



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

Sendromik olmayan tek ve multipl sütür sinostoz hastalarında preoperatif dönemde kraniyal MRG ve ASL sekans MRG çekilerek sinostozla e zamanlı olabilecek konjenital malformasyon ve yapısal patolojilerin araştırılması

Dr. SEYMUR NİFTALİYEV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2018



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

Sendromik olmayan tek ve multipl sütür sinostoz hastalarında preoperatif dönemde kraniyal MRG ve ASL sekans MRG çekilerek sinostozla e zamanlı olabilecek konjenital malformasyon ve yapısal patolojilerin araştırılması

Dr. SEYMUR NİFTALİYEV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. ADNAN DAĞÇINAR

İSTANBUL – 2018

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 çalışmasıyla 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 olmadığını beyan ederim.

Dr. Seymur Niftaliyev

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca, eğitimimde büyük emekleri olan, bu sürede ilgisini ve ilmini bizden esirgemeyen sayın Prof. Dr. M. İbrahim Ziyal, Prof. Dr. Adnan Dağçınar, Prof. Dr. Erkan Kaptanoğlu, Doç. Dr. Yaşar Bayri, Doç. Dr. Fatih Bayraklı, Doç. Dr. Ferhat Harman, Yard. Doç. Dr. Mustafa Sakar, Yard. Doç. Dr. Yahya Güvenç'e teşekkür ederim.

Eğitimim sürecinde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, başta servis sorumlu hemşireleri Sultan Babayiğit İter ve İlknur Karakaya Özdemir olmakla tüm servis ve ameliyathane hemşirelerine, servis ve ameliyathanede beraber çalıştığım kişilere teşekkür ederim.

Bu çalışmada bana yardım eden başta Prof. Dr. Gazanfer Ekinci olmakla tüm kişilere teşekkür ederim.

Ve ailem, dostlarım, asistanlık sürecimin ne kadar çetin ama bir o kadar da zevk alarak geçirdiğimi en çok sizler hissettiniz, destek oldunuz, sizlerle birlikte üzülüp, birlikte sevindik. Yanımda olduğunuz için teşekkürler.

Hepiniz iyiki varsınız...

Dr.Seymur Niftaliyev

Sendromik olmayan tek ve multipl sütür sinostoz hastalarında preoperatif dönemde kraniyal MRG ve ASL sekans MRG çekilerek sinostozla e zamanlı olabilecek konjenital malformasyon ve yapısal patolojilerin araştırılması

zet

Giriş ve amaç: Kraniyosinostozlu hastaların yönetiminde, tedavi metotlarının ve sonuçlarının dikkatli bir şekilde ele alınmasına ihtiyaç vardır. Bu hastalarda kozmetik sorunlarla beraber konjenital malformasyonlar ve nörobilişsel gerilikler de görülebilir. Uygulanan cerrahi girişimlerin nörobilişsel gelişim üzerine etkisi halen tartışma konusu olarak bildirilmektedir. Yapılan cerrahi için endikasyonların kozmetik amaçla sınırlı kalması, ya da nörobilişsel gelişim üzerine etkisinin de araştırılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmamızda kraniyosinostoz hastalarında izlenebilecek konjenital malformasyonların araştırılması, beyinde bölgesel kanlanmanın hesaplanması ve izlenebilecek değişikliklerin nörobilişsel gelişimle ilgisini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 0-3 ya arası nonsendromik, daha önce bilinen kraniyal patoloji ve geçirilmiş kraniyal cerrahi girişim öyküsü olmayan kraniyosinostoz hastaları dahil edilmiştir. Hastalara 3T MR'da kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve arterial spin labelling (ASL) sekans MRG ekilmitir.

Bulgular: Hastalara çekilen kraniyal MRG'de 9 farklı türde malformasyon ve 3 tür patolojik bulgu saptandı. Özellikle kraniyosinostoz hastalarında sayı olarak fazla saptanan (25 hastada) ve dikkati çeken korpus kallozum (KK) anomalileridir. ASL sekans MRG'de ise frontal ve temporal assosiasyon alanlarında arteriyel kanlanmada (perfüzyonda) azalma saptandı.

Sonuç: Kraniosinostoz hastalarında hem yüksek oranda saptanan KK anomalileri hem de ASL'de frontal ve temporal assosiasyon alanlarında perfüzyonda azalma bu hastalarda nörobilişsel gelişim geriliğinin nedenlerinden biri olabilir. Konjenital malformasyon saptanan hastalarda cerrahi girişimin nörobilişsel geriliği düzeltemeyebileceği ancak ASL'de olan perfüzyon bozukluğunun düzelebileceği dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kraniosinostoz, MRG, ASL sekans MRG, nörobilişsel gelişim



Research of congenital malformations and structural pathologies simultaneous with craniosynostosis in non-syndromic mono and multiple suture synostosis patients with cranial MRI and ASL MRI

Abstract

Introduction: A meticulous approach to treatment methods and outcomes is needed in the management of patients with craniosynostosis. Congenital malformations and neurocognitive retardations can also be seen in these patients with cosmetic problems. The effects of the surgical interventions on neurocognitive development are still reported controversial. There is a need to investigate the effects of neurocognitive development or limitation with cosmetic purposes of indications for surgery. In our study, we investigated the relation of congenital malformations, the calculation of regional blood supply in the brain and the changes that can be observed in the brain with neurocognitive development in craniosynostosis patients.

Materials and methods: Craniosynostosis patients aged between 0 and 3 years who had no prior history of cranial pathology and previous cranial surgery were included in the study. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) and arterial spin labelling (ASL) sequence MRI were performed on 3T MRI on patients.

Results: Cranial MRI revealed 9 different types of malformation and 3 pathological findings in this patients. In particular the number of corpus callosum anomalies which founded a lot (25 patients) take attention in craniosynostosis patients. In ASL MRI in frontal and

temporal association regions was found to have decreased arterial blood supply (perfusion).

Conclusion: Both corpus callosum anomalies which was found in high ratio, and decrease of blood supply in perfusion of frontal and temporal association regions may be one of the reasons of neurodevelopmental deficiency in craniosynostosis patients. It must take attention that surgical interventions may not repair neurodevelopmental deficiency but may repair perfusion failure in ASL

Key words: Craniosynostosis, MRI, ASL sequence MRI, neurocognitive development



İçindekiler

Beyan.....	i
Teşekkür.....	ii
Özet (türkçe).....	iii
Özet (ingilizce).....	v
İçindekiler.....	vii
Anahtar kelimeler.....	ix
Tablolar.....	x
Şekiller.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kraniosinostoz tanımı.....	3
2.2. Embriyoloji.....	4
2.3. Histoloji.....	6
2.4. Patogenez.....	7
2.5. Primer ve sekonder nedenler.....	7
2.6. Genetik.....	8
2.7. Sendromik kraniosinostozlar.....	9
2.8. Sendromik olmayan kraniosinostozlar.....	10
2.8.1. Trigonosefali – Metopik sinostoz.....	10
2.8.2. Skafosefali – Sagittal sinostoz.....	11
2.8.3. Plagiocefali.....	13
2.9. Kraniosinostozlarda cerrahi endikasyon, zamanlama ve cerrahi teknikler.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18

3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	18
3.2. Genel bilgiler.....	18
3.3. Kraniyal MRG.....	20
3.4. ASL sekans MRG.....	26
4. BULGULAR.....	36
4.1. Kraniyal MRG.....	36
4.2. ASL sekans MRG.....	41
5.TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	49

Anahtar kelime:

- MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
- ASL : Arterial spin labelling
- BBT : Bilgisayarlı beyin tomografisi
- 3D BBT: 3 boyutlu rekonstrüksiyonlu bilgisayarlı beyin tomografisi
- KK : Korpus kallozum
- KKA : Korpus kallozum anomalileri
- İKB : İntrakraniyal basınç
- SPB : Serebral perfüzyon basıncı
- OSK : Optik sinir kılıfı
- BOS : Beyin omurilik sıvısı
- FGF : Fibroblast büyüme faktörü
- FGFR : Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
- KİBAS : Kafaiçi basınç artışı sendromu
- M : Multipl sütün sinostozu
- P : Plagiosefali
- S : Skafosefali
- T : Trigonosefali
- SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
- ROI : Region of interest

Tablolar

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş istatistikleri.....	20
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen kraniyosinostoz hastalarında saptanan malformasyon ve patolojiler.....	24
Tablo 3. ASL atlası için belirlenen alanlar (Shi ve ark. nın çalışmasından alıntıdır).....	30
Tablo 4. Bu çalışmada ASL sekans MRG'de anlamlı farklılıklar saptanan alanlar.....	32
Tablo 5. Kraniyosinostoz türü ile KK hipoplazi karşılaştırılması.....	37
Tablo 6. Bu çalışmada saptanan KKA oranı ile Hanna ve ark. bulduğu oran karşılaştırılması.....	38
Tablo 7. Kraniyosinostoz türü ile konjenital malformasyon karşılaştırılması.....	39
Tablo 8. Bu çalışmada saptanan konjenital malformasyon oranı ile Hukki ve ark. nın bulduğu oran karşılaştırılması.....	40

Şekiller

- Şekil 1.** Trigonosefali, plagiosefali ve skafosefali örnekleri (üst satırda 3D BBT, alt satırda aksiyel BBT görüntüleri).....4
- Şekil 2.** Trigonosefali aksiyel: BBT, 3D BBT ve aksiyel MRG örneği.....11
- Şekil 3.** Skafosefali: BBT, 3D BBT ve aksiyel MRG örneği.....12
- Şekil 4.** Anterior plagiosefali: BBT, 3D BBT ve aksiyel MRG örneği. Okla Harlequine deformitesi gösterilmiştir.....14
- Şekil 5.** Plagiosefali – Remodelling.....17
- Şekil 6.** Skafosefali – Remodelling.....17
- Şekil 7.** Trigonosefali – Remodelling.....17
- Şekil 8.** Skafosefali – Sütürektomi.....18
- Şekil 9.** Gösterilen ve en sık rastladığımız KK hipoplazilerinin sagittal MR görüntüleri (her bir görüntü ayrı bir hastaya aittir).....21
- Şekil 9 (devam).** Gösterilen ve en sık rastladığımız KK hipoplazilerinin sagittal MR görüntüleri (her bir görüntü ayrı bir hastaya aittir).....22
- Şekil 10.** Tek hastada rastladığımız, Hanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre korpus kallozum hipoplazi ve displazinin beraber olduğu şerit tipe (strip) uygun olan örneği göstermektedir.....23
- Şekil 11.** Hanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonrası buldukları ve sınıflandırdıkları KK anomali türlerini göstermektedir. Resim çalışmadan alınmıştır.....25
- Şekil 12.** Uzaysal normalizasyon işlemi sonrası, anatomik şablon (sol) ile ortalama CBF imgeleri (sağ) görüntülenmektedir.....27

Şekil 13. Soldan sağa, aksiyel, tüm kafa, beyin, 90 ilgi alanı ile etiketlenmiş, gri madde, beyaz madde ve Beyin Omurilik Sıvısı görüntüleri, neonate, 1 yaş ve 2 yaş için görüntülenmiştir.....	28
Şekil 14. Örnek Anatomik görüntü üzerine çakıştırılmış şablon imgesi. Sarı ve kırmızı renk haritasında, 90 farklı bölge temsil edilmekte.....	29
Şekil 15. Tablo 4'e göre 4, 6, 9 ve 10 alanlarının grafik tasvirleri.....	34
Şekil 16. Tablo 4'e göre 13, 15, 19 ve 26 alanlarının grafik tasvirleri.....	34
Şekil 17. Tablo 4'e göre 30, 32, 33 ve 55 alanlarının grafik tasvirleri.....	35
Şekil 18. Tablo 4'e göre 65, 66, 75 ve 77 alanlarının grafik tasvirleri.....	35
Şekil 19. Tablo 4'e göre 83, 87 ve 88 alanlarının grafik tasvirleri.....	36
Şekil 20. Shi ve ark. hazırladığı haritalamaya göre bizim çalışmada farklılıklar saptanan alanlar (azalma saptanan alanlar kırmızı, artış saptanan alanlar mavi renkle gösterilmiştir).....	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kraniyosinostozlar, kraniyofasiyal anomalilerin en sık rastlanan formlarından biri olup, 2500 canlı doğumda 1 karşımıza çıkmaktadır. Kranial sütürlerin prematüre füzyonunun anormal kafa şekil bozukluklarına neden olduğu düşünülmektedir. Kalvaryumun ve kraniyofasiyal iskeletin bu türlü etkilenimi morfolojik değişimle beraber fonksiyonel bozukluklara da neden olabilir. Yapılan çalışmalar, intrakraniyal basınç (İKB) ve serebral perfüzyon basıncının (SPB) monosütür sinostoz (kompleks sinostoz olgularında olduğu gibi) olgularında da değişiklik gösterebildiğini ortaya çıkarmıştır[1, 2]. Kompleks sütür sinostozlarında 47% olguda, monosütür sinostozlarda ise %14 olguda İKB artışı izlendiği bildirilmiştir[3]. İKB artışının serebral dokular üzerine olan olumsuz etkileri halen tartışma konusu olsa da bazı hastalarda papil ödem ve optik atrofiye neden olduğu da dikkate alınmalıdır.

Kraniyosinostoz hastalarında nörobilişsel fonksiyonlarda bozulma, özellikle hafıza ve öğrenme sorunları olduğu gözlemlenmiştir[4, 5]. Plagiosefali hastalarının bir kısmında, sözel ve görsel hafıza sorunları olması buna örnek olarak gösterilebilir. Nonsendromik monosütür sinostozu olan hastaların nöropsikolojik gelişimleri değerlendirildiğinde hastaların %50'sinde bilişsel ve davranışsal bozuklukların varlığı gözlemlenmiştir[6-9]. Bu çocuklarda konuşma ile ilgili problemlerin varlığı da bildirilmiştir[5, 6, 8, 9]. Monosütür kraniyosinostoz hastalarında cerrahi müdahalenin çocuklardaki bilişsel gelişim sorunlarına faydalı olduğu konusunda çok sayıda çalışma olduğu gibi[1, 10], cerrahi tedaviyle öğrenme ve dil fonksiyonlarında hastalara ek bir yarar sağlanamadığını iddia eden araştırmalar da mevcuttur[11]. Bu durum cerrahi endikasyonlar konusunda belirsizlik yaratmakta ve özellikle monosütür olgularda kozmetik yararlar dışındaki endikasyonların tam olarak belirlenmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Söz konusu nörobilişsel geriliklerin beyinde lokal veya genel sıkışmaya bağlı dinamik bir sorun mu yoksa

tamamen yapısal bir problem mi olduğu sorusunun cevabı cerrahi endikasyonların kesinleşmesinde de yardımcı olacaktır. Nörobilişsel gerilikler basıya bağlı fonksiyonel sorunlarsa cerrahi yaklaşımların yararı konusunda daha kesin olabiliriz. Ancak sorun konjenital yapısal (beynin fonksiyonel gelişimi sırasında ortaya çıkan) bir problemse total kalvariyal rekonstrüksiyonu gibi kapsamlı ve riskli ameliyatların endikasyonlarının tekrar değerlendirilmesi gerekecektir.

Bizim yaptığımız çalışmada amaç, opere edilmemiş 0-3 yaş arası nonsendromik monosütür ve nonsendromik multisütür sinostoza olan çocuklarda kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve arterial spin labelling (ASL) sekans MRG çekilerek konjenital beyin anomalilerinin ve arteriyal beslenme bozukluklarının araştırılmasıdır. ASL sekans MRG'de, hastaların beyin dokularının mevcut haritalara[12] göre bölgesel arteriyal beslenmesini gösteren değerleri hesaplanacaktır. Bu değerler hem başka nedenlerle kraniyal MRG ve ASL sekans MRG çekilen 0-3 yaş arası herhangi bir kraniyal patoloji ve operasyon öyküsü olmayan sağlıklı bireylerin (bu grupta 3 hasta bulunmuştur) değerleriyle hem de çalışmadaki kraniyosinostoz alt tiplerinde birbirleri ile karşılaştırılacaktır. Alınan sonuçlarda anlamlı bulunan bölgeler fonksiyonel açıdan, özellikle de bellek, öğrenme ve konuşma becerileri ile ilgili beyin bölgeleriyle ilişkilendirilmeye çalışılacaktır.

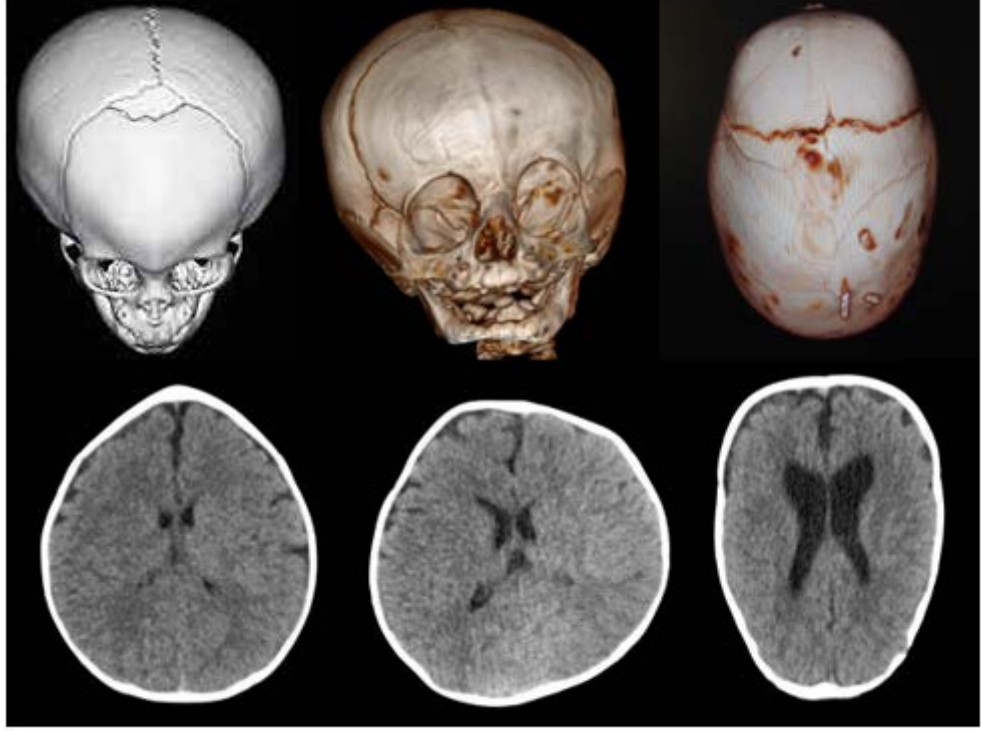
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kraniosinostoz tanımı

Kraniosinostoz terimi basitçe bir veya daha fazla kranial sütün normal sürecinden önce kapanmasını tanımlar. Konjenital bir anomalidir ve kafatasının büyümesini bozar. Ortaya koyduğu kranial şekil bozukluğu dışında, kafa içi basınç artışı, yüksek serebral fonksiyon bozuklukları ve körlük gibi sorunlara da yol açması nedeniyle XX yüzyıl içinde üzerinde çok durulmuş ve araştırılmış bir konudur. Kraniosinostozların klinik bulguları MÖ 400 civarında Hipokrat tarafından tanımlanmış olsa bile modern tedavi yöntemleri son yüzyılda gelişmiştir.

Doğumda görülen kafa şekil bozukluklarının çoğu doğumdan birkaç ay sonra düzelebilen doğum eylemine bağlı veya deformasyonel oluşumlardır. Fizik muayene bulguları kraniofasiyal deformasyonların tanısını koymak için yeterli olmakla beraber, normal doğum sonrası kafa şekli zaten deforme olduğu için erken neonatal dönemde kraniosinostozların tanısını koymak güçleşebilir. Sütünlerin kapanmasına bağlı ortaya çıkan kafa şekilleri karakteristik olduğu için ilerleyen haftalarda tanı daha rahatlıkla konulabilmektedir. Özgün kafa şeklinin oluşumunda sütünlerin prematüre kapanması kadar diğer sütünlerde olan kompensatuvar aşırı çalışmanın da rolü büyüktür. Sütünler kafatasının kendine dik planda büyümesini sağlarlar. Herhangi bir sütünün erken kapanması ona dik planda büyümeyi azaltırken diğer planlarda fazladan büyüme gerçekleşir ve bu o tip sinostoza özgü kafa şeklinin oluşmasına neden olur[13]. Sendromik olgularda kardiyak, genitoüriner ve kas-iskelet sistemleri de incelenmelidir. Aile öyküsü ve akrabalık bilgileri öyküde yer almalıdır. Daha sonraki aşamalarda bilgisayarlı tomografi (BBT) ve 3 boyutlu rekonstrüksiyonları sütünlerin ve tüm kafa yapısının değerlendirilmesinde standart inceleme yöntemi haline gelmiştir (Şekil 1). Değişik açılardan yapılan rekonstrüksiyonlarla hem tanı

kesinleşmekte hem de preoperatif değerlendirme detaylı olarak yapılabilen ve postoperatif takiplerde standardizasyon sağlanmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin parankiminde eşzamanlı rastlanabilecek malformasyon ve patolojileri saptamak amacıyla kullanılabilir.



Şekil 1. Trigonosefali, plagiosefali ve skafosefali örnekleri (üst satırda 3D BBT, alt satırda aksiyel BBT görüntüleri)

2.2. Embriyoloji

Kraniyumun gelişimi karmaşık bir olay olup henüz tam anlaşılamamıştır. İnsanda kraniyum embriyonun kraniyal bölümünde mezoderm ve *crista neuralis*'ten gelişir[13, 14].

Notokord ve nöral tüp oluştuğunda bu yapıların lateralindeki intraembriyonik mezoderm kalınlaşır ve iki sütun halinde paraksiyal mezodermi oluşturur. Üçüncü haftanın sonunda paraksiyal mezoderm blokları segmente olur ve bu bloklara baş bölgesinde somitomer, oksipital bölgeden kaudale doğru olan alana da somit adı verilir.

Somitler anteromedialde sklerotom, dorsolateralde dermatomyotom denilen bölgelere ayrılır. Mezodermal hücreler mezenşim adı verilen gevşek düzenli bağ dokusunu oluşturur. Kafa bölgesindeki mezodermin büyük kısmı *crista neuralis* kökenlidir ve kraniyofasiyal yapıların kemik ve bağ doku komponentlerini yapar. Sklerotom hücreleri de mezenşim oluşturma kapasitesine sahip yapılardır. Mezenkimal hücreler fibroblast, kondroblast veya osteoblastlara dönüşebilir[15, 16]. *Crista neuralis*'ten köken alan hücreler yüz kemiklerinin oluşumuna katılırken, oksipital somitler ve somitomerler kraniyum çatısı ve tabanın büyük kısmını oluşturur. Kıkırdaksı nörokraniyum (kondrokraniyum), birkaç kıkırdaksı plakanın büyümesi, ossifiye olması ve kafa kaidesini oluşturmak üzere birleşmesiyle ortaya çıkar. Parakordal kıkırdak notokordun en ucunda yer alır. Oksipital somitlerle birleşerek oksipital kemiğin kaide kısmını ve foramen magnumu oluşturur. Bunun biraz rostralinde hipofizeyal kıkırdaklar sfenoid kemiğin gövdesini oluştururlar. Lateralde *alae orbitalis* büyüyerek sfenoid kemiğin küçük kanatlarını oluştururlar. Otik kapsülden de petroz kemikler, temporal ve mastoid bölümler oluşur[13].

Mebranöz nörokraniyum mezenkimal yapılardan gelişir[16]. Mebranöz yapılar 5 ossifikasyon merkezinden ortaya çıkar. Bunlar iki taraflı frontal ve parietal merkezler, ve tek oksipital ossifikasyon merkezleridir. Bu kemikleşme merkezlerinden büyüme radial olarak kenarlarda yeni kemikleşmeler (osteoblastik) merkezde rezorpsiyon (osteolitik) şeklinde olur. Nörokraniyal kemikler arasındaki esnek membranöz bölümler (sütürler) iki ossifikasyon merkezinin birleştiği yerde oluşur[13]. Doğumda 6 adet fontanel bulunur. Bunlar anterior, posterior ve birer çift anterolateral ve posterolateral fontanellerdir. Anterior fontanelin kapanması 2 yaşta bulabilirken diğerleri ilk 3 ay içerisinde kapanır. Oksipital kemikteki mendozal sütür doğumdan hemen sonra kapanır, metopik sütür 3 ay civarında kapanırken diğer sütürler 2-6 yaş civarında kapanır. Ancak kemikleşmeleri 30 yaşta bulur. Nörokraniyum gelişimi beyin hacminin artması ile pasif bir

şekilde oluşur. Neonatal beyin ilk 6 ay içinde doğumdaki hacminin 2 katına, 2,5 yaş civarında üç katına çıkar. Kafatası çevresi erişkine göre doğumda %63, 1 yaş civarında %88 ve 10 yaş civarında %95 oranlarındadır[13].

2.3. Histoloji

Kemik dokusu intramembranöz kemikleşme ve endokondral kemikleşme olmak üzere iki yolla oluşur[15]. İntramembranöz kemikleşmede osteoblastların salgıladığı matriks doğrudan doğruya mineralize olur. Endokondral kemikleşmede ise daha önce var olan kıkırdak matriksin üzerine kemik matriks çöker[15]. Her iki şekilde de ilk ortaya çıkan kemik dokusuna primer kemik dokusu denir. Bu doku daha sonra yerini lamelli bir yapı olan sekonder kemik yapısına bırakır. Kemiğin büyüme sürecinde primer kemik sahaları, rezorbe olan sahalar ve lamelli kemik sahaları yan yana bulunur. Kemiğin yeniden şekillenmesi erişkin dönemde hızını azaltmakla birlikte hayat boyu devam eder[15, 16].

İntramembranöz kemikleşme mezenkimal doku yoğunlaşmaları içinde oluşur. Frontal ve parietal kemiklerin tamamı, oksipital ve temporal kemikler, mandibula ve maksilla'nın bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile oluşur. Mezenşim yoğunlaşması içinde bir grup mezenkimal hücre osteoblasta dönüşür ve bunlar primer kemiklerin merkezini oluştururlar ve bunu da kalsifikasyon takip eder. Bunun sonucunda bazı osteoblastların etrafı sarılıp osteosit haline gelir. Gelişmekte olan bu kemik adacıklarına spikül denir. Spiküller arasında bulunan boşlukları daha sonra kapillerleri ve kemik iliği hücrelerini oluşturacak olan farklılaşmamış mezenkimal hücreler doldurur. Kemikleşme merkezinde eş zamanlı olarak ortaya çıkan bu adacıklar birleşip süngerimsi kemik yapıyı oluşturur. Doğumdan sonra kafatasının yassı kemiklerinde intramembranöz kemik yapımı, yıkımın önüne geçer ve iki tabaka - (iç ve dış) kompakt kemik oluşur. Bununla birlikte; merkezi kısım (diploe) süngerimsi yapısını korur[14-16].

2.4. Patogenez

Kraniyosinostozun oluş mekanizması ile ilgili ilk yazı 1791'de Sömmering'e aittir[13]. Kraniyosinostozdaki kraniyal deformitenin kraniyal sütürler boyunca büyümenin yetersizliğinden kaynaklandığı hipotezini ileri sürmüştür. Otto, 1831'de bu kavramı tekrarlamış ve kraniyosinostozun mikrosefaliye sekonder geliştiğini belirtmiştir. Modern anlamda sütür büyümesinin ve sinostozun anlaşılması Virchow tarafından olmuştur. Virchow kanununa göre kafatasının büyümesi sütürlere dikey istikamette olur ve bu yönde kafatası büyümesi sınırlanır[17]. Kompansatuvar büyüme kavramı daha sonra Delashow tarafından açıklanmıştır[18]. Erken kapanan sütür nedeniyle tek bir kemik plakası büyüme potansiyelini kaybeder, anormal asimetric kemik birikimi oluşur, kapanmamış sütürler kenarları boyunca anormal kemik yapımına neden olarak özgül kafa şeklini meydana getirir.

Sütürlerin erken kapanmasının nedeni tam da anlaşılmış değildir. Araştırmacılar kraniyosinostoz nedenini açıklayan 3 teori ileri sürmüşlerdir. Virchow'a göre kafatası sütürlerinin kapanması birincil neden olup kafa tabanındaki deformasyon buna sekonderdir[17]. Bunun tersine Moss yaptığı fare deneylerinden yola çıkarak primer sorunun kafa tabanında olup, buradan gelişen germe güçlerinin kraniyal çatıdaki deformiteye yol açtığını belirtmektedir[19]. Ancak bu teori sagittal sinostozu açıklamamaktadır. Son olarak Park ve Powers mezenkimal blastemadaki bir defektin hem kraniyal çatı hem de kaidede malformasyona yol açtığını iddia etmektedirler[20].

2.5. Primer ve sekonder nedenler

Kraniyosinostoz nedeni belirlenemeyen şekilde primer ve sekonder sebeplere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda kraniyosinostoz primer bir durum olup sporadik olarak oluşur. Primer kraniyosinostozların mekanizması hala tam belirlenmiş değildir ancak sekonder olanların bilinen birçok nedeni vardır[21].

Sekonder kraniyosinostoz internal veya eksternal nedenlerle oluşabilir[13]. Ortama bağlı dış güçler sütürlerin erken kapanmasına sebep olabilir. Fetal kraniyumun dış basısı kraniyosinostoz nedeni olabilir. Birçok teratojen ve hastalık sonucunda oluşan internal güçler de kraniyosinostozu neden olabilmektedir. Bunlara depo hastalıklarına bağlı (Morquio, Hurler), hematolojik (talassemi, polisitemia vera), ilaca bağlı (valproat, retinoik asit), metabolik (raşitizm, hipertiroidi) hastalıklar örnek olarak gösterebilir. İnternal güçler mekanik de olabilir. Şantlanmış hidrosefalide ve mikrosefalide sütürleri geren iç güçlerin yoksunluğu sekonder kraniyosinostozla sonuçlanır. [13] Levin'in 1998'de yaptığı bir çalışma duranın sütür fonksiyonları üzerindeki rolünü ortaya koymaktadır. Levin yenidoğan sıçanlarda lineer kraniyektomi ile çıkardığı sütürlerin pozisyonunu değiştirerek yerine koyduğunda kafatası yeni doğrultuda gelişmiştir. Bu da esas etkenin sütür değil altındaki dura olduğunu desteklemektedir[22].

2.6. Genetik

Önemli bir ayırım sporadik (nonsendromik) ve sendromik kraniyosinostozlar arasında yapılmalıdır. Sporadik sinostozlar genellikle izole olmasına karşın, sendromik sinostozlar çoğunlukla değişik ekstremit ve yüz anomalileri ile birlikte görülürler. Günümüze kadar genetik geçiş bildirilen yüzden fazla sendrom tanımlanmıştır. Bunlar kromozomal veya monogenik geçişli olabilirler. Monogenik geçişliler arasında otozomal dominant, otozomal resesif veya X genine bağlı geçiş gösterilmiştir. Sendromik sinostozların çoğunda sorumlu gen gösterilebilmesine karşın, nonsendromik sinostozlarda henüz bu bağlantı gösterilememektedir.

Delozoid ve arkadaşları insan kemik gelişiminde Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörlerini (FGFR) araştırmışlardır[23]. Bu araştırma sonucunda FGFR-1 ve FGFR-2 ekspresyonun ekstremit gelişimi ile ilgili olduğu, FGFR-1, FGFR-2 ve FGFR-3 ekspresyon artımının kraniyal gelişim ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuşlardır.

İlk defa Sticler sendromunun 12. kromozomla ilgili olduğu anlaşılmış, daha sonra Treacher-Collins sendromunun 5. ve Chotzen sendromunun 7. kromozomla ilgisi ortaya çıkarılmıştır[24]. Kraniosinostozla ilgili gen, GLI-3 1991 de bulunduktan sonra[25], 1993'de spesifik olarak kraniosinostozu ilgilendiren ve değişik anormal kafa şekillerini içeren Boston tipi kraniosinostoz geni bulunmuştur[26].

FGFR birçok sendromik kraniosinostozun patogeneğinde rol almaktadır. Bu moleküllerin genetik kökeni üzerindeki araştırmalar sendromik sinostozlarla ilgili birçok yerin keşfine yol açmıştır (Crouzon ve Apert sendromları gibi). Bu sendromlar FGF reseptörlerini kodlayan spesifik genlerin özellikle 8. kromozomda FGFR-1, 10. kromozomda FRFG-2, 4. kromozomda FGFR-3 mutasyonu sonucu ortaya çıkarlar. FGFR-2'nin yer aldığı 10. kromozomda çok sayıda kraniosinostoz sendromuna yol açan mutasyon bulunmuştur[13, 24]

2.7. Sendromik Kraniosinostozlar

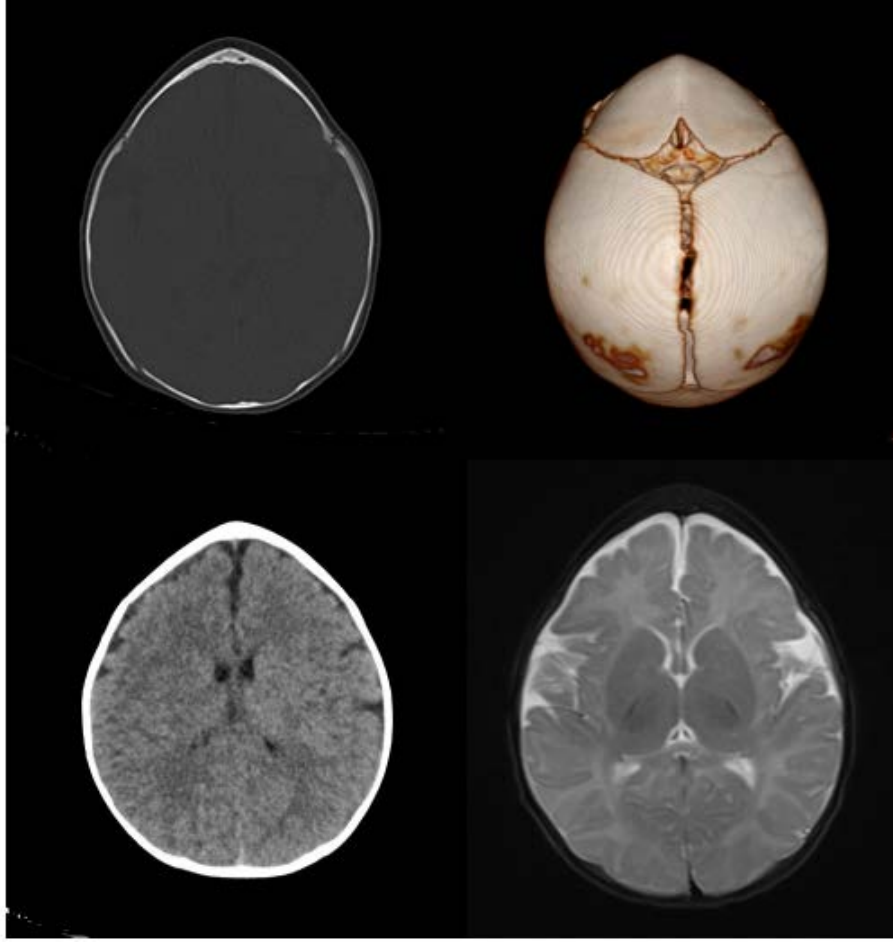
Sendromik kraniosinostozlu çocuklar birtakım özellikleri ile sporadik görülen izole kraniosinostozlardan ayrılırlar. Genellikle birden fazla sütür tutulumu söz konusudur ve kafa tabanındaki sütürlerin kapanmasına bağlı kaide ve alın deformiteleri sıktır. Kaide tutuluşuna bağlı olarak yüz ve çene deformiteleri çoklukla malformasyona eşlik eder. Üst çene ve orbita hipoplazisi, hipertelorizm, eksorbitizm, yarık damak, sindaktili başta olmak üzere el ve ayak anomalileri, kardiyak anomaliler ve göz kasları anomalileri (şaşıklık gibi) bulunabilir. Deformitenin derecesine bağlı olarak ek sorunlar ortaya çıkar. Multipl sinostozlarda KİBAS ve buna bağlı papil ödemi sonrasında atrofi ve körlük, koanal atreziye bağlı solunum ve beslenme sorunları ortaya çıkabilir. Sendromik kraniosinostozlar arasında en sık görülenler olarak Crouzon, Apert, Pfeiffer ve Saethre-Chotzen sendromlarını örnek olarak gösterebiliriz[13, 14].

2.8. Sendromik olmayan kraniyosinostozlar

2.8.1. Trigonosefali – Metopik sinostoz

Metopik sinostozu (Şekil 2) “erken füzyon” olarak tanımlamak uygundur, çünkü normalde insanlarda kapanan tek sütürdür[27]. Metopik suture genellikle nasiondan kapanmaya başlar, bu kapanma superiora ilerler ve 8. ayda tamamlanır[28]. Diğer suturelerin kapanması yaklaşık 25 yaşta olur. Yetişkinlerin %10 da ise metopik suture asla tam olarak kapanmaz[29, 30]. Genellikle sporadik olsa da Russel sendromu, Say-Meyer C trigonosefalisi gibi birkaç nadir sendromun da özelliğidir. İleri yaşlarda görülen olgular genellikle daha hafif bir kliniğe sahip olup supraorbital, orbital ve kraniyal anatomide minimal bozulma ve metopik suture kabarıklığı ile karşımıza çıkarken, çocuklardaki trigonosefalik deformiteler genellikle hipotelorizm ile birlikte olan biparietal genişleme, bilateral fronto-temporal daralma, supraorbital ve lateral orbital gerilemenin yanısıra alnın ortasındaki belirgin ve patognomik “keel” şekilli bir deformite nedeni ile kolayca tanınır[31-34] (Şekil 2).

Trigonosefalide mental retardasyon sıklığı, bilişsel bozukluk ve davranış sorunları diğer basit kraniyosinostozlara göre daha yüksektir. Sidoti ve arkadaşları metopik sinostozlu çocukların üçte birinde bilişsel veya davranışsal anormallikler teşhis edildiğini fakat bu bozuklukların okul öncesi yıllarda genellikle teşhis edilemediğini bildirmişlerdir[35].



Şekil 2. Trigonosefali aksiyel: BBT, 3D BBT ve aksiyel MRG örneği

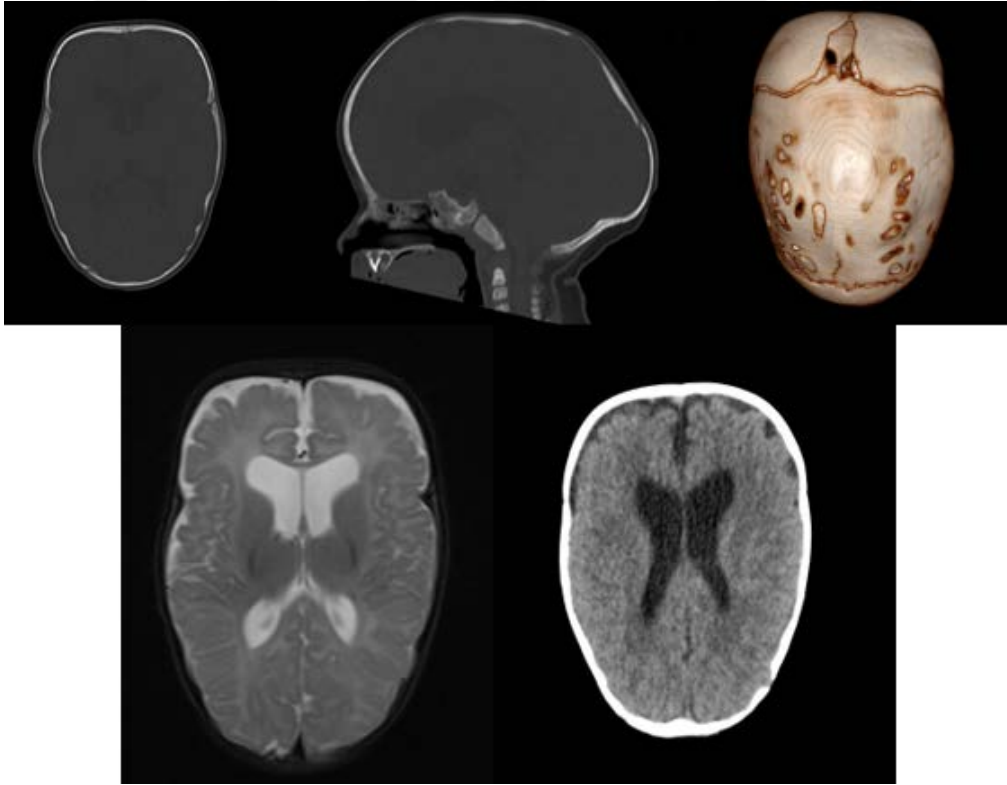
2.8.2. Skafosefali – Sagittal sinostoz

Sagittal sütün kapanması kafatasının ön-arka çapının artışına, kafanın sagittal planda uzamasına neden olur ki, buna dolikosefali (dolikos – kephalos, uzun kafa) denilmektedir. Dolikosefaliye eşlik eden sagittal sütün üzerindeki kabarıklığa ise skafosefali (skaphe – kephalos, kayık kafa) (Şekil 3) denilmektedir. İleri skafosefali vakalarda kalvariyumda koronal sütün üzerinde çöküntü gelişir ve “eğer” benzeri bir şekil gelişir ise buna klinosefali (klinein – kephalos, eğer kafa) denilmektedir.

Sagittal sütün normalde 30-40 yaşlarında kapanmaktadır[36]. Doğumdan bu döneme kadar kapanabilmekte ve ne kadar erken

kapanırsa klinik ve kozmetik problemler daha yoğun olmaktadır. Fizik muayenede belirginleşmiş alın ve oksiput, daralmış bipariyetal çap belirgindir. Daha az ciddi formu olan parsiyel sagittal sinostozlarda; anterior sinostozda, sadece frontal belirginleşme, posterior sinostozda ise sadece oksiputta belirginleşme olur. Oksipital kemikteki şekil bozukluğu üçe ayrılır: oksipital knop (yumru), golf tee deformitesi, bathrosefali[37].

Yapılan çalışmalarda nonsendromik tek sütün kraniyosinostozlarda gelişimsel ve davranışsal bazı problemlerin olduğu gösterilmiştir. Beker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sagittal sinostozlu bebeklerde lokomotor gelişimin aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklara göre belirgin geri olduğu belirtilmektedir ve bu durumun cerrahi tedavi sonrasında belirgin olarak düzeldiğine dikkat çekilmektedir[6]. Bir başka çalışmada bu hastalarda %50'ye varan öğrenme bozuklukları (normal populyasyona göre 3-4 kat fazla), bilişsel kayıplar ve konuşma bozuklukları da saptanmıştır[38].



Şekil 3. Skafosefali: BBT, 3D BBT ve aksiyel MRG örneği

2.8.3. Plagiosefali

Plagiosefali, kafatasının asimetric görünümünü ifade eden bir terim olup ya deformasyonel ya da kraniyosinostoz sürecinin bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır. Unilateral koroner sinostoz (anterior plagiosefali) (Şekil 4), unilateral lambdoid sinostoz (posterior plagiosefali) ve deformasyonel plagiosefali gibi alt grupları var.

Koroner sütürler koroner ring adı verilen, kalvaryumu kafa kaidesiyle ilişkilendiren ve birbirlerinin büyümesi üzerinde etkileşim sağlayan sistemin bir parçasıdır. Koroner ring her iki taraflı koroner, frontozigomatik, sfenozigomatik, frontosfenoid ve sfenoetmoidal sütürlere oluşur. Bu ringe ek olarak 5 adet dural uzantının kafa kaidesi ile neokalvarium arasında bağlantı oluşturduğu ve tensil kuvvetler aracılığı ile hem kraniyum hem de yüzün şekillenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir[39]. Oluşan patolojiler, büyük olasılıkla kalvaryal ve kafa kaidesi sütürlerinin malformasyonları ve dural uzantıların gelişim üzerine etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır.

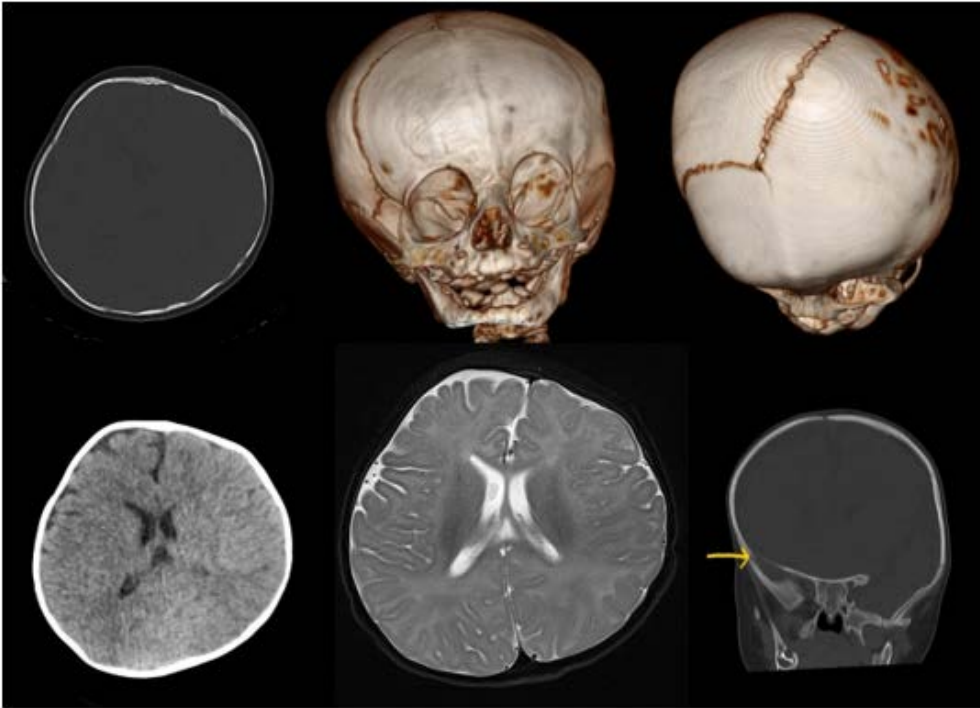
Unilateral koroner sinostoz koroner sütünün tek taraflı erken kapanması sonucu ortaya çıkan bir patolojidir[39-42]. Alnın asimetrisiyle gider ve koroner ringde sfenofrontal, sfenozigomatik ve sfenoetmoidal sütürlere kadar uzanabilir. Deformitenin ciddiyeti kafa kaidesi sütürlerinin tutulumuyla orantılı olarak artar ve kaide skolyozu şeklinde adlandırılabilir seviyelere ulaşabilir. Kafa kaidesi tutulumu burun kökü, burun ve yüz gelişimini de etkileyerek farklı derecelerde malformasyona yol açabilir. Di Rocco tek taraflı koroner sinostozu, malformasyonun ciddiyetine göre 3 seviyede değerlendirmiştir[43]. Bu derecelendirme, tedavi şekli, ek cerrahiler ve beklentiler hakkında öngörülerin oluşturulmasına olanak sağlar.

Unikoroner sinostozla yapılan çalışmalar sonucunda nörobilişsel retardasyonun hastaların normal yaşantısını etkileyecek seviyede olmadığını söyleyebiliriz[13]. Bunun yanında unikoroner sinostoz hastalarında sıklıkla izlenen sorunlardan biri orbital malformasyona bağlı olarak ekstraokuler kas gruplarında disfonksiyon ve buna bağlı

farklı tiplerde gelişen strabismusdur. Nöroşirurikal tedavinin strabismusa faydası yoktur ve oftalmolojik girişim gerektirmektedir[13].

Lambdoid sinostozda ise sinostotik tarafta oksipitoparietal düzleşme ortaya çıkar. Kafada belirgin trapezoid şekil vardır. İpsilateral frontal geridedir. Kontralateral parietal ve ipsilateral mastoid belirginleşme mevcuttur. Kulak geride kalır. Kafa kaidesi aksında posteriora sinostotik tarafa doğru hafif bükülme olur.

Plagiosefali hastalarında dikkat çeken ve cerrahi girişim sırasında dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri Harlequine deformitesidir. Bu deformite sinostotik sütür ipsilateral tarafında sfenoid kanadın anterosuperiora yer değiştirmesi anlamına gelmektedir[13, 43]. BBT'de sfenoid kemiğin küçük kanadında elevasyon nedeniyle orbitada "harlequine deformitesi" ve buna bağlı ortaya çıkan proptozis ve egzoftalmi izlenir. Aynı tarafta alnın ve orbitanın düzleşmesine bağlı karşı tarafta alında telafi edici çıkıntı oluşur[44] (Harlequine deformitesi şekil 4'da okla gösterilmiştir.



Şekil 4. Anterior plagiosefali: BBT, 3D BBT ve aksiyel MRG örneği. Okla Harlequine deformitesi gösterilmiştir

2.9. Kraniosinostozlarda cerrahi endikasyon, zamanlama ve cerrahi teknikler

Kraniosinostoz hastalarında endikasyonlar hem belirgin kranial deformite hem de bu deformitelerle eşzamanlı izlenen nörolojik ve nörobilişsel anormalliklerden kaynaklanır. Bu deformitelerin oluşturduğu kozmetik bozukluklar çocukların psikososyal gelişiminde, sosyal adaptasyonunda ve kişilik gelişiminde olumsuz etkiler yapmaktadır[45, 46]. Sendromik kraniosinostozlarda daha sıklıkla rastlanılan fonksiyonel ve nörolojik sorunlar da cerrahi girişim için endikasyon oluşturmaktadır. Göz hareketlerinin kısıtlanması ve sonucunda gelişen strabismus ve nasolakrimal anomaliler de cerrahi girişimler için endikasyonlar arasındadır[47].

Cerrahi için endikasyon oluşturan en önemli bulgulardan biri de İKB artışıdır. Renier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kraniosinostozlu 92 olguda İKB ölçümleri yapılmış ve tek sütün sinostozlarında %14, multipl sütün sinostozlarında ise %47 olguda İKB artışı saptanmıştır[3]. Basit sinostozlu olgularda İKB artışına daralmış subaraknoid aralıkta BOS dolanım bozukluğu ve venöz sinusların basısının sebep olduğu düşünülmektedir[48-50].

Halen tartışılmakta olan bir konu da basit sinostozların, çocukların bilişsel fonksiyonlarını ne kadar ve ne şekilde etkilediğidir. Bu konuda çelişkili yayınlar dikkat çekmektedir. Artmış İKB'nin çocukların zeka (İQ) ve gelişimsel geriliğine yol açtığına inanılmaktadır[4, 13]. Diğer yandan izole sinostozlar üzerinde yapılan çalışmalar bu çocuklarda bellek kusuru, öğrenme zorluğu, konuşma bozukluğu gibi konulara vurgu yapmaktadır[5].

Kraniosinostoz olgularında uygulanan cerrahinin etkileri farklı bir tartışma konusudur. Özellikle kraniosinostoz olgularında nörobilişsel gelişim ve yapılacak cerrahinin etkileri pek çok çalışmada incelenmiştir. Arnaud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada opere edilmiş ve edilmemiş skafosefali olguları araştırılmış ve bu çocukların okul çağındaki nörobilişsel gelişimleri arasında anlamlı fark

bulunmamıştır. Ancak opere edilmemiş olgularda psikososyal sorunlar gelişebileceği ve bu konuda ailelerin önceden bilgilendirilmesinin önemi vurgulanmıştır[11]. Öte yandan Bottero ve arkadaşlarının trigonosefali hastaları üzerinde yaptığı çalışma sonucunda cerrahi girişimin nörobilişsel fonksiyonları iyileştirdiği ve bu nedenle cerrahi korreksiyonun önemi vurgulanmıştır[10]. Bazı yazarlar ise kraniyosinostoz olgularında mevcut olan İKB'nin ileride nörogelişimsel bozukluklara yol açacağını ve cerrahi rekonstrüksiyonun önemli olduğunu vurgulamıştır[51]. Bir diğer çalışmada cerrahi girişimlerin özellikle 1 yaş altı çocuklarda nörogelişim açısından daha iyi sonuçlar verdiğini ve cerrahinin nörobilişsel geriliği düzeltmediği fakat bu geriliğin ilerlemesini önlediği vurgulanmıştır[1]. Sonuç olarak kraniyosinostoz hastalarında özellikle okul çağına izlenen nörobilişsel fonksiyon bozuklukları ve yapılacak cerrahi girişimin bu bozukluklar üzerine etkisi halen tartışma konusudur.

Kraniyosinostoz olgularında cerrahi tedavinin zamanlaması konusunda farklı görüşler olsa da genel görüş bu hastaların 1 yaşından önce opere edilmesidir. Kan kaybını, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için cerrahi girişim geciktirilmesi, beraberinde sinostozla kompanse mekanizmalar sonucu var olan deformiteyi arttıracak ve kozmetik sonuçları olumsuz etkileyecektir.

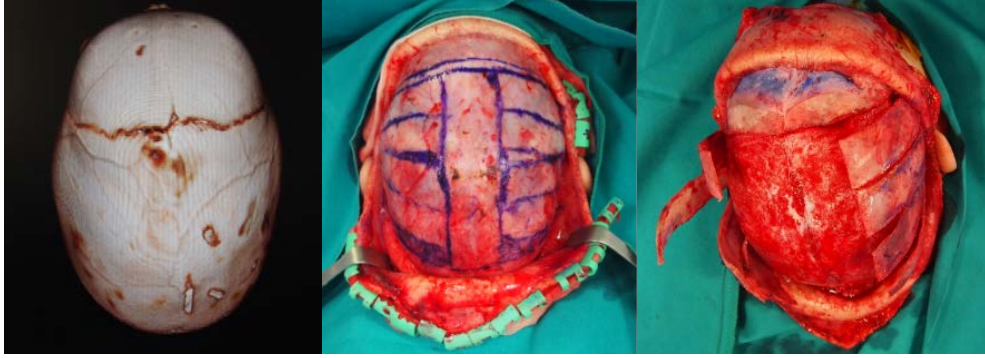
Seçilen tedavi yöntemine göre zamanlama yapılması gerekmektedir. Sinektomilerin 2-3 aylıkta, genel olarak kalvariya rekonstrüksiyon ameliyatlarının 5-12 ay arasında yapılması önerilmektedir. Sinostozla eşzamanlı görülen maksillofasial anomaliler ise daha geç yaşlarda: hipertelorizm 5-7 yaş, total yüz ilerletmesi (Le-Fort III ile) 8 yaş, bipartisyonun 12 yaş sonrasında yapılması önerilmektedir[13].

Kraniyosinostoz cerrahisinde uygulanacak tekniklere, sinostoz türüne, deformasyonun derecesine, ek anomalilerin varlığına ve hastanın yaşına göre karar verilir. Hastalar 2-3 aylıkken endoskop yardımlı sütürektomileri (Şekil 8) ve takiben kask kullanımı, yay kullanımları cerrahileri uygulanır. Daha büyük çocuklarda fronto-orbital

ilerletme (Şekil 5 ve 7) ve rekonstrüksiyon cerrahileri (Şekil 6) tercih edilmelidir[13].



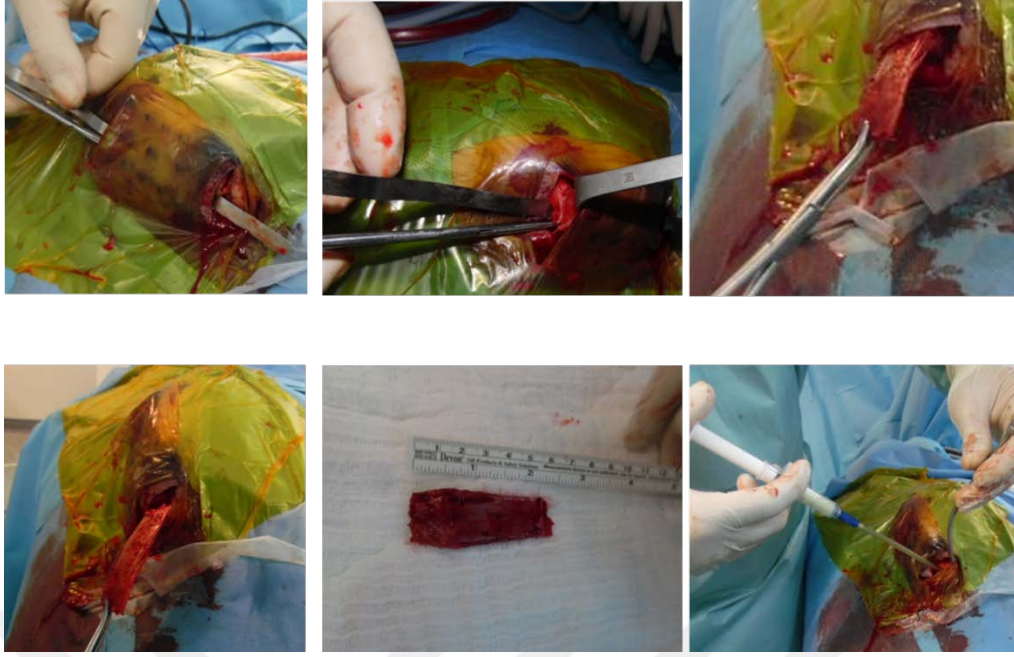
Şekil 5. Plagiosefali - Remodelling



Şekil 6. Skafosefali - Remodelling



Şekil 7. Trigonosefali – Remodelling



Şekil 8. Skafosefali - Sütürektomi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 0-3 yaş arası olması
2. Sendromik olmayan tek ve multipl suture sinostozu olması
3. Daha önce herhangi bir kraniyal nöroşirurjikal girişim yapılmamış olması

3.2. Genel bilgiler

Bütün olguların nörolojik ve fizik muayeneleri yapıldı. Olguların tamamında eşlik eden herhangi bir kraniyal patoloji, nöral tüp defekti, kardiyak ya da ekstremitte anomalisi bulunmadığı tespit edildi. Klinik olarak kraniyosinostoz tanısı konulan tüm hastalara ameliyat öncesi 3

boyutlu kontrastsız kraniyal BBT yapılarak teşhis kesinleştirildi. Tüm olgulara cerrahi düzeltme önerildi Ameliyatı kabul eden bütün hasta yakınlarının yazılı onamı alınarak hastalara 3,0 Tesla MR'da preoperatif rutin kraniyal MRG ve ASL sekanslı MR görüntülemesi yapıldı. MRG tetkiklerinden elde edilen görüntülerde ek beyin anomalileri araştırıldı. ASL sekans sonuçlarıyla olgularda intrakraniyal parsiyel, bölgesel ve/veya genel perfüzyon bozukluğu olup olmadığı normal olgular ve gruplar arası karşılaştırmalarla değerlendirilip bulguların fonksiyonel açıdan anlamı tartışıldı.

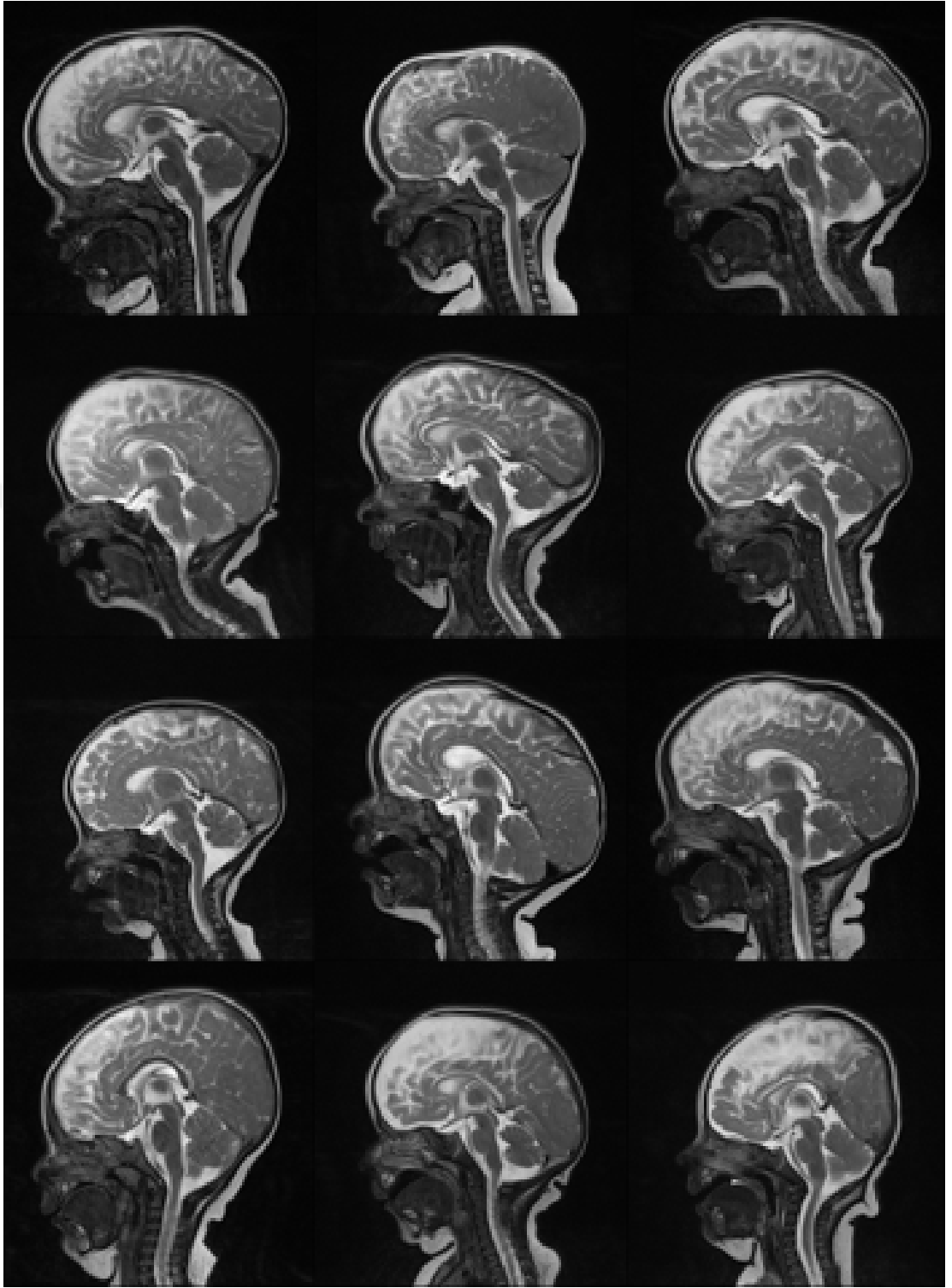
Araştırmaya dahil edilen hastalardan 22 hasta sagittal sinostoz, 10 hasta koroner sinostoz, 6 hasta metopik, 4 hasta multipl sütür sinostozu (1 hasta metopik + sagittal sinostoz, 1 hasta metopik + koroner sinostoz, 1 hasta bilateral koroner sinostoz, 1 hasta koroner + sagittal sinostoz) tanısı almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara operasyon planlanmış olup 42 hastadan 40 olguya nöroşirurjikal girişim yapılmıştır. 17 hastaya sütürektomi ve müteakiben kask kullanımı, 23 hastaya ise yeniden şekillendirme cerrahisi yapılmıştır. Hastaların yaş aralığı 2-24 ay, medyan yaşı 5 ay, çeyrekler arası açıklık ise 5,3 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Sürekli veriler (yaş) dağılımına uygun olarak ortalama ve standart sapma veya medyan ve çeyrek açıklık değerleri ile özetlenmiştir. Sürekli verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile test edilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş istatistikleri

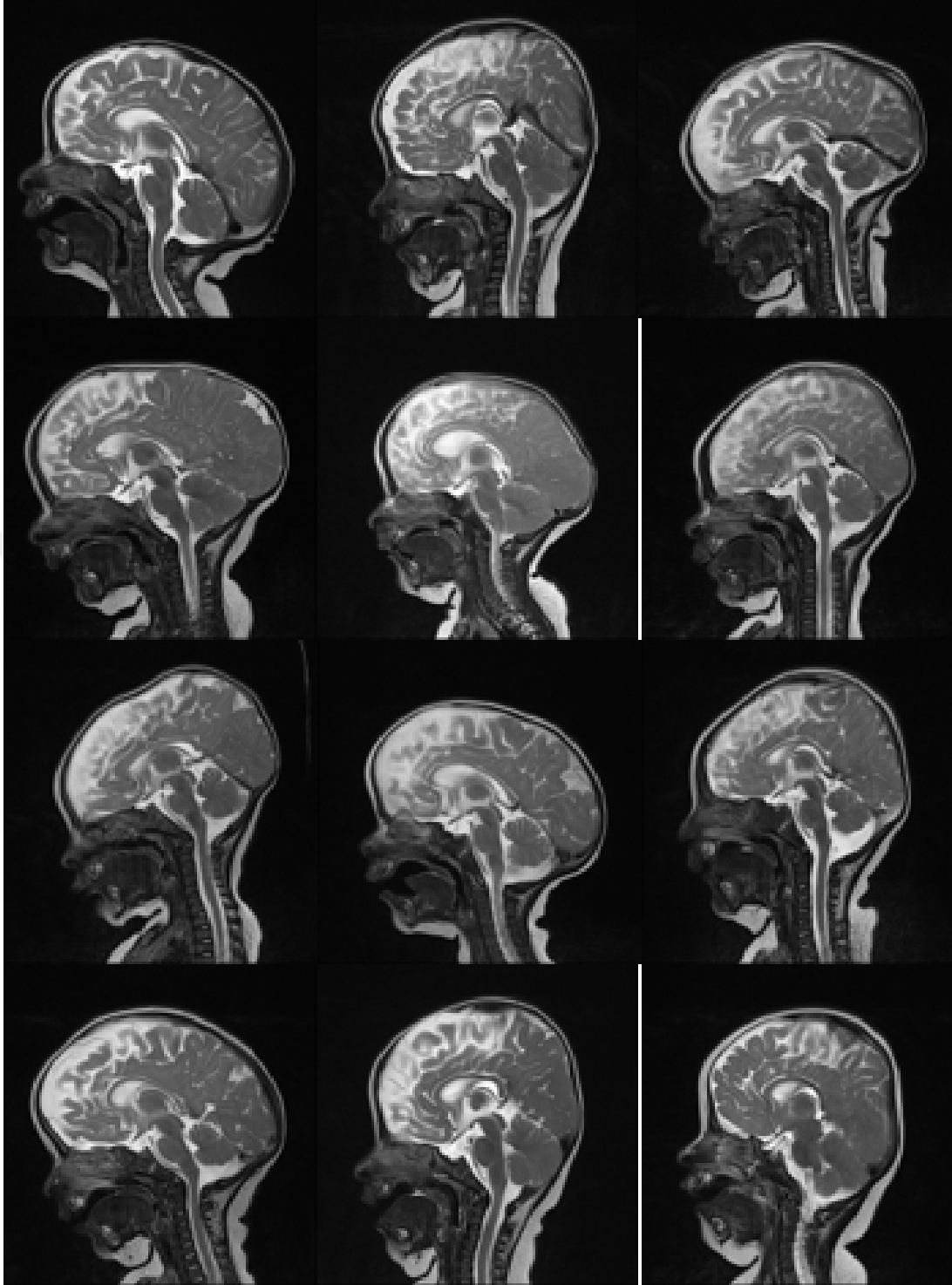
			Statistic	Std. Error
Yaş	Mean		6,393	0,7374
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4,904	
		Upper Bound	7,882	
	5% Trimmed Mean		5,738	
	Median		5,000	
	Variance		22,836	
	Std. Deviation		4,7787	
	Minimum		2,0	
	Maximum		24,0	
	Range		22,0	
	Interquartile Range (ÇEYREKLER arası açıklık)		5,3	
	Skewness		2,160	0,365
	Kurtosis		5,608	0,717

3.3. Kraniyal MRG

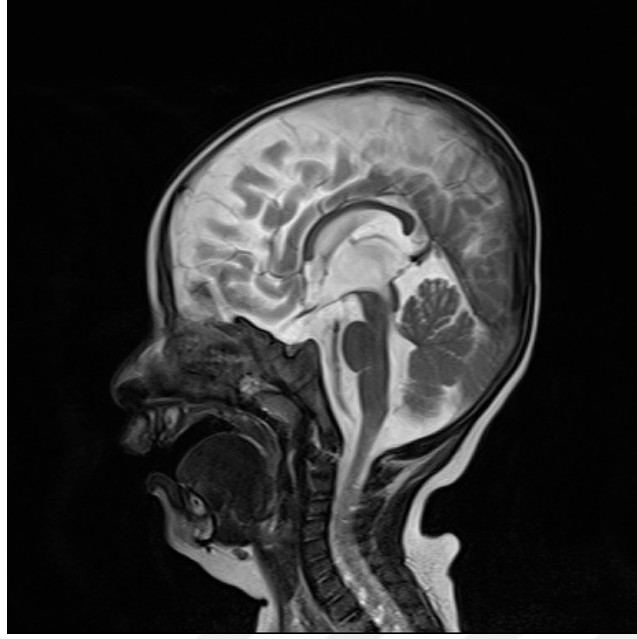
Kraniyal MRG beyin cerrahisi ve nöroradyoloji eşliğinde değerlendirildikten sonra biyoistatistik bölümü ile beraber istatistiksel analizleri yapıldı. Hastaların kraniyal MRG bulguları değerlendirilerken tablo 2'deki konjenital malformasyon ve patolojiler bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil olan 42 hastadan 25'de kraniyal MRG'de korpus kallozum anomalisi saptanmıştır. Çalışma kapsamında saptanan KK anomalileri şekil 10 ve 11'de gösterilmiştir. Saptanan korpus kallozum (bir hastada hipoplazi + displazi) anomalileri R.M. Hanna ve ark. tarafından yapılan çalışmaya sonuçlarına göre değerlendirilmiştir[52]. R.M. Hanna ve arkadaşlarının serisinde KK anomalisi rastlanma prevalansı kraniyal MRG yapılan toplumda %0.3-0.7 olarak saptanmıştır



Şekil 9. Gösterilen ve en sık rastladığımız KK hipoplazilerinin sagittal MR görüntüleri (her bir görüntü ayrı bir hastaya aittir).



Şekil 9 (devam). Gösterilen ve en sık rastladığımız KK hipoplazilerinin sagittal MR görüntüleri (her bir görüntü ayrı bir hastaya aittir).



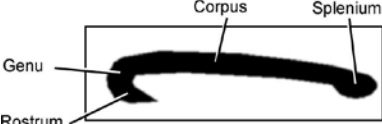
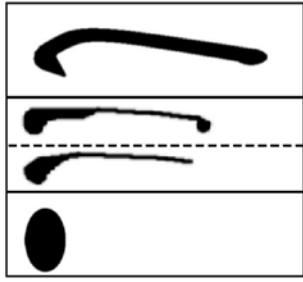

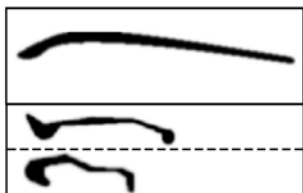

Şekil 10. Tek hastada rastladığımız, Hanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre[52] korpus kallozum hipoplazi ve displazinin beraber olduğu şerit tipe (strip) uygun olan örneği göstermektedir.

Bizim olgularda bulunan konjenital malformasyonlar Hukki ve arkadaşlarının kraniyosinostozlu hastalarda yaptığı çalışma[53] ile karşılaştırılmıştır. Sinostozlu hastalarda doğumsal malformasyon oranları Hukki ve arkadaşları tarafından yapılan 121 hasta serisinde %15 olarak bulunmuştur[53]. Kategorik veriler (sinostoz türü: M-multipl S-skafosefali T-trigonosefali P-plagiosefali) KK hipoplazi (var/yok) doğumsal malformasyon (var/yok)) frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. İki kategorik veri arasındaki ilişki Fisher kesin testi ile test edilmiştir. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler için SPSS 17.0 kullanılmıştır

Çalışmaya alınan hastalarda saptanan patoloji ve konjenital malformasyonlar Tablo 2’de gösterildiği gibidir. Hastaların 10’unda en az 2 ve daha fazla konjenital malformasyon aynı anda izlenmiştir. Dört hastada kraniyal MRG’de konjenital malformasyon ve patoloji saptanmamıştır.

Tablo 2. Çalışmaya dahile edilen kraniyosinostoz hastalarında saptanan malformasyon ve patolojiler

Konjenital malformasyon ve patolojiler	Sinostoz türü				Total
	Multipl sütür sin.	Plagi osefali	Skaf osefali	Trigonosefali	
Korpus kallozum hipoplazisi (hipoplazi + displazi)	2	4	15	4 (1)	25 (1)
Chiari malformasyonu	-	-	1	-	1
Koroid pleksus kisti	-	-	1	-	1
Retroserebellar araknoit kist	-	-	1	-	1
Bilateral frontal horn genişliği	-	-	8	-	8
Küçük posterior fossa	-	-	1	-	1
Parsiyel romboensefalik sinapsis	-	-	1	-	1
Dik açılı tentorium	-	-	1	-	1
Serebellar hemisfer displazisi	-	1	-	-	1
İKB artışı bulguları (OSK'da BOS artışı + parsiyel empty sella + venöz sinus basıklıkları)	5	2	1	1	9
OSK'da BOS artışı (bilateral)	2	6	9	2	9 ¹
Serebral – serebellar atrofi	-	-	-	2	2

Schematic representation	Hallmarks
<p>NORMAL</p> 	<p>Characteristic shape and size</p>
<p>HYPOPLASIA</p> 	<p>Hypoplasia without dysplasia Generalized hypoplasia but intact morphology</p> <p>Apple core CCA Hypoplasia of posterior CC</p> <p>Anterior remnant CCA Agenesis of the mid and posterior CC with an anterior remnant</p>
<p>DYSPLASIA</p> 	<p>Hump-shaped CC Dysplasia without hypoplasia Distinct from CCA</p>
<p>HYPOPLASIA with DYSPLASIA</p> 	<p>Stripe CCA Uniformly thinned CC, with dysplasia</p> <p>Kinked CCA Hypoplasia and kinked CC</p>
<p>COMPLETE AGENESIS</p> 	<p>Complete agenesis Completely absent CC at the resolution of MRI</p>

Şemalar orta hat sagital MRG'de KK'nın görünümünü betimler. Resim Normal KK'nın görünümünde rostrum, genu, corpus ve splenium'u görebiliriz. KK anormallikleri önemli sınıflara ayrılmıştır. Bu sınıflar: Hipoplazi, Displazi, Hipoplazi ve Displazinin beraber olduğu tip ve komple Agenezi sınıflarıdır. Hipoplazinin fiziksel görünümüne dayanan 3 alt tipi vardır: displazi olmayan hipoplazi, elma çekirdeği benzeri korpus kallozum anomalileri (KKA) ve KKA'nın anterior kalıntısı. Hipoplazi olmayan Displazi, KK'nın morfolojik olarak anormal olduğu, ancak hipoplaziye ilişkin bir kanıtı bulunmadığı ve kambur şekilli KK izlendiği vakaları kapsayan sınıftır. Hipoplazi ve Displazinin beraber olduğu tipde KKA'da 2 alt tip, şerit KKA ve dolanan KKA vardır. Komple Agenezi, MRG düzeyinde belirgin bir KK olmaması ile karakterizedir.

Şekil 11. Hanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonrası buldukları ve klasifike ettikleri KK anomali türlerini göstermektedir[52]. Resim çalışmadan alınmıştır.

3.4 ASL sekans MRG

ASL sekans MRG beyin perfüzyonunu ölçmek amacıyla kullanılan ve beyin bölgelerindeki kan akışının kantitatif bir şekilde girişimsel olmadan doğrudan ölçülmesine olanak veren bir yöntemdir. Diğer perfüzyon ağırlıklı görüntülemelerden farklı olarak herhangi bir kontrast madde enjekte edilmeden görüntüleme gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle pediatrik popülasyonda serebral kan akışının ölçülmesinde önemli bir metot haline gelmiştir. Arteriyal kandaki protonların manyetik olarak işaretlenmesi prensibine dayanarak görüntüleme gerçekleştirilmektedir. Manyetik etiketleme metotları olarak, sürekli ASL (continous ASL), darbe ASL (pulsed ASL) ve pseudo-sürekli ASL (pseudo-continous ASL) kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında pASL ölçümleme yapılmıştır. Perfüzyon görüntülerinin sinyal gürültü oranı düşük olduğu için, ölçümler çokça tekrarlanmaktadır[54].

Literatürde ASL görüntülerinin ön işlenmesi yönündeki çalışmalarda bir standart oluşmuş değildir. Yapılan bir çalışmada, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve ASL görüntülerinin Montreal Neurologic Institute tarafından yayınlanan beyin şablon görüntüsü ile normalize edilmesi ve sonrasında elde edilen ilgi alanlarına tekabül eden kanlanma bilgisinin karşılaştırılması Moyamoya hastaları için gerçekleştirilmiştir[55]. Tortora ve ark. ise MR görüntülerini, Analyze formatına dönüştürdükten sonra, ASLtbx adlı Matlab üzerinde çalışan araç kutusunu kullanarak, ASL imgelerini T1 görüntülerine çakıştırıp, yumuşatıp, beyin görüntüsü ile maskeleyip, perfüzyon hesabını her bir denek için ayrı ayrı gerçekleştirmiştir[56].

Bu tez çalışması kapsamında, ASL görüntüleri üzerinde hareket düzeltmesi gerçekleştirildikten sonra, neonate beyin anatomik şablon görüntülerine çakıştırma ve normalizasyon işlemi, T1 ve hareket düzeltmesi yapılmış ASL görüntüleri için uygulanmıştır. Sonrasında normalize ASL görüntüleri, ASLtbx araç kutusu kullanılarak, ortalama CBF imgeleri Matlab ortamında oluşturulmuştur. Ön işleme adımları için Statistical Parametric Mapping (SPM12) kullanılmıştır. SPM12 ortamında gerçekleştirilen uzaysal normalizasyon (spatial

normalization) işlemleri sonrasında oluşan görüntülerden bölgesel kanlanma hakkında görsel sonuç çıkarabilmekteyiz (Şekil 12).

Spatial Normalisation

Image : C:\calismalar\niftaliye\subject10\WATANSEVER_ALI\6055

Linear {affine} component

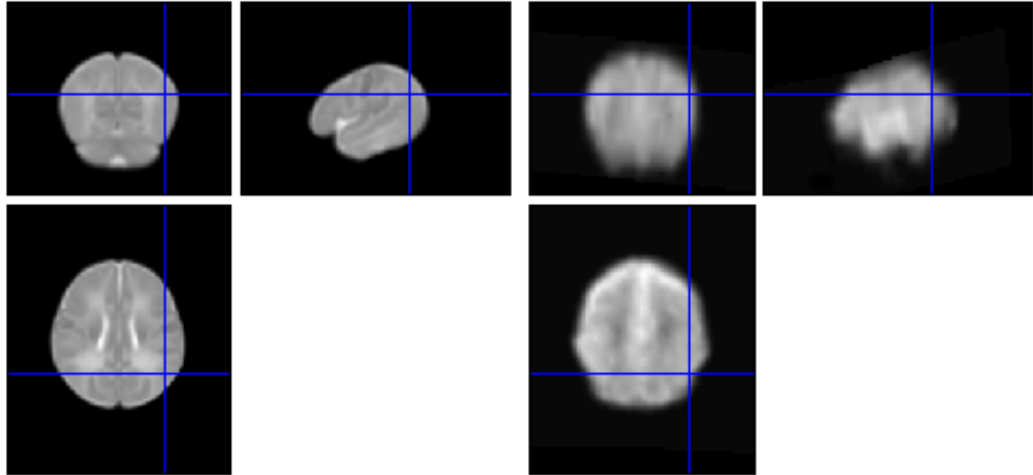
$$X1 = 0.930*X - 0.041*Y + 0.066*Z + 2.164$$

$$Y1 = -0.022*X + 0.731*Y + 0.024*Z - 10.498$$

$$Z1 = -0.092*X - 0.148*Y + 0.785*Z - 6.328$$

16 nonlinear iterations

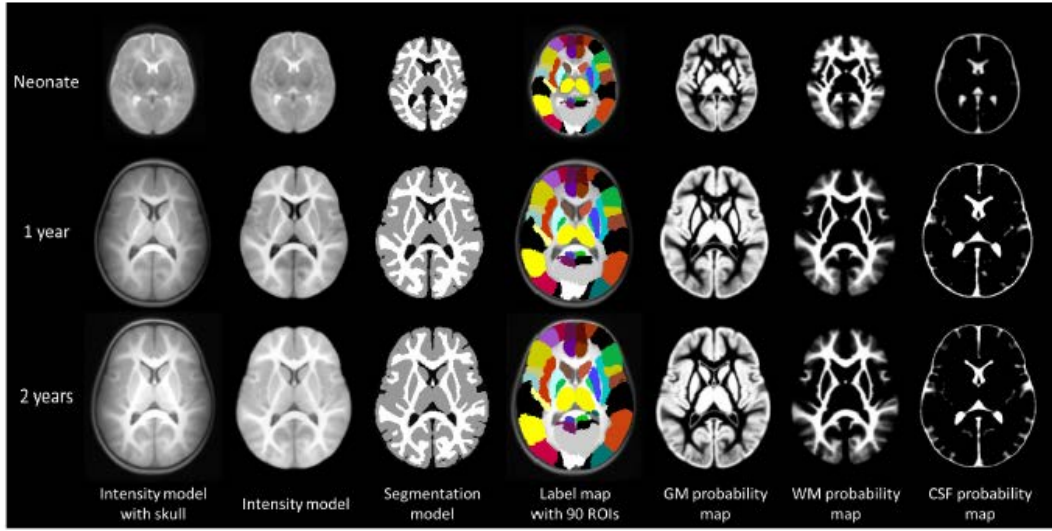
7 x 9 x 7 basis functions



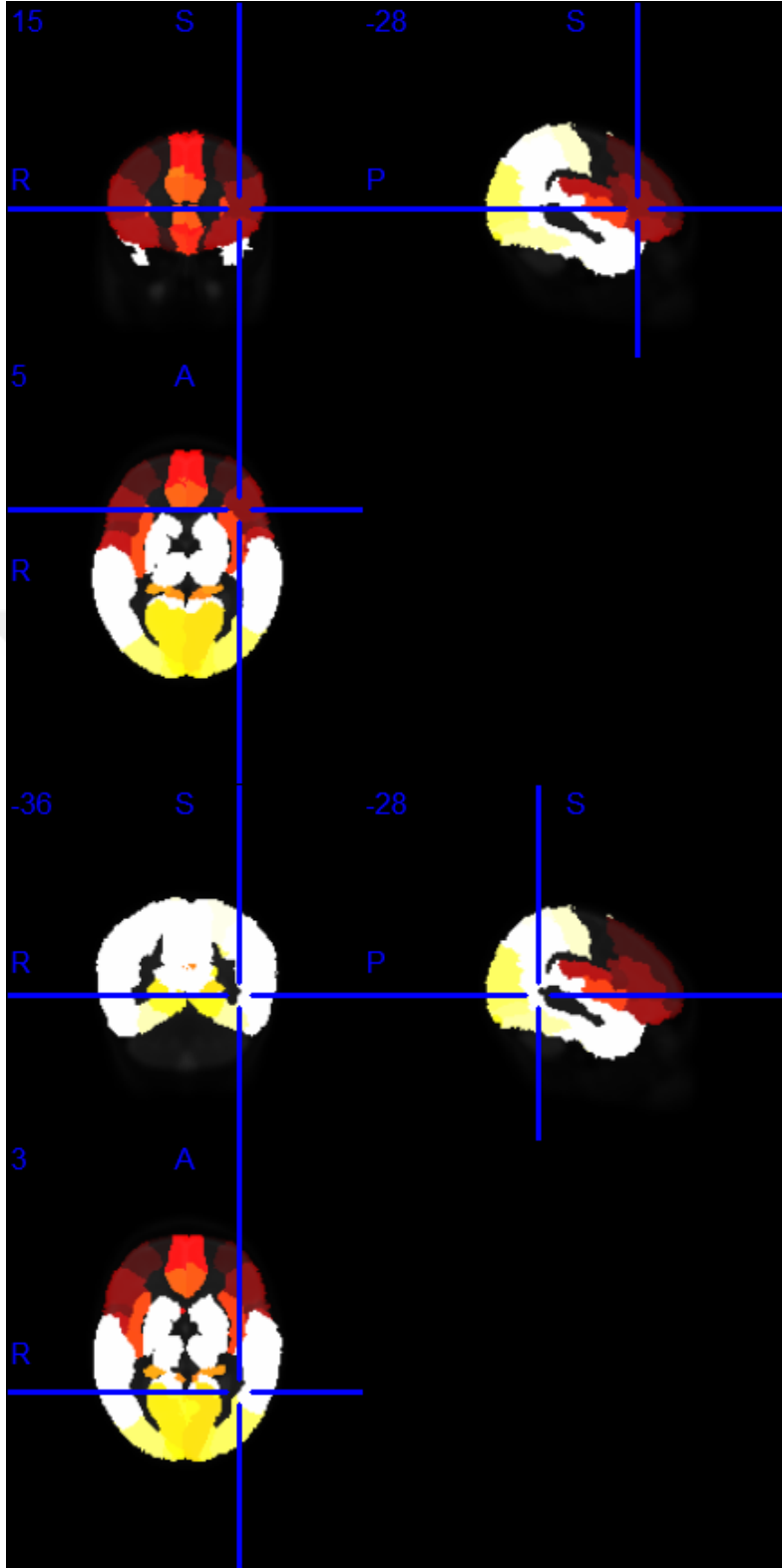
Şekil 12. Uzaysal normalizasyon işlemi sonrası, anatomik şablon (sol) ile ortalama CBF imgeleri (sağ) görüntülenmektedir.

Sağlıklı bebeklerde (3 aylık - 5 aylık) yapılan bir çalışmada, ASL imgelerinin hareket düzeltmesi sonrasında, ASL ve T1 ağırlıklı görüntülerinin şablona normalize edilmesiyle, T1 üzerinden belirlenen sekiz anatomik bölgeden ASL ortalamaları hesaplanmıştır. Bu hesaplamada, dorsolateral, prefrontal, premotor, sensorimotor, parieto-okspital, orbito-frontal, subgenual, midtemporal ve inferior-okspital bölgeler sağ ve sol hemisfer için kullanılmıştır[57]. Bu tez

çalışmasında ise, Shi ve ark. tarafından, 1 yaş, 2 yaş ve 3 yaş grupları için toplanan MR imgelerden elde edilmiş olan, beyin atlasları (Tablo 3) şablon olarak kullanılmıştır (Şekil 13)[12]. Bu şablon imgeler, yaş grubuna uygun olarak, tez çalışması kapsamında elde edilen görüntüler için rehber olarak kullanılmıştır. ASL imgelerinin işlenmesi sonrasında ise, 90 farklı ilgi alanı (region of interest, ROI) için ortalama kanlanma verileri ve bu kanlanmanın her birey için beyine gelen kan miktarının yüzdeleri hesaplanmıştır. Doksan ROI, otomatik anatomik etiketleme ile belirlenmiştir (Şekil 14)[58, 59].



Şekil 13. Soldan sağa, aksiyel, tüm kafa, beyin 90 ilgi alanı ile etiketlenmiş, gri madde, beyaz madde ve Beyin Omurilik Sıvısı görüntüleri, neonate, 1 yaş ve 2 yaş için görüntülenmiştir.



Şekil 14. Örnek Anatomik görüntü üzerine çakıştırılmış şablon imgesi. Sarı ve kırmızı renk haritasında, 90 farklı bölge temsil edilmekte.

Tablo 3. ASL atlası için belirlenen alanlar (Shi ve ark. nin çalışmasından alıntıdır[12])

Index	Region	Abbreviation	Index	Region	Abbreviation
1	Precentral gyrus left	PreCG--L	46	Cuneus right	CUN--R
2	Precentral gyrus right	PreCG--R	47	Lingual gyrus left	LING--L
3	Superior frontal gyrus (dorsal) left	SFGdor--L	48	Lingual gyrus right	LING--R
4	Superior frontal gyrus (dorsal) right	SFGdor--R	49	Superior occipital gyrus left	SOG--L
5	Orbitofrontal cortex (superior) left	ORBsup--L	50	Superior occipital gyrus right	SOG--R
6	Orbitofrontal cortex (superior) right	ORBsup--R	51	Middle occipital gyrus left	MOG--L
7	Middle frontal gyrus left	MFG--L	52	Middle occipital gyrus right	MOG--R
8	Middle frontal gyrus right	MFG--R	53	Inferior occipital gyrus left	IOG--L
9	Orbitofrontal cortex (middle) left	ORBmid--L	54	Inferior occipital gyrus right	IOG--R
10	Orbitofrontal cortex (middle) right	ORBmid--R	55	Fusiform gyrus left	FFG--L
11	Inferior frontal gyrus (opercular) left	IFGoperc--L	56	Fusiform gyrus right	FFG--R
12	Inferior frontal gyrus (opercular) right	IFGoperc--R	57	Postcentral gyrus left	PoCG--L
13	Inferior frontal gyrus (triangular) left	IFGtriang--L	58	Postcentral gyrus right	PoCG--R
14	Inferior frontal gyrus (triangular) right	IFGtriang--R	59	Superior parietal gyrus left	SPG--L
15	Orbitofrontal cortex (inferior) left	ORBinf--L	60	Superior parietal gyrus right	SPG--R
16	Orbitofrontal cortex (inferior) right	ORBinf--R	61	Inferior parietal lobule left	IPL--L
17	Rolandic operculum left	ROL--L	62	Inferior parietal lobule right	IPL--R
18	Rolandic operculum right	ROL--R	63	Supramarginal gyrus left	SMG--L
19	Supplementary motor area left	SMA--L	64	Supramarginal gyrus right	SMG--R
20	Supplementary motor area right	SMA--R	65	Angular gyrus left	ANG--L
21	Olfactory left	OLF--L	66	Angular gyrus right	ANG--R
22	Olfactory right	OLF--R	67	Precuneus left	PCUN--L
23	Superior frontal gyrus (medial) left	SFGmed--L	68	Precuneus right	PCUN--R
24	Superior frontal gyrus (medial) right	SFGmed--R	69	Paracentral lobule left	PCL--L
25	Orbitofrontal cortex (medial) left	ORBmed--L	70	Paracentral lobule right	PCL--R
26	Orbitofrontal cortex (medial) right	ORBmed--R	71	Caudate left	CAU--L
27	Rectus gyrus left	REC--L	72	Caudate right	CAU--R
28	Rectus gyrus right	REC--R	73	Putamen left	PUT--L
29	Insula left	INS--L	74	Putamen right	PUT--R
30	Insula right	INS--R	75	Pallidum left	PAL--L

31	Anterior cingulate gyrus left	ACG--L	76	Pallidum right	PAL--R
32	Anterior cingulate gyrus right	ACG--R	77	Thalamus left	THA--L
33	Middle cingulate gyrus left	MCG--L	78	Thalamus right	THA--R
34	Middle cingulate gyrus right	MCG--R	79	Heschl gyrus left	HES--L
35	Posterior cingulate gyrus left	PCG--L	80	Heschl gyrus right	HES--R
36	Posterior cingulate gyrus right	PCG--R	81	Superior temporal gyrus left	STG--L
37	Hippocampus left	HIP--L	82	Superior temporal gyrus right	STG--R
38	Hippocampus right	HIP--R	83	Temporal pole (superior) left	TPOsup--L
39	ParaHippocampal gyrus left	PHG--L	84	Temporal pole (superior) right	TPOsup--R
40	ParaHippocampal gyrus right	PHG--R	85	Middle temporal gyrus left	MTG--L
41	Amygdala left	AMYG--L	86	Middle temporal gyrus right	MTG--R
42	Amygdala right	AMYG--R	87	Temporal pole (middle) left	TPOmid--L
43	Calcarine cortex left	CAL--L	88	Temporal pole (middle) right	TPOmid--R
44	Calcarine cortex right	CAL--R	89	Inferior temporal gyrus left	ITG--L
45	Cuneus left	CUN--L	90	Inferior temporal gyrus right	ITG--R

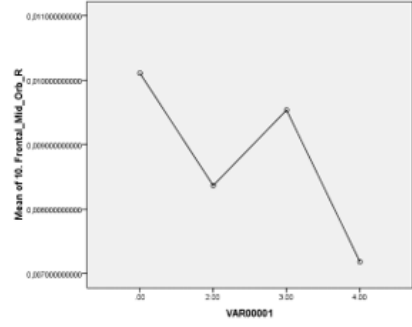
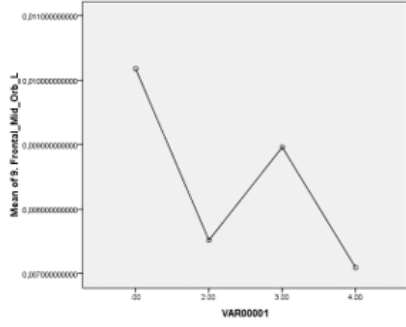
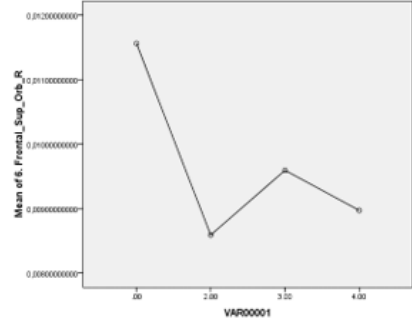
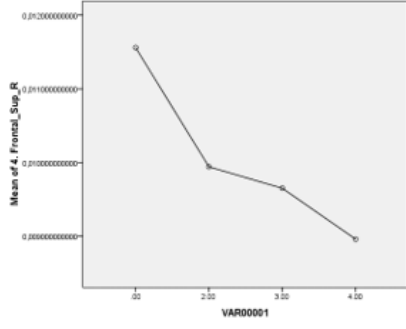
Bu çalışmada MRG yapılan 42 hastadan 36'sının ASL sekans MRG'leri çalışmaya alınmıştır. Altı hastanın ASL sekans MRG'leri görüntülerdeki hareket artefaktları nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Otuz altı olgudan 10'u anterior plagiosefali, 20'si skafosefali ve 6'sı trigonosefali gruplarına aittir. Bireyler için alınan sonuçlar oneway ANOVA istatistik metoduyla analiz edildi. Üç grupta birleştirilen 36 olgunun ve farklı nedenlerle beyin MRG ve ASL sekans MRG çekilen, intrakraniyal girişim yapılmamış ve kraniyal MRG'de herhangi bir patoloji saptanmayan 3 yaş altı 3 normal olgunun medyan değerleri hesaplandıktan sonra, Shi ve arkadaşlarının hazırladığı atlası (Tablo 3) göre[12] 90 ayrı alanda karşılaştırılması yapıldı. Bonferroni ve Posthoc değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanan noktalar ve bunların kraniyosinostoz türleri ile ilişkisi tablo 4'da gösterilmiştir. Anlamlı farklılıklar saptanan noktalar ve kraniyosinostoz

türleri ile ilişkilerinin grafik tasvirleri şekil 15, 16, 17, 18 ve 19’da gösterilmiştir.

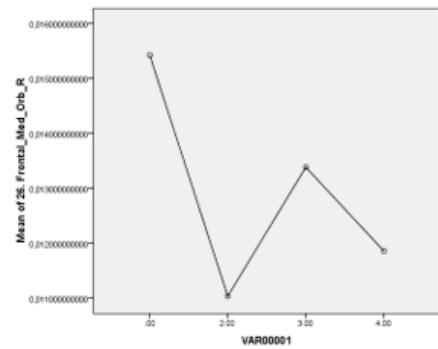
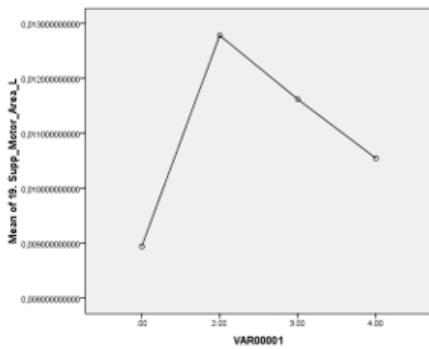
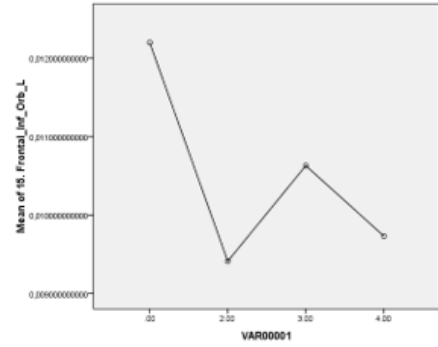
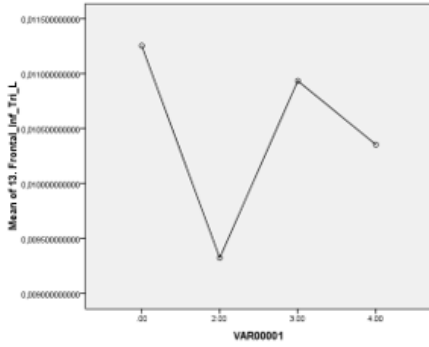
Tablo 4. Bizim çalışmada ASL sekans MRG’de anlamlı farklılıklar saptanan alanlar

Farklılık bulunan alan	Normal olgu-sinostoz olgusu karşılaştırma	Sinostoz türü – sinostoz türü karşılaştırma
4. Frontal_Sup_R	Trigonosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	
6. Frontal_Sup_Orb_R	Plagiosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	
9. Frontal_Mid_Orb_L	Plagiosefali ve trigonosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	Skafosefali hastalarında trigonosefali hastalarına göre kanlanmada anlamlı artış
10. Frontal_Mid_Orb_R		Skafosefali hastalarında trigonosefali hastalarına göre kanlanmada anlamlı artış
13. Frontal_Inf_Tri_L	Plagiosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	Skafosefali hastalarında plagiosefali hastalarına göre kanlanmada anlamlı artış
15. Frontal_Inf_Orb_L	Plagiosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	
19. Supp_Motor_Area_L	Plagiosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı artış mevcut	
26. Frontal_Med_Orb_R	Plagiosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	
30. Insula_R	Plagiosefali ve skafosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı artış mevcut	Hem plagiosefali hem de skafosefali hastalarında trigonosefali hastalarına göre kanlanmada anlamlı artış

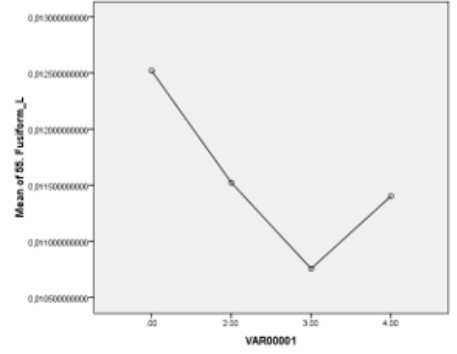
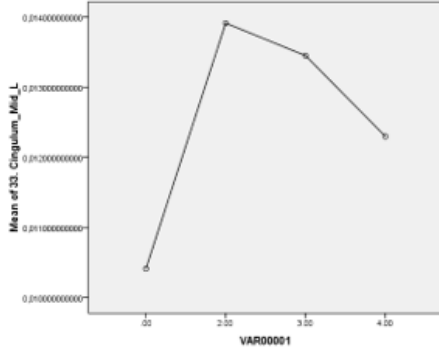
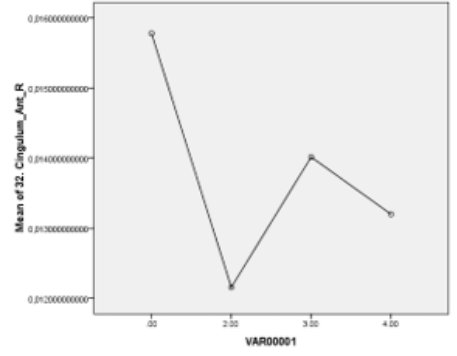
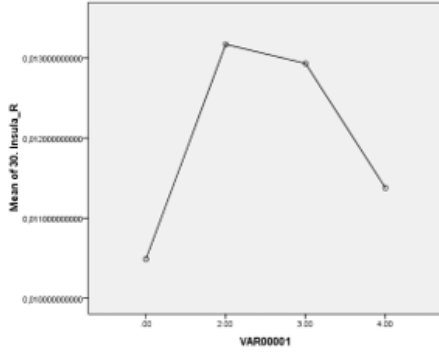
32. Cingulum_Ant_R	Plagiosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	
33. Cingulum_Mid_L	Plagiosefali ve skafosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı artış mevcut	
55. Fusiform_L	Skafosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	
65. Angular_L	Plagiosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı artış mevcut	
66. Angular_R	Plagiosefali ve trigonosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı artış mevcut	
75. Pallidum_L	Trigonosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı artış mevcut	
77. Thalamus_L	Skafosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı artış mevcut	
83. Temporal_Pole_Sup_L	Skafosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	
87. Temporal_Pole_Mid_L	Plagiosefali ve skafosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	
88. Temporal_Pole_Mid_R	Skafosefali ve trigonosefali hastalarında normal olgulara göre kanlanmada anlamlı azalma mevcut	



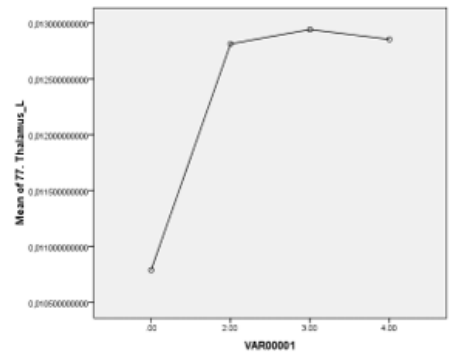
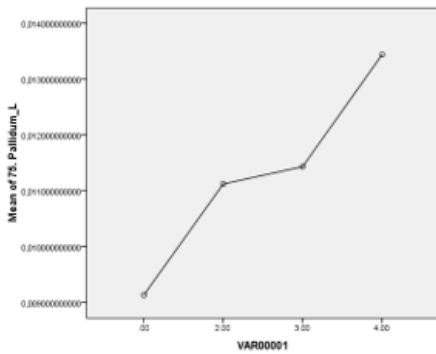
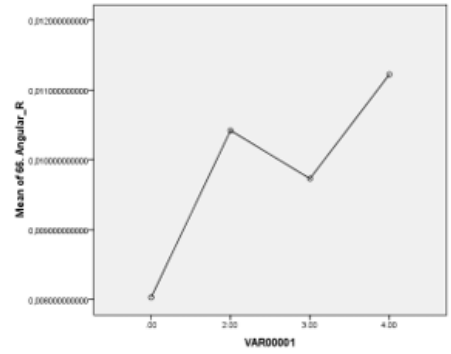
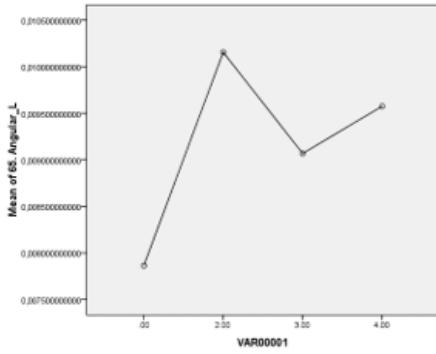
Şekil 15. Tablo 4'e göre 4, 6, 9 ve 10 alanlarının grafik tasvirleri



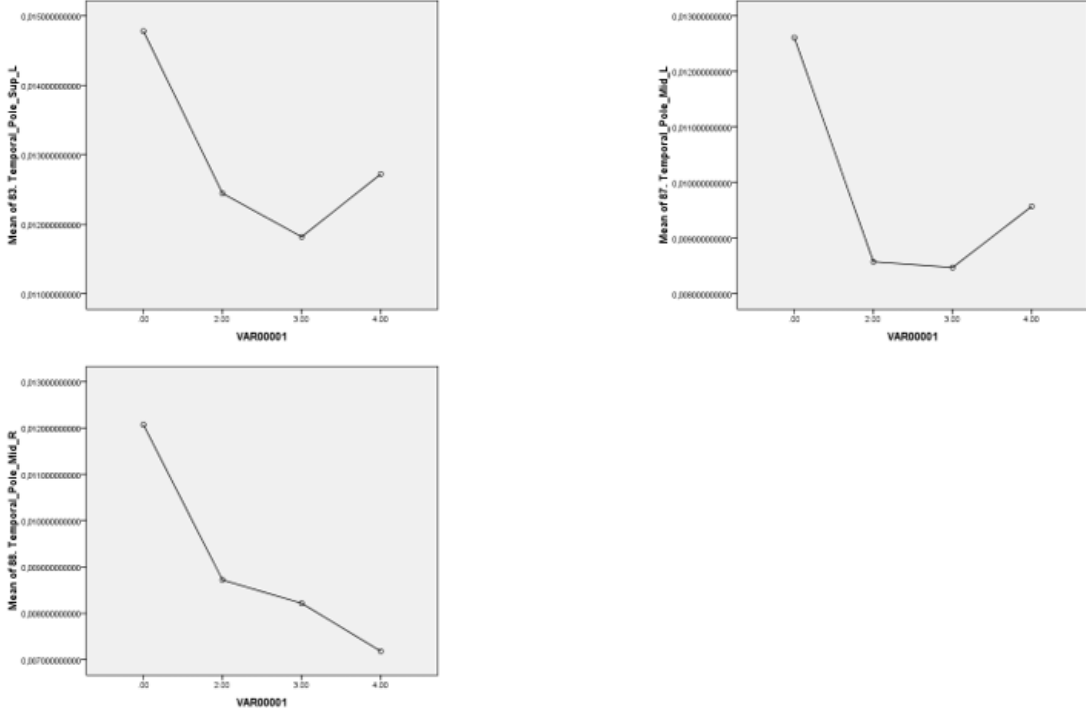
Şekil 16. Tablo 4'e göre 13, 15, 19 ve 26 alanlarının grafik tasvirleri



Şekil 17. Tablo 4'e göre 30, 32, 33 ve 55 alanlarının grafik tasvirleri



Şekil 18. Tablo 4'e göre 65, 66, 75 ve 77 alanlarının grafik tasvirleri



Şekil 19. Tablo 4'e göre 83, 87 ve 88 alanlarının grafik tasvirleri

4. BULGULAR

4.1 Kraniyal MRG

Korpus kallozum anomalilerinin kraniyal MRG çekilen toplumda rastlanma sıklığı R.M. Hanna ve ark. ve J.S. Jeret ve ark. tarafından yapılan çalışmada %0.3-0.7 olarak saptanmıştır[52, 60]. Bizim yaptığımız çalışmada 42 hastadan 25 'de korpus kallozum anomalisi saptandı. Tablo 5'de KK hipoplazisi ile sinostoz türleri arasında rast gelme sıklığı gösterilmiş olup bu analizde sinostoz türleri ile KK hipoplazisi saptanması arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 5. Kraniyosinostoz türü ile KK hipoplazi karşılaştırılması

Kraniyosinostoz türü	KK Hipoplazi		Toplam	P değeri
	Yok	Var		
Multiple suture sinos.	2 (% 50)	2 (% 50)	4	0,494
A.Plagiosef.	6 (% 60)	4 (% 40)	10	
Skafosefali	7 (%32)	15 (%68)	22	
Trigonosef.	2 (%33)	4 (%66)	6	
Toplam	17 (%40.5)	25 (%59.5)	42	

Sinostoz turu ile KKA Crosstabulation

Kraniyosinostoz türü	M	Count	KKA		Total
			0	1,0	
Sinostoz türü	M	Count	2	2	4
		% within sinostoz_türü	50,	50,	100
		% within KKA	0%	0%	,0%
		% within KKA	11,8%	8,0%	9,5%
	P	Count	6	4	10
		% within sinostoz_türü	60,	40,	100
		% within KKA	0%	0%	,0%
		% within KKA	35,3%	16,0%	23,8%
	S	Count	7	15	22
		% within sinostoz_türü	31,	68,	100
		% within KKA	8%	2%	,0%
		% within KKA	41,2%	60,0%	52,4%
T	Count	2	4	6	
	% within sinostoz_türü	33,	66,	100	
	% within KKA	3%	7%	,0%	
	% within KKA	11,8%	16,0%	14,3%	
Total	Count	17	25	42	
	% within sinostoz_türü	40,	59,	100	
	% within KKA	5%	5%	,0%	
	% within KKA	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,544 ^a	3	0,467	0,536
Likelihood Ratio	2,526	3	0,471	0,552
Fisher's Exact Test	2,661			0,494
N of Valid Cases	42			

a. 5 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,62.

Öte yandan Hanna ve arkadaşlarının MR çekilen popülasyonda bulunduğu KK hipoplazi oranı ile yaptığımız çalışmada[52] sinostoz hastalarında bulunan KK hipoplazi oranı binominal testle karşılaştırıldığında sinostoz hastalarında KK hipoplazi rastlanma sıklığı anlamlı fazla bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Yaptığımız çalışmada saptanan KKA oranı ile Hanna ve ark. bulunduğu oran karşılaştırılması

Binomial Test

	Category	C	N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (1-tailed)	Exact Sig. (1-tailed)
KKA	Group1	1,00	25	0,595	0,007	0,000	0,000
	Group2	0,00	17	0,405			
	Total		42	1,000			

KK hipoplazisinin sinostoz hastalarındaki oranı (0,595) MR çekilmiş popülasyon prevalans değerinden (0,007) istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğu bulunmuştur (<0.001).

Yaptığımız çalışmada konjenital malformasyon sayısı 42 hastada 28 olarak bulundu. Bu sayıya korpus kallozum anomalileri dahil edildi. Bu hastalardan 10'da 2 ve daha fazla konjenital malformasyon aynı anda izlendi. Bizim serimizde sinostoz türleri

arasında malformasyon bulunma oranı karşılaştırıldığında herhangi bir türde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7)

Tablo 7. Kraniyosinostoz türü ile konjenital malformasyon karşılaştırılması

Sinostoz türü ile konjenital malformasyon Crosstabulation

			Doğumsal_malformasyon		Total
			,00	1,00	
Kraniyosinostoz türü	M	Count	2	2	4
		% within sinostoz türü	50,0%	50,0%	100,0%
		% within konjenital_malformasyon	14,3%	7,1%	9,5%
	P	Count	5	5	10
		% within sinostoz türü	50,0%	50,0%	100,0%
		% within konjenital_malformasyon	35,7%	17,9%	23,8%
	S	Count	5	17	22
		% within sinostoz türü	22,7%	77,3%	100,0%
		% within konjenital_malformasyon	35,7%	60,7%	52,4%
T	Count	2	4	6	
	% within sinostoz türü	33,3%	66,7%	100,0%	
	% within konjenital_malformasyon	14,3%	14,3%	14,3%	
Total	Count	14	28	42	
	% within sinostoz türü	33,3%	66,7%	100,0%	
	% within konjenital_malformasyon	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,864 ^a	3	0,413	0,477
Likelihood Ratio	2,839	3	,417	0,513
Fisher's Exact Test	3,131			0,399
N of Valid Cases	42			

a. 5 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,33.

Kraniyosinostoz türü ile doğumsal malformasyon eş zamanlı görülmesi arasında ilişki yoktur ($p=0,399$). Fakat Hukki ve arkadaşlarının 121 hasta ile yaptığı çalışma[53] ile (%15) bizim seri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Bizim çalışmada kraniyosinostoz hastalarındaki malformasyon oranı (0,67), Hukki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki[53] MR çekilmiş kraniyosinostoz hastalarındaki prevalans değerinden (0,15) istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğu bulunmuştur (<0.001) (Tablo 8).

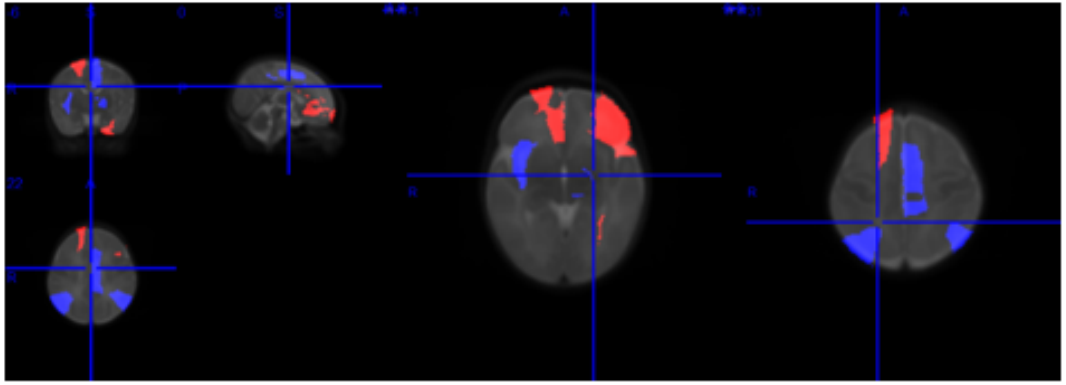
Tablo 8. Yaptığımız çalışmada saptanan konjenital malformasyon oranı ile Hukki ve ark. bulduğu oran karşılaştırılması

Binomial Test

	Category	C	N	Observed Prop.	Theoretical Prop.	Exact Sig. (1-tailed)
Konjenital malformasyon	Group 1	1	28	0,67	0,15	0,000
	Group 2	0	14	0,33		
	Total		42	1,00		

4.2. ASL sekans MRG

Tablo 4'e göre ASL sekans MRG çekilen hastalarda elde edilen bulgular hastaların nörobilişsel fonksiyonlarını hangi yönde etkilediğini öngörebilmek için çocuk psikiyatrisi ile beraber değerlendirildi. Yukarıda gösterilen alanlara ek olarak nörobilişsel fonksiyonları değerlendirmek amaçlı Shi ve arkadaşlarının düzenlediği atlastaki[12] alanlar temel alınarak gruplaştırmalar yapıldı. Tablo 3'e göre 3–16, 23–26 ve 31–36 sırasında olan frontal lob alanlarında plagiosefali ve trigonosefali hastalarında normal olgulara göre arteriyel kanlanmada anlamlı azalma izlendi. Temporal lobda (Tablo 3'e göre 81-90) skafosefali hastalarında normal olgulara göre arteriyel kanlanmada anlamlı azalma izlendi ($P>0,005$).



Şekil 20. Shi ve ark.[12] hazırladığı haritalamaya göre bizim çalışmada farklılıklar saptanan alanlar (azalma saptanan alanlar kırmızı, artış saptanan alanlar mavi renkle gösterilmiştir)

5. TARTIŞMA

Kraniyosinostoz tanımı kafatası sütürlerinden biri veya birkaçının normal sürecinden önce kapanmasını ifade eder[13]. Kraniosinostoz hastalarında cerrahi tedavi gereksinimi ve endikasyonları halen üzerinde tartışmalar olan konulardır. Yaptığımız çalışma cerrahi tedavi endikasyonlarının kesinleştirilmesi, endikasyonları kolaylaştıracak ek

radyolojik bulguların saptanmasına yönelik yöntemlerin bulunmasını amaçlamaktadır.

Monosütür kraniyosinostozu olan bebeklerde, orta derecede de olsa güvenilir nörogelişimsel gecikmelerin olduğu bilinmektedir[4, 61, 62]. Bebeklerdeki nörogelişimsel gecikmeler çoğunlukla normal sınırlarda kalsa bile elde edilen bilişsel değerler ortalamanın altında bulunmuştur. Okul çağı çocuklarında dil, öğrenme, dikkat ve yönetici işlevler gibi bilişsel alanlardaki güçlüklerin, izole monosütür sinostoz olgularında %35-40 oranında bozulmalarla seyrettiği bildirilmektedir[63]. Bu nedenle bebeklerin nörogelişimsel testlerle izlenmesi önerilmektedir.

Çalışmada tespit edilen en önemli sonuçlardan biri korpus kallozum gelişimsel anomalilerinin (%59,5) hem normal popülasyona (%0,3-0,7) hem de kraniyosinostozlarda yapılan benzer çalışmalara göre[53] (%1.65, 2/121 hasta) anlamlı olarak yüksek bulunmasıdır. Kraniyosinostoz grupları arasında fark olmaksızın ortaya çıkan bu yüksek oran yine monosütür sinostoz hastalarında sıklıkla izlenen nörobilişsel geriliklerin sebeplerinden biri olabilir.

Bilindiği üzere aksonal liflerden oluşmuş korpus kallozum forebrain'in en önemli komissural yapısı olup[64] birincil işlevi, bir hemisferdeki motor, duyuşsal ve bilişsel performansları diğer taraftaki aynı bölgeyle entegre etmektir. Aynı zamanda korpus kallozum fiziksel koordinasyon ve karmaşık bilgilerin değerlendirilmesinde beyinin her 2 tarafının birlikte çalışması için bağlayıcı olarak görev alır. Bunların yanısıra uyarılma ve dikkat dengesinin korunması, dokunma lokalizasyonu, göz hareketleri ve görmedeki katkısı da korpus kallozumun önemli fonksiyonlarındandır. Korpus kallozum, görme alanımızın farklı alanlarını birleştirerek, görüntülerin her yarımkürede ayrı ayrı işlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca görsel korteksi beyin dil merkezleri ile birleştirerek gördüğümüz nesnelere tanımlamamıza da olanak tanır[65]. Ek olarak korpus kallozum uyarılma ve dikkat dengesini korur, iki yarımküre arasındaki dokunsal bilgiyi lokalize eder, böylece dokunma hissinin yerini belirlemeye

yardımcı olur, görsel korteksi beynin dil merkezleri ile birleştirerek bireylerin bir nesneyi tanımasını sağlar[65].

Korpus kallozum anomalileri izole malformasyon olabileceği gibi kompleks beyin malformasyonlarının önemli bir bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Hem izole kromozom anomalileri hem de sayıları 20'ye ulaşan (otosomal ve "X" geni ilişkili) sendromların bulgusu olarak saptanabilir[66]. Yapılan bazı çalışmalarda izole KK anomalisi olan hastalarda mental gelişim genellikle iyi olsa da ilerleyen yaşlarda yavaş ve ince gelişen bilişsel kayıplar sonucunda okul yaşlarında zeka geriliğine neden olabileceğidir[67]. Bedeschi ve ark. tarafından yapılan çalışmada KK agenezisi olan hastalarda klinik olarak nöromotor becerilerde farklı çeşitlerde bozulmalar ve nöbetler saptamışlar[66].

Bizim yaptığımız çalışmada sendromik olmayan tek ve multipl sütün sinostozlu hastalarda KK anomalileri MRG çekilmiş normal popülasyonla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmış olup, bu bulgunun kraniyosinostoz hastalarında korpus kallozumun yukarıda belirtilen fonksiyonlarında bozukluklara yol açabileceği dikkate alınmalıdır. Yapılacak cerrahi girişimlerin KK anomalisini düzeltemeyeceği konusunda ailelerin bilgilendirilmesi ileride oluşabilecek nörobilişsel sorunlar hakkında yol gösterici olabilir. Hastaların dikkatli şekilde takibi ve eğitimin nörobilişsel defisitleri azaltmada önemi mutlaka vurgulanmalıdır.

Çekilen kraniyal MRG'de saptanan diğer malformasyon ve patolojilerin bir kısmı (Chiari malformasyonu, retroserebellar araknoit kist ve diğerleri) takibe alınmalı ve gereklilik halinde cerrahi girişim yapılmalıdır.

İKB artışı bulguları kraniyosinostoz hastalarında uzun zamandır araştırılmış ve bu bulgular saptandığında hastalara cerrahi korreksiyon yapılması için mutlak endikasyon olarak bildirilmiştir[3, 49, 50, 68]. Bu çalışmada hastaların bir kısmında radyolojik olarak İKB artışı bulgularından olan optik sinir kılıfında (OSK) BOS artışı izlenmiştir. Bu bulgu olan hastalarda da ilerleyen zamanlarda radyolojik olarak

İKB'nin diğer bulguları da gelişebileceğini dikkate alarak cerrahi girişim için rölatif nörolojik endikasyon olarak kabul edilebilir. Buna karşılık OSK, empty sella ve venöz sinus basıklıklarının beraber izlendiği ve İKB artışı olarak nitelendirdiğimiz bulgunun daha önceden yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi (İKB'nin nörobilişsel kayıplara yol açacağı dikkate alınarak)[4, 13], mutlak endikasyon olarak değerlendirilmesi önerilmektedir

Nörobilişsel profil üzerinde kraniyosinostoza ait hangi değişkenlerin etkili olduğu araştırılmaktadır[69]. Serebral korteks üzerindeki deformasyonla bağlantılı stresin subkortikal yapılar ve aynı zamanda tüm bir beyin gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Kafatasının bölgesel olarak kısıtlı oluşu, kafa içi volümün azalmasına neden olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra bu olgularda genel olarak beyin volümünün (hacminin) normal sınırlarda ve hatta aşan hacimlerde olduğunu bildiren çalışmalar da vardır[70, 71]. Operasyon öncesinde düşük olan kafa volümünün (olgulardaki kafa volümleri yaşlılarından daha düşük olmasa bile) daha düşük nörogelişimsel skorlarla ilişkili olduğu bulunmuştur[70, 71]. Özgül kraniyosinostozlarda, kafa şeklindeki farklı anatomik değişikliklerin bilişsel işlevlerle ilişkisine dair yeterince veri yoktur. Bir çalışmada tek taraflı kraniyosinostozların tarafı ile uyumlu bilişsel güçlükler izlenmiştir[6]. Sol serebral hemisferdeki deformitelerin dil temelli okuma güçlüklerine; sağ serebral hemisferdeki deformitelerin ise, toplumsal işlevsellik gibi sözel olmayan öğrenme güçlüklerine yol açabileceği vurgulanmıştır[72]. Sonuç olarak, kafa şekli ile nörogelişimsel süreç arasında kesin bir bağlantı henüz ortaya konulamamıştır.

Kafa içi basınç artışı izole monosütür sinostoz olgularında %6-14 oranında bildirilmiştir[3]. Bu özel olgu grubu daha düşük nörogelişimsel skora sahiptir ve operasyon öncesi kafa içi basınç skorları ile bilişsel performansları arasında negatif korelasyon izlenmiştir[63].

Kraniyosinostoz ile birlikte, Chiari malformasyonu, KK anomalileri, ventrikülomegali, septum pellucidum anomalisi ve diğer beyin anormallikleri sıklıkla izlenmektedir. Bu anomalilerin sonuçta kraniyosinostozlarda nörobilişsel durumu etkileyen faktörler olabileceği de düşünülmektedir.

Sonuç olarak kraniyosinostozlarda nörogelişimi ve bilişsel bozulmayı etkileyebilecek çok sayıda konjenital ve gelişimsel etmen vardır ve bu ilişki karmaşık görünmektedir.

Çalışmada, elde edilen ASL değerleri, Shi ve ark. haritalamasına[12] göre tanımlanan 90 bölge özelinde ve üst düzey bilişsel işlevlerin gerçekleştirildiği frontal (Tablo 3'e göre 3-16, 23-26, 31-36), temporal (Tablo 3'e göre 81-90), parietal (Tablo 3'e göre 59-68) assosiasyon korteksleri ile hipokampus ve parahipokampal yapılar (Tablo 3'e göre 37-42) gruplayarak karşılaştırıldı.

Frontal (Tablo 3'e göre 3-16, 23-26, 31-36) ve temporal (Tablo 3'e göre 81-90) assosiasyon alanlarını içeren bölgelerin kan akımının kontrollere göre daha az olduğu izlenirken parietal (Tablo 3'e göre 59-68) korteks ve parahipokampal yapılarla birlikte hipokampusu kapsayan grupların (Tablo 3'e göre 37-42) ASL değerleri kontrol grubuyla istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Frontal korteks, dikkatin sürdürülmesi, uyaranlar arasında dikkatin yer değiştirmesi, set değiştirebilme (bilişsel esneklik), planlama, problem çözme, uygunsuz uyaranları (çeldiricileri) baskılayabilme, soyutlama, anlık bellek ve çalışma belleği gibi pek çok üst düzey bilişsel işlevin gerçekleştirilmesinde rol oynayan nöral şebekenin önemli bir bileşenidir. Temporal kortikal alanlarla birlikte işitsel anlık ve çalışma belleği fronto-temporal bağlantılar aracılığı ile yürütülmektedir[72].

Shi ve ark. haritalamasına göre[12], tek tek bölgelerin karşılaştırılmasında ise nörogelişimsel olarak kritik iki bölgeden söz edilebilir. Sağ ve sol Fuziform girusların (Tablo 3'e göre 55-56) ASL değerlerinde sağda Tablo 3'e göre 56) bir fark bulunamazken sol fuziform girusun (Tablo 3'e göre 55) kanlanma değerleri daha düşük

bulundu. Fuziform girus sağda yüz tanıma alanı olarak, solda ise kelime formu tanıma alanı olarak bilinmektedir. Yüz tanıma toplumsal, duygusal gelişimde, kelime formu tanıma ise okumanın akıcı hale gelmesinde önem taşımaktadır[73]. Bu bulgunun özellikle monosütür sinostozlarda okul çağında ortaya çıkan öğrenme güçlüğü sorunuyla bağlantılı olabileceği düşünüldü

Çalışmada kontrol grubunun yeterli sayıda olmaması, bulgulardaki güvenilirliği azaltmakla birlikte, bulgular ışığında kraniyosinostoz olgularında gözlenen, dikkat, yönetici işlevler, dil konuşma gelişimi ve okuma güçlüğü gibi bozukluklarla paralellikler göstermektedir. ASL bir yöntem olarak, kraniyosinostoz hastalarında, daha önceden de yapılmış bir çalışmada önerildiği[74] gibi nörobilişsel gelişimin ve okul çağındaki olgulardaki bilişsel bozuklukların öngörülmesinde ve tedavi endikasyonları için anlamlı bir yöntem olabilir.

Literatürde kraniyosinostoz hastalarında beyin perfüzyonunu göstermek için Transkraniyal Doppler[14, 75], SPECT [76] [77, 78] ve NIRS (near-infrared spectroscopy)[79] çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar hem preoperatif hem de postoperatif olarak yapılmıştır ve sonuçta postoperatif dönemde beyin perfüzyonun arttığı izlenmiştir. Bir çalışmada postoperatif dönemde zihinsel performansta da yükselme izlenmiştir[76]. Fakat bu çalışmalarda beyinin bölgesel kanlanma ve perfüzyonları değil total beyin değerleri alınmıştır. Sonuç olarak ASL sekansının nörogelişimsel sorunları olan diğer hastalarla beraber kraniyosinostoz hastalarında da kullanımı bu hastalarda nörobilişsel sorunları tespit etmede yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Kraniyosinostoz olgularında halen tam anlaşılammış ve araştırılması gerek konulardan biri de yapılan cerrahi korreksiyonun hastaların nörobilişsel gelişimi üzerine etkileridir. Bu maksatla yapılan bazı araştırmalar cerrahi girişimin nörobilişsel fonksiyonları iyileştirdiği[10] veya var olan geriliklerin artmasını önlediğini göstermiştir[1]. Bunun aksine bazı çalışmalar yapılan cerrahi korreksiyonun nörobilişsel fonksiyonla üzerine etki etmediği ve

sonuçların opere edilmemiş hastalarla aynı olduğunu[11, 80, 81], hatta cerrahi korreksiyonun nörobilişsel gelişim üzerine negatif etkileri olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur[82]. Bunları dikkate alarak monosütür kraniyosinostoz hastalarında nörobilişsel gerilikler ve cerrahi rekonstrüksiyonun bu geriliklere olan etkisi daha dikkatlice araştırılmalı ve sonuçlara göre cerrahi endikasyonlarının netleştirilmesi gerekmektedir.

Bizim yaptığımız çalışmada da amaç hem kraniyosinostoz hastalarında var olan ve nörobilişsel gelişimi etkileyebilecek konjenital malformasyon ve patolojilerin saptanması, hem de ASL sekans MRG'de izlenebilen arterial kanlanma bozukluklarının saptanmasıdır ki, bu bulgular cerrahi endikasyonların kesinleştirilmesinde önemli bulgular olabilir.

6. Sonuç

Bizim yaptığımız çalışmada bulduğumuz bulguların cerrahi girişim ve endikasyonlar açısından önemi değerlendirilerken aşağıdaki çıkarımları yapabiliriz:

1. Literatürde kraniyosinostoz hastalarında ASL sekans MRG çalışması yapılmamıştır. Bu çalışma literatürde ilk çalışmadır. ASL sekans MRG beyinin bölgesel kanlanması hakkında bilgi verebilmektedir.
2. İKB artışı bulguları saptanan hastalara (diğer konjenital malformasyonlar, patolojiler ve ASL'de bozulma, olsa da olmasa da) mutlak cerrahi girişim gerekmektedir.
3. KK anomalisi saptanan ancak perfüzyon bozukluğu ve İKB artışı olmayan hastalara yapılan cerrahi girişimler bu malformasyon nedeniyle oluşmuş ve oluşacak nörobilişsel bozuklukları önlemeyebilir. Bu hastalarda nörogelişimi destekleyen eğitimler yararlı olabilir. Cerrahi endikasyonlar kozmetik endikasyonlarla sınırlı olabilir.

4. Kraniyal MRG'de saptanabilecek diğerkonjenital malformasyonlar (Chiari malformasyonu, retroserebellar araknoit kist ve d.) tedavi gereksinimi açısından takip edilmelidir.
5. ASL sekans MRG'de bazı alanlarda kanlanmada azalmanın (özellikle de frontal, temporal alanlar ve sol fusiform girusta), hastaların ilerleyen yaşlarında nörobilişsel fonksiyonlarda bozulmanın nedeni olabileceği düşünölmüştür. Bu nedenle ASL'de saptanan bulgular cerrahi girişim için endikasyon olarak değerkendirilebilir.
6. ASL'de bozukluklar ve KK anomalileri olan hastalarda cerrahi korreksiyon ve daha sıkı nörokognitif gelişim takibi önerilmektedir.
7. OSK'da BOS artışı saptanan hastalarda ileride İKB artışını destekleyen diğerk radyolojik ve klinik bulguların gelişebileceği dikkate alınmalı ve bu bulgunun cerrahi rekonstruksiyon için rölatif nörolojik endikasyon oluşturabileceği düşünölmüştür. Bölgesel kanlanma sorunu olmayan ve sadece OSK'da BOS artışı olan olgularda kozmetik endikasyona ek nörolojik bulguların da gelişebileceği bilinmelidir

Kaynaklar

1. Marchac, D., *Craniofacial Surgery: Proceedings of the First International Congress of The International Society of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. President: Paul Tessier. Cannes-La Napoule, 1985.* 2012: Springer Science & Business Media.
2. Gault, D.T., et al., *Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis.* Plastic and reconstructive surgery, 1992. **90**(3): p. 377-381.
3. Renier, D., et al., *Intracranial pressure in craniostenosis.* J Neurosurg, 1982. **57**(3): p. 370-7.
4. Kapp-Simon, K.A., et al., *Longitudinal assessment of mental development in infants with nonsyndromic craniosynostosis with and without cranial release and reconstruction.* Plast Reconstr Surg, 1993. **92**(5): p. 831-9; discussion 840-1.
5. Shipster, C., et al., *Speech, language, and cognitive development in children with isolated sagittal synostosis.* Dev Med Child Neurol, 2003. **45**(1): p. 34-43.
6. Becker, D.B., et al., *Speech, cognitive, and behavioral outcomes in nonsyndromic craniosynostosis.* Plastic and reconstructive surgery, 2005. **116**(2): p. 400-407.
7. Becker, P.T., et al., *Infant age, context, and family system influences on the interactive behavior of mothers of infants with mental delay.* Research in nursing & health, 1997. **20**(1): p. 39-50.
8. Speltz, M.L., et al., *Single-suture craniosynostosis: a review of neurobehavioral research and theory.* Journal of Pediatric Psychology, 2004. **29**(8): p. 651-668.
9. Speltz, M.L., et al., *Psychological functioning of children with craniofacial anomalies and their mothers: follow-up from late infancy to school entry.* The Cleft palate-craniofacial journal, 1993. **30**(5): p. 482-489.
10. Bottero, L., et al., *Functional outcome after surgery for trigonocephaly.* Plastic and reconstructive Surgery, 1998. **102**(4): p. 952-8; discussion 959-60.
11. Arnaud, E., D. Renier, and D. Marchac, *Prognosis for mental function in scaphocephaly.* Journal of neurosurgery, 1995. **83**(3): p. 476-479.
12. Shi, F., et al., *Infant brain atlases from neonates to 1- and 2-year-olds.* PLoS One, 2011. **6**(4): p. e18746.
13. M.K. Baykaner, Y.E., M. S. Mutluer, M.M. Özek, *Pediatric Nöroşirurji. Kraniyofasiyal anomaliler 141-208 s. 1 ed.* 2014, Ankara.
14. Börklü, R.E., *Kraniyosinostozlu olguların preoperatif ve postoperatif değerlendirilmesinde transkraniyal doppler kullanımının yeri,* in *Nöroşirurji.* 2014, Erciyes: Kayseri.
15. Leeson, C.R., T.S. Leeson, and A.A. Paparo, *Textbook of histology.* 1985: WB Saunders Company.
16. Sadler, T.W., *Langman's medical embryology.* 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Persing, J.A., J.A. Jane, and M. Shaffrey, *Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work.* Plastic and reconstructive surgery, 1989. **83**(4): p. 738-742.
18. Delashaw, J.B., et al., *Cranial vault growth in craniosynostosis.* Journal of neurosurgery, 1989. **70**(2): p. 159-165.
19. Moss, M.L., *The pathogenesis of premature cranial synostosis in man.* Cells Tissues Organs, 1959. **37**(4): p. 351-370.
20. Park, E.A. and G.F. Powers, *Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities: A study of the so-called acrocephalosyndactylism.* American Journal of Diseases of Children, 1920. **20**(4): p. 235-315.
21. Cohen, J.M., *An etiologic and nosologic overview of craniosynostosis syndromes.* Birth defects original article series, 1975. **11**(2): p. 137-189.

22. Levine, J.P., et al., *Studies in cranial suture biology: regional dura mater determines overlying suture biology*. Plastic and reconstructive surgery, 1998. **101**(6): p. 1441-1447.
23. Delezoide, A.-L., et al., *Spatio-temporal expression of FGFR 1, 2 and 3 genes during human embryo-fetal ossification*. Mechanisms of development, 1998. **77**(1): p. 19-30.
24. Hehr, U. and M. Muenke, *Craniosynostosis syndromes: from genes to premature fusion of skull bones*. Molecular genetics and metabolism, 1999. **68**(2): p. 139-151.
25. Vortkamp, A., M. Gessler, and K.H. Grzeschik, *GLI3 zinc-finger gene interrupted by translocations in Greig syndrome families*. Nature, 1991. **352**(6335): p. 539-40.
26. Müller, U., et al., *Assignment of a gene locus involved in craniosynostosis to chromosome 5qter*. Human molecular genetics, 1993. **2**(2): p. 119-122.
27. Maltese, G., P. Tarnow, and C.G. Lauritzen, *Spring-assisted correction of hypotelorism in metopic synostosis*. Plastic and reconstructive surgery, 2007. **119**(3): p. 977-984.
28. Currarino, G. and F.N. Silverman, *Orbital hypotelorism, arhinencephaly, and trigonocephaly*. Radiology, 1960. **74**(2): p. 206-217.
29. Furuya, Y., et al., *Computerized tomography of cranial sutures: Part 2: Abnormalities of sutures and skull deformity in craniosynostosis*. Journal of neurosurgery, 1984. **61**(1): p. 59-70.
30. Furuya, Y., et al., *Computerized tomography of cranial sutures: Part 1: Comparison of suture anatomy in children and adults*. Journal of neurosurgery, 1984. **61**(1): p. 53-58.
31. Aryan, H.E., et al., *Surgical correction of metopic synostosis*. Child's Nervous System, 2005. **21**(5): p. 392-398.
32. Havlik, R.J., et al., *Analysis and treatment of severe trigonocephaly*. Plastic and reconstructive surgery, 1999. **103**(2): p. 381-390.
33. Selber, J., et al., *Evolution of operative techniques for the treatment of single-suture metopic synostosis*. Annals of plastic surgery, 2007. **59**(1): p. 6-13.
34. Warschausky, S., et al., *Early development of infants with untreated metopic craniosynostosis*. Plastic and reconstructive surgery, 2005. **115**(6): p. 1518-1523.
35. Sidoti, J.E., et al., *Long-term studies of metopic synostosis: frequency of cognitive impairment and behavioral disturbances*. Plastic and reconstructive surgery, 1996. **97**(2): p. 276-281.
36. Morrith, D.G., et al., *Management of isolated sagittal synostosis in the absence of scaphocephaly: a series of eight cases*. Plastic and reconstructive surgery, 2010. **126**(2): p. 572-580.
37. Jane Jr, J.A., K.Y. Lin, and J.A. Jane Sr, *Sagittal synostosis*. Neurosurgical focus, 2000. **9**(3): p. 1-6.
38. Lee, S.-S., et al., *Intracranial compartment volume changes in sagittal craniosynostosis patients: influence of comprehensive cranioplasty*. Plastic and reconstructive surgery, 2010. **126**(1): p. 187-196.
39. Lin, K. and A. Jane, *Unilateral coronal craniosynostosis*. Craniofacial Surgery. Philadelphia: Saunders, 2002: p. 201-217.
40. Anderson, P.J. and D.J. David, *Late results after unicoronal craniosynostosis correction*. Journal of Craniofacial Surgery, 2005. **16**(1): p. 37-44.
41. Jimenez, D.F. and C.M. Barone, *Early treatment of anterior calvarial craniosynostosis using endoscopic-assisted minimally invasive techniques*. Child's Nervous System, 2007. **23**(12): p. 1411-1419.
42. Whitaker, L.A., et al., *Craniosynostosis: an analysis of the timing, treatment, and complications in 164 consecutive patients*. Plastic and reconstructive surgery, 1987. **80**(2): p. 195-212.
43. Di Rocco, C. and F. Velardi, *Nosographic identification and classification of plagiocephaly*. Child's Nervous System, 1988. **4**(1): p. 9-15.
44. Benson, M.L., et al., *Primary craniosynostosis: imaging features*. AJR. American journal of roentgenology, 1996. **166**(3): p. 697-703.

45. Barritt, J., M. Brooksbank, and D. Simpson, *Scaphocephaly: aesthetic and psychosocial considerations*. Dev Med Child Neurol, 1981. **23**(2): p. 183-91.
46. Pertschuk, M.J. and L.A. Whitaker, *Psychosocial adjustment and craniofacial malformations in childhood*. Plast Reconstr Surg, 1985. **75**(2): p. 177-84.
47. Stavrou, P., et al., *Visual failure caused by raised intracranial pressure in craniosynostosis*. Childs Nerv Syst, 1997. **13**(2): p. 64-7.
48. Cinalli, G., et al., *Hydrocephalus and craniosynostosis*. J Neurosurg, 1998. **88**(2): p. 209-14.
49. Cohen, S.R. and J.A. Persing, *Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis*. Cleft Palate Craniofac J, 1998. **35**(3): p. 194-6.
50. Thompson, D.N., et al., *Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis*. Pediatr Neurosurg, 1995. **22**(5): p. 235-40.
51. Kapp-Simon, K.A., et al., *Longitudinal assessment of mental development in infants with nonsyndromic craniosynostosis with and without cranial release and reconstruction*. Plastic and reconstructive surgery, 1993. **92**(5): p. 831-9; discussion 840-1.
52. Hanna, R., et al., *Distinguishing 3 classes of corpus callosal abnormalities in consanguineous families*. Neurology, 2011. **76**(4): p. 373-382.
53. Hukki, A., et al., *Brain anomalies in 121 children with non-syndromic single suture craniosynostosis by MR imaging*. european journal of paediatric neurology, 2012. **16**(6): p. 671-675.
54. Proisy, M., et al., *Arterial spin labeling in clinical pediatric imaging*. Diagn Interv Imaging, 2016. **97**(2): p. 151-8.
55. Goetti, R., et al., *Quantitative cerebral perfusion imaging in children and young adults with moyamoya disease: comparison of arterial spin-labeling–MRI and H2 [15O]-PET*. American Journal of Neuroradiology, 2014. **35**(5): p. 1022-1028.
56. Tortora, D., et al., *Prematurity and brain perfusion: arterial spin labeling MRI*. NeuroImage: Clinical, 2017. **15**: p. 401-407.
57. Duncan, A., et al., *Regional cerebral blood flow in children from 3 to 5 months of age*. American Journal of Neuroradiology, 2014. **35**(3): p. 593-598.
58. Schmahmann, J.D., et al., *Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space*. Neuroimage, 1999. **10**(3): p. 233-260.
59. Tzourio-Mazoyer, N., et al., *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. Neuroimage, 2002. **15**(1): p. 273-289.
60. Jeret, J.S., et al., *Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography*. Pediatric Neurosurgery, 1985. **12**(2): p. 101-103.
61. Da Costa, A.C., et al., *Longitudinal study of the neurodevelopmental characteristics of treated and untreated nonsyndromic craniosynostosis in infancy*. Child's Nervous System, 2013. **29**(6): p. 985-995.
62. Da Costa, A.C., et al., *Neurodevelopmental functioning of infants with untreated single-suture craniosynostosis during early infancy*. Child's Nervous System, 2012. **28**(6): p. 869-877.
63. Kapp-Simon, K.A., et al., *Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review*. Child's Nervous System, 2007. **23**(3): p. 269-281.
64. Ren, T., et al., *Imaging, anatomical, and molecular analysis of callosal formation in the developing human fetal brain*. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2006. **288**(2): p. 191-204.
65. Clarke, J.M. and E. Zaidel, *Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization*. Behavioural brain research, 1994. **64**(1-2): p. 185-202.
66. Bedeschi, M.F., et al., *Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients*. Pediatric neurology, 2006. **34**(3): p. 186-193.
67. Moutard, M.L., et al., *Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis*. Childs Nerv Syst, 2003. **19**(7-8): p. 471-6.

68. Hirsch, J., *Intracranial pressure in craniosynostosis*. Monogr Paediatr, 1982. **15**: p. 114-118.
69. Shim, K.-W., et al., *Neurodevelopmental problems in non-syndromic craniosynostosis*. Journal of Korean Neurosurgical Society, 2016. **59**(3): p. 242.
70. Polley, J.W., et al., *Nonsyndromal craniosynostosis: longitudinal outcome following cranio-orbital reconstruction in infancy*. Plastic and reconstructive surgery, 1998. **102**(3): p. 619-28; discussion 629-32.
71. Posnick, J.C., D. Armstrong, and U. Bite, *Metopic and sagittal synostosis: intracranial volume measurements prior to and after cranio-orbital reshaping in childhood*. Plastic and reconstructive surgery, 1995. **96**(2): p. 299-309; discussion 310-5.
72. Fuster, J.M., *Cortex and mind: Unifying cognition*. 2003: Oxford university press.
73. Cohen, L., et al., *The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients*. Brain, 2000. **123**(2): p. 291-307.
74. Detre, J.A., et al., *Applications of arterial spin labeled MRI in the brain*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2012. **35**(5): p. 1026-1037.
75. Wang, B., et al., *Preoperative and postoperative transcranial Doppler sonographic evaluations of the cerebral hemodynamics of craniostenosis*. J Craniofac Surg, 2010. **21**(2): p. 432-5.
76. Barik, M., et al., *Role of 99mTc-ECD SPECT in the management of children with craniosynostosis*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 172646.
77. Satoh, M., et al., *[Study by I-123-IMP-SPECT before and after surgery for craniosynostosis]*. Kaku Igaku, 1990. **27**(12): p. 1411-8.
78. David, L.R., et al., *Cerebral perfusion defects secondary to simple craniosynostosis*. J Craniofac Surg, 1996. **7**(3): p. 177-85.
79. Martini, M., et al., *Cerebral oxygenation and hemodynamic measurements during craniosynostosis surgery with near-infrared spectroscopy*. Childs Nerv Syst, 2014. **30**(8): p. 1367-74.
80. Albright, A.L., I.F. Pollack, and P.D. Adelson, *Principles and practice of pediatric neurosurgery*. 3 ed. 2014: Thieme New York.
81. Starr, J.R., et al., *Presurgical and postsurgical assessment of the neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis: comparison with controls*. 2007.
82. Starr, J.R., et al., *Multicenter study of neurodevelopment in 3-year-old children with and without single-suture craniosynostosis*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2012. **166**(6): p. 536-542.