları altında, Ülgen, M ise büyüklük, şekil, konum, sayı ve yapı olarak sınıflamıştır (Ülgen M. 2000; Pinkham J.R. ve ark., 2005). Forestier I.B. ve ark. ise kalıtsal diş anomalilerini; mine, dentin ve sayı anomalilerini ilişkili genler ve sendromlarla birlikte irdelemiştir (Forestier I.B. ve ark., 2008). Son 10 yılda moleküler genetik çalışmalarla elde edilen bilgilerin de kullanımıyla daha kapsamlı sınıflandırmalar mümkün olabildi.

Çene kemiklerinin malformasyonlarının sınıflandırılması, ortodonti kaynaklarında yer almakta ve büyüklük, şekil ve konum başlıkları altında incelenmektedir (Ülgen M., 2000). Oral bölgenin anomalilerine ilişkin ise bir sınıflandırma literatür taramasında bulunamamıştır. Laskaris gelişimsel anomaliler başlığı altında, orofasiyal yarıklar, bifid dil, ankiloglossi, frenulum anomalileri, dudak pitleri, çift dudak, eksozozlar ve fasiyal hemiatrofiyi sıralamıştır (Laskaris G. 1999). Mueller D. T.ve Callanan V. P. ise çene ve oral bölgenin anomalilerinden örnekleri sistematik olarak sınıflamadan anlatmıştır (Mueller D. T.ve Callanan V. P. 2007).



Yüzeysel anatomi ve morfogenez esas alınarak oluşturulan sınıflandırmamız, literatüre kıyasla daha kapsamlı olmuştur. Diş anomalileri; kaynaklar da dikkate alınarak sayı, boyut, şekil, yapı, konum, sürme anomalileri, çene kemikleri; büyüklük, şekil ve konum anomalileri, oral bölge ise periodontal anomaliler, dil anomalileri, uvula anomalileri, frenulum, ağız anomalileri, dil anomalileri başlıkları altında sınıflandırıldı (Tablo 5-1).

**Tablo 5-1: Doğumsal ağız-çene malformasyonlarının sınıflandırılması**

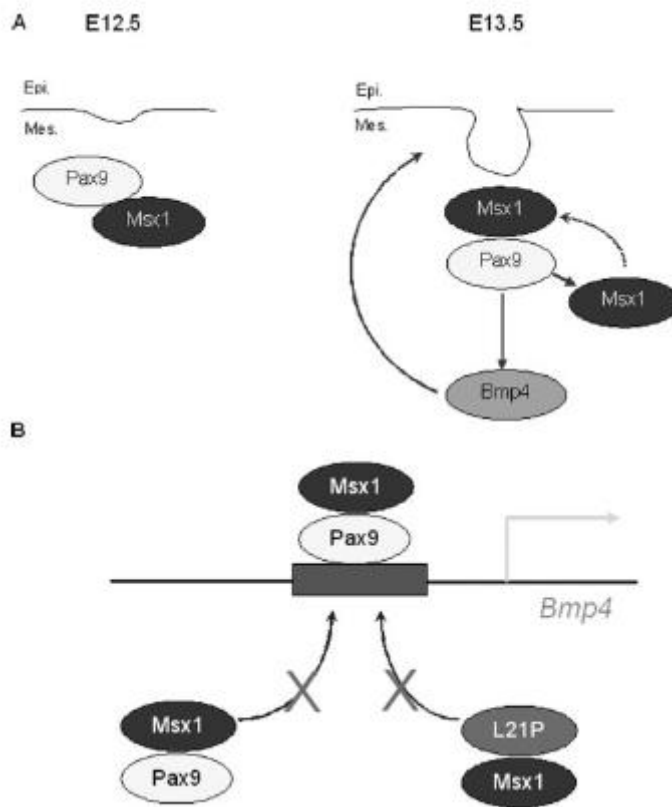


Oral bölge anomalilerinde alt başlıklarda Carey ve ark'nın terminolojisinden yararlanıldı (Carey J.C. ve ark. 2008). LMD veritabanında ağız-çene bölgesinin malformasyonları ile ilişkili anahtar bulgular tek tek taranarak ilişkili sendromlar gözden geçirildi ve incelendi. Özellikle daha az sayıda sendrom ile ilişkilendirilen anomaliler özgün olarak kabul edildi. Artan klinik deneyimler özgün malformasyonlarla özgün sendromlar arasındaki ilişkiyi kurmayı sağlayacaktır. Diş ve genetik kliniklerinin yakın çalışması her iki disiplin için bu alanada deneyim artışına olanak sağlayacaktır.

Ağız-çene bölgesinin malformasyonlarının sınıflandırılmasında önerdiğimiz şemanın kullanılmasının, malformasyon-sendrom ilişkilerini irdeleyebilmek için en uygun yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz. Malformasyon-sendrom ilişkilerinin bu akış şeması içinde daha hızlı, daha çok sayıda genetik sendroma tanı konulmasını sağlayacağını ve çalışmamızın, bu bölge anomalileri ile uğraşan hekimlere bir yol haritası niteliği taşıyacağını ön gördük.

**Diş agenezisi**, fenotipik farklılık ve genetik heterojenite gösteren bir malformasyon olup, sendromik veya nonsendromik (izole) olarak görülebilmektedir. Bugüne kadar farklı genlerin etkin olduğu, çeşitli fenotipik formlar tanımlanmıştır. Fare modellerinde diş gelişimi sırasında eksprese olduğu bilinen 200'den fazla gen mevcuttur. Nonsendromik diş agenezisi ile insanda ilişkilendirilmiş genler *PAX9*, *MSX1*, *AXIN2* ve *EDARADD*'dir (Mitsiadis T.A. 2011; Bergendal B. ve ark. 2011). Bu genlerin dördünün de çalışma kapsamına alınması uygun görülmesine karşın, ilk aşamada, diş agenezisi ile ilk ilişkilendirilmiş ve en fazla inceleme yapılmış olan *PAX9* ve *MSX1* seçildi İki olguda (OLI2 ve OLI4) *PAX9* için yanlış anlamlı mutasyonlar (c.G718C, p.Ala240Pro) saptandı. Bu mutasyonlar daha önce hipodonti ile ilişkilendirilmiştir (Wang Y. ve ark.2009; Pinho T. ve ark. 2010; Wang Y. ve ark. 2011). OLI2 olgusunda, *PAX9* mutasyonuna ilaveten *MSX1* geninde daha önce DDY ile ilişkilendirilmiş bir mutasyonun (c.C119G, p.A40G) varlığı (Vieira A.R. ve ark. 2004; Modesto A. ve ark. 2006) da belirlendi. Otozomal dominant etkili mutasyonların ekspresyon değişkenliği gösterdiği bilindiğinden, daha önce DDY ve hipodonti ile ilişkilendirilen bir mutasyonun bazı olgularda, bu iki durumdan sadece birini fenotipe yansıtması beklenen bir durumdur. OLI4 olgusunda ise *MSX1* geninde 5' UTR de daha önce tanımlanmamış bir değişim (c.-18G>A) saptandı. UTR bölgesindeki dizi değişimlerinin, genin translasyonel kontrol noktalarını etkileyerek ekspresyon oranlarını

değiştirebildiği (örneğin miRNA bağlanma noktalarını değiştirmesi gibi) bilindiği için, bu değişimin tüm aile bireylerinde taranması ve ailede hipodonti ile birlikte kalıtılıp kalıtılmadığının gösterilmesi planlandı. Bu çalışmalarda mutasyonun ailedeki etkilenmiş bireylerde segregasyonu gösterilirse, sağlıklı kontrol popülasyonunda (>100 kontrol kromozomu) tarama yapılması planlandı. Kontrol popülasyonunda bu değişimin saptanmaması ve ailede etkilenmişlerde segregasyonu olması, değişimin hipodonti ile ilişkili olduğu lehine değerlendirilebilecektir.



**Şekil 5-1: Erken diş oluşumunda *Pax9* ve *Msx1* gen etkileşimleri. A, *Pax9*, lamina aşamasında *Msx1*'in transkripsiyonunda regulator görevi görmemektedir. B, mezenkimde dimer oluşturup koekprese olmaktadır. Takuya Ogawa ve ark. 2006'dan**

Ayrıca, bu iki olguda *PAX9* ve *MSX1* genlerinde mutasyon/değişim saptanması, di-genik ya da bi-allelik bir etkinin varlığına işaret etmektedir. Bilgimiz dahilinde, her iki gende mutasyon taşıyan oligodonti/hipodonti olgusu daha önce literatürde bildirilmemiştir. Fare modellerinde yapılan incelemeler, *pax9* ve *msx1*'in sinerjik olarak aynı sinyal yolağında işlev gören transkripsiyon faktör genleri olduğunu ve alt kesici diş gelişimi ve simetrisinde önemli olduğunu göstermektedir (Nakatomi ve ark.

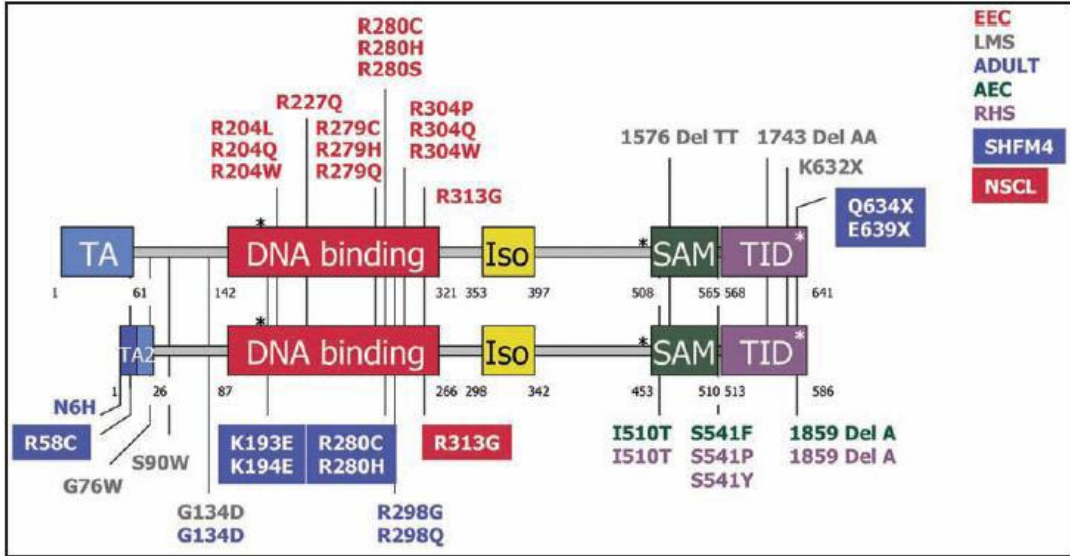
2010) Bizim ailelerimizde ileri analizlerin tamamlanması, hipodontide fenotip-genotip korelasyon çalışmalarına katkıda bulunacaktır.

**TCS**'nin, sıklığı 1/10 000 ile 1/50 000 arasında değişkenlik göstermektedir (Fazen ve ark. 1967; Argenta & Iacobucci 1989; Gorlin ve ark. 2001; Trainor ve ark. 2009). Çoğunlukla OD kalıtım görülmekte olup olguların %60'ı *de novo* mutasyon sonucu oluşmaktadır. %1'inde ise OR kalıtım gözlenmektedir. Günümüzde, TCS ile ilişkilendirilmiş 3 gen tanımlanmıştır. Olguların %78-93'ünden *TCOF1* (Treacher Collins Syndrome Collaborative Group 1996; Splendore ve ark. 2000; Teber ve ark. 2004), %8'inden ise *POLRIC* ya da *POLRID* genleri sorumlu tutulmaktadır (Dauwerse ve ark. 2011). Hastamızda CRANIRARE projesi kapsamında TCS ile ilişkilendirilmiş 3 gende dizileme yapılmış ve mutasyon saptanmamıştır. Dizi analizi gendeki büyük heterozigot delesyonları (primerlerin dışında kalan bölgelerden başlayan ve tüm eksonu ve hatta geni kapsayan) gösteremediğinden, bu ailede ilgili gen bölgelerinde heterozigot delesyonların dışlanması amacıyla MLPA çalışması başlatıldı.

**BCD**, çok nadir gözlenen bir sendromdur. Sendromun kalıtımının OD veya OR olduğu tartışmalıdır. Çalışmamız kapsamında yer alan olgu, izole olup, kalıtım modeli hakkında bilgi vermemektedir. Olgumuzun klinik bilgileri ve ailenin DNA örnekleri Erasmus Üniversitesi; Hollanda'ya gönderilmiştir. Çok merkezli çalışma ile öncelikle 12 olguyu içeren klinik bir derleme yapılması ve ardından moleküler etyopatogenezin tanımlanmasını sağlayacak çalışmalar planlanmıştır (AM Erasmus Üniv. yayınlanmamış veri).

**AEC/EEC**, ED hastalık grubunda yer alan sendromlardır. Bu iki sendrom *p63* geni ile ilişkilendirilmiş 7 sendromun arasında yer almaktadır. *p63* ilişkili hastalıklar; ADULT, orofasiyal yarık, Limb-Mammary sendromu, Split-hand, foot malformasyonu, Rapp-Hodgkin sendromu, EEC ve AEC (Hay-Wells)'dir. *p63 knock-out* farelerde, ekstremitte anomalileri, ektodermal ve kraniyofasiyal anomalilerin gözlenmesi, ilişkili sendromların klinik olarak örtüştüğü lehinedir. Amacımız her iki ailede moleküler çalışmaların Chang Mai Uni., Tayland ile işbirliği sayesinde tamamlanmasıdır.

Tablo 5-2: p63 geni ile ilişkili sendromlar ve mutasyonlar



**Cherubism**, OD kalıtılan bu sendrom ile ilişkilendirilmiş tek gen *SH3BP2*'dir. Olguların %80 inde bu gende mutasyon gösterilmesine karşın %20'sinde mutasyon gösterilememiş olması, başka genlerin/lokusların varlığını düşündürmektedir. *SH3BP2* geni dizi analiz sonuçlarına göre mutasyonların %80'i, 9. eksonda yer almaktadır (Ueki ve ark. 2001). Cherubism tanısı alan üç ailede (CHE3, CHE4 ve CHE5) *SH3BP2* dizi analizinde literatürle uyumlu olarak 9. eksonda mutasyon saptandı. İki ailede (CHE1 ve CHE2) etyopatogenezin aydınlatılamamış olması literatür bilgisi ile uyumlu olarak farklı bir lokusun varlığını desteklemektedir. CHE1 ailesinin 3 kuşakta çok sayıda etkilenmiş ve etkilenmemiş bireyin varlığı ile, bağlantı analizleri yapılarak Cherubism ile ilişkili yeni lokus/genlerin tanımlanmasına olanak sağlayacağına inanmaktayız.

**MAD**, OR kalıtılan nadir bir sendromdur. Lipodistrofinin yayılımına göre iki alt tipe ayrılmıştır: ekstremitelerde belirgin parsiyel lipodistrofi ile seyreden tip A (MAD-A) ve daha generalize lipodistrofi ile seyreden tip B (MAD-B)'dir (Gark ve ark. 2004). MAD-A'dan *LMNA* genindeki homozigot yanlış anlamlı mutasyonların (Novelli ve ark. 2002), MAD-B'den *ZMPSTE24* genindeki bileşik heterozigot mutasyonların sorumlu olduğu gösterilmiştir (Agarwal ve ark. 2003). Olgumuzda moleküler çalışmalar ile *LMNA* geninde c.G1580C mutasyonunun homozigot olarak saptanması ile MAD nin

bu ailedeki genetik kökeni aydınlatılmış, özgün genetik danışma ve olası gebeliklerde prenatal tanı seçeneği sunulmuştur.

**Freeman-Sheldon sendromu**, sıklıkla OR kalıtılmasına rağmen OD kalıtıldığı olgular gözlenmiştir. Sendromdan *MHY3* genindeki mutasyonların sorumlu olduğu bildirilmiştir (Toydemir R. M. ve ark. 2006). Olgumuzun adopte olması nedeniyle hastalığın kalıtım modeli hakkında yorum yapmak mümkün olamamıştır. Ancak, *MHY3* geninin analizi ile klinik tanının kesinleşmesi ve etyopatogenezin aydınlatılması planlandı.

**VWS**, OD kalıtılan nadir bir sendromdur. Burdick ve ark. hastalığın penetransını %92 olarak belirlemiştir (Burdick ve ark. 1985). Sendrom ile ilişkilendirilmiş bilinen tek gen *IRF6* olup olguların %68'inde dizi analizi ile mutasyonlar gösterilmiştir. Tanımlanan mutasyonların (n:304) %80'i ekson 3, 4, 7 ve 9'da kümelenmektedir (Lima ve ark. 2009). Ayrıca, olguların %2'sinde tüm gen delesyonu saptanmıştır (Sander ve ark. 1994, Schutte ve ark. 1999, Kayano ve ark. 2003, Osoegawa ve ark. 2008, Tan ve ark. 2008, de Lima ve ark. 2009). Zuccherro ve ark. 9 farklı coğrafik popülasyondan, toplam 8003 izole DDY olgusunda, *IRF6* genini dizilemişler ve yanlış anlamalı p.Val274Ile değişimini göstermişler, ilk aşamada bunun bir polimorfizm olduğunu savunsalar da, daha sonra yedi farklı popülasyonda bu değişimin DDY grubunda sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, belirgin ölçüde seçici olarak kalıtıldığını (*over transmitted*) gözlemlediklerinden, değişimin DDY için bir yatkınlık faktörü olduğu görüşünü savunmuşlardır (Zuccherro ve ark. 2004). OD kalıtımının bir özelliği olan ekspresivite farklılığı, VWS ailemizde belirgin olarak gözlenmektedir. Olgumuzda hastalığın etyopatogenezinin belirlemek için öncelikle *IRF6* dizi analizi, mutasyon saptanmaması durumunda, ileri moleküler analizler (MLPA, SNParray-CGH) planlanacaktır.

**OFD**, XLD katılan ancak nadiren OR formları da olan bir grup sendromdur. Olguların %75'i izole vakalardır. OFD'nin klinik olarak birçok formu bilinmektedir: OFD I, OFD II, OFD III, OFD IV, OFD V, OFD VI, OFD VII, OFD VIII, OFD IX. OFD I ile ilişkili gen *OFDI* olup (Ferrante ve ark. 2001). Olguların %80'inde nokta mutasyonlar (Nowaczyk ve ark. 2003, Thauvin-Robinet ve ark. 2006, Prattichizzo ve ark. 2008) %5'inde delesyon/duplikasyon saptanmıştır (Thauvin-Robinet ve ark. 2009). Çalışmamız kapsamında yer alan OFD ailemizde etkilenmiş kızların varlığı OR ve/veya

XLD kalıtımı desteklemektedir. Bu ailemizde, öncelikle *OFDI* geni incelemesi, mutasyon saptanmaması durumunda olası sorumlu genlerin araştırılması planlanacaktır.

**PLS**, OR kalıtılan bir sendromdur. Hastalık ile ilişkilendirilmiş tek gen *CTSC*' dir. Olgularda bildirilen *CTSC* geni mutasyonları, genin çeşitli bölgelerine dağılmıştır (Toomes ve ark. 1999; Hart ve ark. 2000). Olgumuzda *CTSC* geninde homozigot c.G815C (p.R272P) mutasyonu saptanmış olup, anne ve babanın heterozigot taşıyıcılığı kesinleşmiştir.

**TRPS1**, OD kalıtılan bir sendromdur. Olgumuzda saptanan c.G2755A mutasyonu çok merkezli 51 olgunun yer aldığı bir çalışmada belirlenmiş ve hastalığa neden olan etyopatogenez aydınlatılmıştır (Lüdecke HJ ve ark. 2001).

**EVC**, OR kalıtılan *EVCI* ve *EVCI* genlerindeki çeşitli mutasyonlar ile ilişkilendirilmiş bir sendromdur (Verbeek S. ve ark. 2010). Olgumuzun anne-babası arasında birinci derece kuzen evliliği olması, OR kalıtımı desteklemektedir. Olgumuzda ilişkili genlerin incelenmesi planlandı.

**HPE**'nin tahmini prevalansı yenidoğanda 1/16 000'dir. Ancak ilk üç aydaki düşüklerin 250'de 1'inde görüldüğü bildirilmektedir. Alobar, semilobar, lobar, and middle interhemispheric variant (MIHV) tip HPE olarak 4 ayrı alt grubu vardır. HPE olgularının %25-50'sinde kromozomal değişimler saptanmaktadır. %18-25 monogenik ya da nonsendromik HPE olarak adlandırılmakta, *SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF1*, *GLI2*, *PTCH1*, *FOXH1* ve *NODAL* gen mutasyonları ile oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca HPE olgularının %10'unda kolesterol biyosentez defekti bildirilmiştir (Mercier S.ve Dubourg C. 2011). Benzer etkilenmiş aile bireyi varlığında, olguların %30-40'ından *SHH*, %5'inden *ZIC2*, %1.3'ünden *SIX3*, %1.3'ünden *TGIF1* gen mutasyonlarının sorumlu olduğu gösterilmiştir (Roessler ve ark. 1996, Lacbawan ve ark.2009, Solomon ve ark. 2010, Mercier ve ark. 2011). Fetusun ve etkilenmiş annesinin DNA materyali, yukarıda belirtilen aday genlerin incelenmesi için bir dış merkeze gönderilmiştir.

**LADD**, genelde OD kalıtılan bir hastalıktır (Hollister ve ark, 1973). LADD sendromu ile ilişkilendirilmiş üç gen vardır: *FGFR2*, *FGFR3*ve *FGFR10* (Rohmann E. ve ark. 2006; Milunsky, J. M. ve ark. 2006). Olgumuzda, *FGFR2* geninin 15. eksonunda homozigot c.C1735T (p.R579W) mutasyon saptanmış olup hastalığa neden olan etyopatogenez ve kalıtım modelinin OR olduğu kesinlik kazanmıştır.

**CCD**, OD kalıtılan bir sendrom olup, ilişkili tek gen *RUNX2*'dir. Olguların %60-70'ine dizi analizi ile moleküler genetik tanı konulabilmektedir (Mundlos S.

1999). Dizi analizi ile normal sonuç alınan olguların %13'ünde mikrolelesyonlar saptanmıştır (Mendoza-Londono ve Lee, yayınlanmamış veri). *RUNX2* dizi analizi sonuçlarına göre olgularımızın üçünde (CCD1, CCD3 ve CCD4) daha önce tanımlanmış mutasyon, birinde (CCD2) daha önce tanımlanmamış değişim saptandı. Bu yeni değişimin (p.Pro424ProfsX66), protein translasyonu aşamasında, çerçeve kaymasına ve protein trunkasyonuna neden olması beklendiği için, mutasyon olduğu düşünüldü. Mutasyonun doğrulanması için bağımsız örnek tekrarı ve aile çalışması planlandı. CCD olgularında etyopatogenez aydınlatılmış ve tez çalışması kapsamında tamamlanan yeni mutasyonun yayına dönüştürülmesi hedeflenmiştir.

**HED**, sıklığı 1/5000-10000 olan ve XLR, OD, OR kalıtılan formların gözlendiği bir grup hastalıktır (Miura G. K.ve Ohta M. 2009; Dalla'oca S. ve ark. 2008; Zhang H. ve ark. 2008; Blüscke G. ve ark. 2010; Khabour O. F. ve ark. 2010). Literatürde XLR formların tüm olguların >%95'inden sorumlu olduğu bildirilmesine, karşın 26 olguyu içeren HED serimizde, %30-40'ında XLR kalıtım ile ilişkilendirilmiş *EDA* geninde mutasyonların gözlenmiş olması toplumumuzda OR kalıtılan ED formların daha yaygın olduğu lehinedir (yayınlanmamış veri). HED ailemizde mutasyon (c.T1174C) tanımlandığı için sağlıklı/etkin olarak genetik danışma verildi. Amacımız, tüm HED hasta/ailelerinde etyopatogenezin tanımlanmasıdır. Moleküler etyopatogenezin aydınlatılmasından sonraki aşama, olası etkin tedavi yöntemlerinin belirlenmesi olacaktır. *EDA* geninden etkilenmiş bireylerde yeni tedavi modeli olan EDI200 adındaki bir rekombinant protein çalışmaları fare deneylerinde tamamlanmış ve 2012 yılında çok uluslu bir çalışmanın başlaması planlanmıştır (Edimer Pharmaceuticals, Cambridge, MA, ABD). Hasta grubumuzun 3. faz klinik çalışmasının içinde yer alabilmesi için etyopatogenezin belirlendiği HED hastalarımızın sayısının artması gerekmektedir.

**Incontinentia Pigmenti**, nadir görülen bir sendromdur ve XLD kalıtılmaktadır. Hastalık ile ilişkilendirilmiş tek gen *IKBKG*'dir. Hastaların %65'inde 4. ve 10. ekson arasında delesyon, %8.6'sında ise nokta mutasyonu saptanmıştır (Fusco F. ve ark. 2008). Olgularımızda (IP1, IP2, IP3, IP4) *IKBKG* geninin dizi analizinde bir değişim gösterilemedi. Olgularımızda *IKBKG* gen delesyonlarının araştırılması planlandı. Sendromun moleküler değerlendirme akış şemasında, delesyon sıklığı daha fazla olduğu için, ilk aşamada delesyonların araştırılması uygun olacaktır. Ancak, teknik olanaksızlıklar nedeniyle, ilk aşamada dizi analizi yapıldı ve nokta mutasyon/küçük delesyonlar dışlandı.



**OI**, grubu OD, OR kalıtılan tüm klinik tipler birlikte değerlendirildiğinde, orta sıklıkta görülen bir hastalıktır. OI önceleri klinik ve radyolojik bulgular göz önüne alınarak 4 grupta incelenmekteydi (Sillence ve ark. 1979). Ancak son yıllarda OR genlerin de tanımlanmasıyla sınıflama değiştirilmiştir. Olgumuzun aile ağacı incelemesi OR kalıtım ile uyumlu bulundu. OR tanımlanmış formlardan sorumlu genler moleküler incelemeler ile dışlandıktan sonra, OD tipe neden olan *COL1A1* geni dizilendi ve 16. eksonda homozigot c.G1012A (p.G338S) mutasyonu saptandı. Moleküler analiz sonuçları ile anne, baba ve ailedeki olası heterozigot taşıyıcıların klinik öyküleri tekrar değerlendirildi. Orta yaşta ortaya çıkan işitme kaybı, postmenopozal kırıkların varlığının OI OD tip 4 kliniği ile ilişkili olduğu kabul edildi. Bu ailede moleküler genetik tanı klinik tanı için yönlendirici olmanın yanı sıra, özgün danışma için de katkı sağlamış oldu. Erken dönemde tanı konan olgumuzda, uygulanan tedavi ile son 17 aydır herhangi bir kırık gözlenmediği öğrenildi. OR formların ülkemizde sık gözlenmesi çok sayıda OR kalıtlı OI olduğu lehinedir Yeni OR genlerin toplumumuzda, hasta kohortumuzda tanımlanması beklenmektedir (Alanay ve ark. 2010). Bu olgu ve ailesindeki deneyimimiz, moleküler tanının kalıtım modelini belirlemede, OI hafif formlarının tanımlanmasında ve genetik danışmada önemli olduğunu gösterdi. Tüm OI hasta grubumuzda moleküler analizlerin planlanması ailelere etkin genetik danışma verilmesi açısından önemlidir. İleri yıllarda farklı OI tipleri için daha özgün tedavi modelleri tanımlanması beklenmektedir.

**ODDD**, OD ve OR kalıtılan ve *GJA1* gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiş bir sendromdur (Paznekas W.A. ve ark. 2003; Gorlin R.J. ve ark. 2006). Olgumuzda *GJA1* dizi analizinde mutasyon saptanmadı. Hastalıkla ilişkili etyopatogenezin aydınlatılması için ileri moleküler çalışmaların planlanması hedeflendi.

Malformasyonlardan sorumlu genlerin ve mutasyonların tanımlanması, sadece ailelere verilen post ve prenatal tanı, özgün genetik danışma ve klinik tanıyı desteklemek için değil aynı zamanda bilimsel açıdan oluşum mekanizmalarının aydınlatılması ve tedavi modellerinin geliştirilmesi açısından da çok önemlidir.

Bugüne kadar yaşamı ağır etkilememesi ve hastaların daha çok diş hekimliği kliniğinde izlenmeleri, bu anomalilerin genetik açıdan yeterli bilimsel ilgiyi görememesine yol açmış olabilir. Bu tez ile başlatılan çalışmaların artarak ilerlemesi ağız, çene ve diş malformasyonlarına yol açan genlerin ve sinyal yollarının daha iyi aydınlatılmasına olanak sağlayacağını umut etmekteyiz.

## KAYNAKLAR

Agarwal, AK., Fryns, JP. Auchus, RJ. ve Garg A. (2003). Zinc metalloprotease, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet*; 15;12(16):1995-2001

Alanay, Y., Avaygan, H., Camacho, N., Utine, GE., Boduroglu, K., Aktas, D.ve ark. (2010). Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 86(4):551-9

Altug, AT. ve Erdem D. (2007). Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007 Apr;131(4):510-4

Argenta, LC. ve Iacobucci, JJ. (1989). Treacher Collins syndrome: present concepts of the disorder and their surgical correction. *World J Surg.*;13:401–9

Alveolar kemik büyümesi (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6ef36fa1dadd90f9>

Ankiloglossi (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=920b3a970339ac8a>

Ayub, M., ur-Rehman, F., Yasinzi, M. ve Ahmad, W. (2010). A novel missense mutation in the ectodysplasin-A (EDA) gene underlies X-linked recessive nonsyndromic hypodontia. *International Journal of Dermatology*. Vol: 49, Issue 12, pages 1399–1402

Bailleul-Forestier, I, Molla, M., Verloes, A. ve Berdal, A.(2008). The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. part 1: Vlinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet.*;51(4):273-91.

Bergendal, B., Klar, J., Stecksén-Blicks, C., Norderyd, J. ve Dahl N.(2011). Isolated oligodontia associated with mutations in *EDARADD*, *AXIN2*, *MSX1*, and *PAX9* genes. *Am J Med Genet A*. 155A(7):1616-22

Berlin, AL., Paller, AS. ve Chan LS. (2002). Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* . 47(2):169-8

Birleşmiş nazomedyal oluşum (internette) erişim:08.07.2011. Tubitak World Wide Web URL: <http://www.tubitak.gov.tr/sid/342/cid/18879/index.htm>

Blüschke, G., Nüsken, KD. ve Schneider, H.(2010). Prevalence and preventiton of severe complications of hypohidrotic ectodermal dusplasia in infancy. *Early Human Development* ; 397-399

Burdick, AB., Ma, LA., Dai, ZH. ve Gao, NN. (1987). Van der Woude syndrome in two families in China. *J Craniofac Genet Dev Biol*.

Carey, JC., Cohen, MM. Jr, Curry, CJ., Devriendt, K., Holmes, LB. ve Verloes, A. (2008). Elements of Morphology: Standard Terminology for the Lips, Mouth, and Oral Regio. *Am J Med Genet Part A* 149A:77–92

Clauss, F., Manière, MC., Obry, F., Waltmann, E., Hadj-Rabia, S., Bodemer, C., ve ark. (2008). Dento-craniofacial phenotypes and underlying molecular mechanisms in hypohidrotic ectodermal dysplasia (hed): a review. *Journal of Dental Research*. 8 87: 1089

Crawford, PJM. (2007). Amelogenesis imperfecta. *Orphanet Journal of Rare Diseases* . doi:10.1186/1750-1172-2-17

Central Incisor, Single Maxillary (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:

<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e271e640309491ed>

Chosack, A., Eidelman, E., Wisotski, I. ve Cohen, T.(1979). Amelogenesis Imperfecta among Israeli jews and the description of a new type of local hypoplastic autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Oral Surg*, 47 (2): 148 –156.

Conte, C., D'Apice, MR., Rinaldi, F., Gambardella, S., Sangiuolo, F., ve Novelli G. (2011). Novel mutations of TCOF1 gene in European patients with treacher Collins syndrome. *Conte ve ark. BMC Medical Genetic*;12:125

Dall'Oca, S., Ceppi, E., Pompa, G. ve Polimeni, A. (2008). X-linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: a ten-year case report and clinical considerations. *European Journal of Pediatric Dentistry*; Vol. 9/4

Dauwerse, JG., Dixon, J., Seland, S., Ruivenkamp, CA., van Haeringen, A., Hoefsloot, LH. ve ark. (2011). Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nat Genet.*;43(1):20–2.

Davis, JS. ve Ritchie, HP. (1922). Classification of congenital clefts of the lip and palate. *J. Amer. med. Ass*;79, 1323.

De Coster, PJ. (2009). Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. Vol: 38, Issue 1, pages 1–17

Dixon, J., Edwards, SJ., Gladvin, AJ., Dixon MJ., Loftus SK., Bonner CA. ve ark. (1996). Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nat Genet.*;12:130–6.

Ferreira de Lima, RLL., Hoper, SA., Ghassibe, M., Cooper, ME., Rorick, NK. ve ark. (2009). Prevalence and nonrandom distribution of exonic mutations in interferon regulatory factor 6 in 307 families with Van der Woude syndrome and 37 families with popliteal pterygium syndrome. *Genet Med.*;11(4):241-7

Domené, S., Roessler, E., El-Jaick, KB., Snir, M., Brown, JL., Vélez, JL., ve ark.(2008). Mutations in the human SIX3 gene in holoprosencephaly are loss of function. *Hum Mol Genet.* 17:3919–28

Dong, J., Amor, D., Aldred, MJ., Gu, T., Escamilla, M., ve ark. MacDougall, M.(2005). DLX3 mutation associated with autosomal dominant amelogenesis imperfecta with taurodontism. *Am. J. Med. Genet.* 133A: 138-141.

Ectopic dental eruption (İnternette) erişim : 21.08.2011. Science Photo Library World Wide Web URL: <http://sciencephoto.com/media/420362/enlarge>

El-Jaick, KB., Powers, SE., Bartholin, L., Myers, KR., Hahn, J., Orioli, IM. ve ark. (2006). Functional analysis of mutations in TGIF associated with holoprosencephaly. *Mol Genet Metab.* ;90:97–111

El-Sayed, W., Parry, DA., Shore, RC. , Ahmed, M., Jafri, H., Rashid, Y. ve ark. (2009). Mutations in the beta propeller WDR72 cause autosomal-recessive hypomaturational amelogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.* 85: 699-705

ENSEMBL Genome Browser (<http://www.ensembl.org/index.html>)

Ferrante, MI.,Giorgio, G., Feather, SA., Bulfone, A., Wright, V., Ghiani, M., ve ark. 2001). Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet.*;68:569–76

Fazen, LE. (1967). Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins syndrome). *Am J Dis Child.*;113:405–10.

Farkas, L. (1981). *Anthropometry of the head and face in medicine*. New York:Elsevier.

Fleischmannova, J. (2008). Mouse models of tooth abnormalities. *European Journal of Oral Sciences* .Vol.116; pages 1–10

Fogh-Andersen, P. (1942). Inheritance of harelip and cleft palate. *Op. dom. Biol. hered. hum., Kbh.*, Vol. 4

Forestier, IB., Molla, M., Verloes, A. ve Berdal, A. (2008). The genetic basis of inherited anomalies of the teeth: Part 1: Clinical and molecular aspects of non syndromic dental disorders. *Eur J Hum Genetics*. 51:273-91

Freeman, EA. ve Sheldon JH. (1938). Cranio-carpo-tarsal dystrophy: undescribed congenital malformation. *Arch Dis Child* 13:277–283

Freitas, EL. (2007). Preliminary molecular studies on blepharochelodontic syndrome. *Am J Med Genet A*. Nov 15;143A(22):2757-9

Fusco, F., Pescatore, A., Bal, E., Ghoul, A., Paciolla, M., Lioi, MB. Ve ark. (2008). Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations. *Hum Mutat* ; 29: 595-604

Garg, A. Cogulu, O., Ozkinay, F., Onay, H. ve Agarwal, AK. (2005). A novel homozygus Ala529Val LMNA mutation in Turkish patients with mandibuloacral dysplasia. *J. Clin Endocrinol Metab*. 90(9);5259-64

Grahnen, H. ve Granath H.(1961). Numerical variations ve their correlations with the permanent dentition. *Odontol rev*.12:348-57

Genetests. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>

Gerits, A. Nieminen, P., De Muynck, S. ve Carels, C. (2006). Exclusion of coding region mutations in MSX1, PAX9 and AXIN2 in eight patients with severe oligodontia phenotype. *Orthod Craniofac Res*. 9(3):129-36

Gingival hipertrofi (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:

<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=b4c5a697fbc5e871>

Glossopitoz (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=ddc1a2c7e23644e8>

Gorlin, RJ, Cohen, MM ve Hennekam, RCM. (2001). *Syndromes of the Head and Neck*. (4 ed.) Oxford, UK: Oxford University Press.

Gorlin, RJ. (2006). Oculodentodigital dysplasia. *J. Pediat* 63(1963) 69–75

Gunay-Aygun, M. (2009). Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*;151C(4):296-306

Gülhan, A.(1994). *Pedodonti*.(3th ed). İstanbul. İstanbul Üniversitesi Yayınevi.

Hacking, SA. ve Khademhosseini A. (2009). Applications of microscale technologies for regenerative dentistry. *J Dent Res* 88(5):409–421

Hart, TC., Harta, PS., Bowdenb, DW., Michaleca, MD., Callisona, SA. VE Walkera, SJ. (1999). Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome. *J. Med. Genet.* 36: 881-887

Hart, T.C. Hart, PS., Michalec, MD., Zhang, Y., Firatli, E., Van Dyke, TE., Stabholz, A. ve ark.(2001). Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefevre syndrome are allelic mutations in cathepsin: *J. Med. Genet.* 38: 79

Hart, TC. ve Hart PS. (2009). Genetic studies of craniofacial anomalies: clinical implications and applications. *Orthodontics & Craniofacial Research*. Vol: 12, Issue 3, pages 212–220

Hennekam, RCM., Cormier-Daire, V., Hall, JG., Méhes, K., Patton, M., Stevenson, RE. ve ark.(2009). Elements of Morphology: Standard Terminology for the Nose and Philtrum. *Am J Med Genet Part A* 149A:61–76.

Hennekam, RCM. ve Krantz ID. (2009). *Gorlin' Syndromes of the Head and Neck*. (5th ed.).New York Oxford University Press.

Hiperdonti (İnternette) erişim : 21.08.2011. IndianJDentRes World Wide Web URL:[http://www.ijdr.in/articles/2007/18/3/images/IndianJDentRes\\_2007\\_18\\_3\\_144\\_33794\\_1.jpg](http://www.ijdr.in/articles/2007/18/3/images/IndianJDentRes_2007_18_3_144_33794_1.jpg)

HGDB Human Genome Data Base (<http://www.hgmd.org/>)

Hipodonti (İnternette) erişim : 21.08.2011.BMJ Casereports World Wide Web URL:  
<http://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.01.2011.3731.abstract>

JC-C, H. ve Simmer JP. (2007). Developmental biology and genetics of dental malformations. *Orthod Craniofac Res.*;10(2):45-52.

Jernvall, J. ve Thesleff I. (2000). Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mechanisms of Development* .92 ;19-29

John, SC. (2010). Fibrocystic Disease of Liver and Pancreas; Under-recognized features of the X-linked Ciliopathy Oral-Facial-Digital Syndrome Type 1. *Am J Med Genet A* .;152A(10):2640-5

Jones, KL. (2006). *Smith's recognizable patterns of human malformation*. (6 th Ed.). Philadelphia,Saunders.

Jones, WA. (1933). Familial multilocular cystic disease of the jaws. *Am J Cancer* ;17:946-950



Jones, WA., Gerrie J. ve Pritchard J. (1952) .Cherubism-a familial fibrous dysplasia of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* .5(3):292-305

Jumlongras, D. Bei, M., Stimson, JM., Wang, WF., DePalma, SR., Seidman, CE. ve ark. (2001). A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *American Journal of Human Genetics*. Volume 69, Issue 1, July 2001, Pages 67-74

Kavitha, B., Priyadharshini, V., Sivapathasundharam, B. ve Saraswathi, TR. (2010). Role of genes in oro-dental diseases. *Indian journal of dental research*. Vol.21: 270-274

Kayano, S., Kure, S., Suzuki, Y., Kanno, K., Aoki, Y., Kondo, S., ve ark. (2003). Novel IRF6 mutations in Japanese patients with Van der Woude syndrome: two missense mutations (R45Q and P396S) and a 17-kb deletion. *J Hum Genet*;48:622–8.

Khabour, OF. Mesmar, FS., Al-Tamimi, F., Al-Batayneh, OB. ve Owais, AI.(2010). Missense mutation of the EDA gene in a Jordanian family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: phenotypic appearance and speech problems. *Genetics and Molecular Research* 9; 941-948.

Kernahan, DA. ve Stark RB.(1958). A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*. 22(5):435-41

Kim, BJ. Shin, HS., Won, CH., Lee, JH, Kim, KH. ve Kim, MN. (2006). Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. *J Korean Med Sci* ;21:474-82

Kondo, S. (2002). Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet*.;32(2):285-9

Konik formulu dış (İnternette) erişim : 21.08.2011. Wikispaces World Wide Web URL: <http://bohone09.wikispaces.com/Group+3>

Kouskoura, T., Fragou, N., Alexiou, M., John, N., Sommer, L., Graf, D. ve Katsaros, C. (2010). The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. *Schweiz Monatschr Zahnmed* Vol. 121: 636–646

Lacbawan, FL ve Muenke M. (2002). Central nervous system embryogenesis and its failures. *Pediatr Dev Pathol.* 5:425–47

Langlais, RP. ve Miller C. (1997). *Colour Atlas of Common Oral Diseases*. Maryland. Lippincott Williams & Wilkins

Lammi L.(2004). Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet.*74(5):1043-50

Larsen, WJ. (1993). *Development of the Brain and Cranial Nerves*.In: *Larsen W.J. Human Embryology*. Newyork. Churchill Livingstone;350-373.

Laskaris, G. (1999). *Color Atlas of Oral Diseases in Children and Adolescents* . Athens. Greece. Thieme.

Lee, Y., Kim, S., Kim, K. ve Chang, M. (2011). Incontinentia Pigmenti in a Newborn with NEMO Mutation. *J Korean Med Sci.*26(2):308-1

León-Mateos, A., Monteagudo, B., Rodríguez, L., Suárez, I. ve Zulaica, A.(2008). Patient with“lobster claw” hands and feet: ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* Dec;99(10):822-3

Lip Pit (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=54f2dee42a1f9ef7>

Lubowitz, AH. (1957). Macrognathia: Diagnosis, Treatment And Cephalometric Appraisal. *The Angle Orthodontist.* Vol:27,no:1 p:52-60

Lüdecke, HJ., Schaper, J., Meinecke, P., Momeni, P., Gross, S., von Holtum, D. ve ark. (2001). Genotypic and phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Am J Hum Genet.*;68(1):81-91

Macrodontia (İnternette) erişim : 21.08.2011. Papo de dentista World Wide Web URL: <http://papodentista.blogspot.com/2011/05/anomalias-dentarias.html>

Matalova, E., Fleischmannova, j., Sharpe PT. ve Tucker AS. (2008). Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *Journal of dental research.*87(7):617-23

Marazita, ML., Field, LL., Cooper, ME., Tobias, R., Maher, BS., Panchitlertkajorn, S., Liu, YE. (2002). Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in China: assessment of candidate regions. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002 Mar;39(2):149-56

Mercier, S., Dubourg, C., Garcelon, N., Campillo-Gimenez, B., Gicquel, I., Belleguic, M. ve Ratié, L. (2011). New findings for phenotype-genotype correlations in a large European series of holoprosencephaly cases. *J Med Genet* Mateos L. ve ark. 2008.

Mercier, S. ve Dubourg, C. (2011). New findings for phenotypeegenotype correlations in a large European series of holoprosencephaly cases. *J Med Genet* ; doi:10.1136 - 2011-10033

Mikrodonti (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL: <http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=384c1789373a700e>

Mikroglossi (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL: <http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e801e8c7a523ec7f>

Mikrognati (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e271e640309491ed>

Mikrostomi (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=dbaf4cd806daeacb>

Milunsky, JM. Zhao, G., Maher, TA., Colby, R., Everman, DB. (2006). LADD syndrome is caused by FGF10 mutations. *Clin. Genet.* 69: 349-354

Missing upper lateral incisors (İnternette) erişim : 21.08.2011. Braces4oxford Research Institute World Wide Web URL:<http://www.braces4oxford.co.uk/MissingTeeth.htm>

Mitsiadis, AT. and Smith, MM. (2006). How do genes make teeth to order through development? *Journal of Experimental Zoology*.306B:177–182

Mitsiadis, TA. and Graf D. (2009). Cell Fate Determination During Tooth Development and Regeneration. *Birth Defects Research (Part C)* 87:199–211

Mitsiadis, TA. and Luder H. (2011). Genetic basis for tooth malformations: from mice to men and back again. *Clinical Genetics* . doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01762.x

Miura, GK. ve Ohta, M. (2009). Two Novel Mutations İn the ED1 Gene İn Japanese Families with X-linked Hypohidrotic Ectodermak Dysplasia. *Pediatric Research*, 6504-0453

Modesto, A., Moreno, L.M., Krahn, K., King, S., ve Lidral, A.C. (2006). *MSX1* and Orofacial Clefting with and without Tooth Agenesis. *JDR*; Vol. 85 no. 6 542-546

Momeni, P. Glöckner, G., Schmidt, O., von Holtum, D., Albrecht, B., Gillessen-Kaesbach, G., Hennekam, R., (2000). Mutations in a new gene, encoding a zinc-finger protein, cause tricho-rhino-phalangeal syndrome type. *Nature Genetics* 24, 71 - 74

Moore, KL. ve Persaud TVN. (2003). *The Nervous System. In: Moore K.L., Persaud T.V.N. (eds): Before We Are Born- Essentials of Embryology and Birth defects*, (6th ed.) Pennsylvania.Saunders; pp. 343-70.

Moore, KL. ve Persaud TVN. (2009). *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi* 8<sup>th</sup> ed. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi.

Moreno, LM., Arcos-Burgos, M., Marazita, ML., Krahn, K., Maher, BS., Cooper, ME., Valencia-Ramirez, CR. ve ark. (2004). Genetic analysis of candidate loci in non-syndromic cleft lip families from Antioquia-Colombia and Ohio. *Am J Med Genet A*. 2004 Mar 1;125A(2):135-44.

Mueller, DT. ve Callanan VP. (2007). Congenital Malformations of the Oral Cavity. *Otolaryngologic Clinics of North America*. Vol: 40, Issue 1 , P:141-160

Mundlos, S. (1999). Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J. Med. Genet.* 36: 177-182

Murray, JC. (2002). Gene environment causes of cleft lip and/or palate, *Clinical Genetics*.Vol: 61, Issue 4, pages 248–256

Nakatomi, M., Wang, XP., Key, D., Lund, JJ., Turbe-Doan, A., Kist, R., Aw, A. ve ark. (2010). Genetic interactions between Pax9 and Msx1 regulate lip development and several stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol.*;340(2):438-49.

NCBI Home Page (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Nehal, KS. ve ark. (1996). Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko. *Arch Dermatol.*;132:1167–70

Neonatal Teeth (İnternette) erişim : 21.08.2011 Maryland's Mouths Matter World Wide Web URL: [http://www.mchoralhealth.org/flvarnish/mod3\\_2\\_4.html](http://www.mchoralhealth.org/flvarnish/mod3_2_4.html)

Nieminen, P. (2009). Genetic basis of tooth agenesis. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*. Vol: 312B, Issue 4, pages 320–342

Novelli, G. ve ark. (2002). Mandibuloacral Dysplasia is caused by a mutation in LMNA- *Am J Hum Genet.*;71(2):426-31

Nowaczyk, MJ., Zeesman, S., Whelan, DT., Wright, V. ve Feather, SA.(2003). Oral-facial-digital syndrome VII is oral-facial-digital syndrome I: a clarification. *Am J Med Genet.*;123A:179–82Encoding Lamin A/C. *Am J Hum Genet.* 71(2);426-431

Oligodonti (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=74e893c894584eb8>

OMIM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Oral Frenulum, multipl (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=57fbd034f7a61e60>

Oral sineşi (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=9d6b7c2eb57b8e7c>

Osoegawa, K., Vessere, GM., Utami, KH., Mansilla, MA., Johnson, MK., Riley, BM. ve L'Heureux, J.(2008). Identification of novel candidate genes associated with cleft lip and palate using array comparative genomic hybridization. *J Med Genet.*;45(2):81–6

Papillon, MM. (1924). Deux cas de keratodermie palmaire et plantaire symetrique familiale (maladie de Meleda) chez le frere et la soeur. Coexistence dans les deux cas d'alterations dentaires graves. *Bull Soc Fr Dermatol Syphilis*;31:82-7

Paznekas, WA., Boyadjiev, SA., Shapiro, RE., Daniel, O., Wollnik, B., Keegan, CE. ve Innis, JW.(2003). Connexin 43(GJA1) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 72 (2003) 408–418

Pinho, T., Silva-Fernandes, A., Bousbaa, H. ve Maciel, P.(2010). Mutational analysis of *MSX1* and *PAX9* genes in Portuguese families with maxillary lateral incisor agenesis. *Eur J Orthod*; 32 (5): 582-588

Pinkham, JR., Casamassimo P., Fields, HW.,McTigue, DJ. ve Nowak, A.(2005). *Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence*. Maryland. Elsevier Health Sciences

Prattichizzo, C., Macca, M., Novelli, V., Giorgio, G., Barra, A., ve Franco, B. (2008). Mutational spectrum of the oral-facial-digital type I syndrome: a study on a large collection of patients. *Hum Mutat.* 29(10):1237–46

Primosch, RE. (1981). Anterior supernumerary teeth-assessment and surgical intervention in children. *Pediatr Dent.*;3(2):204-15.

Prognatizm (İnternette) erişim : 21.08.2011. Medline plus. World Wide Web URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/17265.htm>

Rajesh, P., Rajesh, R., Narayanan, V., Baig, MF., Prabhu, VR. ve Venkatesan, A. (2000). A clinical profile to assess the potential risk factors for cleft lip and palate, . *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* Dec;18(4):147-50

Retrognati (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL: <http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=588f04d3f1b40b25>

Rinne, T., Hamel, B., van Bokhoven, H. ve Brunner, HG. (2006). Pattern of p63 mutations and their phenotypes. *AmJ MedGenet.* Vol: 140A, Issue 13, pages 1396–1406

Rohmann, E., Brunner, HG., Kayserili, H., Uyguner, O., Nürnberg, G. ve Lew, ED. (2006). Mutations in different components of FGF signaling in LADD syndrome. *Nature Genet.* 38: 414-417.

Sadler, TW. (1995). *Ovulation to Implantation and Central Nervous System In: Sadler T.W. (ed): Langman's Medical Embryology (7th ed.)* Maryland. Williams&Wilkins; pp. 23-41 and 374-412.

Sander, A., Schmelzle, R. ve Murray, J. (1994). Evidence for a microdeletion in 1q32-41 involving the gene responsible for Van der Woude syndrome. *Hum Mol Genet.*;3:575–8.

Schutte, BC., Basart, AM., Watanabe, Y., Laffin, JJ., Coppage, K., Bjork, BC., Daack-Hirsch, S. ve ark. (1999). Microdeletions at chromosome bands 1q32-q41 as a cause of Van der Woude syndrome. *Am J Med Genet* ;84:145–50

Shams, I., Rohmann, E., Eswarakumar,VP., Lew, ED.,Yuzawa, S., Wollnik, B., Schlessinger, J. ve Lax, I. (2007). Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome is caused by reduced activity of the fibroblast growth factor 10 (FGF10)-FGF receptor 2 signaling pathway. *Mol Cell Biol* ,;27(19):6903-12.

Shields, E.D. (1973). A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Archives of Oral Biology*. Volume 18, Issue 4, Pages 543-553

Standing, S. (2005). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice*. Edinburg: Elsevier.

Sillence, DO., Senn, A. ve Danks, DM.(1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.*;16:101–16.



Stainer, P. ve Moore G.E. (2004).Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non- syndromic clefts. *Human Molecular Genetics* 13, Review Issue 1, Pp. R73-R81

Single frenulum (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:  
<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=57fbd034f7a61e60>

Solomon, BD., Rosenbaum, KN., Meck, JM. ve Muenke, M.(2010). Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* c;154C:146–8

Splendore, A.,Silva, EO.,Alonso, LG.,Richieri-Costa, A., Alonso, N., Rosa, A. ve Carakushanky, G. (2000). High mutation detection rate in TCOF1 among Treacher Collins syndrome patients reveals clustering of mutations and 16 novel pathogenic changes. *Hum Mutat.* 16(4):315-22.

Splendore, A., Jabs, EW., Félix, TM. ve Passos-Bueno, MR.(2003). Parental origin of mutations in sporadic cases of Treacher Collins syndrome. *Eur J Hum Genet*, 11:718-722

STRING (internette) erişim: 20.10.2011 Worl Wide Web URL: <http://string-db.org/>

Stevenson, DA., Carey, JC., Palumbos, J., Rutherford, A., Dolcourt, J., Bamshad, MJ.(2006). Clinical characteristics and natural history of Freeman–Sheldon syndrome. *Pediatrics* 117(3):754–762

Suazo, J., Santos, JL., Carreño, H., Jara, L., Blanco, R.(2004). Linkage disequilibrium between MXS1 and non-syndromic cleft lip/palate in the chiliean population. *J Dent Res.* Oct;83(10):782-5

Sundell, S. ve Valentin, J. (1986). Hereditary aspects and classification of hereditary amelogenesis imperfecta. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* .Vol: 14, Issue 4, pages 211–216

Süpernumere diş (İnternette) erişim : 21.08.2011. IndianJDentRes World Wide Web URL:[http://www.ijdr.in/articles/2007/18/3/images/IndianJDentRes\\_2007\\_18\\_3\\_144\\_33794\\_1.jpg](http://www.ijdr.in/articles/2007/18/3/images/IndianJDentRes_2007_18_3_144_33794_1.jpg)

Symons, AL., Stritzel, F. ve Stamation, J.(1993). Anomalies associated with hypodontia of the permanent lateral incisor and second premolar. *J Clin Pediatr Dent*.Winter;17(2):109-11

Takuya, O., Kapadia, H., Feng, JQ., Raghov, R., Peters, H. ve D'Souza, RN.(2006). Functional Consequences of Interactions between Pax9 and Msx1 Genes in Normal and Abnormal Tooth Development. *the journal of biological chemistry* vol. 281, NO. 27, pp. 18363–18369

Tan, EC., Lim, EC., Yap, SH., Lee, ST., Cheng, J., Por, YC. ve Yeow, V. ve ark.(2008). Identification of IRF6 gene variants in three families with Van der Woude syndrome. *Int J Mol Med.*;21:747–751

Teber, OA., Gillessen-Kaesbach, G., Fischer, S., Böhringer, S., Albrecht, B., Albert, A., Arslan-Kirchner, M. ve ark. (2004). Genotyping in 46 patients with tentative diagnosis of Treacher Collins syndrome revealed unexpected phenotypic variation. *Eur J Hum Genet.*;12:879–90.

Thauvin-Robinet, C., Cossée, M., Cormier-Daire, V., Van Maldergem, L., Toutain, A., Alembik, Y., Bieth, E. ve ark. (2006). Clinical, molecular, and genotype-phenotype correlation studies from 25 cases of oral-facial-digital syndrome type 1: a French and Belgian collaborative study. *J Med Genet.*;43:54–61.

Thauvin-Robinet, C., Franco, B., Saugier-veber, P., Aral, B., Gigot, N., Donze, I A., Van Maldergem, L. ve ark.(2009). Genomic deletions of OFD1 account for 23% of

oral-facial-digital type 1 syndrome after negative DNA sequencing. *Hum Mutat.*;30:E320–9

Trainor, PA, Dixon, J. ve Dixon MJ. (2009). Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. *Eur J Hum Genet.*;17:275–83

Toomes, C., James, J., Wood, AJ, Wu, CL., McCormick, D., Lench, N., Hewitt, C. ve ark. (1999). Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nature Genet.* 23: 421-424, 1999

Toydemir, RM., Rutherford, A., Whitby, FG., Jorde, LB., Carey, JC. ve Bamshad, MJ. (2006). Mutations in embryonic myosin heavy chain (MYH3) cause Freeman-Sheldon syndrome and Sheldon-Hall syndrome. *Nat. Genet.* 38:561-565

Ueki, Y., Tiziani, V., Santanna, C., Fukai, N., Maulik, C., Garfinkle, J. ve Ninomiya, C. (2001). Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet.* 28(2):125-6

Uvula anaomalileri (İnternette) erişim : 21.08.2011. National Human Genome Research Institute World Wide Web URL:

<http://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=8b9d550b8b96c39e>

UCSC Genome Browser <http://genome.ucsc.edu/>

USCS Genome Browser “in silico PCR” (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>)

Ülgen, M. (2000). *Ortodonti ANomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı*. İstanbul. Yeditepe Üniversitesi Diş hekimliği Yayınları Basımevi

Verbeek, S., Eilers, PH., Lawrence, K., Hennekam, RC. ve Versteegh, FG.(2010). Growth charts for children with Ellis–van Creveld syndrome. *Eur J Pediatr.* ;170(2):207-11

Vieira, AR. (2003). Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res.*; 82(3):162-5

Vieira, AR., Meira, R., Modesto, A. ve Murray, JC. (2004). *MSX1*, *PAX9*, and *TGFA* Contribute to Tooth Agenesis in Humans. *JDR*; Vol. 83 no. 9 723-727

Vieira, AR., Modesto, A., Meira, R., Barbosa, ARS. ve Lidral, AC. (2007). Interferon regulatory factor 6 (*IRF6*) and fibroblast growth factor receptor 1 (*FGFR1*) contribute to human tooth agenesis. *American Journal of Medical Genetics Part A* Vol: 143A, Issue 6, p:538–545

Wang, Y. (2003). Novel Identification of a Four-base-pair Deletion Mutation in *PITX2* in a Rieger Syndrome Family. *Journal of Dental Research* .82: 1008

Wang, Y., Wu, H., Wu, J., Zhao, H., Zhang, X., Mues, G., D'Souza, RN., ve Feng, H. (2009). Identification and Functional Analysis of Two Novel *PAX9* Mutations. *Cell Tissues Organs*. Vol. 189, No. 1-4

Wang, Y., Kong, H., Mues, G. ve D'Souza, R. (2011). *Msx1* Mutations; How Do They Cause Tooth Agenesis?. *JDR*; Vol. 90 no. 3 311-316

Winter-Braitser Dysmorphology Database v. 1.0.23 (London Medical Database)

Witkop, CJ. (1989). Amelogenesis Imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol*, 17: 547-553

Wright, TJ. (2007). The Molecular Etiologies and Associated Phenotypes of Amelogenesis Imperfecta. *Am J Med Genet* .1; 140(23): 2547–2555.

Wright, TJ., Frazier-Bowers, S., Simmons, D., Alexander, K., Crawford, P., Han, S. ve ark. (2009). Phenotypic Variation in *FAM83H* Associated Amelogenesis Imperfecta. *J Dent Res*. April; 88(4): 356–360.

Wyszynski, DF., Zeiger, J., Tilli, MT., Bailey-Wilson, JE. ve Beaty, TH. (1998). Survey of genetic counselors and clinical geneticists regarding recurrence risks for families with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate . *American Journal of Medical Genetics*. Vol: 79, Issue: 3, Pages: 184-190

Wyszynski, DF. (2003). A genome-wide scan for loci predisposing to non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in two large Syrian families. *Am J Med Genet A*. Dec 1;123A(2):140-7

Wong, FK. ve Hägg U. (2004). An update on the aetiology of orofacial clefts. *Hong Kong Med J*. Vol 10 No 5.p.331 -336

Yen, AHH. ve Sharpe PT. (2008). Stem cells and tooth tissue engineering. *Cell Tissue Res*. 331:359–372

Zhang, H., Quan, C., Sun, LD., Lv, HL., Gao, M., Zhou, FS. ve Xiao, FL.(2008). A novel frameshift mutation of the EDA1 gene in a Chinese Han family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Clinical and experimental Dermatology*; 34, 74-76

Zhang, J,Han, D., Song, S., Wang, Y., Zhao, H., Pan, S., Bai, B. ve Feng, H.(2011). Correlation between the phenotypes and genotypes of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia and non-syndromic hypodontia caused by ectodysplasin-A mutations. *Eur J Med Genet*. 54(4):e377-82

Zhao, Y., Guo, YJ., Tomac, AC., Taylor, NR., Grinberg, A., Lee, EJ. ve ark. (1999). Isolated cleft palate in mice with a targeted mutation of the LIM homeobox gene Lhx8. *The National Academy of Sciences*.vol:96,no:26; 15002–15006

Zuccherro, TM., Cooper, ME., Maher, BS., Daack-Hirsch, S., Nepomuceno, B., Ribeiro, L., Caprau, D. ve ark.(2004). Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med*.;351:769–80

## 6. MOLEKÜLER İNCELEMELER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**Proje adı: Doğumsal ağız-çene malformasyonlarının sınıflandırılması, genetik sendromlarla ilişkilendirilmesi ve etyopatogenezi**

### Tarih:

Bu inceleme, klinik ve radyolojik olarak doğumsal ağız-çene malformasyonları grubunda yer aldığı düşünülen seçilmiş olgularda, etyopatogenezden sorumlu olabilecek bazı gelişimsel genlerin moleküler yöntemler ile incelenmesini amaçlamaktadır. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliğine gönderilen olgularda tanı ve araştırma amaçlı yukarıda sayılan genlerin incelemelerinin yapılmasına izin vermeden önce sizleri çalışmanın amacı, riskleri ve yararları konusunda bilgilendirmek istiyoruz.

Aşağıdaki **Moleküler İncelemeler için Bilgilendirilmiş Onay Formunu** okuduktan sonra çalışmaya katılma kararı verirseniz formu lütfen imzalayınız.

**1.Yapılacak işlemin tanımı:** İnceleme, doğumsal ağız-çene malformasyonlarının (gelişim sürecinde oluşan doğumsal anomali) altta yatan nedenin ileri düzeyde aydınlatılmasını amaçlamaktadır. Bu çalışmalar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından yürütülecektir.

İleri moleküler analizlerin yapılması için hastaların tanı amacı ile önceden alınmış olan mevcut doku örnekleri kullanılacaktır. Seçilecek uygun olgularda moleküler yöntemler (dizi analizi) kullanılarak detaylı tanıya gidilmeye çalışılacaktır. Eldeki örneklerin yetersiz olması ya da kullanılamaması durumunda hastadan yeniden doku (kan, vb) örnekleri almamız gerekebilir. Bu durumda hasta ve aile bilgilendirilecek ve izni alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Bu incelemeler için sizden alınan kanlardan elde edilecek örneklerinizin saklanması konusunda lütfen aşağıdaki seçeneklerden birini seçiniz:

a. Elde edilen doku örneğimin çalışma bittikten sonra bölümünüz örnek bankasında saklanmasına izin veriyorum.

b. Elde edilen doku örneğimin çalışma bittikten sonra imha edilmesini istiyorum.

Doku örneğiniz saklandığı takdirde size sorulmadan, izniniz alınmadan hiçbir şekilde başka bir çalışma için kullanılmayacaktır.

## **2. Olası riskler ve faydalar:**

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: (1) İğne-batmasına bağlı olarak az bir acı duyulması. (2) İğne batması sonrasında çok nadiren enfeksiyon gelişebilir.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Size ait genetik bilgi kesinlikle gizli kalacaktır. Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir.

İnceleme sonunda elde edilecek sonuçlar istediğiniz takdirde size bildirilecektir. Ancak bu bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin iznimize bağlı olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne yada babanın biyolojik kimliğinin saptanmasıdır. Bu durumlarda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Olası yararlar: Bu incelemelerin esas amacı sizde/aile bireyinizde saptanan kromozom anomalisini daha detaylı araştırmak ve genotip-fenotip ilişkisinin anlaşılmasına yardımcı olacak bilgilere ulaşmaktır.

Diğer seçenekler: Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Uygulanacak işlemin yapısı ve amacı hakkında, olası riskleri ve yararları tarafımdan ,

-----  
(Doktor Adı)

hastaya, -----

(Aile Adı)

-----

(Tanık Kişi)

anlatılmıştır. Sorulan sorular tarafımdan cevaplandırılmış ve cevaplandırılmaya devam edilecektir.

Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek yeni riskler ve/veya yararlar tarafımdan katılımcıya iletilecektir.

Tarih :

Doktorun imzası:

Kontakt kurulabilecek kişiler: Prof. Dr. Hülya Kayserili

Dt. Nuriye Dinçkan

Ulaşılabilir Tel. No.'ları: Dahili hat: (0 212) 414 20 00 – 32564

Ulaşım Adresi:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Millet Cad. 34390 Çapa – İSTANBUL

Elektronik Posta Adresi:

.....

**İzin :** Yukarıda tanımlanan ileri düzey incelemenin uygulanması, riskleri ve yararları ile ilgili yeterince bilgi aldım. Bu çalışmaya kendimin (çocuğumun ) katılmasına izin veriyorum. Çalışmanın herhangi bir aşamasında şayet vazgeçersem onayımı çekmek hakkında özgür olduğumu biliyorum. Bu nedenle kendimin/çocuğumun bir zarar görmeyeceğini anladım. Araştırma bulguları, ailemdeki genetik hastalığın klinik ve moleküler tanısına ve tedavisine faydalı sonuçlar vermesi durumunda bana rapor edileceğini kabul ettiğimi bildirmek istiyorum.



	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Doğum tarih</u>	<u>İmza</u>
(Ebeveyn)			
Aile üyesi	-----		
-----			
Aile üyesi	-----		
-----			

## 7. MUAYENE FORMU

Doğumsal ağız-çene malformasyonları Muayene Formu		
Olgu No:		Tarih:
Ad-Soyad:		Protokol No:
D.T/ yaşı:		DNA No
Adres bilgileri:		
Tel:		
Özgeçmiş:	Akrabalık:	Soygeçmiş:
Antenatal/Natal/Postnatal:		
Öykü:		
Aile ağacı		
<b>Fizik muayene:</b>		
Boy:	Tartı:	Baş çevresi:
<b>Ağız-çene muayenesi:</b>		
<b>Sistemik muayene:</b>		
<b>Görüntüleme (Kraniyografi/ Panoramik):</b>		
Ek tetkikler:		
<b>Pozitif bulgular:</b>		
<b>ÖN TANI:</b>		
İzole Ağız-Çene Malformasyonu:		
Sendromik:		
<b>Moleküler analizler:</b>		
<b>TANI:</b>		

## 8. EKLER

### 8.1. PAX9 geninin genomik DNA primerleri

**Tablo 8-1: PAX9 geninin (NM\_006194.2) genomik DNA primerleri**

Primer adı	Ekson	Primer dizisi	BAND
PAX9 F1	1	5'-CAC CAA TCA CCA TGC AGC T-3'	526
PAX9 R1		5'-CCA GTA GCC AGC GTT CAC A-3'	
PAX9 F2	2	5'-GGC TAT GTT CAG GGA CCA TAT-3'	930
PAX9 R2		5'-CCC TAG GAA GAC TCC TTA CGT-3'	
PAX9 F3	3	5'-CTA AGC CCT CCA GCT CT-3'	375
PAX9 R3		5'-CTG GCT CGT AGC AGC A-3'	
PAX9 F4	4	5'-CAT TGC TGG CTT ACT CAG ACT-3'	966
PAX9 R4		5'-CAC CAG GGA GAG CTA GAT TCA-3'	

## 8.2. *MSX1* geninin genomik DNA primerleri

**Tablo 8-2: *MSX1* geninin (NM\_002448.3) genomik DNA primerleri**

Primer adı	Ekson	Primer dizisi	BAND
MSX1 F1	1	5'-CTG GCC TCG CCT TAT TAG CA-3'	819
MSX1 R1		5'-GAG CCC TCG GGT CCC ACA-3'	
MSX1 F2	2	5'-CGG CAC TCA ATA TCT GGT A-3'	877
MSX1 R2		5'-CAG GAG ACA TGG CCT CTA-3'	

## 8.3. *EDA* geninin 1. eksonunun genomik DNA primerleri

**Tablo 8-3: *EDA* geninin (NM\_001399.4) 1. eksonunun genomik DNA primerleri**

Primer adı	Ekson	Primer dizisi	Band
EDA1 F1	8	5'-CAG CTA GCA CGC CTT CAC A-3'	576
EDA1 R1		5'-CTG GAA AGT CAA GCA GGC CT-3'	

#### 8.4. *GJA1* geninin genomik DNA primerleri

**Tablo 8-4: *GJA1* geninin genomik DNA primerleri**

Primer adı	Ekson	Primer dizisi	Band
GJA1 F1	1	5'-CCT GAT CCC ACT GCT GCT CT-3'	596
GJA1 R1		5'-GAA AGG TTT GAA CCT TTT CAC CT-3'	
GJA1 F2	2	5'-GGG ACA GGA AGA GTT TGC A-3'	1418
GJA1R2		5'-CCA CCT CCA CCG GAT CA-3'	

### 8.5. CTSC geninin genomik DNA primerleri

**Tablo 8-5: CTSC geninin (NM\_001814.4) genomik DNA primerleri**

Primer adı	Ek son	Primer dizisi	Band
CTSC F1	1	5'-CCA GTT GCA GCC AAG TGA-3'	481
CTSC R1		5'-GAA GCG GTA GTT GGC GT-3'	
CTSC F2	2	5'-GAG GCA ACA AGA TGG AGC CT-3'	441
CTSC R2		5'-CTC TTG GGA AGA GTG GTG TCA-3'	
CTSC F3	3	5'-CTG TGA ATG AGA GCC ATG GA-3'	497
CTSC R3		5'-GCA ATT CTG TGG TCC ATT ACA-3'	
CTSC F4	4	5'-CAC AGA GTG TGA ATG CCT GT-3'	325
CTSC R4		5'-GCG AGC AAC ACT GGT AGG A-3'	
CTSC F5	5	5'-CTA GCT AGT CTG GTA GCT GA-3'	327
CTSC R5		5'-GAT CAT GCC CAT TCC ATC T-3'	
CTSC F6	6	5'-CTC TGT GAG GCT TCA GAT GT-3'	271
CTSC R6		5'-CTG CAT CAT CCT TTT GCC T-3'	
CTSC F7	7	5'-GAT GGA TGA ATG AAG TGA TGC T-3'	741
CTSC R7		5'-GCT TCT GAG ATT GCT GCT GA-3'	

### 8.6. *IKBKG (NEMO)* geninin genomik DNA primerleri

**Tablo 8-6: *IKBKG (NEMO)* geninin (NM\_001099856.2) genomik DNA primerleri**

Primer adı	Ekson	Primer dizisi	Band
IKBKG F1	2	5'-GCA TCC TGA TAC ACT AGG TGA-3'	448
IKBKG R1		5'-CTT CCT GAA ACC AAG AGG GA-3'	
IKBKG F2	3	5'-GGC CAA GCT GGT CTG GA-3'	697
IKBKG R2		5'-CAC AGC ACT GAG CCC CA-3'	
IKBKG F3	4	5'-CTC AGC CGC TTG CGG GTT-3'	308
IKBKG R3		5'-CCT CAT CAA GGA GCA CCC T-3'	
IKBKG F4	5	5'-CTG CAG TTG TCC TCG TGT-3'	404
IKBKG R4		5'-GGA CCC GAC ACT TCT CA-3'	
IKBKG F5	6	5'-CCA GGC CTG TGA TGC GA-3'	394
IKBKG R5		5'-CCT GCT GAC ACT CCT GAG A-3'	
IKBKG F6	7	5'-GCC ATC TCC CTG TGC A-3'	360
IKBKG R6		5'-GAG ACT CTC CAG GTC CCA-3'	
IKBKG F7	8 & 9	5'-CTC TGG GAG GAC AGC AGT-3'	655
IKBKG R7		5'-GGA AGG TCG AAC TGT GAC CT-3'	
IKBKG F8	10	5'-GAG TGG CCT GTG AGA CCA-3'	362
IKBKG R8		5'-CAG GTG GCA TCC CAG TTG T-3'	

### 8.7. *RUNX2* geninin genomik DNA primerleri

**Tablo 8-7: *RUNX2* geninin (NM\_001024630.2, NM\_001015051.3) genomik DNA primerleri**

Primer adı	Ekson	Primer dizisi	Band
RUNX2 F1	1 & 2	5'-CAG TGG TAG GCA GTC CCA-3'	859
RUNX2 R1		5'-CCT CAC CTC TAT AAC TCT AGA-3'	
RUNX2 F2	3	5'-CAA TTT CCT CCT TGC CCC TCA-3'	567
RUNX2 R2		5'-CAA GGC AGG AGG TCT TGG A-3'	
RUNX2 F3	4	5'-CAA TCT GCA GAT GGG GCA-3	584
RUNX2 R3		5'-GGT GCT GAT TTG TAT ACA GAC T-3'	
RUNX2 F4	5	5'-GGA GTC CTG CCT CTT GT-3'	363
RUNX2 R4		5'-GCA GAT AGC AAA GTC CAC A-3'	
RUNX2 F5	6	5'-GGC CAC CAG ATA CCG CT-3'	462
RUNX2 R5		5'-GCT TCA CAG CTC CAG GAG T-3'	
RUNX2 F6	7	5'-GGA TGG GGT TAT AAG AGA T-3'	421
RUNX2 R6		5'-CAC TGT GAG CAT GGA TGA-3'	
RUNX2 F7	8	5'-CTG CAG ACT CTG GGA AAT ACT-3'	367
RUNX2 R7		5'-CAA GGG TTA AGT GCC ATG A-3'	
RUNX2 F8	9	5'-GTG ACT GGT GCA TTT GAA GGT-3'	793
RUNX2 R8		5'-GGC TGC AAG ATC ATG ACT GA-3'	



### 8.8. *SH3BP2* geninin genomik DNA primerleri

**Tablo 8-8: *SH3BP2* geninin genomik DNA primerleri**

Primer adı	Ekson	Primer dizisi	Bant
SH3BP2-F1	2	5'-GTG TCC TGG ATC TTG GCA-3'	338
SH3BP2-R1		5'-CAC CAT GTG AGG AAG CAG A-3'	
SH3BP2-F2	3	5'-GTC CTG TGG AGG GTC CT-3'	306
SH3BP2-R2		5'-CGA AGG CTG CTT CGG GA-3'	
SH3BP2-F3	4-5	5'-GTG GTG CTG GTG CCG AGA-3'	819
SH3BP2-R3		5'-CAG CCC AGC TGG CAC CT-3'	
SH3BP2-F4	6-7	5'-GCA TCA AGG GAC CTC CCA-3'	575
SH3BP2-R4		5'-CTC TGC TCC CGG TCC CA-3'	
SH3BP2-F5	8	5'-CTA CCA TGG GTT GCA CTC CT-3'	869
SH3BP2-R5		5'-GTC GTG GGC TAA GAG TGC CA-3'	
SH3BP2-F6	9-11	5'-CCT CAC ACA GAG GGT GGA-3'	1063
SH3BP2-R6		5'-CAG CTG AGA CAC CAA GTA AGA-3'	
SH3BP2-F7	12	5'-CCC AGC CTT GAT GGT TCT-3'	273
SH3BP2-R7		5'-GAG GTG CCA GTC TCA GTC T-3'	
SH3BP2-F8	13	5'-CAT GGA GAG CAC AGG CCT GA-3'	505
SH3BP2-R8		5'-CGC CTG GTT CAG CCC TAG A-3'	

**ETİK KURUL KARARI**

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı :583

Tarih : 14.03.2011

Konu : Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ hk,

Sayın Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ  
DETAE - Genetik  
Öğretim Üyesi  
İlgi : 23.02.2011 tarihli 54 sayılı yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Yük. Lis. Öğr. Dt. Nuriye DİNÇKAN'ın yürütmekte olduğu 2011/489-486 dosya numaralı "Doğumsal Ağız-Çene Malformasyonlarının Sınıflandırılması, Genetik Sendromlarla İlişkilendirilmesi ve Etyopatogenezi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 04.03.2011 tarihli 05 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.  
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Berrin UMMAN  
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkan Yardımcısı

Eki: Tutanak

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X		
	ŞİGORTA			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ			
	İLAN			
	YILLIK BİLDİRİM			
	SONUÇ RAPORU			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ			
DİĞER		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 05	Tarih : 04.03.2011
	Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ ve Yük. Lis. Öğr. Dt. Nuriye DİNÇKAN'ın koordinatörlüğü ve sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tez başvuru dosyası ve araştırma ile ilgili belgeler gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

## ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	İstanbul Üniversitesi İnsan Denekler Üzerinde Yürütülecek Bilimsel Araştırmalar ve Etik Değerlendirme Kurulları Yönergesi, 10 Aralık 2010 tarihli T.C. Sağlık Bakanlığı İyi Klinik Uygulamaları Klavuzu
---------------	---

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN

## ETİK KURUL ÜYELERİ

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	EX	K	E	H X	E	H X	İznil
Prof.Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E	K X	E	H X	EX	H	
Prof.Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof.Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E	K X	E	H X	EX	H	
Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof.Dr. Pınar SAİP	Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E	K X	E	H X	EX	H	
Uzm.Dr. Ahmet Rıza URAS	Biyokimya	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araş.Hast.Biyokimya	EX	K	E	H X	E	H X	T.Katılmadı
Doç.Dr. H. Hanzade DOĞAN	Deontoloji	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	K X	E	H X	E	H X	T.Katılmadı
Prof. Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E	K X	E	H X	EX	H	
Doç. Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araş.Hast.İç Hast.İ.Dahiliye Kliniği	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Şişli Etfal E. ve Arş. Hst	EX	K	E	H X	E	H X	T.Katılmadı
Prof. Dr. Ahmet O. ARAMAN	Eczacılık	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	EX	K	E	H X	E	H X	T.Katılmadı
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E	K X	E	H X	EX	H	
Prof.Dr. Demir TIRYAKI	Biyofizik	Emekli	EX	K	E	H X	E	H X	T.Katılmadı
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	EX	K	E	H X	EX	H	

\* :Araştırma ile İlişki

\*\* :Toplantıda Bulunma

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	NURİYE	<b>Soyadı</b>	DİNÇKAN
<b>Doğ.Yeri</b>	HATAY	<b>Doğ.Tar.</b>	22.03.1984
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	11384330430
<b>Email</b>	nuriyedincan@gmail.com	<b>Tel</b>	05358501818

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Ens, Genetik	2011
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi	2008
<b>Lise</b>	Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi, Hatay	2002

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>	Diş Hekimi	Acıbadem Hastanesi, Kadıköy, İST	2009-
<b>2.</b>	Diş Hekimi (Stajer)	Özel Merkez	2003-2008-
<b>3.</b>			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
<b>İngilizce</b>	Çok iyi	İyi	Çok iyi		
<b>Fransızca</b>	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>	77	76	
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### **Bilgisayar Bilgisi**

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
Microsoft Office Programları	Çok iyi

### **Uluslararası katıldığı akademik faaliyetler**

1. 23rd Congress for the International Association of Peadiatric Dentistry European Human Genetics Conference 15-18 Haziran 2011/Atina/Poster sunumu "EDA Gene Mutation, c.1174t>c, in a Four Generation Family Shows Clinical Variability in Manifesting heterozygote females"

### **Uluslararası yayımlar**

1. Saraydemir S, Taşpınar N, Eroğul O, Kayserili H, Dinçkan N. Down Syndrome Diagnosis Based on Gabor Wavelet Transform, Journal of Medical Systems 2011;DOI: 10.1007/s10916-011-9811-1
2. Dinçkan N, Guven, Kayserili H, Aktoren O, Uyguner Z.A Novel p.D419Y Mutation in SH3BP2 Gene Cause Cherubism in A Turkish Family, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.(hakem değerlendirmesi aşamasında)

### **Ulusal katıldığı akademik faaliyetler**

1. 11. Uluslararası Estetik Dişhekimliği Kongresi . 19-20-21 Ekim 2007, İstanbul (dinleyici)
2. 12. Uluslararası Estetik Dişhekimliği Kongresi . 10-11-12 Ekim 2008, İstanbul (dinleyici)
3. Tıbbi Genetik Sempozyumu. 08-10 Ekim 2009, Bolu-Abant (dinleyici)
4. 9. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi. 01-05 Aralık 2010, İstanbul (sözlü sunum)

5. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) IV. Kök Hücre Sempozyumu, 25 Haziran 2011 Ankara
6. 1.Uluslararası Katılımlı Kök Hücre Araştırmaları Kongresi, 28 Eylül - 2 Ekim 2011, Sapanca (dinleyici)

### **Sözlü Sunum**

1. Novel p.D419Y Mutation in *SHBP3* gene Cause Cherubism in a Turkish Family (N **Dinçkan**, Y Güven, H Özgür, O Aktören, ZO Uyguner, H Kayserili) 9. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi. 01-05 Aralık 2010, İstanbul , Türkiye (sözlü sunum ikincilik ödülü)

### **Kurs**

1. 3<sup>rd</sup> Course in Integration of Cytogenetics, Microarrays and Massive Sequencing in Biomedical and Clinical Research Hibrid Kursu. 16-20 Ekim 2010, İstanbul
2. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) II. Kök Hücre Kursu, 24 Haziran 2011 Ankara
3. DNA Tabanlı Moleküler Yöntemler Uygulamalı Eğitim Kursu. 24-25 Eylül 2011, İstanbul Teknik Üniversitesi - Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul
4. RNA Tabanlı Moleküler Yöntemler Uygulamalı Eğitim Kursu. 26-27 Eylül 2011, , İstanbul Teknik Üniversitesi - Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul

### **Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

**Heykel yapmak (şamotlu çamur ile), fotoğraf çekmek, dans etmek (Arjantin tango, salsa), deneme yazıları, reiki (ikinci seviye), pilates**