



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

KRANİOFASİYAL MALFORMASYONLARA
KLİNİK VE GENETİK YAKLAŞIMLAR

Dr. FEZA SARI KAYTANCI
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010



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

KRANİOFASİYAL MALFORMASYONLARA
KLİNİK VE GENETİK YAKLAŞIMLAR

Dr. FEZA SARI KAYTANCI
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. H. NURSEL ELÇİOĞLU

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Elif Sezginer Dağlı olmak üzere tüm değerli hocalarıma; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli tez hocam Prof. Dr. Nursel Elçioğlu'na, başta Prof. Dr. Özhan Çelebiler olmak üzere multidisipliner kleft polikliniği ekibine, uzmanlık eğitimimde katkıda bulunan tüm uzmanlarıma; 4 yıl boyunca beraber bir hayat paylaştığımız öncelikle eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer sağlık personeline; beni yetiştiren ve her zaman yanımda olan aileme ve sevgili eşim Dr. Emre Kaytancı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Haziran, 2010

Dr. Feza Sarı Kaytancı

ÖZET

Kraniofasial malformasyonlar, kraniofasial bölgeyi oluşturan parçalardan herhangi birinin embriyolojik gelişiminde oluşan aksaklıklar sonucu meydana gelir. Kraniofasial malformasyonlar iki ana grupta incelenir: Fasial kleftli malformasyonlar ve kraniosinostozlar. Oluşan anomaliler sonucunda çocuklarda ciddi medikal, kozmetik ve psikojenik bozukluklar gelişebilir. Bu çocukların patolojik özelliklerinin belirlenmesi, erken tanı konulması, uygun tedavi ve klinik yaklaşım açısından önem taşır.

Bu çalışmada kraniofasial malformasyonu olan 30 çocuğun bütünüyle öykü ve fizik bakıya dayanan klinik fenotipleri sunulurken bu hastalıkların benzeyen ve farklılaşan özelliklerinin belgelenmesi hedeflenmiştir. 30 vaka, iki gruba ayrılmıştır; Grup I, Fasial kleftli malformasyonu olan 20 vakadan ve Grup II, Kraniosinostoz tanısı alan 10 vakadan oluşmuştur. Çalışma grubumuz, 14 kız (%46,7) ve 16 erkek (%53,3) vakadan oluşmuş ve vakaların ortalama yaşları $4,14 \pm 3,58$ yıl olarak saptanmıştır. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hipertelorizm, antimongoloid aks, göz kapağı kolobomu, kaş/kirpik yokluğu, nazal kemik defekti, kulak kepçesi-dış kulak yolu anomalisi ve işitme kaybı Grup I'deki vakalarda daha sık saptanmıştır. Kranial kemik defekti, ekzoftalmi-strabismus, basık burun kökü ve kulak yerleşim anomalisi ise Grup II'deki vakalarda daha sık saptanmıştır. Pedigri analizleri, vakaların %10'unda benzer fenotipik özellikler sergileyen akrabaların bulunduğunu göstermiştir. Kraniofasial malformasyonlar, tıbbi ve kozmetik sorunlar nedeniyle çocuklarda psikososyal örselenmeye de sebep olabilmektedir (vakaların %30). Bu çalışma, ulusal literatürde çocukluk çağında kraniofasial malformasyonu olan vakaların sınıflandırılıp, fenotipik özelliklerinin sunulduğu ilk çalışmalardan biri olarak görünmektedir. Aynı zamanda bu çalışma iki büyük kraniofasial malformasyonu olan grup arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları da vurgulamaktadır. Sonuçta, bu çalışmanın çocukluk çağında kraniofasial malformasyonların özellikleriyle ilgili klinik anlayışımıza katkıda bulunması hedeflenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kraniofasial malformasyonlar, fasial kleft, kraniosinostoz, klinik özellikler, fenotip, genotip, çocuklar.

ABSTRACT

Craniofacial malformations, craniofacial region any of constituent occur as a result of embryologic development failure. Craniofacial malformations are studied in two main groups: Malformations with facial cleft and craniosynostosis. As a result of the anomalies, may develop serious medical, cosmetic and psychogenic disorders. To determine the pathologic characteristics of these children carry weight with early diagnosis, proper treatment and clinical approach.

This study aims to document the similar and different clinical and phenotypical features of 30 children diagnosed with a craniofacial malformations, based only on the medical history and physical examination. We grouped the 30 cases in to two; of which, Group I, consisting of 20 cases diagnosed with malformations with Facial Cleft and Group II, consisting of 10 cases diagnosed as Craniosynostosis. In our study group, consist of 14 girls (%46,7) and 16 boys (%53,3), the mean age at the time of diagnosis is $4,14 \pm 3,58$ years. Comparison of the groups revealed that, hypertelorism, antimongoloid aks, lid coloboma, absence of eyelashes, nasal bone defect, malformations of auricles-external ear canal defect and hearing loss are statistically more common in Group I. Cranial bone defect, exophthalmus-strabismus, small nose and low ear location are found to be more common, as predicted, in Group II. Pedigrees demonstrated that %10 of all cases had relatives expressing similar phenotypical features. Medical and cosmetic problems burdens in children with craniofacial malformations (%30 in our cases). This seems to be one of the first studies in national literature, in which phenotypical features of craniofacial malformations in childhood are presented. This study is also emphasizing the similarities and the differences between two major groups of craniofacial malformations in children. In conclusion, we assume that this study will contribute to our clinical understanding of craniofacial malformations in children.

KEY WORDS: Craniofacial malformations, facial cleft, craniosynostosis, clinical features, phenotype, genotype, children.

KISALTMALAR

Ark	: Arkadaşları
AS	: Apert sendromu
ASD	: Atrial septal defekt
BT	: Bilgisayarlı tomografi
3D BT	: Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi
C	: Servikal vertebra
CS	: Crouzon sendromu
DKÇ	: Doğumsal kalça çıkığı
EKO	: Ekokardiyografi
FND	: Frontonazal displazi
FGFR	: Fibroblast growth (büyüme) faktör reseptör geni
GS	: Goldenhar sendromu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OAVS	: Okuloaurikulovertebral sendrom
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PFO	: Patent foramen ovale
PS	: Pfeiffer sendromu
SCS	: Saethre Chotzen sendromu
TCOF1	: Treacher Collins Franceschetti1 geni
TCS	: Treacher Collins sendromu
USG	: Ultrason
VSD	: Ventriküler septal defekt
VP	: Ventriküloperitoneal
VUR	: Vezikoüretal reflü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
Kısaltmalar.....	iv
İçindekiler.....	v
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Kraniofasial Morfoloji ve Embriyoloji.....	3
2.2. Malformasyonlu Fasial Kleftler.....	10
2.2.1. Treacher Collins sendromu.....	12
2.2.2. Goldenhar sendromu.....	17
2.2.3. Frontonasal displazi.....	20
2.3. Kraniosinostozlar.....	22
2.3.1. Nonsendromik (izole) kraniosinostozlar.....	26
2.3.1.1. Skafosefali.....	26
2.3.1.2. Brakisefali.....	26
2.3.1.3. Oksisefali.....	26
2.3.1.4. Trigonosefali.....	27
2.3.1.5. Plagiosefali.....	27
2.3.2. Sendromik kraniosinostozlar.....	27
2.3.2.1. Crouzon sendromu.....	27
2.3.2.2. Apert sendromu.....	28
2.3.2.3. Pfeiffer sendromu.....	30
2.3.2.4. Saethre Chotzen sendromu.....	31
2.4. Kraniofasial Malformasyonlarda Tedavi ve Yaklaşım.....	33
2.4.1. Bilgilendirme.....	33
2.4.2. Multidisipliner yaklaşım.....	33
2.4.3. Yaşam tarzı.....	33
2.4.4. Cerrahi işlemler.....	34
2.4.5. Genetik danışma.....	34
2.5. Kraniofasial Malformasyonların Genetiği.....	34

İÇİNDEKİLER (Devamı)

	<u>Sayfa</u>
3. Gereç ve Yöntem.....	36
3.1. Ön Hazırlık.....	36
3.2. Hastaların Seçilmesi.....	36
3.3. İstatistiksel Analiz.....	37
3.4. Etik Kurul Kararı.....	37
4. Bulgular.....	38
4.1. Hasta Grubu, Tanılar ve Demografik Özellikler.....	38
4.2. Hastaların Fizik Muayene Bulguları.....	42
4.2.1. Kraniofasial bulgular.....	42
4.2.2. Göz bulguları.....	43
4.2.3. Kulak bulguları.....	47
4.2.4. Burun bulguları.....	49
4.2.5. Oral kavite ve diş bulguları.....	50
4.2.6. Sistemik ek bulgular.....	51
4.2.7. Tanımlayıcı bulgular.....	52
4.2.8. Cerrahi girişimler.....	56
4.2.9. Komplikasyonlar.....	57
4.2.10. Gestasyonel öykü ve aile öyküsü.....	58
4.2.11. Psikososyal etkilenme.....	60
5. Tartışma.....	61
6. Sonuçlar.....	71
7. Kaynaklar.....	73
Ek-1 Kraniofasial Malformasyonları Değerlendirme Formu.....	85
Ek-2 Etik Kurul Onayı.....	88

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kraniofasial bölgedeki yapıların embriyolojik gelişimini kontrol eden birçok faktör vardır. Bu faktörler arasında genetik potansiyel, nörojenik, biyomekanik ve çevresel faktörler gibi çok sayıda değişken yer almaktadır. Kraniofasial bölgenin gelişimi sırasında oluşan anormallikler fonksiyonel bozuklukların yanında baş boyun gibi bir bölgede ciddi estetik ve psikojenik bozukluklara da yol açmaktadır (1).

Normal fonksiyon gösteren morfolojik yapının oluşabilmesi için, kraniofasial bölgeyi oluşturan tüm yapıların, belirli bir uyum ve denge içinde gelişimlerini tamamlamaları gereklidir. Aksi takdirde, kraniofasial bölgeyi oluşturan parçalardan herhangi birinin büyüme ve gelişmesinde oluşacak değişiklik tüm yapıların büyüme ve gelişmesini de etkileyecektir (2).

Kraniofasial gelişimin anlaşılması ve bu süreci etkileyen faktörlerin belirlenebilmesi; normal ve anormal sınırlar arasındaki farkın anlaşılmasını, varyasyonların belirlenmesini ve biyolojik nedenlerinin bulunabilmesini, gelişim sırasında oluşabilecek bozuklukların tedavisi amacıyla uygun klinik müdahalelerin seçilebilmesini sağlayacağından önemlidir (2-3).

Kraniofasial anormallikleri iki büyük grupta toplamak mümkündür: 1)Fasial kleftli malformasyonlar 2)Kraniosinostozlar. Fasial kleftli malformasyonlar, orofasial kompleksteki füzyon defektleri sonucu oluşurken; kraniosinostozlar, kranial suturlardaki erken kapanmalar sonucu meydana gelmektedir (1, 4). Bu defektler sıklıkla fetal dönemde (konjenital) olup, özellikle büyüme bölgelerini (beyin, kranial sinirler, göz, kulak, kraniofasial kemikler, kaslar, damarlar, gibi) etkilemektedir. Sonuçta çok çeşitli kraniofasial anormallikler ile sonuçlanabilir (1).

Fasial kleftli malformasyonlar, çoğunlukla ilk trimesterde meydana gelen füzyon defektleridir. Bu füzyon defektleri sonucunda yüzde farklı lokalizasyonda yarıklar oluşur. Etyolojisi net olarak açıklanamamakla birlikte multipl risk faktörleri (genetik yatkınlık, ilaçlar, toksinler, hipertermi, gebelikte folik asit eksikliği, sigara, alkol, oligohidroamnios, amniotik band, gibi) suçlanmaktadır (1, 5-6). Görülme sıklığı 1/1000-1/10000 olmakla beraber sendromların bir parçası olan fasial kleftler çok daha nadir görülmektedir (Treacher Collins sendromu 1/50000, Goldenhar sendromu 1/56000, gibi) (1, 4-5).

Kraniosinostozlar, kranial suturların erken kapanmasına bağlı olarak oluşur. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, uyarıcı bir etkenden dolayı kranial

suturlar beklenen süreden daha önce kapanır. Kafatasının büyümesi kapanan suturun aksına dik yönde durur. Bunun sonucunda yüzde ve kafatasında anormallikler meydana gelir. Görülme sıklığı değişmekle birlikte 1/2000-1/3000, vakaların çoğu nonsendromik olan izole vakalardır. Sendromik kraniosinostozlar çok daha nadir görülmektedir (Apert sendromu, Crouzon sendromu, Saethre Chotzen sendromu, gibi) (1, 5).

Büyüyen ve gelişen yapıları nedeniyle, kraniofasial malformasyonu olan çocuklarda tanı koymakta yetersiz veya geç kalınabilmektedir. Çocuklarda her bir sisteme ait bulgular tek tek incelenmeli ve özellikle sendromik vakalarda kraniofasial anormalliklere eşlik edebilecek ek anormallikler gözden kaçırılmamalıdır. Bu çalışmada kraniofasial anormallikler içinden malformasyonlu fasial kleft ve kraniosinostoz tanıları ile izlenen 30 hastanın klinik özellikleri incelenmiştir. Hastalar fenotipik ve patofizyolojik yönden iki farklı grup altında değerlendirilmiştir. Grup I: Fasial kleftli malformasyon tanılı 20 hastadan, Grup II: Kraniosinostoz tanılı 10 hastadan oluşmuştur. Çalışmada, bütün olguların aile öyküleri, soy ağacı analizleri, özgeçmiş-soygeçmiş bilgileri ve yakınmalarıyla birlikte, fizik muayene bulguları organ sistemlerine göre ele alınarak sunulmuştur. İzlem süresince çocukların karşılaştığı medikososyal komplikasyonlar, tıbbi ve cerrahi müdahaleler de belirtilmiştir. Sonuçta çocuklarda kraniofasial malformasyonlar sonucu meydana gelen anormallikler iki ana grup (kleft ve kraniosinostoz) altında incelenmiş, bu iki grubun klinik özelliklerinin belirlenmesi, farklılıklarının ve benzerliklerinin vurgulanması amaçlanmıştır. Bu çalışmada sunulan öykü ve fizik muayene bulgularının, çocukluk çağında kraniofasial malformasyonlara yaklaşım açısından klinik anlayış ve izleme katkıda bulunması hedeflenmiştir. Çağdaş klinik uygulamada, özellikle çocuklarda kraniofasial malformasyonların tanısında (özellikle sendromik olgularda) moleküler genetik veriler de kullanılmaktadır. Bu çalışmanın bir diğer amacı da, ülkemizde kraniofasial malformasyonları olan çocuklarda moleküler genetik verilerin kesin tanıya katkısını araştırmak amacıyla, malformasyonların doğru sınıflandırıldığı klinik bir veri bankasının (database) oluşturulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kraniofasial Morfoloji ve Embriyoloji

Büyüme ve gelişme birbirleriyle yakından ilişkili iki kavramdır. Büyüme, sözcük anlamı olarak herhangi bir şeyin hacmindeki artışı ifade etmektedir. Gelişme ise hücre ve doku seviyesindeki farklılaşmayı, olgunlaşmayı ve kontrol sistemlerini de içeren biyolojik olayları ifade etmek için kullanılır (7). Genel olarak bakıldığında gelişme, hücre ve doku seviyesindeki olgunlaşmayla başlar ve büyümeyle beraber belli bir fonksiyonu gerçekleştirecek, normal morfolojik yapının oluşmasını sağlar. Herhangi bir yapının büyüme ve gelişmesi anlamına gelen morfogenez sırasında, farklı büyüyen tüm parçaların bir arada ve belli bir denge içinde fonksiyon göstermek için sürekli bir değişim gösterdikleri bilinmektedir. Bunun sonucu olarak tümü birlikte büyüyen farklı parçaların, fonksiyonel bir bütün olarak birleşmesi ile morfolojik yapı belirlenir (7-8). Bütünü oluşturan parçalardan herhangi birinin anormal büyümesi, yeni dengesizlikleri oluşturur. Oluşan bu dengesizlik uyarı sinyallerinin oluşmasına yol açarak diğer parçaların tümünün dengeye ulaşmak için uyum göstermelerine, başka bir deyişle büyüme ve gelişmelerine neden olur. Denge sağlandığında uyarı sona erer ve bölgesel büyüme aktivitesi kesilir. Bu süreç çocuklukta ve daha az olarak da erişkin hayat boyunca devam eder (7-9).

Morfogenez sırasında oluşacak anormalliklerin anlaşılabilmesi ve düzeltilebilmesi için öncelikle normal büyüme ve gelişme sürecinin bilinmesi gereklidir. Normal büyüme ve gelişme incelenirken en çok üzerinde durulması gereken nokta, bu süreci yönlendiren ve kontrol eden faktörlerin belirlenmesi olmalıdır. Kraniofasial bölgedeki yapıların büyüme ve gelişmesini kontrol eden bir çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında genetik potansiyel, nörojenik, biyomekanik, çevresel etkiler başta olmak üzere bir çok değişken sıralanabilir (10).

Kraniofasial bölgenin gelişimi sırasında oluşan anormallikler fonksiyonel bozukluklar yanında baş boyun gibi bir bölgede ciddi estetik ve psikojenik sorunlara yol açabilir. Normal fonksiyon gösteren morfolojik yapının oluşabilmesi için, kraniofasial bölgeyi oluşturan bütünü, belli bir uyum ve denge içinde büyüme ve gelişmelerini tamamlamaları gerekmektedir. Aksi takdirde, kraniofasial bölgeyi oluşturan parçalardan herhangi birinin büyüme ve gelişmesinde oluşacak aksaklık tüm yapıların büyüme ve gelişimini de

etkileyecektir. Kraniofasial morfogenezin anlaşılması ve bu süreci etkileyen faktörlerin belirlenmesini ve biyolojik nedenlerinin bulunabilmesini, gelişim sırasında oluşabilecek bozuklukların tedavisi amacıyla uygun klinik müdahalelerin seçilmesini sağlayacağından önemlidir (10-12).

Kraniofasial yapı iki önemli bölgeden oluşur. İlk bölge olan kranium 8, ikinci bölge olan yüz 14 ayrı kemik yapının birleşmesinden oluşur. İntrauterin gelişimin ilk 8 haftası doku farklılaşmasının olduğu embriyonik dönemdir. Ardından bütün dokularda hücre sayısındaki artışla beraber büyümenin olduğu fetal dönem başlar ve doğuma kadar devam eder. Vücuttaki tüm yapılar gibi kraniofasial bölge de bu evrelere uygun olarak kendi büyüme ve gelişmesini sürdürür (1, 13-14).

Kraniofasial kemik yapıları intrauterin gelişimde iki bölgeye ayırmak mümkündür:

1)Nörokranium (kranium)

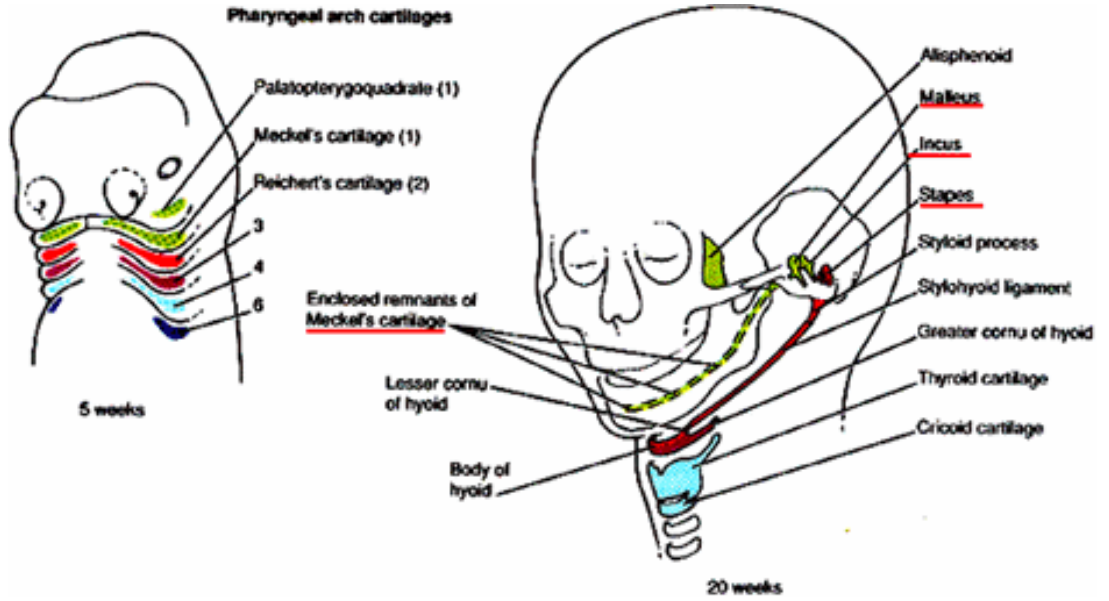
2)Viserokranium (splanchnokranium): *Branchial arklardan* oluşan kranial yapıları içerir (yüz kemikleri) (1, 13, 15).

İntrauterin kranial kemik oluşumu, intramembranöz kemikleşme ve enkondral kemikleşme olmak üzere iki şekilde sağlanır (9-10). Kafa tabanını oluşturan kemik yapıların çoğu enkondral kemikleşmeyle oluşurken bunun dışındaki kranial kemikler intramembranöz kemikleşme ile oluşur. İntramembranöz kemikleşmede, kemik oluşumu gestasyonun ikinci ayında vaskularize mezenşim veya embriyonik bağ dokusu içindeki bir merkezden başlar ve radial olarak çevreye yayılır. İntramembranöz kranial kemiklerin her biri diğeri ile eklem yaptığı suturlara kadar kemikleşmesini sürdürür. Suturlar osteojenik hücreler, vasküler yapılar ve gevşek bağ dokusundan oluşur. Bundan sonraki büyüme yumuşak dokunun (beyin) genişletici etkisine bağlı olarak suturlardaki kemik oluşumu ile sağlanır. Kranial bölgede oluşan bu kemik yapının her iki yüzü periostla kaplı ve iç yüzü de dura ile temas halindedir. Periostal ve dural yüzeylerden olan kemik rezorpsiyonu ve depolanmasıyla remodelling (kemiğin yeniden şekillenmesi) sağlanır (16-17).

Doğumdan sonra yaklaşık 10 yıl boyunca bu süreç devam eder. Bu evrenin sonunda suturlar kapanır ve intramembranöz kemikleşme ile oluşan kranial kemikler tek bir yapı şeklinde birleşir (18). İntrauterin dönemde kranium ve yüz kemiklerinin birbirlerine adaptasyonunu sağlamakla görevli kafa tabanı kemikleri enkondral kemikleşme ile oluşur. Bu oluşum, kraniumun büyüyen beyin dokusu

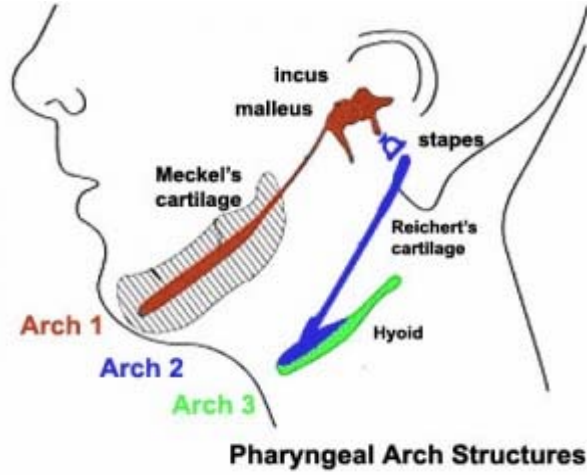
ile uyum gösterecek şekilde, horizontal yönde büyümesine imkan verir. İntramembranöz kemikleşme ve enkontral kemikleşme arasındaki en önemli fark kemikleşmenin olduğu hücresel ortamdır. Enkontral kemikleşme daha önce varolan kıkırdak modelin kemikleşmesi ile oluşur. İntrauterin dönemde kafa tabanını oluşturan kıkırdak yapı, önde gelişen nazal septum çevresinde yerleşmiş kıkırdaklardan oluşan nazal kapsülle ilişkilidir. Kafa tabanının büyümesi, gelişmekte olan yüz yapılarını öne doğru iter. Bu hareket oronazal pasajın genişlemesine yol açar. Nazal septumda bir adaptasyon göstergesi olarak uyum sağlayıp vertikal yönde büyüyerek orta yüz bölgesindeki kemiklerin gelişmesini sağlayacak şekilde yüzün uzamasına neden olur (8-10).

İntrauterin hayatta enkontral kemikleşme ile oluşan kafa tabanı (kondrokranium) yüz kemik gelişiminde en önemli yapı olan brankial arkların (viserokranium) kıkırdaklarıyla da yakın ilişki içerisindedir. Baş ve boyun gelişimindeki en tipik özellikler, *brankial ve faringeal arkuslar* tarafından oluşturulur (19-20) (Şekil 1).



Şekil 1: Kraniofasial yapının oluşumuna katılan faringeal arkusların embriyolojik gelişimi.

Bu arkuslar gelişimin 4. ve 5. haftalarında ortaya çıkar, embriyonun karakteristik dış görünüşüne büyük ölçüde katkı sağlar. Başlangıçta bu arkuslar, *faringeal veya brankial kleft* denen derin yarıklarla ayrılmış mezenşimal doku sütunlarından ibarettir. Arkus ve kleftlerin gelişimiyle, dışa doğru çıkıntı yapan bir dizi kesecik yani *faringeal poşlar* oluşur. Faringeal arkuslar (6 adet), poşlar (5adet) ve kleftler (4 adet) baş-boyun gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır (1-2, 19-20) (Şekil 2).



Şekil 2: Çeşitli faringeal arkuslar tarafından meydana getirilen kalıcı yapıların görünümü.

Birinci faringeal arkus, maksiller çıkıntı denilen bir arka parça ile *Meckel kıkırdağını* içeren mandibular çıkıntı adındaki bir ön parçadan meydana gelir. Meckel kıkırdağı, ilerleyen dönemde inkus ve malleusu oluşturarak kaybolur. Maksiller çıkıntı mezenşimi membranöz ossifikasyonla, premaksilla, maksilla, zigomatik kemik ve temporal kemik oluşumuna katkıda bulunur. Mandibular çıkıntı da benzer bir şekilde membranöz ossifikasyonla mandibulayı oluşturur. *İkinci faringeal arkusun kıkırdağı (Reichert kıkırdağı)*, stapedius, temporal kemik stiloidi, sitilohiyoid ligamenti, hiyoid kemiğin küçük boynuzu ve korpusunun üst kısmını oluşturur. *Üçüncü faringeal arkus*, hiyoid kemiğin büyük boynuzu ve korpusunun alt kısmını oluşturur. *Dört ve altıncı faringeal arkusların* kıkırdak komponentleri, larinksin tiroid, krikoid, aritenoid, kornikülat ve kuneiform kıkırdaklarını meydana getirmek üzere kaynaşırlar.

Birinci faringeal poşun oluşturduğu divertiküler yapıdan dış kulak yolu, orta kulak boşluğu, kulak zarı ve östaki borusu gelişir. *İkinci faringeal poştan*, palatin tonsil ve tonsiller fossa meydana gelir. *Üçüncü ve dördüncü faringeal poştan*,

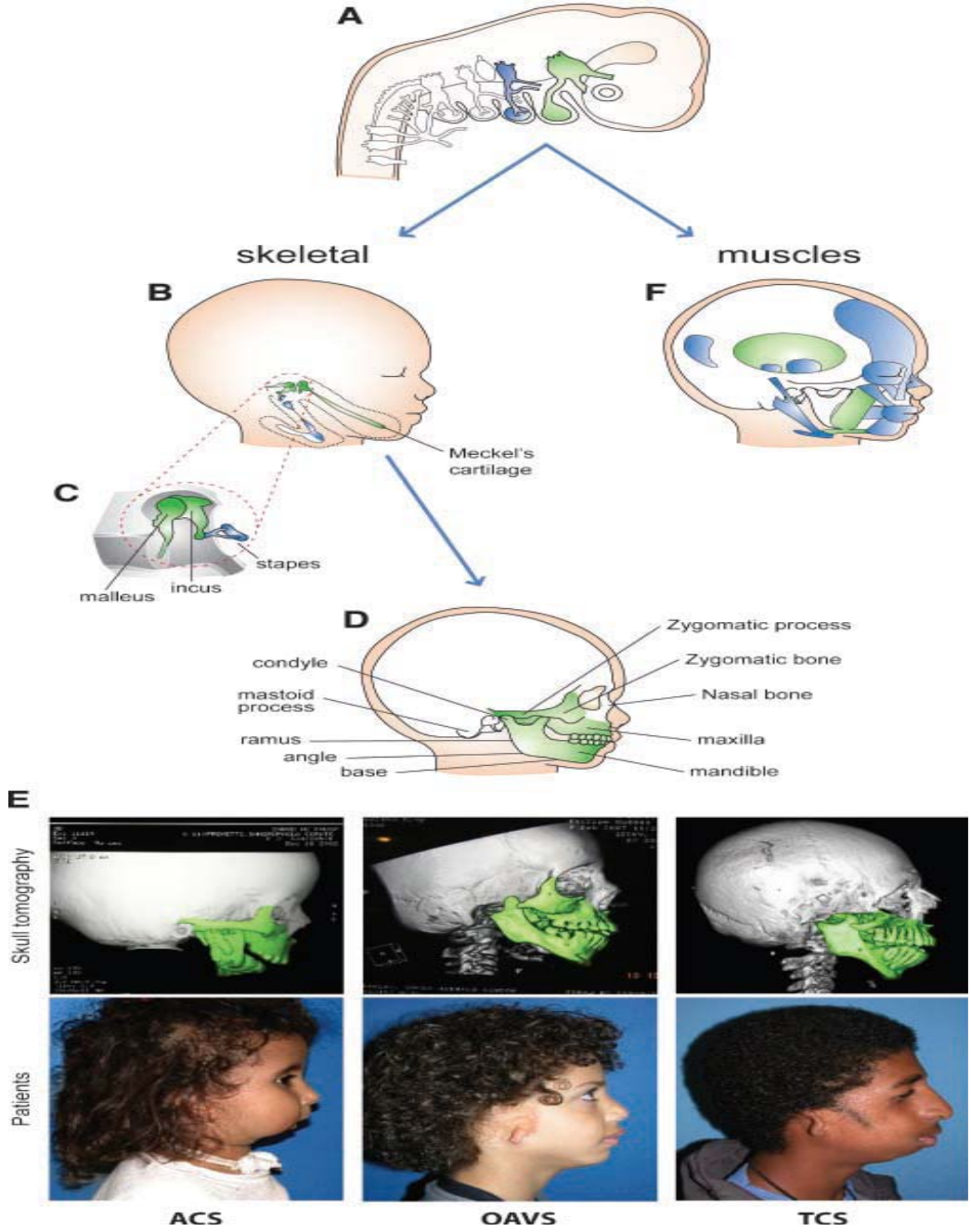
paratiroid bezi ve timus oluşur. *Beşinci faringeal poştan* ise tiroid bezinin folliküler veya C hücreleri gelişir.

Birinci faringeal kleftin dorsal parçası dış kulak yolunu oluştururken; *ikinci, üçüncü ve dördüncü kleftler* dışarıyla olan ilişkilerini kaybederek geçici bir boşluk olan servikal sinüsü oluşturur. Gelişimin ileri basamaklarında bu sinüs tamamen kaybolur (7).

Kraniofasial defektlerin çoğu, bu yapılar meydana gelirken, nöral krest hücrelerinin bir takım faktörlerden etkilenmesiyle oluşan problemler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Örneğin birinci faringeal arkusların etkilendiği durumlarda Treacher Collins sendromu, Goldenhar sendromu gibi; üçüncü ve dördüncü faringeal poşların etkilendiği durumlarda DiGeorge sendromu gibi durumlar ortaya çıkabilir (21-24) (Şekil 3).

Doğumda kafa tabanı hızlı büyüyen beyin dokusuna uyum sağlayacak şekilde gelişmesinin %65'ini tamamlar. 10 yaşına kadar gelişiminin yaklaşık %95'ini tamamlamıştır. Yüz gelişiminin tamamlanması ise daha uzun süre alır. Doğumda yüz gelişiminin %45'i tamamlanmışken, 10 yaşına gelindiğinde bu oran ancak %65'e ulaşır (8).

İntrauterin maksilla gelişiminde fibrosellüler matriks içindeki ilk kemikleşme merkezlerinin 8.haftada gelişmekte olan nazal kapsülün her iki yanında infraorbital sinir çevresinde olduğu görülür. Bunu göz küresi çevresindeki kemik oluşumu izler. Bu durum kemik büyümesi üzerinde nöral kontrol olduğu teorisini desteklemektedir. Doğumdan sonra orta yüz bölgesindeki kemik büyümesi yukarıya ve arkaya doğru olmaktadır. Yüz kemiklerinin diğer bir parçası olan mandibula üst solunum ve sindirim sisteminin korunması yanında çiğneme fonksiyonunu da üstlenmiştir. Bu fonksiyonu tam olarak yerine getirebilmesi için maksilla ile uyumlu gelişim göstererek normal oklüzyonu sağlaması gereklidir (7-8). Mandibula, embriyonik olarak viserokraniumun en önemli parçalarından biri olan meckel kartilajından gelişir. Mandibulanın kemikleşmesi kranial kemik gelişimindeki enkondral kemikleşmede olduğu gibi kıkırdağın kemikle yer değiştirmesi şeklinde olmaz. Kıkırdak yapı daha çok bir kalıp görevi yapar. Kıkırdak yapının laterallerinde membranöz kemik depolanması olurken kıkırdak rezorbe olur. Kas aktivitesi de bu kemik oluşumunu artırır. Bu kemik oluşumu tüm mandibula için geçerli değildir. Mandibular kondilde enkondral tipte kemikleşme görülür. Doğumda maksiller alveolar parçanın olmaması ve sinüslerin gelişmemesi nedeniyle yüz vertikal



Şekil 3: A: Birinci (yeşil) ve ikinci (mavi) faringeal arkuslar.

B,C: Faringeal arkusların gelişimi ile oluşan yapılar (maksilla, mandibula ve kulak kemikleri).

D: Birinci ve ikinci faringeal arkuslardan oluşan yenidoğanın kraniofasial yapıları.

E: Birinci ve ikinci faringeal arkuslarda genetik bozukluklar sonucu oluşan klinik anormalliklerin (ACS, OAVS, TCS) kranial BT ve resimlerle gösterilmesi. (Carlson BM. Human embryology and development biology, 2005).

olarak kısadır. Bu dönemde yüz/kranium oranı 1/8'dir. Yüz kemik yapısının gelişimi ile bu oranın değişimi pubertenin tamamlanmasına kadar devam eder. Genel olarak büyüme ve gelişme kavramları anlatılırken de vurgulandığı gibi, kraniofasial bölgede yer alan hiçbir parça gelişimsel olarak tek başına kontrol edilmez. Bir bölümünün büyümesi diğer parçalarla ilişkisiz ve izole bir olay değildir. Kemiğin büyümesi, gelişmesi ve şekli; kaslar, dil, yanak, mukoza, tonsiller, yumuşak doku, sinirler, beyin, vasküler yapılar, hava yolu gibi aynı bütün içinde yer alan diğer bölgesel yapılara da bağımlıdır. Bu yapıların tümü kraniofasial morfolojisi oluşturmak için uyum içinde ve dengeli bir gelişim göstermek zorundadır (7-9).

Büyüme ve gelişmeye genel bir bakış açısı sağlayan bu temel kavramlardan sonra, kraniofasial gelişiminin temel işleyişine bakıldığında, gelişimini en erken tamamlayan nörokraniumun yüz gelişimini yönlendirdiği görülür. Örneğin uzun ve dar basikranium, anteroposterior ve vertikal olarak uzun, mandibular retrüzyon gösteren yüz tipi oluşacak şekilde gelişiminin programlanmasına yol açar. Daha geniş ve yuvarlak basikranium ise orantılı olarak geniş fakat anteroposterior olarak kısa yüz konfigürasyonu oluşumuna yol açar. Bu gelişime bakıldığında basikraniumun yüz büyüme alanlarının şeklini ve parametrelerinin belirleyen bir şablon olduğu görülür. Örneğin mandibula orta fossanın endokranial tarafına kondiller aracılığı ile eklem yapar ve bikondiler uzunluk kafa tabanının bu kısmı tarafından belirlenir. Nazomaksiller bölge, anterior endokranial fossaya tutunur ve nazal hava yolu genişliği, maksiller ark ile damağın şekli bu yapıya uygun olacak şekilde gelişim gösterir. Basikraniumda asimetri mevcutsa, fasial gelişim sırasında bu asimetriye uyum sağlanmaya ve asimetrinin kompanse edilmesine çalışılır. Yüz kemik gelişimi sırasında, kranial kemik yapı gelişiminde oluşmuş olan asimetri kompanse edilemezse, yüz kemikleri uyum sağlamak için laterale deviye olur veya bir taraf orbita damak ve maksiller arkı içine alacak şekilde normalden farklı yerleşim gösterir. Orta endokranial fossa temporomandibular eklem yerleşimini belirlediğinden, önde veya arkada, yukarıda veya aşağıda yer alırsa tüm mandibula da bu duruma parsiyel yada tam olarak adapte olmaya çalışır (8-10).

Yüz ve farinksteki hava yolunun şekli ve büyüklüğü, burayı çevreleyen farklı parçaların birleşimi ile belirlenir. Diğer bir deyişle bu parçaların anatomik pozisyonları, hava yolu fonksiyonunun devamlılığı için önemlidir. Çocukluk çağında hava yolunun şeklinde oluşabilecek anormallikler tüm yüzde değişikliğe

neden olur. Havayolu fonksiyonu da yüz gelişiminde bu gelişim içinde yer alan diğer yapılar gibi önemli bir belirleyicidir (8-9).

2.2. Fasial Kleftli Malformasyonlar

Fasial kleftli malformasyonlar, kraniofasial malformasyonları oluşturan iki ana gruptan biridir. Fasial kleftler, orofasial kompleksin genellikle orta hatta bulunan füzyon defektleridir. Bu defektler öncelikle dudak ve damak yarıkları olarak görülmekle beraber daha az olarak zigomatik ve maksiller yarıklar olarak da görülebilmektedir. Dudak ve damak yarıkları sık görülen fasial kleftler olup izole veya bir sendromun komponenti olarak görülebilir. Sendromların parçası olarak görülen fasial kleftli malformasyonlarda, yüzün farklı yerleşim alanlarında farklı tipte kleftler görülebilir (1, 4).

Embriyolojik gelişim sırasında oluşan füzyon defektleri sonucunda gelişen fasial kleftlerin sınıflandırılması *ilk kez* 1922 yılında Davis ve Ritchie tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamada dudak damak yarıkları 3 gruba ayrılmış ve grupların sınıflandırılması incisive foramene göre yapılmıştır (25). Muhtemelen *ilk geniş çaplı* ve daha kabul görmüş bir sınıflama ise Veau tarafından 1931 yılında yapılmıştır. Veau'nun yaptığı bu kapsamlı sınıflama klinikte takip ettiği hastaların klinik ve operasyonlar sırasındaki bulguları sonucu oluşturmuştur (26).

Takip eden yıllarda birçok araştırmacı tarafından fasial kleftler odak noktası olmuş ve farklı sınıflamalar denenmiştir. Günümüzde de *en çok kullanılan ve kabul gören* LAHSHAL sınıflamasıdır. Bu sınıflama düzenlenmesi, anlatımı ve uygulama kolaylığı açısından en uygun sınıflamadır (27). Çoğunlukla görülen fasial kleftler olan dudak-damak yarıkları için düzenlenmiş olan bu sınıflamalar, daha nadir görülen ve genelde bazı sendromların parçası olan fasial kleftli malformasyonları kapsamamaktadır (1).

Fasial kleftler ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda etyolojik olarak heterojenite saptanmıştır. Bu kleftlerin etyolojisini iki ana başlık altında değerlendirmek mümkündür; genetik ve çevresel faktörler. Bununla beraber yapılan daha kapsamlı çalışmalarda etyolojide multifaktöriyel durumların söz konusu olduğu, bir çok kleftin genetik, kromozomal veya teratojenik maruziyet sonucu olduğu vurgulanmıştır. Genetik faktörler kompleks ve karmaşık olup, çevresel faktörlerin çoğunluğu hakkında yeterli veri sağlanamamıştır (1, 6, 28). Fakat yapılan bazı hayvan deneyleri gösteriyor ki çevresel faktörlerin fasial kleft

oluşumuna etkisi, kraniosinostoz oluşumundan daha fazladır. Özellikle nonsendromik fasial kleftlerde sporadik patern ön plandadır (1, 18).

Fasial kleftlerin oluşumunda suçlanan bir çok ajandan en çok tartışılanlar: medikal ajanlar (antikonvülzanlar, dihidrofolat redüktaz inhibitörleri, glukokortikoidler, yüksek doz A vitamini, gibi), organik çözücüler ve endüstriyel kimyasallar, vitamin eksikliği, hipertermi ve amniyotik bantlardır (1, 6).

Antikonvülzanlar ile yapılan bazı araştırmalarda özellikle gestasyonel dönemde kullanılan fenitoin, valproik asit, trimetladion ve primidion gibi ilaçların fasial kleft riskini arttırdığı görülmüştür. Bu risk genel populasyona göre %2-3 artmıştır (29, 30-31).

Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (metotreksat, aminopterin, gibi), malignensi, psöriazis ve romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Yapılan vaka kontrol çalışmalarında gebeliğin ikinci ve üçüncü aylarında dihidrofolat redüktaz inhibitörü kullanımının fasial kleft oluşumunu arttırdığı yönde veriler elde edilmiştir. Fakat folik asit gibi multivitamin desteğinin bu ilaçların yan etkilerini azaltarak bu riski azaltabileceği gözlemlenmiştir (30, 32-34).

Gebelikte kullanılan *yüksek doz A vitamini* kullanımı farklı lokalizasyonlarda fasial kleft oluşumuna neden olabilir (35-36). Gebeliğin erken döneminde yüksek doz retinoik asit kullanımı Treacher Collins sendromundakine benzer multipl kleftlerin eşlik ettiği kraniofasial malformasyonlara yol açabilir (37-38).

Uzun süreli topikal ve sistemik *glukokortikoid* kullanımı multipl konjenital anomaliye yol açabileceği gibi fasial anomali oluşum riskini de arttırabilir (39-40).

Sigara ve *alkol* kullanımı da nonsendromik (izole) fasial kleft oluşumunu arttırabilen risk faktörleri arasında yer almaktadır (41-42).

Organik çözücüler ve *endüstriyel kimyasallara* yönelik yapılan çalışmalarda fasial malformasyonlarla ilişkisine yönelik net veriler elde edilememiştir (42-44).

Gebelikte anne vücudunun *yüksek ısıya* maruziyeti (infeksiyonlar, çalışma ortamı, sauna, gibi) özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili anomalilere (anensefali, spina bifida) neden olduğu düşünülmektedir (45-46). İlk trimestrda yüksek ısı maruziyeti sonucunda yarık dudak-damak gibi fasial kleftler bazı çalışmalarda gözlemlenmiştir (47).

Malabsorbsiyon sendromu olan gebelerde yapılan bir çalışmada hipovitaminöz A, folik asit eksikliği ve B2 vitamini eksikliği gibi *vitamin eksikliklerinde* fasial kleft oluşum riski artmış olarak bulunmuştur (48).

İntrauterin dönemde birçok farklı konjenital anomaliye neden olabilen *amniyotik bantlar* fasial kleft oluşumunda da suçlanan önemli etyolojik faktörler arasında yer almaktadır (49-51).

Fasial kleftler oluşurken eşlik edebilen ek anomalilerin de mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Fraser tarafından yapılan bir çalışmaya göre fasial kleft saptanan yenidoğanların %3'ünde multipl anomalilerin eşlik ettiği bir sendromun parçası olarak bildirilmiştir (52). Bununla beraber Shprintzen ve ark. yaptığı çalışmaya göre basit veya daha kompleks fasial klefti olan çocukların %8'inde yine basit veya şiddetli multipl anomalilerin eşlik ettiği genetik sendromlarda görülebilmektedir (53).

Çocuklarda sıklıkla görülen dudak/damak yarıkları, yüksek damak ve daha nadir zigoma-maksilla hipoplazileri/kleftleridir. Eğer kleftler anomaliler kompleksinin bir parçasıysa, bu hastaları sistemik ek anomaliler açısından daha detaylı incelemek gerekir. Sonuçta fasial kleftleri değerlendirirken basit izole kleftler (sadece dudak veya sadece damak yarıkları) ve kompleks multipl kleftler (beraberinde eşlik edebilecek konjenital anomalileri olan -sendromlar-) olarak değerlendirebiliriz. İzole kleftler, izole dudak veya damak yarıkları olarak görülürken; kompleks kleftlerde zigoma ve maksilla yarıklarını da içerebilir (1).

Multipl kleftlerin ve dismorfik fasial anomalilerin saptandığı durumlarda olası sendromik hastalıklar açısından mutlaka araştırılmalıdır. Günümüzde yaklaşık 400'den fazla sendromda saptanan klinik bulgular arasında fasial kleftler yer almaktadır. Sendromik kleftlerde, kleftin tipinden daha önemli olan kraniofasial gelişim ve malformasyonların varlığıdır (1, 5).

2.2.1. Treacher Collins Sendromu

Treacher Collins sendromu (TCS) (OMIM 154500), kraniofasial deformitelerle karakterize çok nadir görülen ve genetik olarak kalıtılan nadir bir hastalıktır (5, 54-56).

Treacher Collins sendromu ilk kez İngiliz oftalmolojist olan Edward Treacher Collins tarafından 1900 yılında tanımlanmıştır (57). Bazı Avrupalı araştırmacılar tarafından *Franceschetti-Zwahlen-Kleinsan sendromu* olarak da anılmaktadır. Bu adlandırma ise *Mandibulofasial Diastozis* adı altında ilk kez İsveçli oftalmolojist Franceschetti ve genetik bilimci Klein tarafından yapılmıştır (58).

Otozomal dominant olarak kalıtılan bu hastalık tahmini olarak 1/50000 canlı doğumda görülmektedir (5, 54-56, 59). Vakaların çoğunda (%60) öncesinde

bilinen bir aile hikayesi olmaksızın sporadik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Olguların %40'ı ailevidir ve mutant gen ebeveynlerden biri tarafından kalıtılır. Nadir olarak gonodal mozaizmin (<%5) görüldüğü durumlarda otozomal ressesif benzeri geçiş gösterilmiştir (54-55, 59-60).

TCS, kraniofasial yapıların köken aldığı birinci ve ikinci faringeal arkların-keselerin yapısal olarak gelişmemesi, rudimente yapılar halinde kalması sonucu oluşur (5, 24, 54). Oluşan deformiteler genellikle bilateral ve simetrik gelişim anomalileridir. Irksal olarak farklılık göstermemektedir. Kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (5).

Vakaların tanı alma yaşları, hastalıktan etkilenme derecesi ile ilişkilidir. Fasial dismorfisi ağır olan vakalar erken çocukluk döneminde hatta yenidoğan döneminde tanı almaktadır (1, 5). Yine ağır vakalar prenatal dönemde yapılan USG'ler de kraniofasial kemiklerde hipoplazi ve displazi saptanabilir. Hafif seyirli vakalarda daha az kraniofasial deformite saptandığı için çoğu vaka atlanabilir ve ileriki yaşlarda hafif bulguları dikkati çekebilir. Etyolojisi çok net olarak henüz açıklanamamakla birlikte ön planda genetik yatkınlık ve gebeliğin erken dönemlerinde (ilk 4-8 haftada) çevresel ajanlara (yüksek doz Avitamini, isotretinoin, gibi) maruziyet suçlanmıştır (54, 61-63).

TCS, *TCOF1* (Treacher Collins Franceschetti Sendromu¹) genindeki mutasyon sonucu meydana geldiği saptanmıştır. *TCOF1* geni 5q31.3-33.3 kromozom bandında yer almaktadır. *TCOF1*, düşük kompleksli serin/alaninden zengin bir nükleolar fosfoprotein olan *Treacle* denilen bir protein tarafından kodlanmaktadır. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda *TCOF1*/*Treacle* kompleksinin ribozomal biyogenezde kritik rol oynadığı saptanmıştır. Böylece nöroepitelyal sağkalım (nükleolar stres, p53 sisteminin aktivasyonun ve nöroepitelyal apoptozisin inhibisyonunu sağlamak) ve nöral krest hücrelerinin proliferasyonu desteklenerek normal kraniofasial yapının oluşumu sağlanır. Genel olarak kranioskeletal hipoplazi, yetersiz nöral krest hücrelerinin üretiminden oluşmaktadır. Yetersiz sayıda oluşan nöral krest hücresi nöroepitelyal progenitör hücrelerin ölümüyle sonuçlanmaktadır. *TCOF1*/*Treacle* kompleksinde meydana gelen yetersizlik ribozomal biyosentez eksikliği ile sonuçlanır. Eksik ribozomal biyogenez, nükleolar stres aktivasyonu ve p53 stabilizasyonunun kaybına neden olarak yüksek dereceli nöroepitelyal apoptozis ve nöral krest hücrelerinin kaybına yol açar (64-66).

Tahmini olarak 130'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Günümüze kadar saptanan mutasyonlar çoğunlukla TCS'nin görüldüğü ailelere spesifik olarak TCOF1 geni nukleotidlerinde eklenme, delesyon ve değişme mutasyonlardır (54, 67). Asıl ilgi çekici olan vakaların %60'ında saptanan mutasyonların öncesinde aile hikayesi olmaması ve bu mutasyonların *De Novo mutasyonu* (yeni oluşan mutasyon) olarak ortaya çıkmasıdır. Görülen mutasyonların %40'ı ise aileseldir. Ailesel mutasyonlarda ise aile içinde ve aileler arasında etkilenmiş bireylerde klinik farklılıklar gösterebilir. Bu da bize mutasyonların tek başına klinik fenotipin ağırlığına, direkt etkisinin olmadığı ve henüz bilinmeyen bazı epigenetik faktörlerin varlığını düşündürür. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda genotip ve fenotip arasında doğrudan bir bağlantı bulunamamıştır (54).

Genelde moleküler düzeyde yaşanan bu mutasyonlar sonucu oluşan biyogenezdaki aksaklıkların kliniğe yansması ciddi kraniofasial anomaliler şeklindedir. TCS, çok sayıda baş-boyun kemiklerini, kaslarını ve derisini etkileyen ciddi bir kraniofasial gelişim anomalisidir. Klinikte yapılan bir çok çalışma ve gözlem sonucunda fasial kemiklerin hipoplazisi özellikle mandibula (%78) ve zigomatik kompleks (%81) en sık etkilenen yapılardır. Bunun dışında yarık dudak ve/veya damak, dişlerin maloklüzyonu, dış kulak anomalileri, işitme kayıpları, göz anomalileri, görme kusurları gibi klinik problemler gözlenmektedir (5, 54).

TCS'de vakaların büyük çoğunluğunun mental gelişimi normaldir. %1-5 arasında hafif dereceli mental retardasyon görülebilir. Erken dönemde farkedilen işitme ile ilgili kusurlar düzeltildiğinde bu oranlarda da düzelme görülmüştür (67).

TCS'de fasial anomaliler oldukça karakteristiktir. Çoğunlukla simetrik ve bilateral görülürler. Mandibula hipoplazisi, maksilla hipoplazisi ve zigomatik kompleks anomalileri (zigomatik kemik hipoplazisi, klefti, gibi) oldukça karakteristik anomalilerdir. Radyolojik olarak değerlendirilen kafatası kemiklerinden malar kemikler, zigomatik proçes, paranasal sinüsler ve mandibulanın özellikle kondiller yapısında hipoplazi görülebilir. Kalvaria yapısı genel olarak normaldir. Vakaların büyük kısmında damak yüksek ve kavislidir, bazen yarık damak (%28) görülebilir (5, 54).

Burun, genellikle normal boyutlarda olmakla beraber, supraorbital sınırların ve zigomatik kavis hipoplazisine bağlı olarak rölatif olarak büyük görünebilir. Kulak anomalileri de yine göz anomalileri ile birlikte sık karşılaşılan kusurlardandır. Sıklıkla dış kulağa ait şekil, biçim, büyüklük ve pozisyon

anomalileri görülmekte; bunun dışında dış kulak yolu atrezisi, orta kulak kemik anomalileri (rudimente malleus ve inkus, stapesin kısmi veya tamamen yokluğu, gibi), oval pencere, epitimpanik boşluk ve orta kulak yapılarının tamamen yokluğu gibi durumlarda özellikle iletim tipi işitme kaybı görülebilir. Sensörinöral ve miks tip işitme kayıpları çok daha nadir görülmektedir. Preaurikular skin taglar (kulak önünde deri çıkıntısı), kör fistüller ve preaurikular saç artışı eşlik edebilir (54-55).

Göz ile ilgili olan daha çok kapakla ilgili anatomik sorunlardır. Antimongoloid göz aksı, yana/aşağı bakan palpebral fissurler (%89), alt göz kapaklarında çentiklenme/kolobom (%69), alt göz kapağında kirpik defektleri (%69) sık görülen anomalilerdir. Daha nadir olarak üst göz kapaklarında çentiklenme/kolobom, strabismus, ptoz, dakriostenoz, mikroftalmi görülebilir. Boyun bölgesinde paratiroid bezlerinin hipoplazisi/aplazisi, tonsiller hipoplazi ve/veya retro pozisyonu, palatofaringeal yetmezlik gibi bulgular da eşlik edebilen anomalilerdendir. TCS'li hastaların dismorfik yüz görünümünün yanı sıra kliniğe disfonksiyonel semptomlarla da başvurabilirler. Kulak kepçesi, kulak yolu ve orta kulak gelişim anomalilerinin sebep olduğu iletim tipi işitme kaybı ve mental gelişimde yavaşlama; fasial kemik hipoplazisi ve yüzdeki muskuloskeletal yapının az gelişmesi, dudak-damak yarıkları sonucu yeme-yutma güçlükleri; mandibulanın hipoplazisi ve retro pozisyonu nedeniyle postnatal solunum sıkıntısı; gözün lateral yapılarının ve ekstraokuler kasların zayıflığından dolayı görme kusurları şikayetleriyle başvurabilirler (5, 54-55).

TCOF1 geni tanımlanmadan önce Treacher Collins sendromu bazı polimorfik markırlara ve klinik değerlendirmelere göre tanı alıyordu. Bununla birlikte günümüzde bir çok hastanın tanısı klinik muayene ile konmaktadır. Klinik değerlendirme bu hastaların tanısı, takibi ve tedavisi için çok önemlidir. Hastaların bütün yüz görünümleri farklı derecelerde etkilenmiş olabilir. Klinikte saptanan bu kraniofasial deformiteler radyolojik olarak da değerlendirildiğinde mevcut tanıyı güçlendirmektedir. Kraniofasial yapıların radyolojik olarak değerlendirilmesi yüz-kafa kemiklerinin grafileri (anteroposterior ve lateral sefalogram, waters grafisi), BT (tüm kraniofasial BT, 3D BT), MRG ile yapılmaktadır. Bu görüntülemeler sonucunda özellikle zigomatik komplekste hipoplazi saptanması tanıda oldukça yardımcıdır (54, 68).

Moleküler düzeyde araştırma imkanları olan laboratuvarlarda TCOF1/Treacle kompleksinde defekt saptanması hastalığın kesin tanısında

önemlidir. Bazı ağır vakalarda intrauterin etkilenme daha belirgin olacağından prenatal dönemde yapılan USG'ler de fasial kemiklerde hipoplazi saptanabilir. 24. gestasyonel hafta döneminde bazı dudak-damak yarıkları, mikro-retrognati, fasial kemik hipoplazisi gibi durumlar gözlemlenebilir. Şüpheli USG'ler de fetal MRG ile bu bulgular desteklenebilir. Prenatal dönemde bu bulguların belirlenmesi hastaların postnatal takip ve tedavisi açısından önem arz etmektedir (61, 63).

TCS'de tedavi disfonksiyonel semptomları düzeltmek ve mevcut kraniofasial deformitelere yönelik cerrahi girişimlerden (mandibular distraksiyon, malar augmentasyon, dudak/damak yarığı onarımı, gibi) oluşmaktadır. Mandibulanın hipoplazisi ve retro pozisyonu nedeniyle postnatal erken dönemde solunum sıkıntısı gelişebilir; bazen takibinde trakeostomi gerekebilir. Bazı hastalarda fasial kemik hipoplazisi ve muskuloskeletal yapının az gelişmesi, dudak-damak yarıkları sonucu yeme-yutma güçlükleri görülebilir. Erken dönemde gavaj ile beslenme, sonraki dönemde gastrostomi ihtiyacı olabilir. İlerleyen yaşlarda yüz kemiklerinin gelişimiyle birlikte solunum ve beslenme problemleri gerileyebilir (5, 54).

Kulak kepçesi, kulak yolu ve orta kulak kemiklerinde gelişim anomalilerine sekonder iletim tipi işitme kaybı ve mental gelişimde yavaşlama görülebilir. Bu nedenle tüm hastalara odyologlar tarafından pure tone işitme testi yapıp, işitme kaybı görülen durumlarda ise işitme cihazı kullanılmalıdır (5, 69). Yarık dudak-damak, zigomatik kleft, mandibula-maksilla hipoplazisi, mikroti, makrostomi, maloklüzyon ve alt göz kapaklarında çentiklenme/kolobom gibi kraniofasial malformasyonlara yönelik yapılan cerrahi işlemler çoğunlukla cerrahi rekonstrüksiyon yöntemleridir. Bu girişimler genellikle yıllar süren ve tekrarlayan operasyonlar gerektirir (70).

TCS'de saptanan kraniofasial malformasyonların takibi, düzeltici cerrahi tedavilerin uygulanması, normal veya normale yakın psikososyokültürel çevrenin sağlanması için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Hastaların takibinde doğumdan itibaren pediatri, genetik, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, kulak burun boğaz, göz, ortodonti, psikolog ve konuşma terapisinden oluşan ekibin birbiriyle iletişim ve uyum içerisinde çalışması önerilmektedir (5, 54-55, 70).

2.2.2. Goldenhar Sendromu

Goldenhar sendromu (GS) (OMIM 164210), yüz ve kulağın ipsilateral (aynı taraf) anomalileri, epibulber dermoidler, kolobom, vertebra anomalilerini içeren nadir görülen bir kraniofasial sendromdur. *Hemifasial mikrozomi* olarak da adlandırılmaktadır (71). İlk kez 1952 yılında Maurice Goldenhar tarafından tanımlanmıştır (72). Daha sonra bu tanım 1963 yılında Gorlin tarafından genişletilmiş ve *Oküloaurikülovertebral Sendrom (OAVS)* olarak tanımlanmıştır (73).

Goldenhar sendromu, birinci brankial yarık ve birinci-ikinci brankial arklarda gelişen malformasyonlar sonucunda oluşmaktadır (73-75). Vakaların büyük bir kısmı sporadiktir, fakat otozomal dominant ve otozomal ressesif kalıtımın görüldüğü ailevi vakalar bildirilmiştir. Ayrıca kromozom, sayı veya yapı anomalilerinin eşlik ettiği saptanan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (75-77). Goldenhar sendromu yaklaşık 1/56000 sıklığında görülür (5, 75, 78). Görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Örneğin Kuzey İrlanda'da prevalansının en az 45000'de bir olduğu bildirilmiştir (79). Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 3:2 daha sıktır (78, 80).

Etyolojisi heterojen olan bu sendromun görüldüğü sporadik vakalarda çevresel teratojenlerden; yüksek doz Avitamini, thalidomide, tamoksifen, kokain, gestasyonel diyabet, intrauterin rubella ve influenza infeksiyonlarına maruziyet gibi nedenler suçlanmıştır (71, 78, 80-81).

Oluşum mekanizması bilinmeyen bu sendromda görülen anomalilerin spektrumunu açıklamaya çalışan bazı patogenetik teoriler vardır (75). Opitz tarafından yapılan bir çalışmada GS'nin bir nöral krest patolojisi olduğunu ileri sürmüştür. Nöral krest patolojisi tanımı içinde nöral migrasyon, büyüme ve farklılaşma kusurları vardır. GS'deki anomalilerin büyük bir kısmı migrasyon hücreleri veya migrasyon öncesi farklılaşan hücre popülasyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür (82). Russel tarafından, mezodermin, ektoderm ve endodermdeki farklı hücre popülasyonlarını etkileyerek GS'deki malformasyonların oluşabileceğini ileri sürmüştür (83).

Son yıllarda yapılan moleküler düzeydeki araştırmalarda *Homeobox* genlerinin embriyonal dokularda eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu genler morfogenez esnasında epitelial-mezenşimal etkileşimi sağlamaktadır. Bu etkileşim kraniofasial yapılar, ekstremiteler ve kardiyak gelişimi de içine alan bütünü etkilemektedir. Homeobox genlerinin belirli bir sınıfından olan *Msx*

genlerinin çeşitli kraniofasial yapıların oluşmasına neden olan birinci brankial arkin ektoderm-mezenkim farklılaşmasında önemli olduğu bulunmuştur. Msx genleri etkilenen farelerde birinci brankial arkten kaynaklanan major anomaliler geliştiği gösterilmiştir (84). Vakalardaki farklı klinik bulgular, bunları oluşturan genlerin fonksiyonlarının kısmi azlığına neden olan mutasyonların, inkomplet penetransı sonucunda gelişmiş olabilir (75).

Goldenhar sendromu klinikte, fenotipik olarak değişken bir tablo sergiler. Vakaların yaklaşık %50'sinde belli başlı defektlere ilave ek bulgular vardır (71). Sendromda yer alan fasial malformasyonlar genellikle ipsilateral olarak görülmektedir. Bir çok vakada anomaliler yüzün ve vücudun tek tarafında lokalize olarak saptanmasına karşın, %10-33 vakada anomaliler bilateral olarak görülebilmektedir (78, 85-86).

Defektlerin oluşturduğu kraniofasial anomaliler farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Bu spektrumda yer alan tipik triad: kulak, göz ve vertebra anomalileridir. Fasial yapı içinde fasial asimetri, dudak/damak yarıkları, makrostomi ve maloklüzyon görülebilir. Fasial kasların hipoplazisine, depressor anguli oris hipoplazisi, mandibular kemikte ramus ve kondil hipoplazisi ile oluşan temporomandibular eklem hipoplazisi eşlik edebilir (67, 75).

Goldenhar sendromunda sık görülen kulak anomalileri: mikroti, heliks gelişim anomalisi, preaurikular fistül/tag/pitler, dış kulak yolu atrezisi, iç kulak yolu anomalileri ve buna sekonder gelişen işitme kaybıdır. Preaurikuler tag/pitler kulak ile ağız kenarı arasında sanal bir hat üzerinde yerleşirler ve ağız kenarı fasial kas hipoplazisinin olduğu tarafa doğru çekilir. Göz anomalileri genelde göz küresi dışındaki oluşumlarla ilgili anatomik sorunlardır: epibulber dermoid, lipo dermoid, göz kapağında kolobom, mikroftalmi, korneal opasite ve strabismustur. Yapılan çalışmalarda vakaların yaklaşık %64'ünde vertebra anomalileri saptanmıştır (75). Sık görülen vertebra anomalileri: hemivertebra, vertebra hipoplazisi/aplazisi (özellikle servikal), vertebra füzyonu, skolyozdur (67, 75, 78).

Oküloaurikülovertebral sendromun tipik bulgularının dışında eşlik eden sistemik ek malformasyonlar görülebilir. Kalp, genitoüriner, gastrointestinal, iskeletal, nörolojik ve pulmoner sisteme ait anomalilerin eşlik ettiği vakalar da literatürde bildirilmiştir (78, 87-88).

Konjenital kalp anomalileri, Goldenhar sendromlu vakaların yaklaşık %5-58'inde görülebilir. Eşlik edebilen kalp anomalileri: VSD, ASD, PDA, Fallot tetralojisi, aort koartasyonudur (78, 89-90). Genitoüriner sisteme ait anomaliler:

renal agenezi, ektopik/füzyon olan böbrek, multikistik displastik böbrek, veziköüretal reflü, üreteropelvik darlık, üreteral duplikasyon görülebilir (75). Santral sinir sistemine ait bulgular ön planda nöral tüp defektleri ve mental retardasyon olmak üzere, korpus kallozum agenezisi, hidrosefali, intrakranial dermoid kist şeklinde gözlemlenmiştir (71).

Goldenhar sendromu tanısı, klinik gözlem ve yardımcı teknikler ile konmaktadır. Klinik değerlendirme bu hastaların tanısı, takibi ve tedavisi için çok önemlidir. Hastaların bütün yüz görünüşleri farklı derecelerde etkilenmiş olabilir. Klinikte saptanan bu kraniofasial deformiteler radyolojik olarak da değerlendirildiğinde mevcut tanıyı güçlendirmektedir. Kraniofasial yapıların radyolojik olarak değerlendirilmesi yüz-kafa kemiklerinin grafileri (anteroposterior ve lateral sefalogram), BT (tüm kraniofasial BT, 3D BT), vertebra grafileri (anteroposterior ve lateral), MRG ile yapılmaktadır. Eşlik edebilecek ek anomalilere yönelik olarak EKO (konjenital kalp anomalileri), batin/genitoüriner USG (genitoüriner sistem anomalileri), kranial/spinal BT/MRG (santral sinir sistemi anomalileri) planlanabilir (78).

GS'de tedavi disfonksiyonel semptomları düzeltmek ve mevcut malformasyonlara yönelik cerrahi girişimlerden oluşmaktadır. Kraniofasial ve vertebral anomaliler nedeniyle postnatal dönemde solunum sıkıntısı gelişebilir; bazen takibinde trakeostomi gerekebilir (74). Bazı hastalarda fasial kemik hipoplazisi ve muskuloskeletal yapının az gelişmesi, dudak-damak yarıkları sonucu yeme-yutma güçlükleri görülebilir. Erken dönemde gavaj ile beslenme, sonraki dönemde gastrostomi ihtiyacı olabilir. İlerleyen yaşlarda yüz kemiklerinin gelişimiyle birlikte solunum ve beslenme problemleri gerileyebilir (75, 78). Kulak kepçesi ve kulak yolunda saptanan gelişim anomalilerine sekonder iletim tipi işitme kaybı görülebilir. Bu nedenle tüm hastalara işitme testi yaptırılıp, işitme kaybı görülen durumlarda ise işitme cihazı kullanılmalıdır (78). Mental retardasyon açısından zeka testi ile değerlendirme yapılabilir. Olası kromozom anomalileri için karyotip analizi yapılmalıdır (71).

Konjenital kalp defektleri, vertebra anomalileri, yarık dudak-damak, mandibula hipoplazisi, mikroti, makrostomi, maloklüzyon ve göz kapaklarında kolobom/dermoid gibi kraniofasial malformasyonlara yönelik yapılan cerrahi işlemler çoğunlukla cerrahi rekonstrüksiyon yöntemleridir. Bu girişimler genellikle yıllar süren ve tekrarlayan operasyonlar gerektirir. GS'de saptanan kraniofasial malformasyonların takibi, düzeltici cerrahi tedavilerin uygulanması, normal veya

normale yakın psikososyokültürel çevrenin sağlanması için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Hastaların takibinde doğumdan itibaren pediatri, genetik, ortopedi, kulak burun boğaz, göz, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, ortodonti, psikolog ve konuşma terapisinden oluşan ekibin birbiriyle iletişim ve uyum içerisinde çalışması önerilmektedir (75, 78).

2.2.3. Frontonazal Displazi

Frontonazal Displazi (FND) (OMIM 136760), nadir görülen median frontonazal kleft ve hipertelorizm ile seyreden kraniofasial bölgeyi içeren anomaliler ile karakterizedir (91). Geçerliliği kabul edilen ilk tanımlama 1967 yılında DeMyer tarafından yapılmıştır. Hipertelorizm, kranium bifidum okültum ve burun-dudak-damağı içerebilen orta hat kleftinden oluşan bu malformasyonların bir arada bulunmasına *Median Fasial Kleft Sendromu* olarak tanımlanmış (67, 92). Sedano ve ark. tarafından genişletilen bu tanımlama 1970 yılında Frontonazal Displazi olarak literatürdeki yerini almıştır (67, 91).

FND, embriyonel dönemde kraniofasial yapıların tam olarak gelişimini tamamlayamaması sonucu oluşan füzyon defektidir. Embriyonel dönemde, nazal kapsülün ve primitif beyin vezikülünün gelişiminin tamamlanamaması sonucu; anterior kranium bifidum, nazal kleft ve nazal tipin yokluğu, orta hattan uzak anormal yerleşimli göz küreleri (hipertelorizm) oluşur (93-94). Vakaların çoğu sporadiktir. Otozomal dominant veya X'e bağlı geçiş gösteren aileler gösterilmiştir (95-98). Otozomal ressesif kalıtımın bildirildiği birkaç vaka literatürde yer almaktadır (95, 99).

Konjenital nazal anomaliler nadir kraniofasial anomalilerdir. Yaklaşık her 20000-40000 canlı doğumda bir görülürler (95). Losse ve ark. tarafından yapılan sınıflamaya göre nazal anomalileri dört tipe ayırmak mümkün olup FND'de görülen nazal kleftler tip üç ile uyumludur (95, 100). FND'deki kleftin şiddeti ve dağılımına göre de dört ayrı tipe ayrılmıştır (91, 98). Irklar arasında görülme sıklığı açısından yeterli çalışma bulunmamasına rağmen, cinsler arasında erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla iki kat fazladır. Yapılan bazı araştırmalarda özellikle paternal yaşın bu oluşum için risk faktörü olduğunu savunanlar mevcuttur (95-96).

Etyopatogenezine yönelik olarak; bilinmeyen faktörlerin embriyogenezin 4-6. haftaları arasında olfaktör epitelin nazal kapsüle migrasyonunu durdurduğu; bunun sonucunda da FND'de ki kraniofasial malformasyonların oluştuğuna

yönelik bazı teoriler mevcuttur (97). Frontonazal displazi etyolojisine yönelik yapılan genetik araştırmalarda özellikle sistemik ek anomalilerin varlığında *Hox* ve *Tbx* gen ailelerinden kaynaklandığına yönelik bulgulara rastlanmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda kesin veriler henüz yer almamıştır (93).

FND'de yer alan defektler genelde orta hat defektleridir. Vakalar klinikte, fenotipik olarak farklı şiddette etkilenmiş olarak karşımıza çıkabilir. FND'de esas olarak etkilenen orta hat elemanları olan burun, göz ve frontal kemiktir. Burun anomalileri çok geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Geniş burun kökü, nazal dorsumun kemik/kıkırdak defekti, komplet/inkomplet bölünmüş burun delikleri, nazal tipin yokluğu, nazal kemikte yassılaşma/çentiklenme ve nazal taglar görülebilen nazal deformitelerdir. Gözlerde; hipertelorizm, dar palpebral fissürler, epikantus (aksesuar göz kapağı), göz kapağı kolobomu, epibulber dermoid, mikroftalmi, retina dekolmanı ve konjenital katarakt görülebilir. Frontal kemik defekti nedeniyle kranium bifidum okültum, hipoplastik frontal sinus ve ön/arka fontanelde genişleme olabilir. Fasial anomalilere ek olarak; dudak/damak yarıkları, widow's peak (V şeklinde alına uzanan sa çizgisi), düşük kulaklar, preaurikular skin tag, tragus yokluğu ve iletim tipi işitme kaybı eşlik edebilir (99, 101).

Fasial ve frontal kemik anomalileri dışında daha nadir olarak ekstrakranial bulgular da görülebilen anomaliler arasındadır. Konjenital kalp, santral sinir sistemi, ekstremitte ve kromozom anomalileri literatürde bildirilmiştir. Santral sinir sistemi anomalileri: ensefalosel, meningosel, meningoensefalosel, korpus kallozum agenezisi, intrakranial orta hatta lipom/kist/hamartom, intrakranial basınca sekonder kraniosinostoz, serebral atrofi ve mental retardasyon olarak bildirilmiştir (5, 99). Ekstremitte anomalileri arasında özellikle tibia ve diğer uzun kemiklerin kısalığı/yokluğu, polidaktili, sindaktili, brakidaktili, klindodaktili ile giden ek anomaliler saptanmıştır (93). Fallot tetralojisi, FND'de görülen kardiyak defektler arasında yer alır (102-103).

Frontonazal Displazi tanısı, diğer kraniofasial malformasyonlarda da olduğu gibi klinik gözlem ve yardımcı teknikler ile konmaktadır. Klinik değerlendirme ile bu hastalar erken dönem de tanı alabilirler. Hastaların bütün yüz görünümleri farklı derecelerde etkilenmiş olabilir. Klinikte saptanan bu kraniofasial deformiteler radyolojik olarak da değerlendirildiğinde mevcut tanıyı ve defektin şiddetini gösterebilmektedir. Kraniofasial yapıların radyolojik olarak değerlendirilmesi yüz-kafa kemiklerinin grafileri, kraniofasial BT ve 3D BT ile

yapılmaktadır. Eşlik edebilecek ek anomalilere yönelik olarak EKO (konjenital kalp anomalileri), MRG (santral sinir sistemi anomalileri) planlanabilir (93, 95, 99).

FND'de tedavi yaklaşımı, disfonksiyonel semptomları düzeltmek ve mevcut malformasyonlara yönelik cerrahi girişimlerden oluşmaktadır. Kraniofasial anomaliler (özellikle nazal anomaliler) nedeniyle postnatal dönemde solunum sıkıntısı gelişebilir; nadiren takibinde trakeostomi gerekebilir. Bazı hastalarda dudak-damak yarıkları sonucu yeme-yutma güçlükleri görülebilir. Erken dönemde gavaj ile beslenme ihtiyacı olabilir. Kulak kepçesi ve kulak yolunda saptanan gelişim anomalilerine sekonder iletim tipi işitme kaybı görülebilir. Bu nedenle hastalara işitme testi yapıp, işitme kaybı görülen durumlarda ise işitme cihazı kullanılmalıdır. Mental retardasyon açısından zeka testi ile değerlendirme yapılabilir. Olası kromozom anomalileri için karyotip analizi yapılabilir. Frontal kemik defekti, nazal anomaliler, yarık dudak-damak ve göz kapaklarında kolobom/dermoid gibi kraniofasial malformasyonlara yönelik cerrahi rekonstrüksiyon yöntemleri uygulanmaktadır. Bu girişimler genellikle yıllar süren ve tekrarlayan operasyonlar gerektirir. FND'de görülen kraniofasial malformasyonların takibi, düzeltici cerrahi tedavilerin uygulanması, uygun psikososyokültürel çevrenin sağlanması için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Hastaların takibinde doğumdan itibaren pediatri, genetik, kulak burun boğaz, göz, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, nöroşirurji, psikologdan oluşan ekibin birbiriyle iletişim ve uyum içerisinde çalışması önerilmektedir (99).

2.3. Kraniosinostozlar

Kraniosinostozlar, major kraniofasial malformasyonlardır. Kraniosinostoz, kranial suturların erken kapanması sonucu oluşur ve olgularda yüz-kafatası anomalilerine yol açar (1, 104). Kafa kemiklerinin gelişimi primer olarak, devam eden beyin gelişimi ile gerçekleşir. Miadında bir yenidoğanın beyin volümü, erişkin bir insan beyninin yaklaşık %40'ı kadar olup, yedi yaşına kadar %90'ına ulaşır. Kranium kemik gelişimi ve matür sutur kapanması oniki yaşına kadar gerçekleşirken, kranial suturların kemikleşmesi ile sutural kapanmanın tamamlanması yaşamın 3.-4. dekadına kadar devam eden bir süreçtir. Anterior fontanel 9-18 ay arası, posterior fontanel 3-6 ay arası dönemde kapanır. Metopik sutur kapanması 9 ay ila 2 yaş arası dönemde gerçekleşirken, bazen erişkin

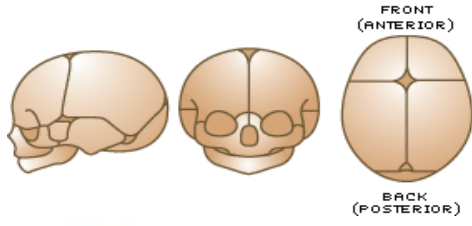
döneme kadar da açık kalabilir. Koronal, sagittal ve lambdoid suturlar ise kırklı yaşlarda kapanır (104).

Farklı ırklarda ve değişik etnik kökenlerde sıklığı değişmekle birlikte 2000-3000 canlı doğumda bir görülür. Etyolojide genetik yatkınlık, teratojenler (retinoik asit, valproik asit, difenilhidantoin, aminopterin, gibi), metabolik (rikets, hipertiroidi, mukopoliksakkaridoz) ve hematolojik (talasemi) hastalıklar, santral sinir sistemi malformasyonları (ensefalosel, holoprosensefali, hidrosefalide şant takılması, gibi) suçlanmaktadır (1, 105). 1990'lı yıllardan sonra moleküler genetikte yapılan çalışmalar sonucunda kraniosinostozların etyolojisine yönelik bir takım veriler elde edilmiştir. Son yıllarda özellikle *FGFR* (Fibroblast Growth Faktör Reseptör) mutasyonlarının bazı kraniosinostozların oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (1, 106-107).

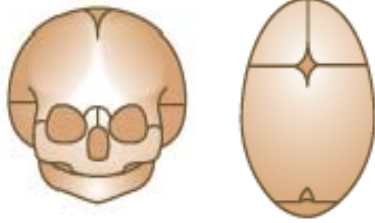
Kraniosinostozları sınıflandırırken, morfolojik gelişim, klinik veriler ve moleküler genetikte yer alan gelişmelerden yararlanılmaktadır. Kraniosinostozlar, *ilk kez* 1851 yılında Virchow tarafından sınıflandırılmıştır. Virchow tarafından yapılan bu sınıflama anatomik olarak kafa şekli göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Dört temel kafa şekli belirlemiştir: büyük kafa (makrosefali), küçük kafa (mikrosefali), uzun kafa (dolikosefali) ve kısa kafa (brakisefali).

Kraniosinostozda olduğu gibi, kranial suturlar beklenen süreden daha önce kapanırsa, kafatasının büyümesi bu suturun aksına dik yönde durur. Beyin büyümeye devam eder ve büyüyen beyine kafatasında yer açılması için, bu sutura komşu olan tüm kemiklerde kemik büyümesinde artış meydana gelir. Sonuç olarak duraklamayı kompanse eden anormal bir büyüme oluşur (*Virshow kanunu*) (1, 108).

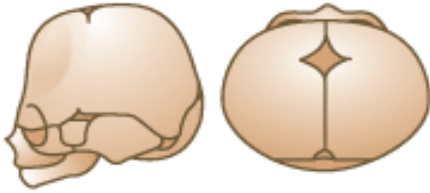
Kraniosinostozda oluşan bu kompensatuar mekanizmalar nedeniyle kafada çeşitli şekil bozuklukları meydana gelmektedir. Kafatası spesifik suturların erken kapanmasıyla farklı şekiller alır ve bu şekillere göre adlandırılır. Sagittal sinostoz (dolikosefali, skafosefali), metopik sinostoz (trigonosefali), unilateral koronal sinostoz (plagiosefali), koroner ve sagittal sinostoz (oksisefali), bilateral koronal veya lambdoid sinostoz (brakisefali) olarak adlandırılır (Şekil 4).



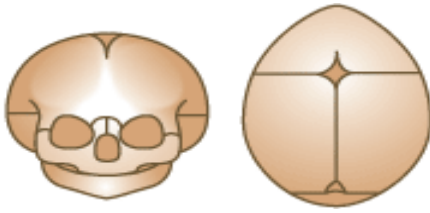
4a) Normal kafatası



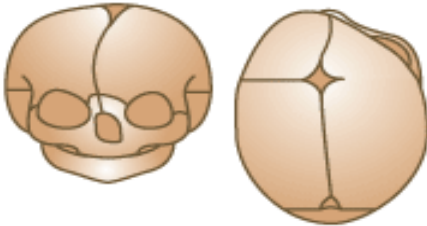
4b) Sagittal sinostoz-Skafosefali



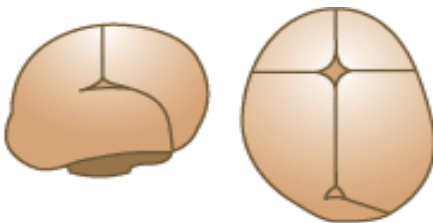
4c) Bikoronal sinostoz-Brakisefali



4d) Metopik sinostoz-Trigonosefali



4e) Unikoronal Anterior sinostoz-Plagiosefali



4f) Lambdoid Posterior sinostoz-Plagiosefali

Şekil 4: Kraniosinostoz tipleri.

Kraniosinostozlar, sendromik ve nonsendromik olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Klinikte en sık görülen nonsendromik kraniosinostozlardır. Nonsendromik kraniosinostozlar (skafosefali, trigonosefali, plagiosefali, oksisefali, brakisefali, gibi) genellikle tek suturun kapanması sonucu oluşan izole anomalilerdir. Genellikle sporadik olarak görülürler. Çoğunlukla tek suturun (basit) etkilendiği kraniosinostozlardır. Sendromik olanlara göre çok daha sık görülürler. Nörolojik defisit görülmez veya çok hafif etkilenir. Mental gelişim genel olarak normal seyreder. Sendromik kraniosinostozlar (Apert sendromu, Crouzon sendromu, Pfeiffer sendromu, Saethre Chotzen sendromu, gibi) ise kraniosinostozla ek olarak bir takım sistemik bulguların eşlik ettiği malformasyonlardır. Kraniosinostozun görüldüğü 150'den fazla sendrom tanımlanmasına rağmen, sendromik kraniosinostoz daha nadir görülür. Otozomal dominant veya otozomal ressesif geçiş gösterirler. Çoğunlukla olaya birden fazla sutur (bileşik) etkilenir ve ek anomaliler eşlik eder (1, 105).

Kraniosinostozlarda tanı alma yaşı ilk iki ay ile bir yaş arasında değişmektedir. Ağır vakalarda yenidoğan döneminden itibaren kraniyofasial anomalilerin varlığı saptanabilir. Muayene sırasında tüm sistemler dikkatli bir şekilde incelenmeli, ek anomaliler atlanmamalıdır. Tanı, öncelikle iyi bir fizik muayene ile takibinde ise radyolojik tekniklerin yardımı ile konur.

Kraniosinostozdan şüphelenilen olgularda ilk adım direkt grafilerdir. Çift yönlü kraniyografiler, genelde tek suturun etkilendiği durumlarda tanı için yeterli olabilir. Bu grafilerde tüm suturlar uzunluğu boyunca değerlendirilmelidir, çünkü sadece kısa bir segment kapalı olabilir. BT incelemelerinde ise suturların çok daha net saptanıp değerlendirilebilmesi nedeniyle direkt grafiden daha değerlidir. Ayrıca BT incelemesi, yapısal beyin anomalilerinin de değerlendirilmesinde önemlidir. Son yıllarda kraniosinostozislerin değerlendirilmesinde 3D BT oldukça önem kazanmıştır. Sutur anatomisinin tam olarak anlaşılabilmesi, suturun açık olup olmadığı, sinostozun komplet/inkomplet oluşu ve potansiyel cerrahi düzeltimi açısından değerli bilgiler sağlamaktadır. Santral sinir sistemi anomalileri açısından MRG gerekebilir (104, 109). Ayrıca papil ödem ve optik atrofi gibi komplikasyonlar açısından göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Kraniosinostozların erken tanısı ve tedavisi, olası komplikasyonları önlemek açısından önem taşır. İntrakranial basıç artışı, hidrosefali, beyin gelişiminde yavaşlama, mental retardasyon, papil ödem, vizyon kaybı ve optik atrofi gibi komplikasyonlar görülebilir (1, 105, 110).

Tedavide temel strateji; yaş, kraniosinostozun tipi, intrakranial basınç artışı bulgularının varlığı, mental değerlendirme, tek veya birden çok suturun tutulması değerlendirilir. Kraniofasial cerrahide her bir olgu kendi içinde değerlendirilir. Bazen tekrarlayan düzeltici cerrahi işlemler gerekebilir. Cerrahi için en uygun zaman ilk bir yıl olarak kabul edilir. Tüm kraniofasial malformasyonlarda olduğu gibi kraniosinostozlarda da multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Nöroşirurji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, pediatri, genetik, göz, radyoloji, psikologdan oluşan ekibin birbiriyle iletişim ve uyum içerisinde çalışması önerilmektedir (1, 110).

2.3.1. Nonsendromik (İzole) Kraniosinostozlar

2.3.1.1. Skafosefali

Sagittal suturun sinostozu sonucu skafosefali (*uzun kafa*) oluşur. Burada kafatası öne ve arkaya doğru uzanım gösterir. En sık görülen izole sinostoz tipidir. Yaklaşık görülme sıklığı 1/5000 canlı doğumdur. Sagittal sinostozu olan vakaların yaklaşık %72'si sporadiktir. Vakaların %6'sı ailevidir ve ailevi olanlarda %38 oranında otozomal dominant geçiş gösterir. Erkeklerde kadınlara göre 3,5:1 oranında daha sık görülür. Skafosefali ile seyreden hastalarda intrakranial basınç artışı açısından yakın takip etmek gerekir (1).

2.3.1.2. Brakisefali

Bilateral koronal sinostoz sonucunda brakisefali (*yassı kafa*) görülür. Kafatasının ön ve arka çapta büyümesi durmuştur, yukarı-yanlara doğru genişler. Supraorbital rim ve burun kökü geridedir. Yaygın görülen bir sinostoz tipidir. Koronal sutur sinostozlarının yaklaşık %61'i sporadiktir. Koronal sinostozun, ailevi görülme ihtimali %10-14 oranındadır ve sagittal sinostozla göre daha fazladır. Ailevi seyreden vakalarda %60 oranında otozomal dominant geçiş gösterildiği bildirilmiştir. Otozomal dominant geçiş gösteren kraniosinostoz sendromlarında da en sık koronal sinostoz gözlenmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 2:1 daha sık görülür. İntrakranial basınç artışı yönünden takip etmek gerekir (1, 110).

2.3.1.3. Oksisefali

Koronal ve sagittal suturların birlikte sinostozu sonucu oksisefali (*kule kafa*) görülür. Multipl sinostoz sonucu kafa yukarı doğru büyümeye başlar. İzole kraniosinostozların %5-10'unu oluşturur. Benzer kraniosinostoz şekli Crouzon

sendromunda da görülebilir. Hızlı kafa ve beyin gelişimi nedeniyle ilk bir yaşta kafa şeklinde progressif olarak değişme görülür. Bu nedenle intrakranial basınç artışının en sık görüldüğü izole sinostoz şeklidir (1).

2.3.1.4. Trigonosefali

Metopik sutur sinostozu sonucunda trigonosefali (*üçgen kafa*) (izole trigonosefali, OMIM 190440) görülür. Yaklaşık 1/10000 canlı doğumda bir görülür. Normal olarak metopik sutur iki yaş civarında kapanır. Metopik suturun kapanması sonucunda bilateral hipoplazik frontal kemik ve öne doğru üçgen şeklinde sivri çıkıntılı bir alın oluşur. Eşlik eden hipotelorizm görülebilir. İzole kraniosinostozların %4'ünü oluşturur. Carpenter sendromunda görülebilen bir sinostoz şeklidir (1, 111).

2.3.1.5. Plagiosefali

Unilateral koronal suturun veya lambdoid suturun sinostozu sonucu plagiosefali (*yamuk kafa*) oluşur. Yüzde ve kafada asimetri görülür. Sinostoz görülen taraf, alının yarısı küçük kalmış ve yassılaştırmıştır. Orbitalar da asimettir. Kranioğrafilerde orbita yukarıya ve dışa çekilmiş elips olarak görülür (palyaço gözü) (1).

2.3.2. Sendromik Kraniosinostozlar

2.3.2.1. Crouzon Sendromu

Crouzon sendromu (CS) ilk kez 1912 yılında Crouzon tarafından tanımlanmıştır (67, 112). Kraniosinostoz ve dismorfik yüz ile karakterize olan Crouzon sendromunun otozomal dominant geçişli olduğu kabul edilmektedir. Fakat vakaların yaklaşık dörtte birinde negatif aile hikayesi mevcuttur (67).

CS'nin görülme sıklığı 15/1000000 olarak bildirilmektedir. Dismorfik özelliklerin derecesine göre yenidoğan veya infant döneminde tanı konur. *FGFR-2* (10q25-q26) gen mutasyonlarına bağlı genetik defekt sonucu klinik oluşmaktadır. Fenotipik ekspresyondaki değişiklikler sonucunda bazı vakalar sendromun bütün özelliklerini gösterirken, diğer aile bireyleri normal olarak görünebilirler ve sadece mutasyonları taşıyıcı olabilirler (67, 113-114).

Kraniofasial Disostosis olarak da bilinen Crouzon sendromunda özellikle koronal suturların bilateral ve sagittal suturun erken kapanması sonucu akrosefali, brakisefali, oksiputta düzleşme, belirgin ekzoftalmi, ptoz, hipertelorizm, gaga şeklinde burun, kulak ve damak deformiteleri meydana gelir.

CS'de görülen oküler anomaliler: ptoz, iris kolobomu, hipertelorizm, konjuktivit, keratit, nistagmus, strabismus ve optik sinir hasarına bağlı azalmış vizüel aktivitedir. Düşük kulak ve işitme kanallarının atrezisine bağlı iletim tipi işitme kaybı görülebilir. Nazal septum deviasyonunun da eşlik edebildiği gaga şeklinde bir burun ve yüksek veya yarı dudak/damak da görülebilen deformitelerdir (67, 113).

CS'de daha nadir olarak servikal vertebra anomalileri, skolyoz, radius ekleminin subluksasyonu ve akantozis nigrikans denilen koyu renkli deri lezyonları bulunabilir. Olgularda diğer sendromlarda olduğu gibi farklı derecelerde motor mental retardasyon, hidrosefali, korpus kollozum agenezisi, tekrarlayan baş ağrıları ve nöbetler görülebilir. Ancak bu bulgular diğer kraniosinostoz sendromlarına göre daha az belirgindir ve füzyonun derecesine bağlıdır (67, 113).

Crouzon sendromunun iki tipi tanımlanmıştır. *Tip 2'de tip 1'den farklı olarak dirsekler, bilekler, el veya ayak parmak eklemlerinde füzyon vardır (113, 115-116). Anderson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vakalarda klinik olarak kutanöz sindaktili görülmesede çekilen grafilerde bu anomalilerin sinostoz şeklinde görülebileceğini göstermiştir (117-118). Crouzon sendromunda tanı genellikle uygun fenotipik özelliklere sahip olan vakalarda çekilen radyolojik görüntülemelerde sagittal ve koronal suturlarda sinostozun görülmesi ile konur. Ayrıca kranial BT'de sık olmasada korpus kallozum agenezisi gibi nörolojik defisitler görülebilir (113, 115).*

Crouzon sendromunun tedavisinde, kraniosinostoz için kraniektomi, kraniofasial ilerletme ve fasial deformiteler için düzeltici cerrahi girişimler yapılabilir (113, 119).

2.3.2.2. Apert Sendromu

Apert sendromu (AS) (OMIM 101200), multipl kraniosinostoz (koronal, sagittal ve lambdoid), brakisefali, hipertelorizm, yüzün alt üçte birinde hipoplazi, gaga burun, el ve ayaklarda ağır sindaktili, kalp ve böbrek anomalileri ile karakterize bir hastalıktır (121). Otozomal dominant geçişlidir, fakat vakalar çoğunlukla sporadik olarak yeni mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (67, 122). *FGFR-2 (10q25-q26) geninin mutasyonu sonucu oluşur (67, 121-123). Kraniosinostoz sendromlarından Crouzon, Pfeiffer sendromları da yine aynı genin farklı lokalizasyonlarındaki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (122).*

İlk kez 1894 yılında Wheaton tarafından bu durum rapor edilmiştir (67, 124). 1906 yılında Frederick Apert tarafından AS'li hastaların klinik özelliklerinin tanımlandığı 9 vakadan oluşan bir seri yayınlamıştır (67, 121-122, 125). Görülme sıklığı yaklaşık 1/65000 canlı doğum olan bu sendromun ileri baba yaşı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Apert sendromunun tanımlanan en tipik bulguları kafa kemik anomalileri (brakiosefali tip akrocefali) ile el ve ayaklarda sindaktilidir (67, 121).

Blant tarafından 1960 yılında İngiltere'de yapılan, AS'li 54 vaka içeren bir seri yayınlamak bu vakalardan sindaktilinin eşlik ettiği grubu *tipik akrocefalosindaktili* (Apert sendromu), eşlik etmediği grubu ise *atipik akrocefalosindaktili* olarak gruplandırmıştır (126). AS'de sindaktiliye ek olarak ayak başparmağının distal kısmı geniş ve malforme olarak izlenir (67).

Cohen ve Kreiborg tarafından yapılan bir çalışmada AS'li hastaların iç organ anomalilerini araştırmışlardır. Fallot tetralojisi, VSD, aort dekstropozisyonu gibi kardiyovasküler anomalileri %10; hidronefroz, polikistik böbrek ve kriporşidizm gibi genitouriner sistem anomalilerini %9,6-10; özafagus atrezisi, pilor stenozu, trakeoözafageal fistülden oluşan gastrointestinal sistem anomalileri ise %1,5 oranında saptamışlardır (127-128).

AS'de görülen santral sinir sistemi malformasyonları arasında en sık görüleni korpus kallozum agenezisi ve limbik yapı anomalileri olarak saptanmıştır. AS'de görülebilen diğer santral sinir sistemi malformasyonları; nonprogressif ventrikülomegali, progressif hidrocefali, megalensefali, septum pellucidum yokluğu/defekti ve girus anomalileridir. Mental retardasyon hastaların önemli bir kısmında vardır. Klinik olarak önemli derecede sosyal problemler, konuşma güçlükleri ve dikkat eksikliği de sıktır (67, 129-133).

Kreiborg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada AS'li vakaların %68'inde servikal vertebrada füzyon saptamışlardır. En yaygın olarak C5-C6 füzyonuna rastlanır. Apert sendromuyla en sık karışan sendrom olan Crouzon sendromunda da servikal füzyona rastlanır ama buradaki füzyon C2-C3 arasında görülür. Bu durum vakaların ayırıcı tanısında da kullanılabilmektedir (134).

AS'de daha nadir olarak; kısa humerus, radius ve humerus sinostozu, genu valgus, eklem hareketlerinde kısıtlılık, özafagus atrezisi, diyafragma hernisi, ektopik anüs, koanal atrezi/stenoz, pulmoner aplazi, vajinal atrezi, kriporşidizm de görülebilir. Yaygın olmamakla beraber, kronik otitis media veya stapes

füzyonuna bağlı olarak işitme kaybı görülebilir ve timpanometrik inceleme gerekebilir (67, 121). Maksillanın anteroposterior ve aşağı yönde büyümesinin bozulmasından dolayı maksiller hipoplazi ortaya çıkar. Sonuçta maksiller hipoplazi ve koanal atreziye bağlı olarak beslenme ve solunum yolu problemleri ortaya çıkabilir (67, 121, 135). Apert sendromunda tanı genellikle uygun fenotipik özelliklere sahip olan vakalarda çekilen radyolojik görüntülemelerde sagittal, koronal ve lambdoid suturlarda sinostozun görülmesi ile konur. Ayrıca kardiyak defektler açısından EKO ve batin içi anomalileri için batin USG gerekebilir. Apert sendromunun tedavisinde, kraniosinostoz için kraniektomi ve kraniofasial ilerletme; fasial deformiteler ve el-ayak deformiteleri için düzeltici cerrahi işlemler yapılabilir (67, 122).

2.3.2.3. Pfeiffer Sendromu

Pfeiffer sendromu (PS) (OMIM 101600) ilk kez 1964 yılında Pfeiffer tarafından tanımlanan multipl kraniosinostoz (koronal ve/veya sagittal suturlar), brakisefali, kısa ve deviye el-ayak parmakları, sindaktili ile giden nadir bir sendromdur (67, 136). Yaklaşık insidansı 1/100000 canlı doğumdur. Otozomal dominant olarak geçiş gösterir, fakat bir çok vaka yeni mutasyonlar sonucu sporadik olarak gelişir. *FGFR-1* (8p11.2-p12) ve *FGFR-2* (10q25-q26) genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (67, 137-138). Bazı çalışmalarda PS gelişiminin ileri baba yaşı ile ilgili olduğuna yönelik veriler saptanmıştır (137, 139).

Klinikte Pfeiffer sendromunun üç alt tipi mevcuttur. *Tip 1*, klasik Pfeiffer sendromu olarak bilinir. Multipl kraniosinostoz, brakisefali, yüzün orta hat hipoplazisi, çökük zigoma kemiği, kısa ve geniş el-ayak parmaklar, sindaktili ile seyredir. Nörolojik yapılar ve zeka gelişimi genellikle normaldir. Nadiren kulak anomalilerine sekonder işitme kaybı görülebilir. Genelde iyi seyirlidir. *Tip 2*, yonca yaprağı benzeri kafa yapısının oluştuğu multipl sutur kraniosinostozudur. Ek olarak, ciddi proptoza, el-ayak parmaklarında anomaliler, sindaktili ve ankiloz (diz-dirsek eklemi) görülebilir. Anormal kafa yapısına bağlı olarak ciddi nörolojik defisitler ve mental retardasyon görülebilir. Proptoza görme kusurları da eşlik edebilir. Prognozu ağır seyredir. *Tip 3*, klinik olarak tip 2'ye benzer fakat tip 2'de görülen yonca yaprağı şeklindeki kafa deformitesi eşlik etmez (67, 140).

PS kliniğinde karakteristik bulgular multipl kraniosinostoz (koronal, sagittal, lambdoid suturlar) ve kısa-geniş sindaktilinin eşlik ettiği el-ayak parmak anomalileridir. Vakaların orantısız genişlikte kafatasına, geniş-yüksek alın ve

yüzde orta hat hipoplazisi eşlik eder. Gözlerde hipertelorizm, göz kürelerinin sığ yerleşiminden dolayı proptoz görülür. Göz kürelerinin anormal yerleşiminden veya anormal kafa içi basınç artışına bağlı olarak görme kusurları gelişebilir. Kulak ile ilgili olarak daha çok düşük yerleşimli kulak kepçesi, dış kulak yolu stenozu ve orta kulak anomalilerine sekonder işitme kaybı görülebilir. Küçük burun, basık burun köprüsü ve koanal atrezi eşlik edebilen burun anomalileridir. Midfasial hipoplaziye bağlı olarak diş anomalileri, maloklüzyon saptanabilir. Ekstremitelerde, kısa-geniş el-ayak parmakları, sindaktili ve brakidaktili görülür. Nörolojik defisitler özellikle kranial deformitelerin ciddi olduğu vakalarda görülür. Hidrosefali, Arnold Chiari malformasyonu, serebral/serebellar herniasyon, epilepsi ve mental retardasyon görülebilen nörolojik problemlerdir. Daha nadir görülen diğer bulgular ise, laringotrakeomalazi, hidronefroz, pelvik böbrek, hipoplastik mesane, intestinal malrotasyon, imperfore anüs ve kriptorşidizmdir (67, 137). PS'li vakalarda midfasial hipoplazi ve koanal atreziye bağlı olarak beslenme ve solunum yolu problemleri ortaya çıkabilir (67, 137, 141).

Pfeiffer sendromunda tanı diğer kraniosinostoz sendromlarında olduğu gibi uygun fenotipik özelliklere sahip olan vakalarda çekilen radyolojik görüntülemelerde multipl sinostoz görülür. Ayrıca nörolojik anomaliler açısından MRG, el-ayak deformiteleri açısından kemik grafileri ve batın içi anomalileri için batın USG gerekebilir. Pfeiffer sendromunun tedavisinde, kraniosinostoz için kraniyektomi, fasial deformiteler ve el-ayak deformiteleri için düzeltici cerrahi girişimler yapılabilir (67, 137).

2.3.2.4. Saethre Chotzen Sendromu

Saethre Chotzen sendromu (SCS) (OMIM 101400), ilk kez 1930'lu yıllarda Saethre ve Chotzen tarafından tanımlanmıştır (67, 142-143). SCS, multipl kraniosinostoz (koronal, lambdoid ve/veya metopik suturlar), sindaktili ve kulak anomalileri ile karakterizedir. Sıklıkla görülen klinik özellikleri, vakaların üçte birinden fazlasında koronal sinostoz ve brakisefali, düşük frontal saç çizgisi, geniş ve yüksek alın, fasial asimetri, maksiller hipoplazi, hipertelorizm, el-ayak parmakları, kutanöz sindaktili, klinodaktili ve halluks valgusdur (144-145).

Görülme sıklığı 1/25000-1/50000 canlı doğumdur. SCS'nin fenotipi çok hafif olabileceğinden, genelde vakalar tanı alamayabilir (144). Otozomal dominant olarak kalıtım gösterir. Çoğunlukla *TWIST* (7p21-p22) ve *FGFR-3* mutasyonları sonucu oluşur (144, 146-147).

SCS'de brakisefali veya akrosefali ile seyreden ön planda koronal sinostozisin gözlendiği multipl kraniosinostoz ile seyreder. Bununla beraber plagiosefali (lambdoid sinostoz) veya trigonosefali (metopik sinostoz) eşlik edebilir (67, 144). Yüksek ve düz alın, nazofrontal açının düzleşmesi, supraglabeller depresyon, kafa tabanında düzleşme görülebilen diğer kafatası anomalileridir. Yüzün orta hattı geniş ve düz olabilir. Maksiller hipoplazi ile ilişkili olarak mandibular prognatizm görülebilir. Yüzün orta hattında yer alan yapılardan, sivri-gaga şeklinde burun, nazal septumda deviasyon, yüksek-dar damak, yarı damak, maloklüzyon ve çeşitli diş anomalileri görülebilir (5, 144, 148-149).

Göz bulguları, üst göz kapağında ptoz, strabismus, yüzeysel göz küreleri, telekantalar-epikantal kıvrımlar, hipo/hipertelorizm, aşağı bakan palpebral fissürler, dakriostenoz, optik atrofi, kırma kusurlarıdır (5, 67, 144).

Kulak deformiteleri, kulak kepçesi anomalileri, düşük kulak ve iletim tipi işitme kaybı görülebilir (67, 150).

Ekstremitelerde orta dereceli sindaktili, brakidaktili, klinodaktili, geniş baş parmak, geniş ayak başparmağı, halluks valgus deformitesi ve üçgen şeklinde epifiz yapısı görülmektedir (5, 67, 144, 148-150).

SCS'li hastalarda genellikle zeka normaldir, fakat bazı vakalarda hafif-orta dereceli mental retardasyon bildirilmiştir. Diğer nörolojik bulgular; genişlemiş lateral ventriküller, hafif dereceli serebral disfonksiyon, tremor, irritabilite, depresyon ve artmış intrakranial basınç görülebilir (5, 67, 144, 150). SCS'li hastalarda daha nadir görülen bulgular; radioulnar sinostoz, vertebra anomalileri, kısa klavikula, kriporşidizm ve konjenital kalp defektleridir (5, 144, 148, 150).

Saethre Chotzen sendromunda tanı genellikle uygun fenotipik özelliklere sahip olan vakalarda çekilen BT/3D BT'de kraniosinostozun görülmesi ve ekstremitte grafilerinde uzuv anomalilerinin saptanması ile konur. Ayrıca kulak anomalilerine sekonder işitme kaybı görülebileceğinden işitme testi ve görme kusurları için göz muayenesi yapılmalıdır. Saethre Chotzen sendromunun tedavisinde, kraniosinostoz için kraniektomi ve fasial deformiteler için düzeltici cerrahi işlemler yapılabilir (144).

2.4. Kraniofasial Malformasyonlarda Tedavi ve Yaklaşım

2.4.1. Bilgilendirme

Kraniofasial malformasyonlarda, klinik yaklaşımda öncelikli olarak hastalığın tanımlanması, bu doğrultuda çocuk ve ailesine bilgi verilmesi önemlidir. Kraniofasial anomalilerinin saptandığı bu vakalarda, major makroskopik anomalilerin dışında sistemik ek anomalilerin eşlik edebileceği, şüpheli durumlarda bu anomalilerin de araştırılması gerektiği vurgulanmalıdır.

Mevcut kraniofasial malformasyonların takip ve tedavisinin uzun, zorlu bir süreç olduğu, tedavi sırasında tekrarlayan düzeltici cerrahi operasyonlara gerek duyulabileceği anlatılmalıdır. Uzun dönem takibinde bir çok vakanın hayati tehlikesinin olmadığı fakat bu vakaların normal veya normale yakın kaliteli bir yaşam sürdürebilmesi için multidisipliner yaklaşımın önemi vurgulanmalıdır. Utanma, kızgınlık, suçlama ya da suçluluk duyguları bireyi ve bütün aileyi etkileyebilir, bu durumlarda psikososyal destek alma faydalıdır (1).

2.4.2. Multidisipliner yaklaşım

Kraniofasial malformasyonların tanı ve tedavisinde en önemli basamak multidisipliner yaklaşım tarzıdır. Vakaların tanı aldığı andan itibaren bir ekip halinde birden çok branşın bu sürece dahil edilmesi gerekmektedir. Pediatri, klinik genetik, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, nöroşirurji, göz, kulak burun boğaz, ortodonti, psikoloji, konuşma terapisti bu takımın temel birimleridir. Ek anomalilerin varlığında ilgili branşlardan konsültasyon istenerek ekibe dahil edilmelidir (1, 5, 54-55, 70, 75, 78, 99,110).

2.4.3. Yaşam tarzı

Kraniofasial malformasyonu olan bireylerin tedavisinde temel prensip, bu bireylerin yaşam kalitelerini arttırmaktır. Kraniofasial malformasyonları olan hastaların doğumdan itibaren kafatası ve yüz yapılarının gelişim anomalilerine bağlı olarak solunum ve beslenme problemleri görülebilir. Bazı vakalarda bu sorunlar geçici süreyle trakeostomi ve gastrostomi ihtiyacı doğurabilir. Ayrıca kulak anomalilerine sekonder işitme kayıpları ve konuşma problemleri saptanabilir. Bu vakalarda mutlaka kulak burun boğaz tarafından değerlendirilip işitme testi yapılmalı, uygun vakalarda ise işitme cihazı kullanılmalıdır. Göz ile

ilgili olarak kozmetik kusurlar dışındaki görme kusurları, refraksiyon düzeltici gözlük veya lens ile tedavi edilebilmektedir.

Kraniofasial malformasyonları olan vakalarda mevcut problemlerin erken yaşlarda saptanması ve uygun tedavi seçenekleri sunulması bu çocukların hayat kalitesini arttıracığı gibi, normal bir sosyokültürel yaşam sürdürmeleri için de önemlidir (1, 5, 54-55, 75, 78, 99, 110).

2.4.4. Cerrahi işlemler

Kraniofasial anomalileri olan vakalarda, normal kraniofasial yapıyı oluşturabilmek için erken çocukluk döneminden itibaren tekrarlayan düzeltici cerrahi operasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fasial klefti olan vakalarda özellikle plastik cerrahi ve ortodonti tarafından rekonstrüktif cerrahi uygulanırken; kraniosinostoz nedeniyle takip edilen vakalarda ön planda nöroşirurji tarafından kraniektomi/kraniofasial ilerletme yapılarak sutur ve kafatasının anormal yapısı gelişebilecek komplikasyonlar açısından düzeltilmeye çalışılmaktadır. Ayrıca eşlik edebilen ekstremit ve vertebra anomalileri gibi durumlarda ortopedi tarafından düzeltici cerrahi işlemler gerekebilir (1, 5, 55, 75, 78, 99, 110).

2.4.5. Genetik danışma

Kraniofasial anomalilerde vakaların mutlaka pedigrileri çizilip, dikkatle incelenmelidir. Kraniofasial malformasyonların büyük çoğunluğu sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte özellikle sendromik vakalarda otozomal dominant geçiş bilinmektedir. Otozomal dominant olarak kalıtılan bir kraniofasial anomalide, bir ebeveyn etkilenmiş ise tekrarlama riski her çocuk için %50'dir. Hiçbir ebeveyn etkilememiş ise, diğer kardeşlerde tekrarlama riski düşüktür. Danışma esnasında, hastalıkların değişkenliği vurgulanmalıdır; keza etkilenmiş bir çocuğun ebeveyninden daha hafif/ağır bir klinik sergileyebileceği aileye anlatılmalıdır (1).

2.5. Kraniofasial Malformasyonların Genetiği

Kraniofasial malformasyonların saptandığı vakalarda klinik özelliklerin, uygun tanımlama yapıldıktan sonra, tanıyı doğrulamak için daha ileri genetik çalışmalar yapılabilir. Özellikle sendromik fasial kleft ve kraniosinostozun düşünüldüğü

vakalarda genomik DNA'da mutasyonlar saptanabilir. Treacher Collins sendromunda *TCOF1*, Apert ve Crouzon sendromlarında *FGFR-2*, Pfeiffer sendromunda *FGFR-1* veya *FGFR-2*, Saethre Chotzen sendromunda *TWIST* veya *FGFR-3* mutasyonlarının saptanması, klinikte konulan tanıların kesinleştirilmesinde yol göstericidir (64-67, 113-114, 121-123, 144, 147).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Ön Hazırlık

Çocuklarda kraniofasial malformasyonlar ile ilgili literatür taraması yapılarak, kraniofasial malformasyonların fizik muayene bulguları, tanı, tedavi ve yaklaşım yöntemleri hakkında günümüzde mevcut bilgiler toparlanmıştır. Literatür bilgileri doğrultusunda kraniofasial malformasyonların çocuklarda görülen en önemli bulgularının (kranial ve fasial kemik defekti, göz, kulak, burun, oral kavite ve diş anomalileri) ve kişisel öz geçmiş bilgisi ile birlikte aile öyküsü olduğu saptanmıştır. Heterojen bir hastalık grubu olan kraniofasial malformasyonlar içinde iki ana grup olan fasial kleftli malformasyonlar ve kraniosinostozları incelemek üzere seçilmiştir. Bu grupların bulgularını sergileyen vakaları seçmek ve değerlendirmeye almak için, öykü, soy ağacı ve fizik muayene bulgularını içeren, klinik ortamda uygulanabilecek bir form oluşturulmuştur (Ek-1).

3.2. Hastaların Seçilmesi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Çocuk Genetik Polikliniğine, 01.04.2000 ile 01.04.2010 tarihleri arasında konsülte edilen (MÜTF Pediatri Poliklinikleri, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Poliklinikleri ve diğer hastanelerin genel polikliniklerinden) hastalar içerisinde, kraniofasial anomalilere ait bulguları olan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların adı-soyadı, doğum tarihi, anne-babanın doğum yerleri, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı kaydedilmiştir. Aile öyküsü alınırken, hastaların soy ağaçları çizilmiştir. Major fenotipler (kraniofasial anomaliler) açısından benzer akrabaların varlığı sorgulanmıştır. Hastaların antropometrik ölçümleri (tartı, boy, baş çevresi) genel çocuk polikliniğinde kullanılan tartı, boy ölçer ve mezura kullanılarak yapılmıştır. Bu ölçümlere dayanarak hastaların tartı, boy ve baş çevresi persentilleri hesaplanmıştır. Hastalarda kraniofasial bulguları (kafatası, göz, kulak, burun, ağız ve damak, diş özellikleri) ve diğer sistemler (solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitouriner, nörolojik ve ekstremité özellikleri) ile ilgili fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. Yakınma ve fizik muayene bulgularına göre ileri incelemeye gerek duyulan hastalarda ayrıntılı göz, kulak burun boğaz, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, nöroşirurji, ortodonti bölümlerinden ilgili uzmanlar tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların muayeneleri tamamlanıp pozitif bulguları belirlendikten sonra, genetik hastalık veya konjenital anomalisi

olan 1500 hastanın dosyaları detaylı bir şekilde incelenmiştir. Böyle bir çalışmadan sonra 1500 hasta içerisinde: fizik muayene bulguları, inceleme konumuz dışında başka anomalileri düşündüren 1400 hasta olduğu saptanmış ve bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Diğer 100 hastadan izole fasial anomalileri (basit dudak/damak yarığı gibi) olan 60 hastada çalışmaya dahil edilmemiştir. Nadir görülen kraniofasial malformasyonu olan 40 hastanın 10'unun dosya bilgilerinde eksiklik olması ve tekrarlayan poliklinik kontrollerinde hastalara ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuçta konjenital kraniofasial malformasyonu olan 30 hasta çalışmaya alınmaya uygun görülmüştür. Otuz hasta, major klinik özelliklerine göre iki tanı grubuna ayrılmıştır. Grup I: Fasial kleftli malformasyonlar, Grup II: Kraniosinostozlar. Kraniofasial malformasyonların bu iki grubunda aile öyküsü, kişisel öykü ve fizik muayene bulguları analiz edilerek sunulmuş ve karşılaştırılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.4. Etik Kurul Kararı

Bu proje, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından MAR-YÇ-2009-0133 protokol numarası ile incelenerek onay almıştır (Ek-2).

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubu, Tanılar ve Demografik Özellikler

Çalışma 2000-2010 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Çocuk Genetik Polikliniğine refere edilen 1500 olgudan 30 olguda (%2) major kraniofasial malformasyon tespit edilmiştir. Çalışmada 20 fasial kleftli malformasyon olguları "Grup I" olarak; 10 kraniosinostoz olgusu ise "Grup II" olarak adlandırıldı. Çalışmada yer alan 30 olgunun genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

Olgu No	Yaş(yıl), Cinsiyet	Kraniofasial bulgular	Fasial kemik defekti	Kranial kemik defekti	Göz bulgusu	Kulak bulgusu	Burun bulgusu	Oral Kavite Diş bulgusu	Sistemik bulgular
1.	10.5,E	+	+	-	+	+	-	+	+
2.	10,K	+	+	-	+	+	+	+	+
3.	2,E	+	+	-	+	+	-	+	-
4.	8.5,K	+	+	-	+	+	-	+	-
5.	10/12,E	+	+	-	+	+	-	+	-
6.	1.5,E	+	+	-	+	+	-	+	-
7.	11.5,K	+	-	-	-	+	-	-	+
8.	4.5,K	+	+	-	-	+	+	+	-
9.	2/12,E	+	-	-	-	+	-	-	+
10.	1,E	+	-	-	-	+	-	-	+
11.	3,K	+	-	-	-	+	-	-	+
12.	13.5,K	+	-	-	-	+	-	-	-
13.	2,E	+	+	-	+	+	-	-	+
14.	1.5,E	+	+	-	-	+	-	+	+
15.	5,E	+	+	-	-	+	-	+	-
16.	4,E	+	+	-	-	-	-	+	+
17.	4,E	+	+	+	+	-	+	+	-
18.	1.5,E	+	+	+	+	-	+	+	-
19.	3,K	+	+	-	+	+	+	+	+
20.	4,E	+	+	-	+	+	+	+	+
21.	4/12,E	+	-	+	+	-	-	-	+
22.	5/12,E	+	-	+	+	-	-	-	-
23.	1.5,K	+	-	+	-	-	-	-	-
24.	4/12,K	+	-	+	+	+	-	-	-
25.	6,K	+	+	+	+	+	-	+	+
26.	4.5,K	+	+	+	+	+	+	+	+
27.	4.5,K	+	+	+	+	+	+	+	+
28.	2,K	+	+	+	+	-	+	+	+
29.	6.5,E	+	+	+	+	+	+	+	+
30.	6,K	+	+	+	+	+	+	+	+

(+): var (-): yok



Şekil 5a-b: Treacher Collins Sendromu (olgu 1)



Şekil 5c-d: Goldenhar Sendromu (olgu 9)



Şekil 5e-f: Frontonazal Displazi (olgu 17)



Şekil 5g: Crouzon Sendromu (olgu 27) Şekil 5h: Apert Sendromu (olgu 28)

Şekil 5: Kraniofasial malformasyonlu olgular

Hastaların tanıları Tablo 2’de sıralanmıştır. Hastalar, tanılarına göre iki ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2, Şekil 6).

Tablo 2: Hastaların özgül tanıları ve tanı grupları

		n	%
Grup I (n=20)	TCS	6	30
	GS	10	50
	FND	4	20
Grup II (n=10)	Trigonosefali	3	30
	Plagiosefali	1	10
	CS	3	30
	AS	2	20
	SCS	1	10

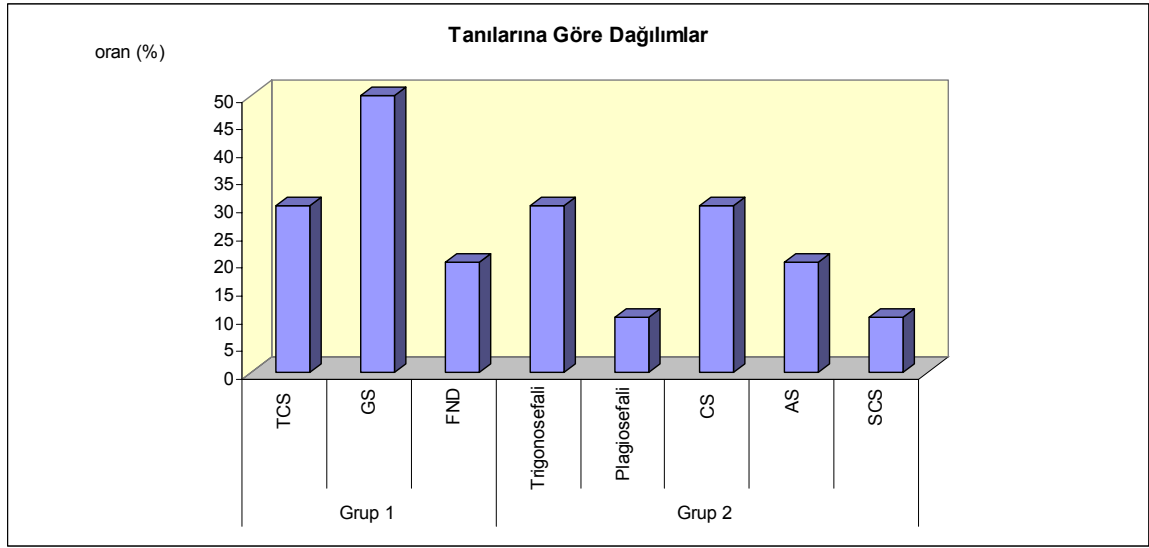
TCS: Treacher Collins sendromu, GS: Goldenhar sendromu, FND: Frontonazal Displazi, CS: Crouzon sendromu, AS: Apert sendromu, SCS: Saethre Chotzen sendromu

Grup I: Fasial kleftli malformasyonu olan 20 hastadan oluşmuştur. Bu hastaların fizik muayeneleri, klinik özellikleri ve radyolojik incelemeler sonucunda ; Treacher Collins sendromu düşünülen 6 vaka (olgu 1-6), Goldenhar sendromu düşünülen 10 vaka (olgu 7-16), Frontonazal displazi olduğu düşünülen 4 vaka (olgu 17-20) yer almaktadır.

Grup II: Kraniosinostozu olan 10 hastadan oluşmuştur. Bu hastaların da fizik muayeneleri, klinik özellikleri ve radyolojik incelemeler sonucunda; Trigonosefali düşünülen 3 vaka (olgu 21-23), Plagiosefali saptanan 1 vaka (olgu 24), Crouzon sendromu düşünülen 3 vaka (olgu 25-27), Apert sendromu düşünülen 2 vaka (olgu 28-29), Saethre Chotzen sendromu düşünülen 1 vaka (olgu 30) yer almaktadır.

Grup I olgularının %30’u TCS; % 50’si GS ve % 20’si ise FND’dir.

Grup II olguların ise; % 30’u Trigonosefali; %10’u Plagiosefali; % 30’u CS, % 20’si AS ve %10’u ise SCS’dir.



Şekil 6: Grupların tanılarına göre dağılımı

Çalışma %46,7'si (n=14) kız, %53,3'ü (n=16) erkek olmak üzere toplam 30 çocuk üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 0,17 ile 13,5 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $4,14 \pm 3,58$ yıldır (Tablo 3).

Tablo 3: Demografik özelliklerin gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	P
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Yaş	4,60±3,98 (3,5)	3,16±2,48 (3,20)	0,559
	n (%)	n (%)	
^aCinsiyet			
Kız	7 (%35)	7 (%70)	0,070
Erkek	13 (%65)	3 (%30)	
	<i>Mann-Whitney U test kullanıldı</i>	<i>^aKi-Kare test</i>	

Gruplara göre yaşlar ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

4.2. Hastaların Fizik Muayene Bulguları

4.2.1. Kraniofasial bulgular

Çalışma grubunda yer alan 30 hasta fizik bakı, klinik özellikler ve radyolojik incelemeler (kafa grafisi, kraniyal BT ve 3D BT) açısından değerlendirilmiş olup Grup I (n=20) ve Grup II'de (n=10) yer alan hastaların tamamında kraniofasial malformasyon saptanmıştır. Gruplara göre değerlendirme yapılmamıştır.

Her iki hasta grubunda kraniofasial malformasyonlar, fasial kemik defekti ve kraniyal kemik defekti açısından incelenmiştir.

Fasial kemik defekti; bütün hastaların %66,7'sinde (n=20), Grup I'deki vakaların %70'inde (n=14), Grup II'deki vakaların %60'ında (n=6) saptanmıştır. Gruplara göre fasial kemik defekti görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4). Gruplar içinde yer alan hastalardan; Grup I'de incelenen TCS'li hastaların (n=6) ve FND'li hastaların tamamında (n=4), GS'li hastaların %40'ında (n=4); Grup II'de incelenen CS'li (n=3), AS'li (n=2) ve SCS'li (n=1) hastaların tamamında fasial kemik defekti bulunmaktadır.

Tablo 4: Gruplara göre fasial kemik defekti varlığı ve dağılımı

Fasial Kemik Defekti	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	14 (%70)	6 (%60)	20 (%66,7)	0,584
Yok	6 (%30)	4 (%40)	4 (%40)	

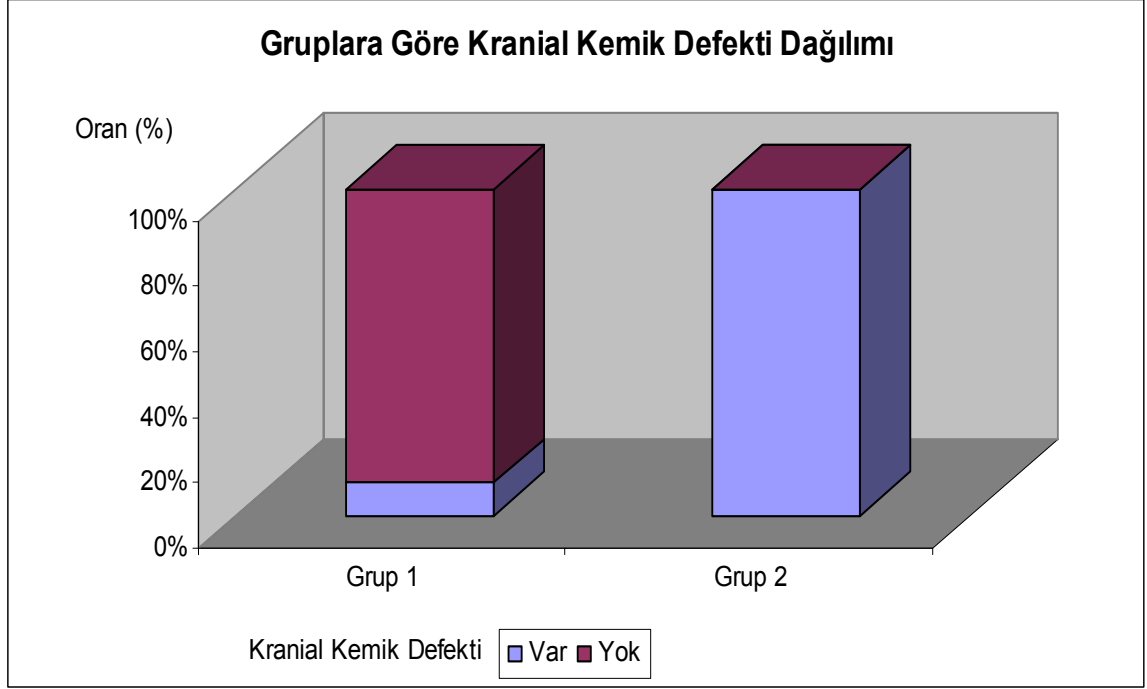
Ki-Kare test kullanıldı

Kraniyal kemik defekti; tüm hastaların %40'ında (n=12) mevcut olup, Grup I'deki hastaların %10'unda (n=2), Grup II'deki hastaların tamamında (n=10) saptanmıştır. Kranial kemik defektinin görülme oranı kraniosinostozları oluşturan Grup II'de anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$) (Tablo 5, Şekil 7). Grup I'de yer alan hastalardan sadece FND'li hastaların %50'sinde (n=2) kraniyal kemik defekti saptanırken Grup II'de bulunan hastaların %100'ünde (n=10) saptanmıştır.

Tablo 5: Gruplara göre kranial kemik defekti varlığı ve dağılımı

Kranial Kemik Defekti	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	2 (%10)	10 (%100)	12 (%40)	0,001**
Yok	18 (%90)	0	18 (%60)	

Ki-Kare test kullanıldı **p<0,01



Şekil 7: Gruplara göre kranial kemik defekti dağılımı

4.2.2. Göz bulguları

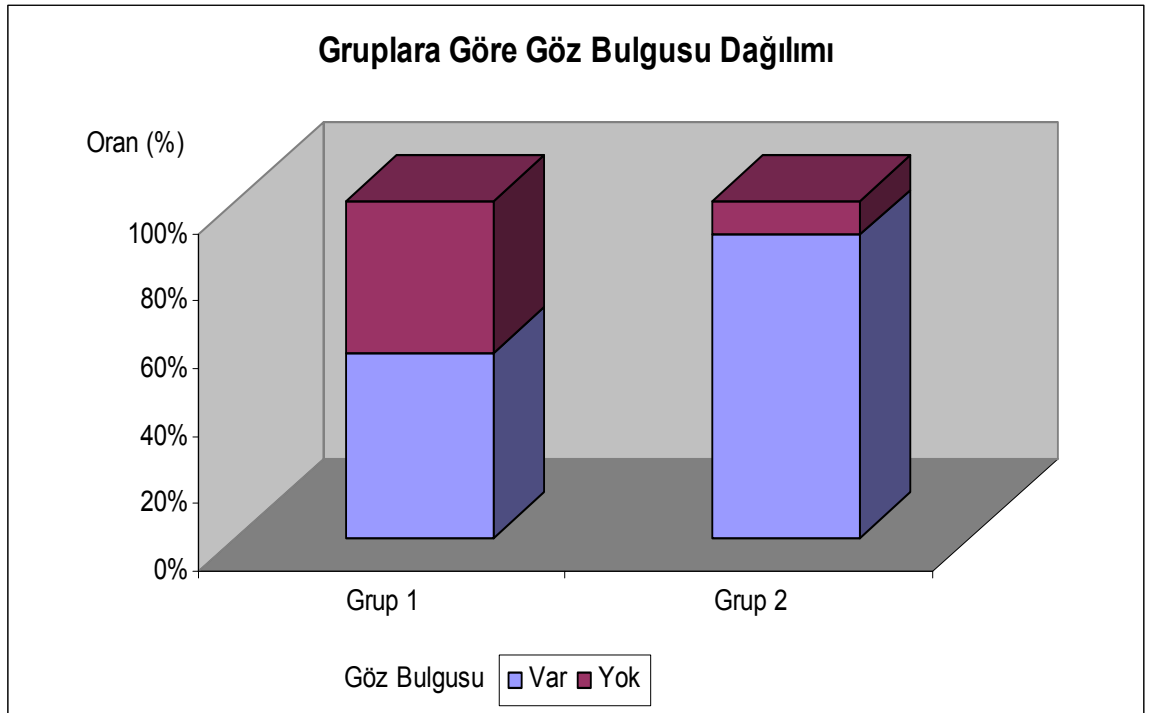
Bütün hastaların göz muayenesi uzman bir oftalmolog tarafından değerlendirilmiştir. Göz muayene bulgularının varlığı (Tablo 6, Şekil 8) ve muayene bulgularının özellikleri (Tablo 7, Şekil 9) incelenmiştir.

Tablo 6: Gruplara göre göz bulgusu varlığı ve dağılımı

Göz Bulgusu	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	11 (%55)	9 (%90)	20 (%66,7)	0,048*
Yok	9 (%45)	1 (%10)	10 (%33,3)	

Ki-Kare test kullanıldı *p<0,05

Gruplarda yer alan tüm hastaların %66,7'sinde (n=20) göz bulgusu saptanmış olup, bu oran Grup I'deki hastalarda %55 (n=11), Grup II'deki hastalarda ise %90 (n=9) olarak bulunmuştur. Grup II'de göz bulgusu görülme oranı, Grup I'den anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 6, Şekil 4). Grup I'de yer alan TCS'li (n=6) ve FND'li (n=4) hastaların tamamında göz anomalisi bulunurken, GS'li hastaların sadece %10'unda (n=1) göz bulgusu mevcuttu. Grup II'deki hastalardan trigonosefalisi olanların %66,6'sında (n=2); plagiosefali (n=1), CS'li (n=3), AS'li (n=2), SCS'li (n=1) hastaların tamamında göz anomalisi saptanmıştır.



Şekil 8: Gruplara göre göz bulgusu dağılımı

Kraniofasial malformasyonları olan hastalarda gözlenen ön planda kozmetik göz problemlerinin yanı sıra medikal sorunlarda ele alınmış ve bunlara ait muayene bulguları tek tek incelenmiştir (Tablo 7, Şekil 9).

Tablo 7: Gruplarda göze ait muayene bulgularının özellikleri ve dağılımı

Göz Muayene Bulguları	Grup I	Grup II	Toplam	p
	(n=20)	(n=10)	(n=30)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
^a Hipertelorizm/Hipotelorizm	11 (%55)	4 (%40)	15 (%50)	0,439
^a Antimongoloid/Mongoloid aks	9 (%45)	3 (%30)	12 (%40)	0,429
^a Aşağı/Yukarı bakan palpebral fissürler	6 (%30)	2 (%20)	8 (%26,6)	0,454
Göz kapağı kolobomu	7 (%35)	0	7 (%23,3)	0,044*
Kaş/Kirpiklerin yokluğu	8 (%40)	0	8 (%26,6)	0,020*
Ptoz	1 (%5)	2 (%20)	3 (%10)	0,251
Ekzoftalmi/Propto	0	4 (%40)	4 (%13,3)	0,008**
Strabismus	0	3 (%30)	3 (%10)	0,030*
Kırma kusurları	1 (%5)	0	1 (%3,3)	1,000
Gözlük kullanımı	1 (%5)	0	1 (%3,3)	1,000

Fisher's Exact test kullanıldı ^a*Ki-Kare test* **p<0,05* ***p<0,01*

Bütün hastaların %50'sinde (n=15) hipo/hipertelorizm saptanmış olup bunların 11'i (%55) Grup I'de, 4'ü (%40) Grup II'de yer almıştır. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Hastaların %40'ında (n=12) mongoloid/antimongoloid aks saptanmıştır. Vakaların 9'u (%45) Grup I'de , 3'ü (%30) Grup II'de yer almıştır. Gruplar arası istatistiksel fark anlamlı bulunmamaktadır (p>0,05).

Palpebral fissürlerde eğim anomalisi olan toplam 8 hasta (tüm hastaların %26,6'sı) saptanmış olup; vakaların 6'sı (%30) Grup I'de, %2'si (%20) Grup II'de yer almıştır. Her iki grup arasında istatistiksel fark anlamsızdır (p>0,05).

Göz kapağında kolobom, sadece Grup I'deki 7 hastada (%35) görülmüş olup, bütün hasta grubunun %23,3'ünü oluşturmuştur. Gruplar arası istatistiksel fark Grup I lehine yüksek olarak bulunmuştur (p<0,05).

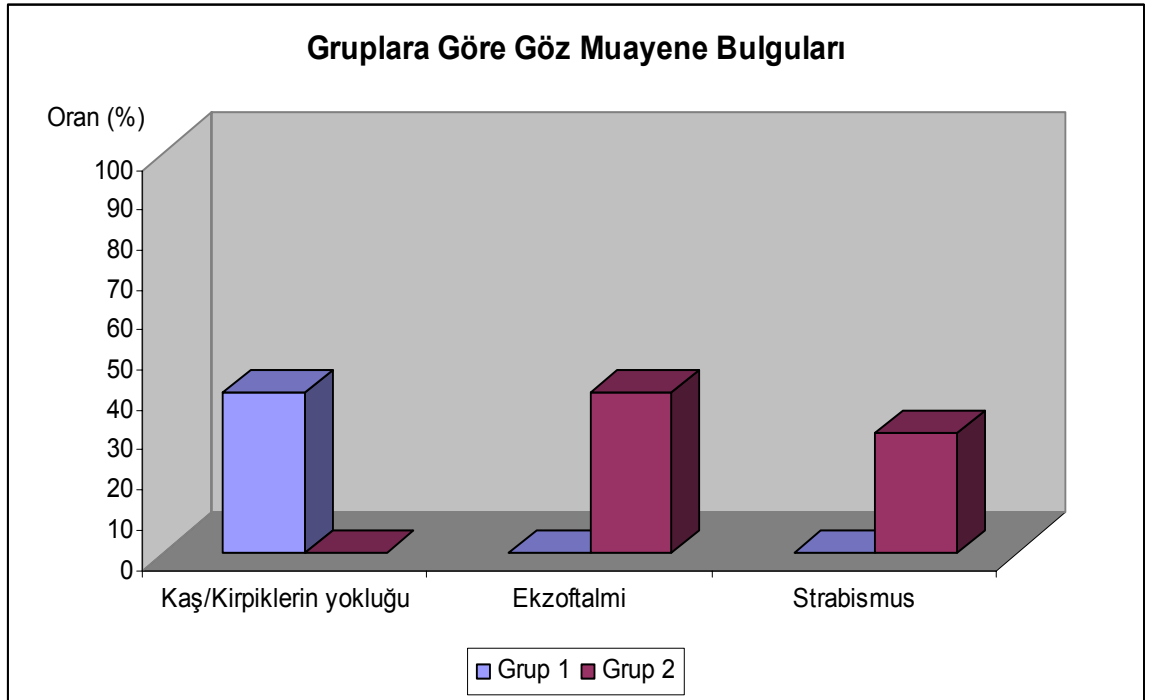
Kaş ve kirpik anomalisi'de sadece Grup I'deki 8 hastada (%40) saptanan bir bulgu olup, toplam hasta grubunun %26,6'sını oluşturmuştur. Grup I'de kaş ve kirpiklerin anomalisi oranı Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,05$).

Ptoz tüm hastaların %10'unda ($n=3$) görülmüştür. Grup I'de sadece 1 hastada (%5) saptanırken, Grup II'de ise 2 hastada (%20) saptanmıştır. Gruplara göre istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Ekzoftalmi/Propto, sadece Grup II'deki hastalarda ($n=4$, %40) saptanan bir bulgu olmuş ve tüm hastaların %13,3'ünü oluşturmuştur. Grup II'de ekzoftalmi/propto görölme oranı Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

Strabismus da sadece Grup II'deki 3 hastada (%30) saptanmış ve toplam hasta grubunun %10'unu oluşturmuştur. Grup II'de strabismus görölme oranı Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

Bütün hastalar içinde sadece 1 vakada (olgu 3) kırma kusuru (miyopi) saptanmıştır ve yine aynı vakada gözlük kullanımı mevcuttur. Gruplara göre kırma kusuru ve gözlük kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Hiçbir hastada vizüel kayıp, optik atrofi ve papil ödem bulguları saptanmadı.



Şekil 9: Gruplara göre göz muayene bulguları

4.2.3. Kulak bulguları

Hastaların kulak muayeneleri kulak burun boğaz uzmanı ve odyologlar tarafından yapılmıştır. Hastaların kulak bulgularının varlığı ve dağılımı Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8: Gruplara göre kulak bulgusu varlığı ve dağılımı

Kulak Bulgusu	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	17 (%85)	6 (%60)	23 (%76,7)	0,127
Yok	3 (%15)	4 (%40)	7 (%23,3)	

Ki-Kare test kullanıldı

Kulak incelemelerinde, hastaların toplamda %76,7'sinde (n=23) kulak anomalisi tespit edilmiştir. Grup I'deki hastaların %85'inde (n=17), Grup II'deki hastaların ise %60'ında (n=6) kulak bulgusu mevcuttur. Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup I'de yer alan TCS'li hastaların %100'ünde (n=6), GS'li hastaların %90'ında (n=9), FND'li hastaların %50'sinde (n=2) mevcutken; Grup II'de bulunan Plagiosefali (n=1), CS'li (n=3) ve SCS'li (n=1) hastaların tamamında, AS'li hastaların %50'sinde (n=1) saptanmıştır.

Kulak muayene bulgularının özellikleri, işitme kaybının varlığı ve işitme cihazı kullanımı açısından hastalar değerlendirilmiş, sonuçlar Tablo 9 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Gruplarda kulağa ait muayene bulgularının özellikleri ve dağılımı

Kulak Muayene Bulguları	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Kulak yerleşim anomalisi	0	6 (%60)	6 (%20)	0,001**
^a Kulak kepçesi anomalisi	13 (%65)	0	13 (%43,3)	0,001**
Dış kulak yolu anomalisi	10 (%50)	0	10 (%33,4)	0,006**
İç/Orta kulak anomalisi	0	0	0	-
Preaurikular pit/tag	4 (%20)	0	4 (%13,3)	0,272
^a İşitme kaybı	14 (%70)	0	14 (%46,7)	0,001**
İşitme cihazı kullanımı	5 (%25)	0	5 (%16,7)	0,140

Fisher's Exact test kullanıldı

^aKi-Kare test

** $p<0,01$

Kulak yerleşim anomalisi (düşük kulak), sadece Grup II'deki hastalarda gözlenen bir bulgu olup, 6 hastada (%60) saptanmıştır. Grup II'de kulak yerleşim yeri anomalisi görülme oranı Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

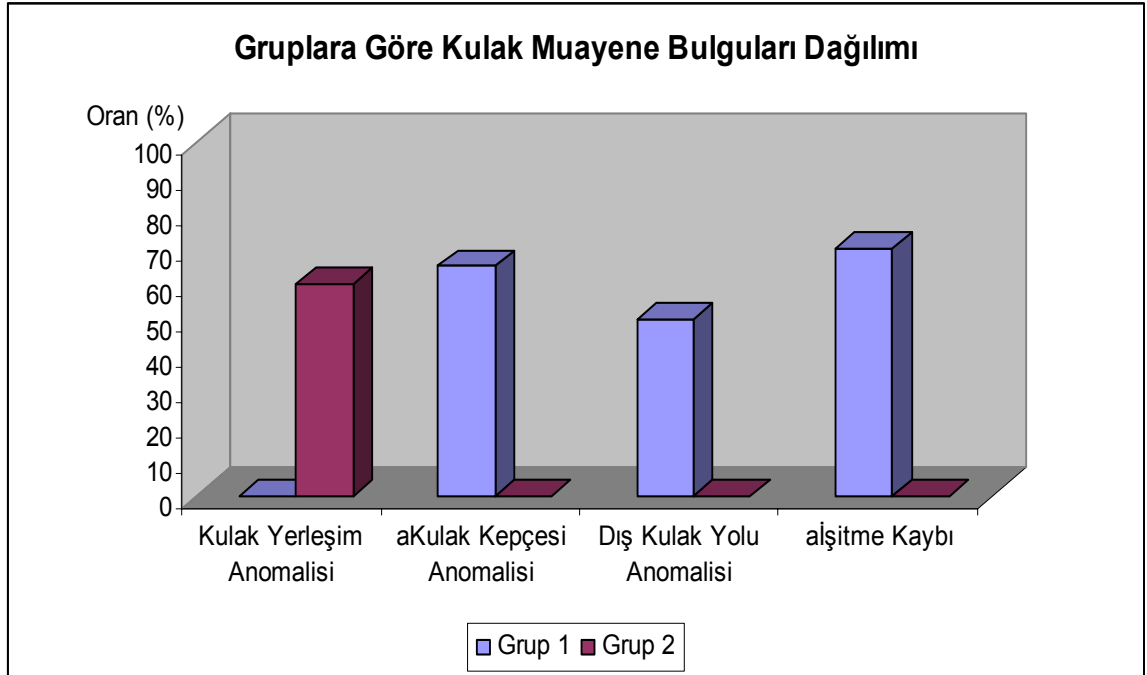
Kulak kepçesi anomalisi (mikroti, kepçe displazisi/aplazisi, heliks anomalisi), Grup I'deki hastaların %65'inde ($n=13$) saptanmıştır. Grup I'de kulak kepçesi anomalisi görülme oranı Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

Dış kulak yolu anomalisi (kulak yolu atrezisi), Grup I'deki hastaların %50'sinde ($n=10$) saptanmıştır. Grup I'de dış kulak yolu anomalisi görülme oranı Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

İç ve orta kulak yapılarının anomalisi hiçbir hastada saptanmamıştır.

Preaurikular pit/tag, Grup I'de yer alan 4 hastada (%20) saptanmıştır. Bu bulgu tüm hastaların %13,3'ünü oluşturmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,005$).

Odyologlar tarafından yapılan işitme testleri sonucunda Grup I'deki hastaların %70'inde ($n=14$) işitme kaybı görülürken, Grup II'de yer alan hiçbir hastada işitme kaybı saptanmamıştır. Grup I'de işitme kaybı görülme oranı Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,01$). Bütün hastalar içinde 5 hasta işitme cihazı kullanmaktadır (%16,7).



Şekil 10: Gruplara göre kulak muayene bulguları

4.2.4. Burun bulguları

Hastalarda burun anomalilerinin varlığı ve dağılımı Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10: Gruplara göre burun bulgusu varlığı ve dağılımı

Burun Bulgusu	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	6 (%30)	5 (%50)	11 (%36,6)	0,171
Yok	14 (%70)	5 (%50)	19 (%63,4)	

Ki-Kare test kullanıldı

Bütün hastaların %36,6'sında (n=11) burun anomalisi tespit edilmiştir. Grup I'deki hastaların %30'inde (n=6), Grup II'deki hastaların ise %50'sinde (n=5) burun anomalisi mevcuttur. Gruplara göre burun bulgusu görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup I'de bulunan TCS'li hastaların %16,6'sında (n=1), GS'li hastaların %10'unda (n=1), FND'li hastaların ise tamamında (n=4); Grup II'deki hastalardan AS'li (n=2) ve SCS'li (n=1) hastaların tamamında, CS'li hastaların %50'ünde (n=2) burun bulguları saptanmıştır.

Kraniyofasial malformasyonu bulunan hastalarda anormal burun özellikleri ve dağılımı Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11: Gruplarda buruna ait muayene bulgularının özellikleri ve dağılımı

Burun Muayene Bulguları	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Basık Burun Kökü	0	3 (%30)	3 (%10)	0,030*
Bulböz Burun	2 (%10)	0	2 (%6,6)	0,540
Gaga Burun	0	2 (%20)	2 (%6,6)	0,119
Çentikli Geniş Burun	4 (%20)	0	4 (%13,4)	0,272
Nazal Kemik Defekti	4 (%20)	0	4 (%13,4)	0,272
Nazal Ensefalosel	1 (%5)	0	1 (%33,3)	1,000
Koanal Atrezi	1 (%5)	0	1 (%33,3)	1,000

Fisher's Exact test kullanıldı

****p<0,01**

Basık burun kökü, sadece kraniosinostozilardan oluşan Grup II'de (n=3, %30) saptanmıştır. Grup II'de basık burun kökü görülme oranı Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,05$).

Bulböz burun, Grup I'de 2 hastada (%10) saptanmıştır. Gruplara göre bulböz burun görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gaga burun yapısı, Grup II'deki 2 hastada (%20) saptanmıştır. Her iki grup arasında gaga burun görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Geniş çentikli burun yapısı ve nazal kemik defekti Grup I'de yer alan FND'li hastalarda (n=4, %20) görülmüş olan bulgulardır. Her iki bulgunun gruplara göre görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Nazal ensefalosel (vaka 17) ve koanal atrezi (vaka 20) görülen diğer bulgulardır.

4.2.5. Oral kavite ve diş bulguları

Oral kavite ve diş bulguları incelenirken, yüksek damak, yarı damak/dudak, bifid uvula, diş anomalileri ve maloklüzyon varlığı gibi bulgular incelenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Gruplara göre oral kavite-diş bulgusu varlığı ve dağılımı

Oral Kavite Diş Bulgusu	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	14 (%70)	6 (%60)	20 (%66,6)	0,284
Yok	6 (%30)	5 (%50)	11 (%33,4)	

Ki-Kare test kullanıldı

Bütün hastaların %66,6'sinde (n=20) oral kavite ve diş anomalisi saptanmıştır. Grup I'deki hastaların %70'inde (n=14), Grup II'deki hastaların ise %60'ında (n=6) bu bulgular mevcuttur. Gruplara göre oral kavite diş bulgusu görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup I'de yer alan TCS'li (n=6)ve FND'li (n=4) hastaların tamamında, GS'li hastaların %40'ında (n=4); Grup II'deki CS'li (n=3), AS'li (n=2) ve SCS'li (n=1) hastaların tamamında oral kavite ve diş anomalileri saptanmıştır.

Hastalarda gözlenen oral kavite ve diş anomalilerinin özellikleri Tablo 13'de gösterilmektedir.

Tablo 13: Gruplara göre oral kavite-diş bulgusu varlığı ve dağılımı

Oral Kavite-Diş Muayene Bulguları	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
^a Yüksek Damak	4 (%20)	5 (%50)	9 (%30)	0,091
Yarık Damak	6 (%30)	1 (%10)	7 (%23,3)	0,372
Yarık Dudak	7 (%35)	0	7 (%23,3)	0,064
Bifid Uvula	0	1 (%10)	1 (%33,3)	0,333
^a Maloklüzyon	9 (%45)	2 (%20)	11 (%36,6)	0,180

Fisher's Exact test kullanıldı ^a*Ki-Kare test*

Yüksek damak tüm hastaların %30'unda (n=9), Grup I'deki hastaların %20'sinde (n=4), Grup II'deki hastaların %50'sinde (n=5) saptanan bir bulgudur. Gruplara göre yüksek damak görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Özgeçmişte veya halen yarık damak ve yarık dudak açısından değerlendirilen hastalarda sırasıyla %23,3 (n=7) ve %23,3 (n=7) oranında bu anomaliler saptanmıştır. Gruplara göre yarık damak ve dudak görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Bifid uvula saptanan sadece 1 hasta (vaka 27) olmuştur.

Uzman ortodontist ve diş hekimleri tarafından değerlendirilen maloklüzyon ve diş anomalileri Grup I'deki hastaların %45'inde (n=9), Grup II'deki hastaların %20'sinde (n=2), tüm hastaların ise %36,6'sında (n=11) saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

4.2.6. Sistemik ek bulgular

Çalışmada yer alan hastalar, kraniofasial malformasyonlarına ek olarak eşlik edebilen sistemik bulgular açısından incelenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Gruplara göre sistemik ek bulguların varlığı ve dağılımı

Sistemik Ek Bulgular	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	11 (%55)	7 (%70)	18 (%60)	0,429
Yok	9 (%45)	3 (%30)	12 (%40)	

Ki-Kare test kullanıldı

Bütün hastaların %60'ında (n=18) kraniofasial malformasyonlara ek olarak farklı sistemik bulguların görüldüğü saptanmıştır. Gruplara göre sistemik ek bulgu görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Grup I'de %55 düzeyinde; Grup II'de ise %70 düzeyinde sistemik ek bulgular vardır.

Grup I'de yer alan sistemik ek bulgular; pektus ekskavatum (olgu 1, 20), obstrüktif uyku apnesi (olgu 2), at nalı böbrek (olgu 7, 9), klinodaktili (olgu 7), halluks valgus (olgu 7), VUR (olgu 10), laringomalazi (olgu 10), konjenital kalp defekti (olgu 11, 14, 16), pes ekinovarus (olgu 11), pes adduktus (olgu 20), hemivertebra (olgu 13), kifoskolyoz (olgu 13, 16), vertebral füzyon (olgu 13, 16), meningomyelose (olgu 16, 20), DKÇ (olgu 20).

Grup II'de yer alan sistemik ek bulgular; renal pelviyektazi (olgu 21), konjenital kalp defekti (olgu 27, 28), sindaktili (olgu 25, 28, 29), hidrosefali (olgu 26, 29), yonca yaprağı şeklinde kafa yapısı (olgu 26), akantozis nigrikans (olgu 27), kronik akciğer hastalığı (olgu 30), gastroözofajial reflü (olgu 30), kısa-geniş el ve ayak başparmağı (olgu 26, 27, 30), klinodaktili (olgu 30).

4.2.7. Tanımlayıcı bulgular

Hastaların tanımlayıcı klinik özellikleri dahil olduğu tanı gruplarına göre incelenmiştir (Tablo 15, 16, 17,18).

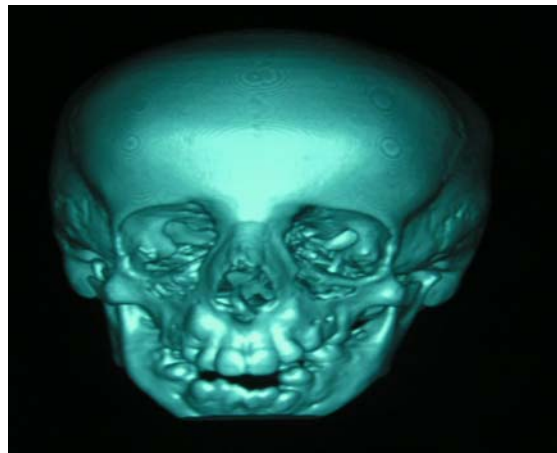
Tablo 15: Treacher Collins sendromlu hastalarda tanı koydurucu klinik özelliklerin varlığı ve dağılımı

Olgu	1	2	3	4	5	6	%
Zigoma-maksilla-mandibula hipoplazisi/klefti	+	+	+	+	+	+	100
Antimongoloid aks-hipertelorizm-aşağı bakan palpebral fissurler	+	+	+	+	+	+	100
Göz kapağı kolobomu	+	+	+	+	+	+	100
Kirpiklerin yokluğu	+	+	+	+	+	+	100
Kulak kepçesi-diş kulak yolu anomalisi	+	+	+	+	+	+	100
İşitme kaybı	+	+	+	+	+	+	100
Göz kırma kusurları	-	-	+	-	-	-	16,6
Yarık dudak-damak	-	-	-	-	+	+	33,3
Diş anomalisi-maloklüzyon	+	+	+	+	+	+	100

(+):var (-):yok

*: miks tip işitme kaybı

TCS'li olgularda (n=6) klinik olarak tanı koydurucu özellikleri ve görülme oranları: zigoma-maksilla-mandibula hipoplazisi/klefti, antimongoloid aks-hipertelorizm-aşağı bakan palpebral fissurler, göz kapağı kolobomu, kirpiklerin yokluğu, kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi, işitme kaybı (olgu 4'te miks; olgu1, 2, 3, 5, 6'da iletim tipi) diş anomalisi-maloklüzyon %100; kırma kusurları %16,6, yarık dudak-damak %33,3 oranında saptanmıştır (Tablo 15).



Şekil 11: Treacher Collins sendromlu hastada 3D BT'de zigoma hipoplazisi görüntüsü (olgu 1).

Tablo 16: Goldenhar sendromlu hastalarda tanı koydurucu klinik özelliklerin varlığı ve dağılımı

Olgu	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	%
Maksilla-mandibula hipoplazisi	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	50
Fasial asimetri	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	70
Kulak kepçesi-dış kulak yolu anomalisi	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	80
Preaurikular pit/tag	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	40
İşitme kaybı	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	80
Vertebra anomalisi	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	20
Göz anomalisi	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	10
Kardiyovasküler sistem bulgusu	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	30
Genitoüriner sistem bulgusu	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	30
Santral sinir sistemi bulgusu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	10

(+):var (-):yok

GS'li olgularda (n=10) klinik olarak tanı koydurucu özellikleri ve görülme oranları: maksilla-mandibula hipoplazisi %50, fasial asimetri %70, kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi %80, işitme kaybı %80 (tüm olgularda iletim tipi), vertebra anomalisi %20, göz anomalisi %10, kardiyak anomali %30 (olgu 11'de VSD+PDA+PFO, olgu 14'de Fallot tetralojisi, olgu 16'da ASD), genitoüriner anomali %30 (olgu 7, 9'da atnalı böbrek, olgu 10'da VUR), santral sinir sistemi anomalisi %10 (olgu 16'da torakal meningomyelose) oranında saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 17: Frontonazal displazili hastalarda tanı koydurucu klinik özelliklerin varlığı ve dağılımı

Olgu	17	18	19	20	%
Frontal kemik defekti	+	+	-	-	50
Nazal kemik defekti-çentikli geniş burun	+	+	+	+	100
Hipertelorizm	+	+	+	+	100
Yarık dudak-damak	+	+	+	+	100

(+):var (-):yok

FND'li olgularda (n=4) klinik olarak tanı koydurucu özellikleri ve görülme oranları: frontal kemik klefti %50; nazal kemik defekti, çentikli geniş burun, hipertelorizm ve yarık dudak-damak %100 oranında saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 18: Sendromik kraniosinostozlu (CS, AS, SCS) hastalarda sistemik klinik özelliklerin varlığı ve dağılımı

Olgu	25	26	27	28	29	30	%
Sindaktili	+	-	-	+	+	-	50
Kısa ve geniş el-ayak parmakları, halluks valgus, cubitus valgus, klinodaktili	+	+	+	-	-	+	66,6
Kardiyovasküler sistem bulgusu	-	-	+	+	-	-	33,3
Genitoüriner sistem bulgusu	-	-	-	-	-	-	0
Gastrointestinal sistem bulgusu	-	-	-	-	-	+	16,6
Respiratuar sistem bulgusu	-	-	+	+	-	+	50
İskelet sistemi bulgusu	-	-	-	-	-	-	0
Santral sinir sistemi bulgusu	-	+	-	-	+	-	33,3
Cilt bulgusu	-	-	+	-	-	-	16,6

(+):var (-):yok

*: kutanöz **: osseöz

Sendromik kraniosinostozlu olgularda (n=6) klinik olarak tanı koydurucu özellikleri ve görülme oranları: sindaktili %50 (olgu 25'te kutanöz; olgu 28, 29'da osseöz tipte), kısa ve geniş el ayak parmakları, halluks valgus, cubitus valgus ve

klinodaktili %66,6, kardiyak bulgu %33,3 (olgu 27'de VSD+PFO; olgu 28'de PFO), gastrointestinal bulgu %16,6 (olgu 30'da gastroözafagial reflü), santral sinir sistemi bulgusu %33,3 (olgu 26, 29'da hidrosefali), cilt bulgusu %16,6 (olgu 27'de akantozis nigrikans) oranında saptanmıştır. Hastalarda genitoüriner ve iskelet anomalisi görülmemiştir (Tablo 18).



Şekil 12: Crouzon sendromlu olguda lateral kraniografide brakisefali ve impressio digitalis görünümü (olgu 27).

4.2.8. Cerrahi girişimler

Kraniofasial malformasyonların komplikasyonları nedeniyle hastalara çeşitli branşlarda cerrahi müdahaleler uygulanmıştır. Gruplar arası cerrahi uygulamaları ve dağılımı Tablo 19'de gösterilmektedir.

Tablo 19: Gruplara göre cerrahi girişimlerin varlığı ve dağılımı

Cerrahi Girişim	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	14 (%70)	7 (%70)	21 (%70)	1,000
Yok	6 (%30)	3 (%30)	9 (%30)	

Ki-Kare test kullanıldı

Gruplara göre cerrahi girişim görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup I'de %70 düzeyinde; Grup II'de de %70 cerrahi girişim uygulanmıştır.

Hastalara uygulanan cerrahi girişimler aşağıda özetlenmiştir.

- Mandibular distraksiyon: olgu 2, 3, 14.
- Malar augmentasyon: olgu 4.
- Kulak kepçesi konstrüksiyonu: olgu 8, 14.
- Yarık dudak/damak onarımı: olgu 5, 6, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 27.
- Median fasial kleft onarımı: olgu 17, 18.
- Bazal meningosel ve bazal dura onarımı: olgu 17.
- Kraniektomi ve kraniofasial ilerletme: olgu 21, 22, 25, 26, 28, 29.
- VP şant takılması: olgu 26, 29.
- Sindaktili ayırma operasyonu: olgu 28, 29.
- Opere meningomyelosel: olgu 16, 20.
- Opere grade-5 VUR ve gastrostomi: olgu 10.
- Opere DKÇ: olgu 20
- Opere Fallot tetralojisi: olgu 14.

4.2.9. **Komplikasyonlar**

Kraniofasial malformasyonlar sonucunda oluşan komplikasyonların varlığı ve dağılımı Tablo 20’da gösterilmektedir.

Tablo 20: Gruplara göre komplikasyonların varlığı ve dağılımı

	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
^a Respiratuar problemler	6 (%30)	3 (%30)	9 (%30)	1,000
^a Beslenme problemleri	10 (%50)	2 (%20)	12 (%40)	0,114
Hidrocefali, İntrakranial basınç artışı	0	2 (%20)	2 (%6,6)	0,133

Fisher’s Exact test kullanıldı

^a*Ki-Kare test*

Gruplara göre respiratuar ve beslenme problemleri, hidrocefali, intrakranial basınç artışı görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hastalarda meydana gelen komplikasyonlar ve olası nedenleri aşağıda özetlenmiştir.

Grup I:

-Respiratuar problemler: Olgu 1 (mikrognati, pnömoni), olgu 2 (obstrüktif uyku apnesi), olgu 10 (pnömoni), olgu 16 (laringomalazi, opere torakal meningomyelosele sekonder hipotrofik hemitoraks), olgu 17 (nazal ensefalosel), olgu 20 (koanal atrezi).

-Beslenme problemleri: Olgu 4 (mikroretrognati), olgu 5, 6, 13, 16, 17, 18, 19, 20 (yarık damak/dudak), olgu 10 (gastroözafagial reflü ve gastrostomi kullanımı).

Grup II:

-Respiratuar problemler: Olgu 27 (yarık damak ve bifid uvula), olgu 28 (reaktif hava yolu), olgu 30 (kronik akciğer hastalığı ve BİPAP kullanımı).

-Beslenme problemleri: Olgu 27 (yarık damak ve bifid uvula), olgu 30 (gastroözafagial reflü).

-Nörolojik problemler: Olgu 26, 29 (hidrosefali ve ventriküloperitoneal şant kullanımı).

4.2.10. Gestasyonel öykü ve aile öyküsü

Hastaların kendilerinde mevcut olan kraniofasial anomalilerin biri veya bir kaçının akrabalarında bulunup bulunmadığı sorulduğunda, bütün hastaların 2'sinde (%10) akrabalarda benzer özelliklere sahip bireyler olduğu belirtilmiştir (Tablo 21).

Tablo 21: Gruplara göre aile öyküsü değerlendirilmesi

Aile Öyküsü	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	2 (%10)	0	2 (%6,6)	0,532
Yok	18 (%90)	10 (%100)	28 (%93,4)	

Fisher's Exact test kullanıldı

Gruplara göre aile öyküsü görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup I'de %10 (olgu 2, 3) oranında görülmekte olup, Grup II'de aile öyküsüne rastlanmamıştır.

Ebeveynler arası akrabalık durumu sorgulanan tüm hastaların 9'unda (%30) akrabalık olduğu saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22: Gruplara göre akrabalığın değerlendirilmesi

Akrabalık	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	4 (%20)	5 (%50)	9 (%30)	0,091
Yok	16 (%80)	5 (%50)	21 (%70)	

Ki-Kare test kullanıldı

Her iki grup arasında akrabalık görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup I'de %20 oranında, Grup II'de ise %50 oranında akrabalık görülmektedir.

Kraniofasial malformasyonların oluşum etyolojisine yönelik sorgulanan gestasyonel öykü ve prenatal tanının varlığı Tablo 23'da gösterilmektedir.

Tablo 23: Gruplara göre gestasyonel özelliklerin değerlendirilmesi

	Grup I (n=20)	Grup II (n=10)	Toplam (n=30)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Gebelikte İlaç, Sigara Kullanımı, İnfeksiyon, Teratojen Ve Radyasyon Maruziyeti	1 (%5)	1 (%10)	2 (%30)	1,000
Gebelikte Kanama, Düşük Tehditi Gibi Komplikasyonlar	1 (%5)	4 (%40)	5 (%40)	0,031*
Prenatal Tanı	0	0	0	-

Fisher's Exact test kullanıldı

* $p<0,05$

Tüm hastaların sadece 2'sinde (olgu 3, 27) (%30) gebelikte sigara kullanım öyküsü mevcuttur. Gruplar arasında, gebelikte ilaç, sigara kullanımı, infeksiyon, teratojen ve radyasyon maruziyeti durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Yine tüm hastaların 5'inde (%40'ında) kanama, uzamış travay ve düşük tehditi gibi komplikasyonlar saptanmıştır. Grup II'de gebelikte komplikasyonların görülme oranı Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,05$).

Grup I ve Grup II'de yer alan hiçbir hastanın antenatal USG/fetal MR veya amniosentez sonucu prenatal tanısı mevcut değildir.

4.2.11. Psikososyal etkilenme

Son olarak; bütün hastalar içinden 9 vakada (%30) (Grup I'de 6 ve Grup II'de 3 vaka) mevcut kraniofasial malformasyonların sonucunda ortaya çıkan komplikasyonların (anormal yüz ve kafa yapısı, solunum, beslenme ve nörolojik problemler, işitme ve görme sorunları gibi) fiziksel etkinlikleri engellediği belirtilmiştir. Ayrıca psikososyal olarak da (farklı yüz ve kafa görünümü nedeniyle utanma, arkadaş edinememe, çevreyle iletişim kurmada güçlük, işitme ve görme sorunları nedeniyle ders başarısızlığı) etkilendiklerini ifade etmişlerdir.

5. TARTIŞMA

Kraniofasial malformasyonlar, hastalığın tipine ve organların tutulum derecesine bağlı olarak çocukları değişik derecelerde olumsuz etkiler. Bu malformasyonlar; aynı anda hem kraniofasial yapıyı hem de eşlik edebilen diğer organ sistemlerinde yapı ve işlev bozukluklarına yol açarak çocuğun sağlık halini bozabilir. Sağlığı etkilemeyen kozmetik bir hadise olarak seyrettiklerinde bile farklı yüz ve kafa yapısı nedeniyle psikososyal örselenmeye yol açabilirler (1).

Kraniofasial malformasyonların iki ana grubu olan fasial klefli malformasyonlar ve kraniosinostozların, fasial kemik defekti, kranial kemik defekti, göz, kulak, burun, oral kavite ve diş anomalileri; solunum, beslenme ve nörolojik problemler gibi birçok ortak yönleri vardır; ancak sıralanan bu özelliklerin hiçbirisi özgül değildir. Sözü edilen kraniofasial yapıların değişik şekillerde ve derecelerde etkilenmesi, eşlik edebilen sistemik bulguların varlığı sonucu farklı kraniofasial malformasyonlar ortaya çıkmaktadır (1, 5).

Son yıllarda gelişen moleküler-genetik çalışmalar bir kenara bırakılırsa, kraniofasial malformasyonların tanısı günümüzde hala klinik bulgular ve yardımcı radyolojik incelemeler temel alınarak konulmaktadır. Bu uygulamalar dışında ayırıcı tanıda kullanılabilecek tanısal testler bulunmamaktadır. Polikliniklere başvuran çocuklar, olasılıkla toplumda kraniofasial malformasyonu olan vakaların en ağır ucunu temsil etmektedir. Kraniofasial anomalisi hafif olan çocuklar ise muhtemelen normal bireyler olarak yaşamlarını sürdürmektedir. Kraniofasial malformasyonu olan hastalarda tanıya giden süreçte farklı branşlardan klinisyenlerin birlikte çalışması gerekmektedir. İlk muayeneyi takiben, özgül bulguların varlığına göre pediatri, klinik genetik, göz, kulak burun boğaz, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, nöroşirurji, radyoloji, ortodonti, psikolog, konuşma terapistinden oluşan uzmanlar tanı ve tedavi sürecinin bir noktasında yer alabilir. Multidisipliner bir çalışma ile, çocuklar erken dönemde tanı alabilir ve uygun tedavi yaklaşımından faydalanabilirler. Klinik yelpazesi çok değişken olan yüzlerce kraniofasial malformasyonu tanımlamak ve sınıflandırmak oldukça güçtür. Tanıya giden yolda, en başta hepsi fizik bakı ile kolayca değerlendirilebilen kraniofasial malformasyonlarda, yüz ve kafa anomalilerine ait özellikler aranır ve kaydedilir. Bundan sonra değerlendirme, özel bir tanıya yönelmek üzere fasial ve kranial kemik incelemesi, göz muayenesi, işitme testi ile devam edebilir. Süreç, ardışık poliklinik ziyaretlerinden oluşacaktır; hastaların

her vizitte tekrar değerlendirilmesi ve yeni verilere göre tanıya giden yolun yeniden şekillendirilmesi gerekecektir. Her hasta için, tanıya giden yolda ön plandaki bulgularına göre fasial kleftli malformasyon (TCS, GS, FND) veya kraniosinostoz (izole, CS, AS, PS, SCS) tanıları düşünülebilecektir.

Hasta grubumuzdaki 30 çocuğun farklı polikliniklerden geldikleri, tümünün kraniofasial anomali sergilemesine rağmen birbirlerinden farklı tanıları aldıkları görülmektedir (Tablo 1). Hastalarımızda, fasial kleftli malformasyonları temsil eden Grup I'de 20 vaka yer almaktadır. Bu vakalardan klinik özellikler ve yardımcı tetkikler sonucunda elde edilen bulgular doğrultusunda, 6'sında (olgu 1-6) TCS, 10'unda (olgu 7-16) GS, 4'ünde (olgu 17-20) FND tanısı düşünülmüştür. Kraniosinostozu olan 10 vakanın bulunduğu Grup II'de, radyolojik incelemelerle de desteklenen vakaların 4'ü izole (nonsendromik) kraniosinostoz tanısı alırken, diğer 6'sı ise sendromik kraniosinostoz olarak tanımlanmıştır. İzole kraniosinostozlar arasında trigonosefalisi olan 3 vaka (olgu 21-23) ve plagiosefalisi olan 1 vaka (olgu 24) saptanmıştır. Sendromik kraniosinostozlardan, CS düşünülen 3 vaka (olgu 25-27), AS düşünülen 2 vaka (olgu 28-29) ve SCS düşünülen 1 vaka (olgu 30) olmuştur (Tablo 2, Şekil 6). Grup I'deki hastaların %30'u TCS; % 50'si GS ve % 20'si ise FND'dir. Grup II'deki hastaların ise; % 30'u Trigonosefali; %10'u Plagiosefali; % 30'u CS, % 20'si AS ve %10'u ise SCS'dir. Jong-Bannink ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 167 sendromik kraniosinostozlu hastanın %21'i AS, %33'ü CS ve %22'si SCS vakası olarak bulunmuştur (129). Çalışma grubumuzla karşılaştırıldığında, kraniosinostozlu vaka sayısının belirgin olarak az sayıda olduğu fakat grup içindeki tanısal dağılımın benzer oranlarda olduğu görülmektedir.

Çalışma %46,7'si (n=14) kız, %53,3'ü (n=16) erkek olmak üzere toplam 30 çocuk üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 0,17 ile 13,5 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $4,14 \pm 3,58$ yıldır (Tablo 3). Gruplara arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Toplum çalışmalarında kraniofasial malformasyonların kadın erkek arasında cinsiyet farkı gözetmediği, fakat GS, FND gibi durumların erkeklerde daha sık rastlandığı bildirilmiştir (1, 5, 78, 80, 95-96). Ayrıca kraniofasial malformasyonlu hastalar genellikle yenidoğan ve süt çocuğu döneminde tanı alırlar (1, 104, 109). Yaş ortalamasının beklenenden yüksek olması ve gruplar arasında fark

olmaması , bu çocukların hepsinde önceden tanısı konmuş bir kraniofasial malformasyonun halihazırda mevcut olmasıyla açıklanabilir.

Kraniofasial bulgular: Çalışma grubu için seçilen 30 olgunun hepsinde kraniofasial bulgular mevcuttu ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Fasial kemik defekti, tüm hastaların %66,7'sinde (n=20) saptanmış olup, Grup I'de %70 (n=14), Grup II'de %6 (n=6) oranında görülmüştür. İstatistiksel olarak gruplar arasında fark görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 4). Grup I'de yer alan TCS ve FND'li hastaların tamamında, GS'li hastaların ise %40'ında fasial kemik defekti saptanmıştır. TCS'li hastalarda zigoma-mandibula-maksilla hipoplazisi/klefi (%78-81) en sık görülen fasial anomalidir (5, 54). FND'de ise yüzün orta hat kemikleri (frontal ve nazal kemik) etkilenmiştir (67, 92). GS'de fasial kemik defektleri genellikle maksilla/mandibula hipoplazisine bağlı fasial asimetri şeklinde ortaya çıkmaktadır (67, 75). Grup II'de yer alan CS, AS, SCS'li hastaların tamamında (%100) fasial kemik defekti saptanmıştır. Özellikle sendromik kraniosinostozu olan hastalarda maksiller ve midfasial hipoplazisi sık görülen bulgulardır (67, 121, 144-145).

Kranial kemik defekti; kraniosinostozlarda temel bulgu olan kranial suturların erken kapanması sonucu oluşur (1, 104). Çalışmada da beklendiği üzere kraniosinostozlardan oluşan Grup II'nin tamamında (n=10), Grup I'de ise sadece 2 hastada (%10) kranial kemik defekti saptanmıştır. Grup II'de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,01) (Tablo 5, Şekil 7). Grup I'de ki her iki hastada FND tanısı almış olup, FND'li hastalarda nazal kemik defekti ile birlikte frontal kemik defekti eşlik edebilir (99, 101).

Göz bulguları: Gözle ilgili kozmetik ve medikal problemler kraniofasial malformasyonların bir çoğunda görülen bir durumdur (1). Ön planda kozmetik bozukluklar ile karşımıza çıkan göz bulguları daha az sıklıkla eşlik eden kırma kusurları, strabismus, papil ödem, vizüel kayıplar ve optik atrofi ile seyredebilir (5, 75, 67). Grup I'deki hastaların %55'inde (n=11), Grup II'deki hastaların %90'ında (n=9), tüm hastaların ise %66,7'sinde (n=20) göz bulgusuna rastlanmıştır. Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,01) (Tablo 6, Şekil 8). Grup I'de yer alan TCS'li (n=6) ve FND'li (n=4) hastaların %100 rastlanırken, GS'li hastaların sadece %10'unda göz bulgusu mevcuttu. Grup II'de bulunan trigonosefalisi olanların %66,6'sında (n=2); plagiosefali

(n=1), CS (n=3), AS (n=2) ve SCS'li (n=1) hastaların tamamında göz anomalisi saptanmıştır.

Göz muayene bulguları; hipo/hipertelorizm, mongoloid/antimongoloid aks, palpebral fissurlerin çentiklenmesi ve ptoz bulguları her iki grupta gözlemlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7, Şekil 9). Göz kapağı kolobomu, kaş/kirpiklerin yokluğu gibi durumlar Grup I'de (özellikle TCS'li hastaların tamamında); strabismus ve ekzoftalmi/proptoz gibi bulgular ise kraniosinostozların oluşturduğu Grup II'de daha sık görülmüştür. Bütün hastalar içinde sadece 1 vakada (olgu 3) kırma kusuru (miyopi) saptandı ve yine aynı vakada gözlük kullanımı mevcuttu. Hiçbir hastada vizüel kayıp, optik atrofi ve papil ödem bulguları saptanmadı.

Kulak bulguları: Kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi, preaurikular pit/tag, orta-iç kulak anomalileri, işitme kaybı (özellikle iletim tipi) ön planda TCS ve GS'li hastalarda görülen bulgulardır (5, 54-55, 67, 75). FND'nin tanımlayıcı bulguları arasında yer almasa da benzer kulak anomalileri eşlik edebilir (99, 101). Kraniosinostozlarda ise genellikle kulak yerleşim anomalileri (düşük kulak gibi) görülmektedir. Bununla birlikte daha nadir olarak kulak dismorfisine bağlı işitme kayıpları da görülebilir (67, 113, 150). Grup I'deki hastaların %85'inde (n=17), Grup II'deki hastaların %60'ında, tüm hasta grubunun %76,7'sinde (n=23) kulak bulgusu mevcuttu. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Kulak muayene bulgularından, kulak yerleşim anomalisi Grup II'de daha sık görülürken ($p<0,01$); kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi, işitme kaybı Grup I'de (TCS'li hastaların tamamında, GS'li hastaların %90'ında, FND'li hastaların ise %25'inde) daha sık saptanan bir bulgu olmuştur ($p<0,01$) (Tablo 9, Şekil 10). İç ve orta kulak yapılarının anomalisi hiçbir hastada saptanmamıştır. Preaurikular pit/tag, Grup I'de yer alan 4 hastada saptanmıştır. İşitme kaybı saptanan 14 hastadan 1'inde (olgu 4) miks tip, diğerlerinde ise iletim tipi işitme kaybı mevcutken; sadece Grup I'de bulunan 5 hastada (%25) işitme cihazı kullanıyordu. Bu durumun, olgulardaki işitme kayıplarının unilateral veya kulaklar arası işitme kaybının farklı derecelerde etkilenmiş olmasına bağlanabilir.

Burun bulguları: Fasial klefli malformasyonu olan hastalar arasında özellikle FND'nin tanı koydurucu özelliklerinden birisi anormal burun yapısıdır (91, 99,

101). Nazal kemik defektinin ve çentikli geniş/yarık burun yapısının görüldüğü bu hastalıkta defektin şiddetine bağlı olarak nazal ensefalosel/meningosel, koanal atrezi gibi anomaliler eşlik edebilir (5, 99). TCS ve GS için burun anomalileri daha az görülen bulgulardır (5). Kraniosinostozlarda, nazal kemik defektine rastlamamakla beraber, midfasial hipoplaziye bağlı olarak basık burun kökü ve sendromik vakalarda ise gaga burun yapısı görülebilir (67, 113, 121, 144). Grup I'deki hastaların %30 (n=6), Grup II'deki hastaların %50 (n=5), bütünü ise %36,6'sında (n=11) anormal burun yapısı mevcuttu. İstatistiksel olarak her iki grup arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Burun muayene bulgularından basık burun kökü kraniosinostozların oluşturduğu Grup II'de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Gaga burun yapısında yine Grup II'de gözlenen bir bulgu olmuştur. Çentikli geniş burun ve nazal kemik defekti beklendiği üzere Grup I'de daha sık rastlanmış olup, tamamı FND'li (n=4) hastalarda saptanmıştır. Nazal ensefalosel (olgu 17) ve koanal atrezi (olgu 20) saptanan diğer nazal bulgulardır (Tablo 11).

Oral kavite ve Diş bulguları: Yüksek damak, yarık dudak/damak, diş anomalileri, maloklüzyon hem fasial kleft malformasyonlu hem de kraniosinostozlu (özellikle sendromik) olgularda karşılaşılan oral kaviteyi ilgilendiren bulgulardır (5, 67). Gruplara göre oral kavite ve diş bulgusu toplamda 20 (%66,6), Grup I'de bulunan 14 (%70), Grup II'de bulunan 6 (%60) hastada saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 12). TCS'li (n=6) ve FND'li (n=4) hastaların %100'ünde, GS'li hastaların %40'ında (n=4); Grup II'deki sendromik kraniosinostozlu hastaların tamamında oral kavite ve diş bulgusu tespit edilmiştir.

Oral kavite ve diş muayene bulgularından, yüksek damak her iki grupta görülen bulgu olurken; yarık dudak/damak ve maloklüzyon bulguları Grup I'de daha yüksek oranda bulunmuştur. Sadece 1 vakada (olgu 27) bifid uvulaya rastlanmıştır (Tablo 13).

Sistemik ek bulgular: İzole kleftler, izole dudak/damak yarıkları olarak görülürken; kompleks kleftlerde zigoma, maksilla ve mandibula yarıklarını da içerebilir. Multipl kleftlerin ve dismorfik fasial anomalilerin saptandığı durumlarda sendromik hastalıklar açısından mutlaka sistemik ek bulguların varlığı araştırılmalıdır (1). İzole (nonsendromik) kraniosinostozlarda nadiren minör

sistemik anomaliler görülmekte fakat sendromik olgularda mutlaka bütün sistemler detaylı olarak ek bulgular açısından incelenmelidir (1, 105). Gruplara göre sistemik ek bulgu görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup I'de %55 düzeyinde, Grup II'de %70 düzeyinde sistemik ek bulgu vardır (Tablo 14).

Treacher Collins sendromlu, *olgu 1*'de pektus ekskavatum saptanmıştır. TCS'li hastalarda kraniofasial anomaliler ve bunların komplikasyonları dışında sistemik ek bulgu görülmesi sık rastlanan bir durum değildir (5, 54-55). *Olgu 2*'de mikrognatiye sekonder olduğu düşünülen obstrüktif uyku apnesi saptanmıştır.

Goldenhar sendromlu hastaların %23'ünde genitoüriner sistem anomalileri bildirilmiştir (71). *Olgu 7* ve *9*'da atnalı böbrek, *olgu 10*'da grade 5 VUR (opere) saptanmıştır. GS'li hastaların %5-58 oranında kardiyak anomali eşlik edebilir. Sık rastlanan kardiyak bulgular: VSD, ASD, Fallot tetralojisidir (71, 78, 89-90). *Olgu 11*'de VSD+PDA+PFO, *olgu 14*'de Fallot tetralojisi (opere), *olgu 16*'da ise ASD tespit edilmiştir. Vertebra anomalileri %64-70 arasında görülebilen bulgulardır (67, 71, 75, 78). *Olgu 13*'te hemivertebra (L1), kifoskolyoz (torakolomber) ve vertebral füzyon (T12-L1); *olgu 16*'da ise kifoskolyoz (torakal) ve vertebral füzyon (T2-T4) saptanmıştır. Ayrıca *olgu 7*'de klinodaktili, halluks valgus; *olgu 10*'da laringomalazi; *olgu 11*'de pes ekinovarus diğer bulgulardır.

Frontonazal Displazili hastalarda ekstrakranial bulgular daha nadir olmakla birlikte ekstremiteler ve santral sinir sistemi anomalileri (ensefalosel, meningosel, meningomyelosel) bildirilmiştir (5, 93, 99). *Olgu 20*'de lomber meningomyelosel (opere), doğumsal kalça çıkığı (opere) ve pes adduktus saptanmıştır.

Crouzon sendromunda sistemik ek anomalilerin varlığı diğer sendromik sinostozislere göre daha az belirgindir. Bu vakalarda füzyonun derecesine bağlı olarak kafa şekil anomalileri, hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, tekrarlayan baş ağrıları ve nöbetler görülebilir (67, 113). *Olgu 26*'da yonca yaprağı şeklinde kafa yapısı ve hidrosefali (opere VPşant) saptanmıştır. CS, akrosefalosindaktili grubunda yer almasada, yapılan bazı çalışmalarda klinik olarak sindaktili görülmeyen olgularda, çekilen grafilerde bu anomalilerin görülebileceği gösterilmiştir (117-118). *Olgu 27*'de sindaktili (kutanöz), VSD+PFO ve akantozis nigrikans saptanmıştır. Literatürde nadir olarak CS'li hastalarda akantozis nigrikans gibi cilt lezyonlarının bulunduğu (%5) bildirilmiştir (67, 113).

Apert sendromunda tanısal olarak kafa ve yüz anomalilerine ek, sindaktili, kalp ve böbrek anomalileri ile karakterizedir (121). Sindaktili *olgu 28* ve *29*'da

görülürken; kardiyak bulgu (PFO) sadece *olgu 28*, hidrosefali (opere VPşant) ise *olgu29*'da görülmüştür. Ayrıca *olgu 21*'de (trigonosefali) renal pelviyektazi saptanmıştır.

Saethre Chotzen sendromu düşünülen *olgu 30*'da klinodaktili, kısa-geniş el-ayak parmakları, kronik akciğer hastalığı ve gastroözafagial reflü saptanmıştır.

Tanımlayıcı bulgular: Moleküler-genetik çalışmalar dışında, kraniofasial malformasyonların tanısı günümüzde klinik bulgular ve yardımcı incelemeler temel alınarak konulmaktadır. Herhangi bir tanı kriteri oluşturmayan ama bir araya geldikleri zaman o hastalık için tanı koydurucu olan özellikler hasta grupları için incelenmiştir.

Treacher Collins sendromu: Çalışmamızda TCS'li hastaların (n=6) tanımlayıcı klinik özellikleri incelendiğinde, vakaların tamamında (%100) fasial kemik defekti (zigoma-maksilla-mandibula hipoplazisi/klefi), antimongoloid aks, hipertelorizm, göz kapağı kolobomu, kirpiklerin yokluğu/azlığı, kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi, işitme kaybı, maloklüzyon gözlenmiştir. Görme kusurları %16,6 (n=1) miyopi ve buna bağlı gözlük kullanımı saptanmıştır. Yarık dudak-damak %33,3 (n=2) oranında saptanmıştır (Tablo 15). Dixon ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise mandibula ve zigoma kompleksi hipoplazisi/klefi %78-81, antimongoloid aks %89, göz kapağı kolobomu %69, kirpiklerin yokluğu/azlığı %53, kulak kepçesi anomalisi %77, dış kulak yolu anomalisi %36, işitme kaybı %40, görme kusurları %37, yarık dudak/damak %28-32 oranında bulunmuştur (54, 56, 59).

Goldenhar sendromu: GS'li hastalarda (n=10) fasial kemik defekti (maksilla-mandibula-malar hipoplazisi) %50 (n=5), fasial asimetri %70 (n=7), ipsilateral kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi %80 (n=8), ipsilateral preaurikular pit/tag %40 (n=4), işitme kaybı %80 (n=8), vertebra anomalisi %20 (n=2), göz anomalisi %10 (n=1), kardiyak anomali %30 (n=3), genitoüriner sistem anomalisi %30 (n=3) ve santral sinir sistemi tutulumu %10 (n=1) olarak saptanmıştır (Tablo16). Literatürde Engiz ve ark. tarafından 31 GS'li vakayı inceleyerek yaptıkları çalışmada: fasial kemik defekti ve fasial asimetri %77, kulak kepçe anomalisi (mikroti) %52, preaurikular pit/tag %90, göz anomalisi (epibulbar dermoid) %39, kardiyak anomali %39, genitoüriner sistem anomalisi %23, vertebra anomalisi %70 ve santral sinir sistemi anomalilerini %47 olarak bildirilmişlerdir (71). Engiz ve ark. yaptığı çalışma ile bizim çalışmamız

karşılaştırıldığında işitme kaybı, göz, vertebra ve santral sinir sistemi tutulumları açısından oransal farklılıklar görülmektedir.

Frontonazal Displazi: Çalışmada FND'li hastaların (n=4) tamamında nazal kemik defekti ve çentikli burun yapısı, hipertelorizm, yarık dudak/damak; %50'sinde ise frontal kemik defekti bulguları mevcuttu (Tablo 17). Sadece bir vakada bazal ensefalosel saptandı. Guion-Almeida ve Cohen tarafından 21 FND'li hastanın bulguları incelenmiş olup bu hastaların tamamında frontonazal kemik defekti varlığı saptanmış. Ayrıca vakaların %47'sinde bazal ensefalosel, %57'sinde korpus kallozum agenezisi, %19'unda intrakranial lipom ve %52'sinde mental retardasyon görülmüştür (96). Bu yayında bildirilen santral sinir sistemi anomalisi ve mental retardasyon bulgularının çalışmamızda yer alan FND'li hastalarda görülmemesi, ön planda yetersiz sayıdaki FND vakasına bağlanmaktadır.

Kraniosinostozlar: Sendromik kraniosinostoz olgularının hepsinde multipl sutur sinostoz, kafada şekil bozukluğu, mandibula/maksilla hipoplazisi, frontal bossing-geniş alın, basık burun kökü, sığ göz küreleri gözlenmiştir. Sistemik bulgular açısından değerlendirildiklerinde tüm sinostozlu hastaların %20'sinde ekstremitelerde osseöz tip sindaktili (olgu 28-29), %10'unda kutanöz tip sindaktili, %20'sinde kardiyak anomali (olgu 27-28), %20'sinde hidrosefali (olgu 26 ve 29), renal pelviyektazi (olgu 21), akantozis nigrikans (olgu 27); klinodaktili, kısa-geniş el-ayak parmakları, kronik akciğer hastalığı, gastroözafagial reflü (olgu 30) saptanmıştır (Tablo 18). Ekstremitelerde görülen osseöz tipteki sindaktili AS'li hastalarda belirlenmiş olup, kutanöz tip sindaktili ise CS'li bir vakada görülmüştür. CS'li hastalarda tipik olmamakla beraber bazı literatürlerde sindaktili ile giden olgular bildirilmiştir. Anderson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 33 CS vakasının bulunduğu bir seride, 4 vakada (%13) sindaktili görülmüştür (117-118). Cohen ve Kreiborg, AS'li 136 hastadaki iç organ anomalilerini araştırmışlardır. İncelemeler sonucunda kardiyak ve santral sinir sistemi anomalileri %10, genitoüriner anomalileri %9,6, gastrointestinal anomalileri %1,5 oranında bulmuşlardır (127). Çalışmamızda yer alan sendromik kraniosinostozlu olguların küçük bir grup oluşturması nedeniyle sonuçlar beklenenden yüksek algılanmıştır.

Cerrahi girişimler: Kraniofasial malformasyonlar morbiditesi yüksek, tekrarlayan cerrahi girişimler nedeniyle mortalite riski de olan ve yaşam kalitesini

olumsuz yönde etkileyen bir hastalık grubudur. Kraniofasial malformasyonlara yönelik yapılan cerrahi girişimler çoğunlukla rekonstrüksiyon yöntemleridir. Bu girişimler genellikle yıllar süren ve tekrarlayan operasyonlar gerektirir (5, 70). Bütün hastaların %70'inde cerrahi girişim yapılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 19).

Komplikasyonlar: Kraniofasial malformasyonu olan hastaların yüz ve kafatası gelişim anomalilerine bağlı olarak özellikle yaşamın erken dönemlerinde solunum, beslenme ve nörolojik sorunlar meydana gelebilir (1, 5, 54, 75, 105, 110). Çalışmada yer alan hastalar sorgulandığında çoğunun hayatının bir döneminde bu komplikasyonlar sonucu ortaya çıkan problemleri yaşamıştır. Bütün hastaların %30'unda respiratuar, %40'ında beslenme problemleri görülmüştür ve gruplar arası istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20). Beklendiği üzere hidrosefali ve intrakranial basınç artışı benzeri nörolojik komplikasyonlar kraniosinostozların yer aldığı hasta grubunda 2 hastada (olgu 26 ve 29) saptanmıştır. Jong-Bannink ve ark. tarafından 167 kraniosinostozlu vakanın yer aldığı çalışmada, hastaların %33'ünde intrakranial basınç artışı, hidrosefali gibi nörolojik problemler saptanmış olup bu oran çalışmamızda %20 olarak bulunmuştur (129).

Aile öyküsü: Fasial kleftli malformasyonların ve özellikle sendromik kraniosinostozların çoğu otozomal dominant olarak kalıtılır. Günümüzde vakaların bir çoğunda önceden bilinen bir aile hikayesi olmaksızın sporadik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır (1, 5, 54-55, 75, 105). Yaptığımız çalışmada hastaların sadece %6,6'sında (TCS'li olgu 2 ve 3) benzer aile öyküsü mevcutken; %30'unda akrabalık vardı. Gruplar arasında benzer aile öyküsü ve akrabalık açısından fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 21, 22). Bu olguların soy ağaçları incelendiğinde, öncesinde herhangi bir şikayeti olmayan babalarında daha hafif, benzer bulgular (göz akslarının aşağı eğimi, maksilla hipoplazisi, gülünce belirginleşen vertikal gamzeler) saptandı. Her iki babada da TCS tanısı, hasta çocuklarında hastalığın tanımlanmasından sonra kondu. TCS'li vakaların %60'ında saptanan mutasyonların öncesinde aile hikayesi olmaması, bu mutasyonların sporadik olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Görülen mutasyonların %40'ı ise aileseldir. Ailesel mutasyonlarda ise aile içinde ve aileler arasında etkilenmiş bireylerde klinik farklılıklar gösterebilir (54). Bizim

çalışmamızda ise TCS'li hastaların %33'ü ailevi olgu olarak saptanmıştır ve bu bulgular sıklıkla sporadik mutasyonlar sonucu oluşan kraniofasial malformasyonları desteklemektedir. Akrabalık açısından değerlendirilen gruplar arasında her ne kadar anlamlı fark saptanmamış ($p>0,05$) olsa da, kraniosinostoz grubunda akrabalık oranı %50 olarak bulunmuştur. Türkiye'de akrabalık oranı %20 olup, bu oran 2,5 kat fazladır. Bu da bize henüz nedeni bilinmeyen bazı kraniosinostozların, olası bir otozomal resesif kalıttan kaynaklandığı şüphesi yaratmaktadır.

Gestasyonel öykü: Bir çok kraniofasial malformasyonun etyolojisine yönelik bulgular net olarak açıklanmış olmamakla beraber, genetik ve çevresel faktörlerden oluşan multipl risk faktörleri (genetik yatkınlık, infeksiyon, ilaç, sigara, alkol, teratojen, radyasyon, yüksek ısı, gebelik komplikasyonları, amniyotik band, gibi) suçlanmaktadır (1, 5). Hastalar gebelikteki risk faktörleri açısından sorgulandığında sadece 2'sinde (%30) (olgu 23 ve 27) sigara kullanım öyküsü mevcuttu ($p>0,05$). Gebelik komplikasyonları açısından değerlendirildiklerinde ise kraniosinostoz grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 23). Ağır kraniofasial malformasyonlarda prenatal dönemde (özellikle 24. gestasyonel hafta civarı) yapılan USG'lerde kraniofasial kemik hipoplazisi/klefti, bazı dudak/damak yarıkları, hidrosefali gibi durumlar gözlemlenebilir. Şüpheli USG'lerde fetal MRG ile bulgular desteklenebilir. Aile öyküsü olan vakalarda amniosentez ile şüphelenilen gen mutasyonları saptanabilir. Prenatal dönemde bu bulguların belirlenmesi, hastaların takip ve tedavisi açısından önem arz etmektedir (61, 63). Fakat çalışmada yer alan hastaların hiçbirinde prenatal dönemde saptanamamıştır.

Psikososyal etkilenme: Son olarak; bütün hastalar içinden 9 vakada (%30) mevcut kraniofasial malformasyonların sonucunda ortaya çıkan komplikasyonların (anormal yüz ve kafa yapısı, solunum, beslenme ve nörolojik problemler, işitme ve görme sorunları gibi) fiziksel etkinlikleri engellediği belirtilmiştir. Ayrıca psikososyal olarak da (farklı yüz ve kafa görünümü nedeniyle utanma, arkadaş edinememe, çevreyle iletişim kurmada güçlük, işitme ve görme sorunları nedeniyle ders başarısızlığı) etkilendiklerini ifade etmişlerdir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmada yer alan hastaların 14'ü kız (%46,7) ve 16'sı erkek (%53,3) idi. Kız:erkek oranlarının birbirine yakın olması, bir çok kraniofasial malformasyonun otozomal dominant kalıtımı ile uyumludur.
- Hastaların yaşları 0,17 ile 13,5 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $4,14 \pm 3,58$ yıl olması tanılarının daha geç dönemde konulduğunu düşündürmektedir.
- Fasial kemik defekti, hem fasial kleftli malformasyonlarda hem kraniostenozlu olgularda görülen bir bulgu olurken; kranial kemik defekti beklendiği gibi ön planda kraniostenozlarda görülen bir bulgu olmuştur.
- Göz bulguları, tüm kraniofasial malformasyonlarda görülebilen bulgulardır. Göz kapağı kolobomu, kirpik anomalisi fasial kleftli malformasyonlarda; strabismus, ekzoftalmi ise kraniostenozlarda daha sık rastlanmıştır.
- Kulak yerleşim anomalileri sıklıkla kraniostenozlarda; kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi, preaurikular pit/tag, işitme kaybı gibi bulgular fasial kleftli malformasyonlarda daha sık görülmektedir.
- Burun bulguları özellikle FND'li hastalarda tanımlayıcı bulgular arasındadır. Kraniostenozlu hastalarda ise sıklıkla basık burun kökü ve gaga burun yapısı gelişmektedir.
- Yüksek damak, yarık dudak/damak, maloklüzyon bulguları hem fasial kleftli malformasyonlarda hem de kraniostenozlarda rastlanan anomalilerdir.
- TCS'li hastaların tanımlayıcı özellikleri, fasial kemik defekti (zigoma-maksilla-mandibula hipoplazisi/klefti), antimongoloid aks, hipertelorizm, göz kapağı kolobomu, kirpiklerin yokluğu/azlığı, kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi, işitme kaybı, maloklüzyon %100, kırma kusurları %16,6, yarık dudak-damak %33,3 oranında saptanmıştır.
- GS'li hastaların tanımlayıcı özellikleri, fasial kemik defekti (maksilla-mandibula- malar hipoplazisi) %50, fasial asimetri %70, ipsilateral kulak kepçesi ve dış kulak yolu anomalisi %80, ipsilateral preaurikular pit/tag %40, işitme kaybı %80, vertebra anomalisi %20, göz anomalisi %10, kardiyak anomali %30, genitoüriner sistem anomalisi %30 ve santral sinir sistemi tutulumu %10 oranında saptanmıştır.
- FND'li hastaların tanımlayıcı özelliklerinden, nazal kemik defekti ve çentikli burun yapısı, hipertelorizm, yarık dudak/damak %100; frontal kemik defekti %50 oranında görülmüştür.

- Kraniofasial malformasyonu olan olguların %6,6'sının akrabalarında benzer özellikler mevcuttu (otozomal dominant kalıtım) ve %30'unda akrabalık vardı.
- Kraniofasial malformasyonların tanı, tedavi ve takip süresinde birden fazla branşın multidisipliner anlayış içerisinde çalışması gerekmektedir.
- Kraniofasial malformasyonlar çocukların %30'unda psikososyal örselenmeye sebep olabilmektedir.
- Moleküler genetik mekanizmayı aydınlatmaya giden süreçte ilk basamak benzer hasta gruplarını toplayıp, tanımlamak ve klinik özelliklerini belirlemektir. Ardından homojen hasta grupları ile moleküler defektler açısından incelenmektedir. Bu çalışma böyle bir alt yapıya hazırlık açısından önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Money MP, Siegel MI. Understanding Craniofacial Anomalies: the etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting. 1st edition, pp. 11-519, Wiley-Liess Publising Co, Newyork, USA, 2002.
2. Johnston MC, Sulik KK. Embryology of the Head and Neck. In: Serafin D, Georiade NG editors. Pediatric plastic surgery, 1984; pp. 184-215.
3. Sulik KK. Craniofacial embryology and dysmorphogenesis. In: Siebert JR, Cohen MMJr, Sulik KK, Shaw CM, Lemine RJ editors. pp. 59-98, Wiley-Liess Publising Co, Newyork, USA, 1990.
4. Cohen MMJr. Etiology and pathogenesis of facial clefting. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2000; 12: 379-397.
5. Gorlin RJ. Syndromes of the Head and Neck: brancial arch and oroacral disorders. 3rd edition. In: Gorlin RJCMJ, Hennokom RCM editors. Oxford: Oxford University Pres, 2001; pp. 790-849.
6. Sulik KK, Cook CS, Webster WS. Teratogens and craniofacial malformations. Development, 1988; 103: 213-231.
7. Langman J. Medical Embryology. 10th edition, pp. 298-330, Wilkins&Wilkins Co, Baltimore, USA, 2006.
8. Enlow DH, Hans MG. Essential of Facial Growth. 1st edition, pp. 1-39, W.B. Saunders Company, Philedelphia, USA, 1996.
9. Enlow DH. Postnatal craniofacial growth and development. Mc Carty JG editor. Plast Surg, 1990; 4: 2496-2514.
10. Ohman JC, Richtmeier JT. Percpectives on craniofacial growth. Clin in Plast Surg, 1994; 21: 489-499.
11. Helms JA, Cordero D, Tapadia MD. New insights in to craniofacial morphogenesis. Development, 2005; 132: 851-861.
12. Yang C,Robert E. Recent advances in craniofacial morphogenesis. Development Dynamics, 2006; 235: 2353-2375.
13. Baker CV, Bronner-Fraser M. Embryonic induction. Dev Biol, 2001; 232: 1-61.
14. Szabo-Rogers HL, Smithers LE, Yakob W, Liu KJ. New directions in craniofacial morphogenesis. Dev Biol, 2009; 11: 11-21.
15. Depew MJ, Tucker AS, Sharbe PT. Craniofacial development. Academic Pres, pp: 421-498, Orlando, USA, 2002.

16. Ewings EL, Carstens MH. Neuroembryology and functional anatomy of craniofacial clefts. *Indian J Plast Surg*, 2009; 42: 19-34.
17. Cohen MMJr. Malformation of the craniofacial region: Evolutionary, embryonic, genetic and clinical perspectives. *Am J of Med Gen*, 2002; 115: 245-268.
18. Johnston MC, Bronsky PT. Animal models for human craniofacial malformations. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1991; 11 (4): 277-291.
19. Depew MJ, Simpson CA, Morosso M, Rubenstein JL. The genetic regulation of brancial arch skeletal pattern and development. *J Anat*, 2005; 207: 501-561.
20. Graham A, Okabe M, Quinlan R. The role of endoderm in the development and evolution of the pharyngeal arches. *J Anat*, 2005; 207: 479-487.
21. Hunt JA, Hober PC. Common craniofacial anomalies: the facial dysostoses. *Plast Reconstr Surg*, 2002; 110(7): 1714-1725.
22. Psowillo D. The etiology and pathogenesis of craniofacial deformity. *Development*, 1988; 103: 207-212.
23. Jacobsson C, Granstrom G. Clinical apperance of spontaneous and induced first and second branchial arch syndromes. *J Plast Reconstr Surg*, 1997; 31: 125-136.
24. Passos-Bueno MR, Orneal CC, Fenganiello RD. Syndromes of the first and second pharyngeal arches. *Am J Med Genet*, 2009; 149A: 1853-1859.
25. Davis JS, Ritchie HP. Classification of congenital clefts of the lip and palate. *J Am Med Assoc*, 1922; 79: 1323-1333.
26. Veau V. *Division palatine*. Paris: Masson. 1931.
27. Kriens O. LAHSHAL. A concise documentation system for cleft lip, alveolus and palate diagnosis. What is a cleft lip and palate? A multidisiplinary update. In: Kriens O editor. pp. 30-34, Thieme co, Stuttgart, 1989.
28. Adrew O, Wilkie M, Morris K. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Gen*, 2001; 2: 458-468.
29. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Herrod MJ, Lammer EJ. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet*, 1988; 29: 171-185.

30. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *New Engl J Med*, 2000; 343: 1608-1614.
31. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khosbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *New Engl J Med*, 2001; 344: 1132-1138.
32. Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF Jr. Methotrexate induced congenital malformations. *J Pediatr*, 1968; 72: 790-795.
33. Shaw EB, Steinbach HL. Amniopterin induced fetal malformations. *Am J Dis Child*, 1968; 115: 477-482.
34. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in early weeks of pregnancy. *Teratology*, 1993; 47: 533-539.
35. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke J, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT. Retinoic acid embryopathy. *New Engl J Med*, 1985; 313: 837-841.
36. Abbott BD, Pratt RM. Retinoic acid alters epithelial differentiation during palatogenesis. *J Craniofac Genet Devel Biol*, 1991; 11: 315-325.
37. Collins MD, Eckhoff C, Chahaud I, Bochert G, Nau H. 4-Methylpyrazole partially ameliorated the teratogenicity of retinol and reduced the metabolic formation of all-trans-retinoic acid in the mouse. *Arch Toxicol*, 1992; 66: 652-659.
38. Johnston MC, Bronksy PT. Prenatal craniofacial development: new insight on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1995; 6: 25-79.
39. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*, 1998; 58: 2-5.
40. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population based case control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*, 1997; 56: 335-340.
41. Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child*, 1989; 143: 333-337.
42. Lorente C, Lordier S, Gaujard J, Ayme S, Bianchi F, Calzoleri E, Dewalle HE, Knill JR. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Public Health*, 2000; 90: 415-419.

43. Cordier S, Ha MC, Ayme S. Maternal occupational exposure and congenital malformations. *Health*, 1992; 18: 11-17.
44. Laumon B, Martin JL, Bertucat I, Verney MP, Robert E. Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts. *Toxicol*, 1996; 10: 15-19.
45. Clarren SK, Smith DW, Harvey MAS. Hyperthermia a prospective evaluation of a possible teratogenic agent in man. *J Pediatr*, 1979; 95: 81-84.
46. Pleet H, Graham JMJ, Smith DW. Central nervous system and facial defects associated with maternal hyperthermia during early gestation. *Pediatrics*, 1981; 67: 785-792.
47. Zhang J, Cai WW. Association of the common hot in the first trimester of pregnancy with birth defects. *Pediatrics*, 1993; 92: 559-563.
48. Faron G, Drouin R, Pedneault L, Poulin LP, Laframboise R, Garrido-Russo M, Fraser WP. Recurrent cleft lip and palate in siblings of a patient with malabsorption syndrome, probably caused by hypovitaminosis associated with folic acid and vitamin B deficiencies. *Teratology*, 2001; 63: 161-163.
49. Bagatin M, Serkissian R, Lorrabee WFJr. Craniofacial manifestations of the amniotic band syndrome. *Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1997; 116: 525-528.
50. Jones K, Smith D, Hall B. A pattern of craniofacial and limb defects secondary to aberrant tissue bands. *J Pediatr*, 1974; 84: 90-95.
51. Jabor MA, Cranin ED. Bilateral cleft lip and palate and limb deformities: presentation of amniotic band sequence. *J Craniofac Surg*, 2000; 11: 388-393.
52. Fraser FC. The genetics of cleft lip and palate. *Am J Hum Genet*, 1970; 22: 336-352.
53. Sprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate or both. *Am J Med Genet*, 1985b; 20: 585-596.
54. Trainor PA, Dixon J, Dixon MJ. Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. *Europ J of Hum Genet*, 2009; 17: 275-283.
55. Marszalek B, Wajcicki P, Kobus K, Trzeciak WH. Clinical features, treatment and genetic background of Treacher Collins syndrome. *J Appl Genet*, 2002; 43(2): 223-233.

56. Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. *J Med Genet*, 1995; 32: 806-808.
57. Treacher Collins ET. Cases with symmetrical congenital notches in the outer part of each lower lid and defective development of malar bones. *Trans Ophthalmoc Soc*, 1900; 20: 190.
58. Francheschetti A, Klein D. The mandibulo facial dysostosis: A new hereditary syndrome. *Acta Ophthalmol*, 1949; 27: 143.
59. Dixon J, Trainor PA, Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. *Orthod Craniofacial Res*, 2007; 10: 88-95.
60. Janes KL, Smith DW, Harvey MA, Hall BD, Quan L. Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J Pediatr*, 1975; 86: 84-88.
61. Edwards SJ, Fowlie A, Cust MP, Liu DT, Young ID, Dixon MJ. Prenatal diagnosis in Treacher Collins syndrome using combined linkage analysis and ultrasound imaging. *J Med Genet*, 1996; 33: 603-606.
62. Jurkovic D, Gruboeck K, Campbell S. Ultrasound features of normal early pregnancy development. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1995; 7:493-504.
63. Cohen J, Ghezzi F, Goncalves L, Fuentes JD, Paulyson KJ, Sharer DM. Prenatal sonographic diagnosis of Treacher Collins syndrome: a case and review of the literature. *Am J Perinatol*, 1995; 12: 416-419.
64. Dixon J. The role of TCOF1/Treacle in craniofacial development. *Orthod Craniofacial Res*, 2007; 10: 88-95.
65. Dixon J, Brakebusch C, Fassler R, Dixon MJ. Increased levels apoptosis in the pre-fusion neural folds underlie the craniofacial disorder, Treacher Collins syndrome. *Hum Mol Genet*, 2000; 10: 1473-1480.
66. Dixon J, Jones NC, Sandell LL, Jayasinghe SM, Crene J, Rey JP. TCOF1/Treacle is required for neural crest cell formation and proliferation deficiencies that cause craniofacial anomalies. *Proc Natl Acad Sci*, 2006; 103: 13403-13408.
67. Smith DW, Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6th edition, pp. 258-493, Saunders WB Co, Newyork, USA, 2005.
68. Stovin JJ, Lyon JrJA, Clemmens RL. Mandibulofacial dysostosis. *Radiology*, 1960; 74: 225-231.
69. Phelps PD, Poswillo D, Llyod GA. The ear deformities in mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins syndrome). *Clin Otolaryngol*, 1981; 6: 15-28.

70. Arndt EM, Travis F, Lefebvre A, Munro IR. Psychosocial adjustment of 20 patient with Treacher Collins syndrome before and after reconstructive surgery. *Br J Plast Surg*, 1987; 40: 605-609.
71. Engiz O, Balci S, Unsal M, Ozer S, Oğuz KK, Aktas D. 31 cases with oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome): clinical, neuroradiologic, audiologic and cytogenetic findings. *Genet Couns*, 2007; 18(3): 277-288.
72. Goldenhar M. Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille en particulier le syndrome epibulbaire-appendices auriculaires dermoide fistula auris congenita et ses relatons avec la dysostose mandibulo faciale. *J Genet Hum*, 1952; 1: 243-282.
73. Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculo-vertebral dysplasia. *J Pediatr*, 1963; 63: 991-999.
74. Kara İ, Özmen S, Kocaoğlu C. Goldenhar-Gorlin sendromlu vakada hava yolu yöntemi. *Selçuk Tıp Derg*, 2009; 25(2): 87-89.
75. Mihçı E, Taçoy Ş, Kardelen F, Duranoğlu Y, Fişenk F. Okulo-aurikulo-vertebral spektrumlu yedi vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2005; 48: 39-45.
76. Greenberg F, Herman GE, Stal S, Gruber H, Ledbetter DH. Chromosome abnormalities associated with facio-auriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet Suppl*, 1988; 4A: 170.
77. Rollnick BR. Oculoauriculovertebral anomaly: variability and causal heterogeneity. *Am J Med Genet Suppl*, 1988; 4: 41-53.
78. Vinay C, Reddy RS, Uloopi KS, Madhuri V, Sekhar RC. Craniofacial features in Goldenhar syndrome. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2009; 27: 121-124.
79. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: Phenotypic characteristics of patients. *Am J Med Genet*, 1987; 26: 361-375.
80. Grabb WC. The first and second brachial arch syndromes. *Plast Reconstr Surg*, 1965; 36: 485-508.
81. Kulkarni VV, Shah MD, Parikh AA. Goldenhar syndrome: A case report. *J Postgrad Med*, 1985; 31: 177-179.
82. Opitz JM. Developmental field theory and observations accidental progress. *Am J Med Genet*, 1986; 2:1-9.

83. Russell LJ, Weaver DD, Bull MJ. The axial mesodermal dysplasia spectrum. *Pediatr*, 1981; 67: 176-182.
84. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nature Genet*, 1994; 6: 348-356.
85. Taksande A, Vilhekar KY, Jain M. Atypical presentation of Goldenhar's syndrome. *J MGIMS*, 2006; 11: 45-52.
86. Trivedi HL, Murade S, Harne S, Aarbhav V. Incomplete presentation of Goldenhar syndrome. *Bombay Hosp J*, 2007; 49: 519-521.
87. Bayraktar S, Bayraktar ST, Ataoglu E, Ayaz A, Elevli M. Goldenhar's syndrome associated with multiple congenital anomalies. *J Trop Pediatr*, 2005; 51: 377-339.
88. Pierpoint ME, Moller JH, Gorlin RJ, Edwards JE. Congenital cardiac, pulmonary and vascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia. *Pediatr Cardiol*, 1982; 2: 297-302.
89. Nkajima H, Goto G, Tanaka N, Ashiya H, Ibukiyma C. Goldenhar syndrome associated with various cardiovascular malformations. *Jpn Circ J*, 1998; 62: 617-620.
90. Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet*, 1992; 44: 425-428.
91. Sedano HO et al. Frontonasal dysplasia. *J Pediatr*, 1970; 76: 906.
92. DeMyer W. The median cleft face syndrome: Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism and median cleft nose, lip and palate. *Neurology*, 1967; 17: 961.
93. Slaney SF, Goodman FR, Eilers-Walsman BLC, Hall BD, Williams DK, Young ID, Hayward RD, Jones BM, Christianson AL, Winter RM. Acromelic frontonasal dysostosis. *Am J of Med Genet*, 1999; 83: 109-116.
94. Cohen MM Jr, Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML, Saavedra D. Hypertelorism: interorbital growth, measurements and pathogenic considerations. *Int J Oral Maxillofac*, 1995; 24: 387-395.
95. Kean J, Al-Busaidi SSM, Quaba AA. A case report of frontonasal dysplasia. *Int J of Pediatr Otorharing*, 2010; 74: 306-308.

96. Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Saavedra D, Cohen MMJr. Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. *Int J Oral Maxillofac*, 1996; 25: 231-235.
97. Ergin E. A mild case of frontonasal dysplasia. *Otorhinolaryngol*, 2002; 65: 75-88.
98. Qureshi IL, Khan NU. Experience with frontonasal dysplasia of varying severity. *J Pediatr Surg*, 1996; 31: 885-890.
99. Dubey SB, Garap JP. The syndrome of frontonasal dysplasia, spastic paraplegia, mental retardation and blindness: a case report with CT scan findings and review of literature. *Int J of Pediatr Otorhlarng*, 2000; 54: 51-57.
100. Loose RE, Kirschner LA, Whitaker SP. Congenital nasal anomalies: a classification. *Plast Reconstr Surg*, 2000; 312: 626-680.
101. Gaball CW, Myron WY, Kosnik S. Frontonasal dysplasia. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2005; 133: 637-638.
102. De Moor MM, Brauch R, Human DG. Frontonasal dysplasia associated with tetralogy of Fallot. *J Med Genet*, 1987; 24: 107-109.
103. Meguid NA. Frontonasal dysplasia, lipoma of the corpus callosum and tetralogy of Fallot. *Clin Genet*, 1993; 44: 95-97.
104. <http://www.millipediatri.org.tr/bildiriler/pp-144.htm>
105. Thamburaj AV. Craniosynostosis. <http://www.thamburaj.com/craniosynostosis.htm>
106. Muenke M, Grip KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartlett SP, Markowitz RI, Robin NH, Nwokoro N, Mulvihill JJ, Losken HW, Mulliken JB, Guttmacher AE, Wilroy RS, Clarke LA, Hollway G, Ades LC, Hean EA, Mulley JC, Cohen MMJr, Bellus GA, Francomano CA, Moloney DM, Wall SA, Wilkie AO, Zackai EH. A unique point mutation in the fibroblast growth receptor gene defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet*, 1997; 60: 555-564.
107. Wilkie AOM. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Molec Genet*, 1997; 6: 1647-1656.
108. Cohen MMJr, MacLean RE. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation and management. 2.th edition, New York, Oxford University Pres, pp. 359-454, 2000.

109. Medina LS. Three-dimensional CT maximum intensity projections of the calvaria: a new approach for diagnosis of craniosynostosis and fractures. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000; 21: 1951- 1954.
110. Kabbani H, Raghuvver TS. Craniosynostosis. *Am Fam Physician*, 2004; 69: 2863-2870.
111. Kelleher MO, Murray DJ, McGillivray A, Kamel MH, Allcutt D, Earley MJ. Behavioral, developmental and educational problems in children with nonsyndromic trigonocephaly. *J Neurosurg*, 2006; 105: 382-384.
112. Crouzen O. Dyostose cranio-faciale hereditaire. *Bull Mem Soc Med Hop*, 1912; 33: 545.
113. Hızarcıoğlu M, Gülez P, Kayserili E, Yener H, Korkmaz S. Crouzon sendromlu bir yenidoğan. *ADÜ Tıp Derg*, 2004; 5: 27-29.
114. Wong LJ, Chen TJ, Dai P, Bird L, Muenke M. Novel SNP at the common primer site of exon 3a of FGFR2 gene causes error in molecular diagnosis of craniosynostosis syndrome. *Am J Med Genet*, 2001; 102: 282-285.
115. al-Qattan MM, Philips JH. Clinical features of Crouzon's syndrome patients with and without a positive family history of Crouzon's syndrome. *J Craniofac Surg*, 1997; 8: 11-13.
116. Proudman TW, Moore MH, Abbott AH, David DJ. Noncraniofacial manifestations of Crouzon's disease. *J Craniofac Surg*, 1995; 5: 218-222.
117. Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Jones BM, Hayward RD. Hand anomalies in Crouzon syndrome. *Skeletal Radiol*, 1997; 26: 113-115.
118. Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Jones BM, Hayward RD. The feet in Crouzon syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1997; 17: 43-47.
119. Reiner D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D. Management of craniosynostoses. *Childs Nerv Syst*, 2000; 16: 645-658.
120. Cohen MMJr. Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: incidence, genetics, penetrance, variability and new syndrome updating. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1979; 15: 13-63.
121. Alp E, Alp H, Koç H, Uçar C, Çimen D. Apert sendromu. *Türkiye Klin J Pediatr*, 2007; 16: 264-268.
122. Canpolat M, Büyükayhan D, Güneş T, Akçakuş M, Öztürk A, Kurtoğlu S. Apert sendromu: olgu sunumu. *Erciyes Tıp Derg*, 2009; 31: 53-61.

123. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet*, 1995; 9: 165-172.
124. Wheaton SW. Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of fingers and toes. *Trans Pathol Soc Lon*, 1894; 45: 238-241.
125. Apert ME. Del'acrocephalosyndactylie. *Bull Mem Soc Med Hop*, 1906; 23: 1310-1330.
126. Blanck CE. Apert's syndrome: a type of acrocephalosyndactyly: observations on a British series of thirtynine cases. *Ann Hum Genet*, 1960; 24: 151-164.
127. Cohen MMJr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet*, 1993; 15: 758-760.
128. Türkmen M, Sönmez F, İnan G, Temoçin K, Ünüvar T, Yazıcı M. Apert sendromu: vaka sunumu. *Çocuk Derg*, 2002; 2: 284-286.
129. Jong T, Bannink N, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen MLC, Bartels MC, Hoeve LJ, Hoogeboom AMJ, Wolvius EB, Lequin MH, van der Meulen JJNM, van Adrichem LNA, Vaanderager JM, Ongkosuwito EM, Joosten KFM, Mathijssen IMJ. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile. *Journal of Plastic Reconstructive and Aest Surg*, 2009; 1: 1-7.
130. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet*, 1996; 13: 48-53.
131. Cohen MMJr, Kreiborg S. The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet*, 1990; 34: 36-45.
132. Sarimski K. Social adjustment of children with a severe craniofacial anomaly (Apert syndrome). *Child Care Health Dev*, 2001; 27: 583-590.
133. Shipster C, Hearst D, Dockrell JE, Kilby E, Hayward R. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. *Int J Lang Commun Disord*, 2002; 37: 325-343.
134. Kreiborg A, Barr MJr, Cohen MMJr. Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet*, 1992; 43: 704-708.
135. Moore MH. Upper airway obstruction in the syndromal craniosynostoses. *Br J Plast Surg*, 1993; 46: 355-362.

136. Pfeiffer RA. Dominant erbliche Akrocephalosyndactylie. *Z Kinderheilkd*, 1964; 90: 301.
137. Vogels A, Fryns JP. Pfeiffer syndrome. *Orphanet Encyclopedia*, 2005;7: 1-3.
138. Shell U, Hehr A, Feldman GJ, Robin NH, Zackai EH, de Die-Smulders C, Viskochil DH, Stewart JM, Wolff G, Ohashi H. Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome. *Hum Mol Genet*, 1995; 4: 323-328.
139. Glaser RL, Jiang W, Boyadijiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, Johnson D, Walsh S, Oldridge M, Wall SA, Wilkie AO, Jabs EW. Paternal origin of FGFR-2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000; 66: 768-777.
140. Cohen MM. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet*, 1993; 45: 300-307.
141. Hockstein NG, McDonald-McGinn D, Zackai E, Bartlett S, Huff DS, Jacobs IN. Tracheal anomalies in Pfeiffer syndrome. *Hum Mol Genet*, 1995; 4: 323-328.
142. Saethre H. Ein Beitrag zum Turmschaedelproblem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). *Z Nerven heilkd*, 1931; 117: 533.
143. Chotzen F. Eine eigenartige familiäre Entwicklungs-störung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus), 1932; 55: 97.
144. Clauser L, Galie M. Saethre-Chotzen syndrome. *Orphanet Encyclopedia*, 2004; 6: 1-4.
145. Von Gernet S, Schuffenhauer S, Golla A, Lichtner P, Balg S, Muhlbauer W, Murken J, Fairley J, Meitinger T. Craniosynostosis suggestive of Saethre-Chotzen syndrome: clinical description of a large kindred and exclusion of candidate regions on 7p. *Am J Med Genet*, 1996; 63: 177-184.
146. Howard TD, Paznekas WA, Gren ED, Chiang LC, Ma N, Ortiz de Luna RI, Garcia Delgado C, Gonzalez-Ramos M, Kline AD, Jabs EW. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet*, 1997; 15: 36-41.
147. El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perin-Schmitt F, Lajeunie E, Berit P, Reiner D, Bourgeois P, Balcatto-Bellemin AL, Munnich A, Bonaventure J. Mutations

- of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *J Pediatr*, 1970; 77: 267-272.
148. Bartsocas CS, Wober AL, Crawford JD. Acrocephalosyndactyly type 3: Chotzen syndrome. *J Pediatr*, 1970; 77: 267-272.
 149. Merchei A, Leoni R. Multiple peg-shaped teeth associated with acrocephalosyndactyly. A variant of the Saethre-Chotzen syndrome? A clinical case. *Minerva Stomatol*, 1993; 42: 169-172.
 150. Reardon W, Winter RM. Saethre-Chotzen syndrome. *J Med Genet*, 1994; 31: 393-396.
 151. Carlson BM. *Human embryology and developmental biology*. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2005.

EK-1

KRANİOFASİYAL MALFORMASYONLARI DEĞERLENDİRME FORMU

Ad-Soyad:
Doğum Tarihi-Yaş-Cinsiyet:
no:
Doğum Yeri:
Telefon No:
Adres:

Tarih:
Protokol

Pedigri:

Anne Adı, Doğum Tarihi, Doğum Yeri:
Baba Adı, Doğum Tarihi, Doğum Yeri:
Akrabalık:

Gebelikteki komplikasyonlar?

-Evet ise, hangi komplikasyonlar?
-Düşük tehditi (nedeni?)
-Kanama
-Prematürite
-Diğerleri

OEvet OHayır

OEvet OHayır

OEvet OHayır

OEvet OHayır

.....

Gebelikte kullanılan ilaçlar/teratojenler:

-Evet ise, hangileri?

OEvet OHayır

.....

Gebelikte radyasyon/yüksek ısı/infeksiyon maruziyeti:

-Evet ise, hangileri?

OEvet OHayır

.....

Kromozom analizi yapılmış mı?

-Evet ise, sonucu?

OEvet OHayır

.....

Prenatal tanısı var mı?

(Amniosentez/USG/fetal MRG)

-Evet ise, sonucu?

OEvet OHayır

.....

Ölçümler:

-Gestasyon Haftası:
-Doğum Tartısı(kg):
-Doğum Boyu(cm):
-Doğum Baş Çevresi(cm):

-Ölçüm Tarihi:

-Tartı(kg):

-Boy(cm):

-Baş Çevresi(cm):

Gelişim Basamakları:

-Desteksiz oturma:
-Desteksiz yürüme:
-İlk kelime:
-Erken Gelişim:

ONormal OGecikmiş

Kranial Kemik Anomalileri:

Kranial kemik anomalilerin varlığı?	OEvet	OHayır
-Evet ise, hangi kemik?		
*frontal?	OEvet	OHayır
*parietal?	OEvet	OHayır
*oksipital?	OEvet	OHayır
*temporal?	OEvet	OHayır
Kranial anomalileri simetrik/asimetrik?
-Asimetrik ise, hangileri asimetrik?
Ön fontanel açıklığı?	OEvet	OHayır
-Hayır ise, ne zaman kapanmış?
Arka fontanel açıklığı?	OEvet	OHayır
-Hayır ise, ne zaman kapanmış?
Erken sutur kapanması?	OEvet	OHayır
-Evet ise, radyolojik inceleme sonucu?
(Grafii/BT/3D BT/MRG)
Frontal bossing ?	OEvet	OHayır

Fasial Kemik Anomalileri:

Fasial anomalilerin varlığı?	OEvet	OHayır
Fasial anomalileri simetrik/asimetrik?
-Asimetrik ise, hangi anomalileri asimetrik?
Fasial kemik hipoplazisi/klefi?	OEvet	OHayır
-Evet ise, hangi kemik?		
*mandibula?	OEvet	OHayır
*zigoma?	OEvet	OHayır
*maksilla?	OEvet	OHayır
*nazal?	OEvet	OHayır

Göz Anomalileri:

Mongoloid/Antimongoloid aks?	OEvet	OHayır
Hipo/Hipertelorizm?	OEvet	OHayır
Palpebral fissurlerin eğimi?	OAşağı	OYukarı
Kısa palpebral fissurler?	OEvet	OHayır
Göz kapağı kolobomu?	OEvet	OHayır
Kirpiklerin yokluğu?	OEvet	OHayır
İris kolobomu?	OEvet	OHayır
Koroid kolobomu?	OEvet	OHayır
Optik sinir kolobomu?	OEvet	OHayır
Ptoz?	OEvet	OHayır
Gözyaşı üretiminde sorunlar?	OEvet	OHayır
Dermoidler?	OEvet	OHayır
Myopi?	OEvet	OHayır
Hipermetropi?	OEvet	OHayır
Astigmatizm?	OEvet	OHayır
Ekzoftalmi/propto?	OEvet	OHayır
Strabismus?	OEvet	OHayır
Gözlük kullanımı?	OEvet	OHayır

Burun Anomalileri:

Burun malformasyonları, örn:arhinia?	OEvet	OHayır
Koanal atrezi/stenoz?	OEvet	OHayır
-Evet ise,	OUnilateral	OBilateral

Gaga/bulböz/çentikli burun? O Evet O Hayır
-Evet ise,
Basık burun kökü? O Evet O Hayır

Kulak Anomalileri:

Dış kulak displazisi/aplazisi? O Evet O Hayır
Microti? O Evet O Hayır
Dış kulak yolu atrezisi? O Evet O Hayır
Normal orta/iç kulak elemanları? O Evet O Hayır
İletim tipi sağırlık? O Evet O Hayır
Sensörinöral sağırlık? O Evet O Hayır
Miks tip sağırlık? O Evet O Hayır
İşitme cihazı kullanımı? O Evet O Hayır
Preauricular pits? O Evet O Hayır
Preauricular tags? O Evet O Hayır
-Evet ise, O Unilateral O Bilateral
Preauricular saç artışı? O Evet O Hayır

Oral Kavite-Dış Anomalileri:

Ağız görünüşü : O Normal O Büyük O Küçük
Kleft? O Evet O Hayır
-Evet ise, O İzole dudak yarığı
O İzole damak yarığı
O Dudak ve damak yarığı
Dış anomalisi? O Evet O Hayır
Maloklüzyon? O Evet O Hayır

Sistemik Ek Anomaliler:

Genitoüriner anomaliler? O Evet O Hayır
Konjenital kalp defektleri? O Evet O Hayır
Santral sinir sistemi anomalileri? O Evet O Hayır
Gastrointestinal sistem anomalileri? O Evet O Hayır
Göğüs anomalileri? O Evet O Hayır
İskelet anomalileri? O Evet O Hayır
Ek anomaliler

Cerrahi Girişimler:

NOTLAR:

.....
.....
.....
.....

EK-2



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/321
İLGİ :

08.05.2009

Sayın : Dr. Feza Sarı KAYTANCI

MAR-YÇ-2009-0133 protokol nolu “ Kraniofasyal malformasyonlara klinik ve genetik yaklaşımlar ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. İnaner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı