



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KRANİYOSİNOSTOZ TANILI HASTALARDA ENDOSKOPIK
SÜTÜREKTOMİ VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış ALBUZ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Emrah EGEMEN

DENİZLİ – 2020



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KRANİYOSİNOSTOZ TANILI HASTALARDA ENDOSKOPIK
SÜTÜREKTOMİ VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış ALBUZ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Emrah EGEMEN

DENİZLİ – 2020

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Emrah EGEMEN danışmanlığında Dr. Barış ALBUZ tarafından yapılan “Kraniyosinostoz Tanılı Hastalarda Endoskopik Sütürektomi Ve Rekonstrüktif Cerrahinin Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması 22/05/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. M. Erdal COŞKUN

ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Emrah EGEMEN

ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Abdullah TOPÇU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

(.../.../...)

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÖR

Uzmanlık tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan ve aynı zamanda manevi desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Erdal COŞKUN'a, Prof. Dr. Feridun ACAR'a, Doç. Dr. Mevci ÖZDEMİR'e, Dr. Öğr. Ü. Emrah EGEMEN'e, Dr. Öğr. Ü. İlker KİRAZ'a, Dr. Öğr. Ü. Veli ÇITIŐLI'ya, Dr. Öğr. Ü. Ümit Akın DERE'ye, Dr. Öğr. Ü. Fatih YAKAR'a; bu süreçte bana destek olan, pozitif enerjileri ile güç veren tüm çalışma arkadaşlarıma; bugünlere gelmemde büyük emek harcayan aileme ve uzakta olsa da her anımda yanımda hissettiren biricik eŐim Burcu ALBUZ'a çok teşekkür ederim.

Dr. Barış ALBUZ

Denizli, 2020

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TARİHÇE.....	3
2.1.1 Cerrahi tarihçesi	5
2.2 KALVARYUMUN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ.....	7
2.2.1 Nörokranium	8
2.2.2 Visserokranium.....	11
2.3 ANATOMİ	12
2.3.1 Parietal Kemik	12
2.3.2 Frontal Kemik	13
2.3.3 Oksipital Kemik.....	13
2.3.4 Temporal Kemik	13
2.3.5 Yeni doğanda Fontanel ve Sütürler	14
2.4 PATOLOJİ	15
2.5 SÜTÜRLERİN MOLEKÜLER DİNAMIĞI VE GENETİK	16
2.5.1 Klinik Genetikte Moleküler Ajanlar	20
2.6 KRANİYOSİNOSTOZ EPİDEMİYOLOJİSİ	25
2.6.1 Sendromik Kraniosinostozlar	26
2.6.2 Sendromik Olmayan Kraniosinostozlar	26
2.7 FİZİK MUAYENE VE NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME	27
2.7.1 Kraniyal Şekil Bozukluğu.....	29
2.7.2 Kafa İçi Basınç Artış Sendromu (KİBAS)	30
2.7.3 Hidrosefali	31
2.7.4 Mental Muayene.....	32

2.7.5 Chiari Malformasyonu.....	33
2.7.6 Epilepsi	33
2.7.7 Oftalmik Deformiteler	34
2.7.8 İşitme Kayıpları.....	34
2.7.9 Solunum Yollarında Obstrüksiyon	34
2.7.10 Diğer Sistem Muayenesi	35
2.8 RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	35
2.8.1 Direk Kafa Grafisi.....	35
2.8.2 Ultrasonografi	36
2.8.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT)	36
2.8.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	38
2.9 KRANİYOSİNOSTOZDA ANESTEZİ VE PRE-OP HAZIRLIK.....	38
2.9.1 Pre-op Hazırlık ve Monitörizasyon	39
2.9.2 Havayolu Yönetimi	39
2.9.3 Sıvı ve Kan ürünleri Yönetimi	40
2.10 KRANİYOSİNOSTOZDA CERRAHİ TEKNİKLER	41
2.10.1 Açık Rekonstrüktif Cerrahi	43
2.10.2 Kraniosinostozun Endoskopik Cerrahisi	52
2.10.3 Alternatif Yöntemler	55
2.10.4 Cerrahi Komplikasyonlar	55
2.11 GELECEKTEKİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ	56
2.12 KRANİOSİNOSTOZUN PSİKOLOJİK ETKİLERİ	58
3. GEREÇ ve YÖNTEM	60
3.1 CERRAHİ TEKNİK.....	61
3.1.1 Rekonstrüktif Açık Cerrahi	61
3.1.2 Endoskopik Strip Kraniyektomi	65
3.2 ÖLÇÜM TEKNİĞİ	71
3.3 İSTATİSTİK.....	81
4.BULGULAR	82
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	106
6. KAYNAKLAR	121
7. EKLER.....	146
7.1 ETİK KURUL ONAYI	146

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACVR	: Anteriyor Kafa Kaidesi Rekonstrüksiyonu
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein
BSSO	: Bilateral Sagittal Split Osteotomi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CVP	: Santral Venöz Kateter
DİK	: Yaygın İntravasküler Koagülasyon
EKG	: Elektrokardiyogram
ESK	: Endoskopik Strip Kraniyektomi
EuD	: Eurion – Eurion Çapı
FGFR	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
FPI	: Frontoparietal İndeks
FTÇ	: Frontotemporal Çap
FZA	: Frontozigomatik Açı
G	: Glabella
GOPD	: Glabella – Opisthocranion Çapı
GOPP	: Glabella – Opisthocranion Çevre Uzunluğu
HOM	: Horizontal Orbital Mesafe
İFA	: İnterfrontal Açı
KÇA	: Kraniyal Çatı Asimetrisi
KÇAİ	: Kraniyal Çatı Asimetri İndeksi

KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
MFZD	: Minimum Frontozigomatik Genişlik
Mİ	: Metopik İndeks
MÖ	: Milattan Önce
MR	: Manyetik Rezonans
MS	: Milattan Sonra
N-cadherin	: Nöral Cadherin
NCAM	: Nöral Hücreli Adezyon Molekülü
NIBP	: Non-İnvaziv Kan Basıncı Ölçümü
Oİ	: Orbital İndeks
ORA	: Supraorbital Rim İlerletmesi
PFSA	: Posteriyor Fossa Sapma Açısı
Post-op	: Postoperatif
Pre-op	: Preoperatif
RAC	: Rekonstrüktif Açık Cerrahi
ROTEM	: Rotasyonel Tromboelastometri
Sİ	: Sefalik İndeks
SS	: Standart Sapma
TGFβ	: Transforming Büyüme Faktörü – Beta
TXA	: Traneksamik Asit
VOM	: Vertikal Orbital Mesafe
ZF	: Zigomatikofrontal

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Primer ossifikasyon merkezinden membranöz kemik oluşumunu gösteren 3 aylık fetüs kafatasının kemik oluşum bölgeleri	9
Şekil 2: Bebek kafatasındaki başlıca kemik ve sütür yapıları	12
Şekil 3: Kranial sütür histolojisi	15
Şekil 4: Mezenkimal hücrelerin transformasyon dinamiği.....	18
Şekil 5: Kranial sütürlerin kapanma defektlerine göre kafatası deformitelerinin şematik görünümü.....	30
Şekil 6: Unilateral koronal sinostozlu bir hastanın kemik pencere sekansında bilgisayarlı tomografi görüntüsü	37
Şekil 7: Plagiosefali tipleri.....	51
Şekil 8: Kalvaryumun 3 boyutlu değerlendirilmesi ve kaskın buna uygun oluşturulması için kullanılan sensörlü başlık	53
Şekil 9: Sagittal sütürün endoskopik olarak çıkarıldığı cerrahi teknik.....	54
Şekil 10: Operasyon öncesi bikoronal hat boyunca belirlenen zikzak şekilli cilt insizyonu (Trigonosefali tanılı hasta).....	63
Şekil 11: Bikoronal cilt insizyonunun ardından her iki yöne doğru sıyrılan skalp dokusu (Trigonosefali tanılı hasta).....	63
.....	64
Şekil 12: Sinostoz olan sütürün çıkartılması ve pariyetal kemiklerin fiçı-çıtta osteotomileri kullanılarak şekil verilmesi	64
Şekil 13: İpek sütürler ve mini plak kullanılarak kemiklerin tespit edilmesi (Skafosefali tanılı hasta).....	64
Şekil 14: Operasyonun sonunda 2 adet dren konularak sütüre edilmiş cilt (Trigonosefali tanılı hasta)	65
Şekil 15: Sagittal sütür sinostozunda endoskopik cerrahi için insizyon bölgeleri.....	66
Şekil 16: Sagittal sinostozda endoskopik olarak strip kraniyektomi yapılan hastanın post-op BT görüntüsü.....	67
Şekil 17: Koronal sütür sebebi plagiosefalide insizyon işareti.....	68
Şekil 18: Koronal sütür sebebi plagiosefalide post-op 3D BT görüntüsü	68
Şekil 19: Metopik sinostoz için yapılacak insizyonun ve çıkartılması öngörülen kemik şeridin iz düşümü	69

Şekil 20: Metopik sütür sinostozunda uygulanan endoskopik kraniyektomi sonrası 3D BT görüntüsü.....	70
Şekil 21: Lambdoid sinostozlu hastanın pre-post op görüntüleri	71
Şekil 22 : Trigonosefali için frontozigomatik aı tekniği. Kırmızı ok glabellayı, daireler ise frontozigomatik eklem orta noktasını gösteriyor.	73
Şekil 23: İnterfrontal aı hesaplama noktaları	73
Şekil 24 : Posteriyor fossa sapma açısı.....	74
Şekil 26:  boyutlu lazer yüzey tarayıcı ile elde edilen kafatası lmleri.....	75
Şekil 27 : Antropometrik değişkenleri tanımlamak için kullanılan referans noktalar.	76
Şekil 28: MFZD ve metopik indeks. MFZD' yi hesaplamak için kullanılan yörünge jantlarının üçgen yerleşimi	79
Şekil 29: Sinostoz tiplerine göre hasta popülasyonu.	82
Şekil 30: Sinostoz tiplerine göre ortalama yaş	83
Şekil 31: Sinostoz tiplerine göre ESK ve RAC cerrahi zamanlamaları.....	84
Şekil 32: Sinostoz tipleri ve tercih edilen cerrahi yöntemler.....	85
.....	86
Şekil 33: Operasyon zamanlarının cerrahi metotlara göre kıyaslanması.....	86
Şekil 34: Cerrahi yöntemlere göre anestezi hazırlık süresi ortalamaları.	87
Şekil 35: Operasyon tekniklerine göre cerrahi süresi ortalamaları.....	88
Şekil 36: Cerrahi yöntemlere göre operasyon sırasındaki ortalama kan kayıpları. ...	89
Şekil 37: Sinostoz tiplerine göre operasyon sırasındaki ortalama kan transfüzyonu miktarları.	90
Şekil 38 : Sinostoz tiplerine göre operasyon sonrası ortalama kan transfüzyonu miktarları.	91
Şekil 39: Sinostoz tipleri ve seçilen cerrahi yöntemlere göre ortalama hastanede kalış süreleri.....	92
Şekil 40: Skafosefalili hastaların pre-op ve post-op sefalik indeks ortalamalarının değişim grafiği	96
Şekil 41: Skafosefalili hastaların BT ve lazer tarama yöntemiyle ölçülen sefalik indeks değerlerinin pre-op ve post-op değerleri.....	98
Şekil 42: KA' nin sinostoz tiplerine göre pre-op ve post-op ölçüm değerleri.	100

Şekil 43: Trigonosefali hastalarında pre-op ve post-op FPI ortalamaları.....	101
Şekil 44: Trigonosefali hastalarında pre-op ve post-op MI ortalamaları.....	102
Şekil 45: Trigonosefali hastalarında pre-op ve post-op FZA ortalamaları.	103
Şekil 46: Trigonosefali hastalarında pre-op ve post-op İFA ortalamaları.	104
Şekil 47: Tek taraflı koronal sinostoz hastalarında pre-op ve post-op Oİ ortalamaları.	105
Şekil 48: Çalışmamızdaki olguların sinostoz tipleri ve cerrahi yöntemlere göre dağılımı.	109

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Kafatasını Oluşturan Kemiklerin Ossifikasyon Özellikleri	10
Tablo 2: Kraniosinostoz Sendromları ve Genetik Mutasyonlar.....	21
Tablo 3: Kafatası sütürlerinin füzyon başlangıç zamanları.....	28
Tablo 4: Kranial fontanellerin kapanma yaşı	29
Tablo 5: Sendromik olmayan kraniosinostozlar için ameliyat çeşitleri	43
Tablo 6: Whitaker Sınıflandırması	46
Tablo 7: Kalvaryal anatomik noktalar	77
Tablo 8: Antropometrik kranial ölçümler	78
Tablo 9: Antropometrik kranial indeksler ve açılar	79
Tablo 10: Anestezi ve cerrahi sürelerin operasyon tipine göre ortalamaları.....	86
Tablo 11 : Demografik özelliklerine ve tercih edilen cerrahi tipine göre hastaların post-op durumu.	93
Tablo 12: Sagittal sinostozlu hastaların operasyon öncesi ve sonrası BT ile ölçülen sefalik indeks değerleri.	96
Tablo 13: KÇA ve KÇAİ değerleri	99
Tablo 14: Sinostoz tiplerine göre görülme sıklıkları.....	108
Tablo 15: Normal sefalik indeks değerleri.....	116

ÖZET

Kraniyosinostoz, kafatası kemiklerinin birleşim hattındaki sütürlerin bir veya daha fazlasının normal fizyolojik gelişim safhalarından birinde meydana gelen bir aksaklık sebebiyle normal sürecinden daha erken bir zamanda kapanması sonucu özellikle kraniyal şekil bozukluğu ile klinik veren ve birçok nörolojik defisitini eşlik edebildiği pediyatrik bir hastalık grubudur. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık 1/2500 olan bu deformitelerin çok büyük bir kısmı izole olsa da sendromik patolojilerin eşlik ettiği tipleri de mevcuttur.

İlk olarak milattan önce (MÖ) 4. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanan bu deformite ile ilgili günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle tedavisi konusunda çeşitli cerrahi teknikler geliştirilmiş ve farmakolojik ajanlar açısından detaylı araştırmalar yürütülmüştür. Son yıllarda teknolojik gelişmeler ve cerrahi teçhizatların çeşitlenmesi ile endoskopik cerrahinin avantajlarının ortaya konduğu birçok inceleme literatüre kazandırılmıştır. Tabii olarak bu da açık rekonstrüktif cerrahi ile son yıllarda daha popüler olan endoskopik strip kraniyektominin kıyaslanmasını mecbur kılmış ve bu noktada birçok araştırmacı bu konu üzerinde çalışmalar yürütmüştür.

Bu çalışmamızda amacımız toplam 40 olgu üzerinden her bir anatomik sütür sinostozu için ayrıntılı veriler elde etmek ve geçmişte literatürde kullanılmış değerlendirme yöntemlerini bir çalışmada toplayarak daha detaylı bir kıyaslama tablosu ortaya koyabilmektir. 15 metopik (%37,5), 14 sagittal (%35), 3 bilateral koronal (%7,5), 7 unilateral koronal (%17,5) ve 1 lambdoid sinostoz (%2,5) hastasının oluşturduğu çalışma grubumuzda her bir cerrahi yöntem yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin yanında anestezi ve cerrahi süreler, intra-op kan kayıpları, intra-op ve post-op kan transfüzyonu, hastanede kalış süreleri, komplikasyonlar, kraniyal bilgisayarlı tomografi ve üç boyutlu lazer taramaları ile değerlendirilen kozmetik sonuçlar açısından incelendi.

Hastaların 30'u erkek (%75) ve 10 tanesi kız bebek (%25), yaş ortalamaları 172,55 gündü. Çalışmamızda seçilen hasta popülasyonununun 27'si (%67,5) endoskopik strip kraniyektomi (ESK) ile geriye kalan 13 hasta (%32,5) ise rekonstrüktif açık

cerrahi (RAC) ile opere edildi. Sinostoz tiplerine göre cerrahiye alınma yaşlarına dikkat edildiğinde en erken opere edilen hasta grubu bilateral koronal sütün sinostozu iken, en geç opere edilenler metopik sütün sinostozu hastalarıydı. Endoskopik strip kraniyektomi için ortalama cerrahi zamanlama 100,52 gün iken açık rekonstrüktif cerrahi için 322,15 gün olduğu görüldü.

Hastaların ortalama hastanede yatış süreleri RAC yapılanlar için 13,23 gün ve ESK yapılanlar için 5,63 olarak bulundu. Opere ettiğimiz 40 hastadan sadece sekizinde komplikasyon gelişti (%20). Bunlardan ikisi yara yeri enfeksiyonu (%5), üç tanesi yetersiz cerrahi (%7,5), 1 tanesi pnömotoraks (%2,5), bir tanesi epidural hematoma (%2,5) ve bir tanesi de hipotermiydi (%2,5). Post-op hipotermi ile takip ettiğimiz hasta ex oldu.

Sagittal sütün sinostozunun en iyi göstergesi olan sefalik indeks (Sİ) değerlerine çalışmamızdaki sagittal sütün cerrahisi geçiren hastalar bazında bakarsak; ESK yapılan hastalarda %1,6 'lık bir artış yaşanırken, RAC uygulanan hastalarda %6,78 oranında bir artış görülmüştür. 3D tarama ile elde edilen verilere bakacak olursak endoskopik cerrahi uygulananlarda ortalama %0,3 'lük bir artış, açık cerrahi yapılanlarda %3,9' luk bir artış izlenmiştir. Post-op erken dönemde endoskopik cerrahiye göre daha belirgin artışların izlendiği açık cerrahinin sonuçlarının, post-op kısa dönemde çekilen BT taramalarına yansımalarının daha belirgin olduğu düşünülmüş ve bu durum olağan kabul edilmiştir. Lazer tarama yöntemindeki ortalama değerlerin, BT ile yapılan ölçümlerdekilerden bir miktar daha yüksek olması ise lazer taramasında cilt ve yumuşak dokularında kesitsel düzleme dahil olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Pratikte çok fazla kullanılsa da bilateral koronal sinostozlarda Sİ değerleri değerlendirilmiş ve post-op ölçümlerde bir miktar azalma olması beklenmiştir. Sadece endoskopik olarak opere ettiğimiz 3 brakisefali hastası için lazer tarama yöntemiyle yapılan ölçümlerde pre-op ortalama değer 0,9733 iken post-op ortalama değer 0,8933 şeklinde %8,3 oranında azalmış olarak beklentileri karşılamıştır.

Metopik indeks değerleri her bir cerrahi tipi için operasyondan sonra artsa da endoskopik strip kraniyektomide bu artışın açık cerrahiye göre daha az olduğu

görülmüş ve yapılan istatistiksel çalışmada da anlamlı bulunmuştur. Grafikselsel olarak bakıldığında uygulanan her iki cerrahi yöntemden sonra ölçülen “frontozigomatik açı” değerlerinin arttığı ancak rekonstrüktif açık cerrahide bu artışın daha kısıtlı olduğu görülmüş, sonuç olarak trigonosefali için çalışmamızda bulunan 4 ayrı ölçüm tekniğinden istatistiksel olarak en anlamlı olanı “interfrontal açı” olarak belirlenmiştir.

Ayrıca lambdoid sinostoz için kullanılan bir parametre olan “posterior fossa sapma açısı” ölçümlerinde çalışmamızda bulunan bir vakanın pre-op ölçümü 14,31° iken post-op ölçümü 13,01° olup azalmış olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kraniyosinostoz yeni doğan döneminde görülen bir hastalık olup hayatın ilk aylarında cerrahi olarak müdahale edilmediği takdirde anormal kozmetik ve nörolojik sonuçlar ile hastaların psikolojik – sosyal gelişimini olumsuz etkileyen bir deformasyondur. Günümüzde bu konuda kendini kanıtlamış bir farmakolojik veya genetik ajan bulunmadığından altın standart tedavisi cerrahidir. Bu bağlamda iki ana cerrahi teknik kendini göstermekte ve birbirine göre avantajları olduğu gibi dezavantajları da bulunan bu yöntemlerden hiçbiri diğerine tam olarak bir üstünlük sağlayamamıştır. Çalışmamızda genel literatürden farklı bir sonuç elde edilmemiş ve her hastanın kendi özellikleri ışığında en uygun seçeneğin değerlendirilmesi kanaati ön plana çıkmıştır.

Her bir cerrahi yöntem ve anatomik suture için hesaplanan tomografik ölçümler ve lazer tarama yöntemlerinde de post-op sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmadığından herhangi bir ölçüm yönteminin diğerine üstün olduğundan bahsetmek mümkün değildir.

Anahtar kelimeler: Kraniyosinostoz, sefalik indeks, endoskopik strip kraniyektomi, rekonstrüktif açık cerrahi

ABSTRACT

Craniosynostosis is a pediatric disease that develops due to the early fusion of one or more of the sutures of the skull as a result of a disorder that occurred in one of the normal physiological developmental stages. Craniosynostosis particularly presents with a cranial deformity and can be accompanied by many neurological deficits. The majority of these deformities with an incidence of about 1/2,500 in the community are isolated, however, there are also types accompanied by syndromic pathologies.

This deformity, which was first described by Hippocrates in the fourth century before the common era, has been subject to many studies until today. In particular, various surgical techniques have been developed for its treatment and detailed studies have been carried out for pharmacological agents. In recent years, many studies have been published in the literature in which endoscopic surgery has been reported to become more advantageous with the technological advancements and diversification of surgical instruments. These studies have made the researchers compare open reconstructive surgery (ORS) with endoscopic strip craniectomy (ESC), which has become more popular in recent years. At this point, many studies have been conducted on this subject.

The aim of this study was to obtain detailed information for each anatomic suture synostosis in 40 cases and to make a more detailed comparison by gathering the assessment methods used in the past in a single study. The study population included 15 patients with metopic synostosis (37.5%), 14 patients with sagittal synostosis (35%), three patients with bilateral coronal synostosis (7.5%), seven patients with unilateral coronal synostosis (17.5%), and one patient with lambdoid synostosis (2.5%). Each surgical method, demographic data (e.g. age, gender, etc.), anesthesia and operative times, intraoperative blood loss, intraoperative and postoperative blood transfusion, length of stay in hospital, complications, and cosmetic results evaluated by cranial computerized tomography (CT) and three-dimensional laser scanning were evaluated.

Thirty of the patients were male (75%) and 10 were female (25%), with a mean age of 172.55 days. In this study, 27 (67.5%) of the selected patient population

underwent ESC and the remaining 13 patients (32.5%) underwent ORS. When the patients' ages at the time of operation were examined according to the synostosis type, patients with bilateral coronal suture synostosis were found to be the patient group who were operated on at the earliest time whereas those with metopic suture synostosis were operated at the latest time. The mean timing of surgery was 100.52 days for ESC and 322.15 days for ORS.

The mean length of stay in the hospital was 13.23 days for the patients undergoing ORS and 5.63 days for those undergoing ESC. Complication developed only eight of the 40 patients (20%). Two of these complications were wound infections (5%), three were inadequate surgery (7.5%), one was pneumothorax (2.5%), one was epidural hematoma (2.5%), and one was hypothermia (2.5%). The patient we followed with postoperative hypothermia died.

When cephalic indeks (CI), the best indicator of sagittal suture synostosis, were examined among patients undergoing sagittal suture surgery, there was a 1.6% increase in patients undergoing ESC and a 6.78% increase in patients undergoing ORS. Examination of the data obtained via 3D scanning showed the presence of an increase of 0.3% and 3.9% in patients undergoing endoscopic surgery and those undergoing open surgery, respectively. The reflection of the results of open surgery, in which increases were more significant compared to endoscopic surgery, in CT scans taken within the short-term postoperative period was thought to be significant and this was considered normal. The mean values obtained through the laser scanning method were slightly higher than the values obtained through CT measurements. We believe that this is due to the fact that skin and soft tissues are also involved in the sectional plane during the laser scanning.

Although it is not commonly used in practice, CI values have been evaluated in patients with bilateral coronal synostosis and a slight decrease has been expected in postoperative measurements. For 3 brachycephaly patients that we only operated endoscopically, the pre-op mean value was 0.9733 in the measurements made by laser scanning method, while the post-op mean value decreased by 8.3% as 0.8933, meeting the expectations.

Although metopic indeks values increase after surgery depending on the type of surgery, this increase has been found to be smaller in ESC than in ORS and to be significant in the statistical analysis. When examined based on graphics, an increase was observed in the frontozygomatic angle values measured after both surgical methods, but this increase was found to be more limited in ORS. In conclusion, the interfrontal angle has been determined to be the most statistically significant technique among four different measurement techniques evaluated for trigonocephaly in the present study.

Furthermore, the posterior fossa deflection angle, a parameter used for lambdoid synostoses, was found to decrease after surgery (preoperative measurement: 14.31° vs. postoperative measurement: 13.01°) in a patient included in the present study.

In conclusion, craniosynostosis is a deformity seen in newborns that negatively affects the psychological and social development of patients since it causes cosmetic and neurological abnormalities if no surgical intervention is made in the first months of life. At the present time, the gold standard treatment modality is surgery since there is no pharmacological or genetic agent, the efficacy of which has been proven. In this context, two main surgical techniques come to the fore and they both have advantages and disadvantages. No superiority could have been determined between the two techniques. The results obtained in our study are compatible with the general literature. We believe that the most appropriate approach will be choosing the technique according to the patient's characteristics.

It is not possible to say that one of the relevant measurement methods is superior to the other one since post-op results were not statistically significant neither in tomographic measurements nor in laser scanning methods calculated for each surgical technique and anatomical suture.

Key words: Craniosynostosis, cephalic indeks, endoscopic strip craniectomy, reconstructive open surger

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni doğmuş bir bebeğin kafatası, doğum kanalından geçişini rahatça sağlayabilmek ve beyin hacminin ilk 2 yılda dört katına çıkmasına olanak sağlayacak birden fazla kemik ve sütürden oluşmuştur. Kraniosinostoz ise bu sütürlerin bir veya daha fazlasının fizyolojik sürecinden önce kapanmasından kaynaklanan konjenital bir anomalidir ve kafatası büyümesini bozar. Her ne kadar kraniosinostoz vakalarının doktora başvurma sebebi kafatası şeklinin bozukluğu olsa da buna ek olarak kafada kapanan sütüre bağlı ortaya çıkan kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) gibi patolojilere ve sonucunda da serebral disfonksiyona sebep olabilir (1).

Neredeyse her 10 kraniosinostoz hastasının 9'u, izole bir deformite olarak karşımıza çıkar ancak herhangi bir sendromun, bir varyantı olarak da görülebilir. Yeni doğan popülasyonunda sendromik olmayan kraniosinostoz oranı yaklaşık 1/2000-3000 olarak raporlanmıştır (2). Sendromik olmayan kraniosinostozlarda en çok sagittal sütür, daha sonra koronal ve metopik sütürlerin etkilendiği görülmektedir (3). Sendromik kraniosinostoz ise yaklaşık 150 kadar değişik sendromun parçası olabilir. Pek çok farklı tipi vardır. En sık görülen Crouzon hastalığı ve Apert sendromu 1/65000 (yaklaşık milyon doğumda 15) oranı ile diğerlerinden ayrılır (4,5). Tüm kraniosinostozların %4-6'sından sorumlu olan bu iki sendrom baba yaşının ileri olması ile ilişkilidir.

Kraniosinostoz hastaları için günümüze kadar birçok farmakolojik ajan üzerinde çalışılsa da henüz kendini kanıtlayan bir medikal tedavi ortaya konulamamıştır. Bu sebeple ana tedavi yöntemi cerrahidir. Zamanlaması açısından en uygun dönem endoskopik cerrahi için beyin gelişiminin etkilenmediği ve kemikleşmenin tam sağlanmadığından yeniden şekillendirmenin kolay olduğu yaşamın ilk 4 ayı, açık cerrahi için ise 6-12 aylar arasındadır (6,7). En önemli komplikasyonlardan biri olan kan kaybına çocuğun toleransının artacağı 6 – 12 aylık dönemde cerrahiye planlamak rekonstrüktif açık cerrahinin zamanlaması için en önemli faktördür (8). Kraniosinostoz cerrahisi zamanında uygulanmazsa ileri yaşlarda belirgin kafatası şekil anomalileri ve değişik boyutlarda beyin işlev bozuklukları ortaya çıkabilir.

Dünyada kraniyosinostoz cerrahisi için kullanılan birçok teknik olmakla birlikte bunları endoskopik ve açık cerrahi olarak iki ana grupta toplamak mümkündür. Tüm teknikler ve farklı yaklaşımlar bu iki cerrahi yöntem çatısı altında toplanmaktadır. Kendine özgü avantaj ve dezavantajları olan bu tekniklerin hangisinin daha uygun olduğu konusunda henüz bir fikir birliği yokken genel inanış, hastaya özgü özelliklere göre karar verilmesi yönündedir. Bu nedenle de bu konuda birçok çalışma yapılmış ve farklı bakış açılarıyla görüşler ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda; geçmişte yapılan araştırmalarda kullanılan ölçüm ve değerlendirme tekniklerinin tümünü günümüz teknolojileri ile kıyaslayacak şekilde geniş bir perspektiften bakmak ve tüm yönleriyle bu iki cerrahi yöntemi kıyaslayıp veriler elde etmek primer amacımızı oluşturmaktadır. Literatürde her bir sinostoz tipi için spesifik çalışmalar ya da farklı sinostoz tipleri için kısıtlı değerlendirme parametreleri içeren araştırmalar olmakla birlikte, tüm sinostoz tipleri için bu denli farklı ölçüm tekniği ve geniş değerlendirme parametreleri bulunan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızdaki her bir detayın, onu içeren benzeri çalışmalardakilerle kıyaslaması yapılmış ve sonuçları ortaya konulmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Kraniyosinostoz; insanlık ile birlikte ortaya çıkan uzun ve karmaşık bir geçmişe sahiptir. Dünyanın birçok değişik coğrafyasında bu patolojiye rastlanmış ve çoğu bilim insanı tarafından da betimlenmiştir. Bu konudaki en eski kanıtlar İspanya'daki Atapuerca Arkeoloji Alanı'nda bulunan ve günümüzden yaklaşık 500.000 yıl öncesine dayanan kraniyum örnekleri ile ortaya konmuştur. İnsanlığın şahit olduğu tek buzul çağında (orta pleistosen dönemi) yaşadığı öğrenilen ve unilateral lambdoid sinostoz ile dünyaya gelen insan kemikleri üzerinde yapılan çalışmalarda artmış intrakraniyal basınca ait deformiteler saptanmıştır. Günümüze kadar tespit edilmiş kraniyosinostoz vakalarının en eski olanının bu oldukça nadir görülen deformite olması ve kraniyal örnekte yapılan çalışmalarda, bireyin ölüm yaşının 5 ila 8 arasında olduğunun ortaya konması ilgi çekicidir (9).

Daha yakın geçmişte; MÖ 1377 yılında IV. Amenhotep olarak da bilinen Mısır Firavunu Ahenkten'in o dönemde soylular arasında çok sık gerçekleşen akraba evlilikleri sonucu Antley – Bixler Sendromu ile doğduğu ve patolojik kafa biçimine sahip olduğu hipotezi kabul görmektedir (10). Çin mitolojisinde bahsedilen Nan-jixian-weng gibi tanrıların trigonosefali benzeri kraniyal patolojiler barındırdığına yönelik betimlemelere de bir çok kitapta yer verilmiştir (11,12).

Atinalı ünlü politikacı Perikles'in heykellerinde sagittal sinostoz emarelerinin görülmesi özellikle MÖ 5. yüzyılda halk tarafından "uzun kafalı yakışıklı" olarak tarif edilmesine neden olmuş ve birçok kaynakta bu saygın karakterin kafasının şeklini gizlemek için bir kask giydiği anlatılmıştır. Perikles, o dönemin en saygın ve bilge karakterlerinden biriydi. Bu sebeple uzunca bir dönem bu karakter, sendromik olmayan kraniyosinostozun cerrahi olarak düzeltilmese bile kognitif gelişimi etkilenmediğine dair kanıt olarak gösterilmiştir (13).

Kraniyosinostoz hakkındaki en net betimlemeler ilk olarak Hipokrat tarafından yapılmıştır ve kafa geometrisinin oluşumunda, kraniyal sütürlerin etkisi MÖ 4.

yüzyılda tanımlanmıştır. Yine Roma döneminde araştırmacı Cornelius Celcus, kraniyal sütürler ve kafatası gelişimi hakkında birtakım yazılar yazmıştır (12).

Milattan sonra (MS) 16. yüzyılda Alman doktor ve anatomist Andreas Vesalius, kraniyosinostozu detaylı olarak tanımlamış ve kategorize etmiştir (14). Yine 16. yüzyılda Hundt prematüre hastalardaki kraniyosinostozdan, Dryander kafatasındaki başlıca sütürlerin varyasyonlarından ve Croe de koronal sütür deformitelerinden bahsetmiştir (15-17). 1700’lü yılların sonunda Samuel Thomas von Sommering de insan vücudunun gelişimi hakkındaki kitabında erken kapanan kraniyal sütürlerin bir takım deformitelere sebep olduğuna dair çalışmalar yayınlamıştır (15,18).

İlk modern çalışmalar Otto ve Rudolf Virchow tarafından başlatılmıştır ve 1851 yılında tek sütür füzyon defektine bağlı ilk geçerli kraniyosinostoz sınıflaması bu bilim insanları tarafından ortaya konmuştur (12). Hatta kraniyosinostoz ile ilgili ilk cerrahi girişimler de Virchow kanunlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Virchow kanunlarına göre kafatasının genişlemesi ilişkili sütür boyunca devam ederken, füzyon olan sütüre dik olarak sınırlandırılır (19). Benzer araştırmalar yapan ve o dönemde alanında saygın bilim insanlarından Melvin Moss ise sıçanlarda yaptığı incelemeler neticesinde, bu hastalığa neden olan ana patolojinin kafa tabanının anormal gelişiminden kaynaklandığını öne sürmüştür (20,21).

Sendromik kraniyosinostozlar ise klinik açıdan 1900’lü yıllarda Avrupa’da yavaş yavaş tanımlanmaya başlamışken, bunların genetik sebepleri özellikle 20. yüzyılın sonlarında teknoloji ve genetik keşiflerin hızlanmasıyla ortaya konabilmiştir. Sendromik kraniyosinostozlar ile ilgili ilk resmi yayını 1906 yılında Eugene Charles Apert, Fransa’ da pediyatrist olarak görev yaptığı sırada tarif ettiği oksisefali ve sindaktili ile doğan bir bebek ile yapmıştır (22). Apert, geriye doğru yaptığı taramalarda buna benzer 8 tane daha vaka olduğunu ve en eskisinin 1854 yılında Wheaton tarafından rapor edildiğini ve bu sendroma “akrosefalosindaktili” adını verdiğini yazmıştır (23). Bu hastalığın genetik temellerini açıklamak ise bundan yaklaşık 1 yüzyıl sonra 1995’ de Wilkie ve ark. tarafından Fibroblast büyüme faktörü reseptörü – 2 (FGFR2) genindeki mutasyonun buna yol açabileceği konusundaki fikirleri ile gerçekleşebilmiştir (24).

Genetik üzerine yapılan önemli yayınlardan bir diğeri ise; 1912 yılında Louis Edouard Octave Crouzon' un bir anne ve oğlunda sendromik özellikler gözlemlemesi ve bu konu hakkında birçok çalışma yapmasının ardından, deformitelerinden birisinin kraniyosinostoz olduğu birçok sendrom gibi bu hastalığa da FGFR2 geninin sebep olduğunu bulduğu ve kendi adını verdiği çalışmasıdır (25,26).

Saethre – Chotzen sendromu ise; Norveçli Haakon Saethre ve Alman Fritz Chotzen isimli psikiyatristlerin 2 yıl arayla birbirinden habersiz olarak oksisefali ve eşlik eden benzer anomaliler tarif etmeleri ile ortaya çıkmıştır (27,28). Yine genetik olarak TWİST genindeki mutasyonların bu sendroma sebep olabileceği gerçeği, ilk tanımlamadan yaklaşık 60 yıl sonra sitogenetik haritalama ile ortaya konulabilmiştir (29,30).

Genetik çalışmalardaki gelişmeler ile 1964 yılında Rudolf Pfeiffer, sonraları kendi adı ile anılacak olan kraniyosinostoz ilişkili sendromun FGFR1 ve FGFR2 genlerinden kaynaklandığını göstermiştir. Pfeiffer'in çalışmaları üzerinden ilerleyen Max Muenke, 1991 yılında ilk defa bir sendromu klinik ile değil moleküler olarak tanımlamış ve FGFR3 geni ile ilişkili Muenke sendromunu ortaya koymuştur.

2.1.1 Cerrahi tarihçesi

Kraniyumun anatomik olarak gelişimi ve olası erken sütür kapanmasının sebep olduğu kafa içi patolojilerinin daha iyi anlaşılması ile 1800 yıllarda bu konudaki cerrahi girişimler ivme kazandı. Kraniyosinostozda ilk cerrahi girişim 19. yüzyılın sonunda strip kraniyektomi şeklinde Lannelongue tarafından sagittal sinostoz tanılı bir vaka için ve ardından Lane tarafından mikrosefalili bir bebek için yapıldı (31,32). Vaka yelpazesi çok sınırlı olmasına rağmen o yıllarda bu tekniklerin kolay uygulanabilirliği raporlandı ve birçok yararlı çıkarım yapıldı. Kraniyosinostoz alanındaki ilk bildirimler olması nedeniyle değerli olan bu çalışmaların, genelde mikrosefali hastalarında uygulanması ve nörolojik defisit geliştikten sonra yapılması en büyük handikapları olarak değerlendirildi. . Erken sütür kapanmasına dair ilk çoklu vaka serisi 1894 yılında Jacobi tarafından 33 vakalık bir seri şeklinde yayınlandı ve bu vakalardan 15'inin kaybedildiği raporlandı. Aynı yazıda bu yüksek mortalite oranı,

operasyon sırasındaki aşırı kan kaybı, anesteziye bağlı komplikasyonlar ve post-op enfeksiyona bağlandı (33). Bu tip komplikasyonlar doktorları cerrahiden uzaklaştırırsa da 1921’de Mehner ilk başarılı sütün total rezeksiyonunu raporladı (34). 1927 yılında Faber ve Towne mikrosefali ve kraniyosinostoz arasındaki ayrımın net olarak tanımlandığı ve düşük morbidite ile nörolojik defisit olmadığı cerrahi girişimler yayınladı (35). 1940’lı yıllara kadar strip kraniyektomi bu tip vakalarda genel kabul görmüş cerrahi yöntemken bazı vakalarda re-ossifikasyon sebebiyle yeniden sinostoz meydana gelmiş olup, strip kraniyektomi ve sütünrektomi bu olguların tedavisinde yetersiz kalmıştı. Bunun üzerine sonraki dönemlerde total kraniyal rekonstrüksiyon cerrahisi gibi daha karmaşık cerrahilerin gerektiği bir çok araştırmacı tarafından kabul gördü (36).

1960 ve sonrasında kalvaryal şekillendirme cerrahisi, strip kraniyektomi ve sütünrektominin yerini almaya başlamış ve yaşça daha ileri olgular için de avantaj olması bu kompleks cerrahiye daha tercih edilir hale getirmişti. Pariyetal kama rezeksiyonu ile birlikte strip kraniyektomi (37), sagittal kraniyektomi ile birlikte pariyetal geniş rezeksiyon (38), geniş verteks kraniyektomisi, oksiput rezeksiyonu ile birlikte orta hat kraniyektomisi (39) komplet kalvaryal şekillendirme cerrahisi ve orbito-frontal ilerletme cerrahileri yaygın kalvaryal şekillendirme ameliyatlarında kullanılan tekniklerden birkaçı olarak kabul görmüştü. Daha sonra Jane ve arkadaşları “pi prosedürü” dedikleri bir yöntem tanımladılar ve bu cerrahide sagittal, bilateral koronal ve lambdoid sütünleri rezeke edip kraniyal hacmi artırmak için pariyetal kemikleri düzenli parçalara ayırmışlardır (40). Ardından çıkartılan sagittal sütün, pariyetal kemiğin şekillendirilmesi için kullanılmıştır. Cerrahinin son aşamasında rezeksiyon sırasında elde edilen kemikler, kafatasının frontal uzanımının önlenmesi amacıyla çıkartılan bölgelere dura mater üzerine yerleştirilmiştir (40). Son yıllarda pi prosedürü en başarılı kompleks kraniyal şekillendirme ameliyatı kabul edilirken, özellikle post-op dönemde kask kullanımına gerek kalmayışı da bu yöntemin kıymetli bulunuşuna katkı sağlamıştır.

Kompleks kraniyal cerrahi konusunda yapılan çalışmalara daha fazla örnek vermek gerekirse; 1982 yılında Epstein, koronal ve oksipital prominens eksizyonunu da ekleyerek yaptığı total verteks kraniyektomi olgularını düşük morbidite ve

nörolojik defisit olmadığına dair verilerle yayınlamıştır (41). Yine McComb ve ark, çoklu vaka serilerinden oluşan; mortalite oranları, re-operasyon raporları ve farklı operasyon yöntemleri ile bu cerrahiye katkıda bulunmuşlardır (42). Sonraki yıllarda Paul Tessier gibi cerrahların bu operasyonlara uygun aletler geliştirmesi (43,44) ve ameliyat sürelerindeki kısalma, intraoperatif kan transfüzyon ihtiyacının azalması, enfeksiyon kontrolü gibi gelişmeler de özellikle 6 aydan büyük çoklu sütür sinostozu olan çocuklarda bu cerrahi yöntemin etkinliğinin zamanla kabul görmesini sağlamıştır (45).

Uzun yıllar uygulanan ve gelişen bu kompleks cerrahinin bir çok avantajı olmasına rağmen Jimenez ve Baronebu 1990'lı yıllarda bu cerrahinin dezavantajlarını belirttikleri ve daha az kan kaybına yol açıp dolayısıyla kan transfüzyon ihtiyacının düştüğü, operasyon – hastanede yatış sürelerinin ve mortalite oranlarının çok daha azaldığı endoskop yardımcı sütürektomi yöntemini tarif etmişlerdir (46). İlk çalışmalarında 4 tane sagittal sinostoz vakasını opere eden ikili, belirttikleri yöntemden maksimum fayda sağlanabilmesi için yaşamın ilk aylarında yapılmasını ve ameliyat sonrası kask kullanımının gerekliliğini anlatmışlardır. Sonrasında yaptıkları çoklu vaka serilerinde daha fazla hasta sayısı ile daha detaylı inceleme yapma şansı bulan Jimenez ve Baronebu, bu sefer ilkinden farklı sütürlerin kapanma defektlerinin de endoskopik cerrahisine yer vermiş ve bu yöntemin etki ve güvenilirliğine vurgu yapmışlardır (47,48).

2.2 KALVARYUMUN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Latince beyin sarı ve koruyan kemik, kırık ve dişleri içeren sert dokuların tamamı için “Calvaria” terimi kullanılır. Kalvaryum genel olarak, kafatası kubbesi ve kafa tabanından oluşan “nörokranium”, yüz, damak, çeneler ve dişlerden oluşan “visserokranium” olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. Bu koruyucu kemiklerin gelişimi doğrudan mezenkimal dokudan veya kırıkdaktan endokondral kemikleşme ile iki ayrı süreç şeklinde gerçekleşir.

2.2.1 Nörokranium

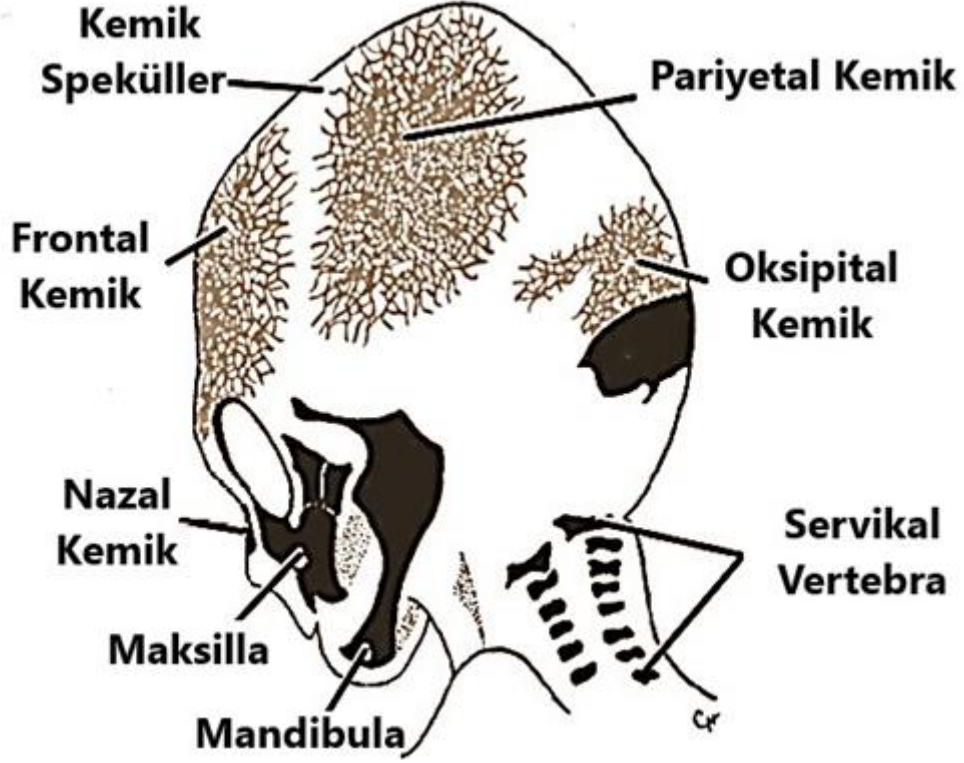
Kafatasının kubbesini biçimlendiren genellikle düz kemiklerden oluşan membranöz parça, yine farklı gelişme ve füzyon biçimleri göstererek kafa tabanının karmaşık yapısını oluşturan kartilaj parça (kondrokranium) olmak üzere 2 kısımda incelenir. İntramembranöz ossifikasyonda herhangi bir ara forma gerek duymaksızın mezenkimal kök hücreler osteoblastlara transforme olur ve osteoblastlar da kemik yapımını gerçekleştirir. Kartilajinöz kemikleşmede ise kök hücreler önce kondrositlere dönüşüp kıkırdak doku üretimine başlar ve ardından bu kıkırdak doku yerini kemik dokuya bırakır (49).

2.2.1.1 Membranöz Nörokranium

Krista nöralis ve mezodermden köken alarak çevreye doğru yayılan iğne benzeri kemik spekülleleri, intramembranöz kemikleşmeyle kraniumdaki yassı kemikler olarak karşımıza çıkarlar (Şekil 1) (50). Bilateral frontal, pariyetal kemikler ve posteriyorda kalan oksipital kemik, membranöz nörokraniumu oluşturan kemikler olarak fetal gelişim sırasında tamamen birbirlerinden ayrı yapılardır ve bu ayrışmayı kemiklerin birbirlerine yaklaştığı radyal büyüme alanlarındaki “sütür” adı verilen dar anatomik oluşumlarla sağlarlar (51). Sagittal sütürün orijini krista nöralis iken koronal sütürün paraaksiyel mezodermdir. İki veya daha fazla sütürün birleştiği bölgelerdeki bağ doku yığınlarına “fontanel” ismi verilir. En belirgin olanları frontal ve pariyetal kemikler arasında kalan “ön fontanel”, pariyetal kemikler ile oksipital kemik arasında kalan “arka fontanel” dir (52).

Kafatasını oluşturan kemikler ile insan beynini çepeçevre saran zar yapı “dura mater” arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Duranın kafa kemiklerinin gelişimi esnasında kemikleşmenin oluşması için, bu kemiklerin mezenkimini aktive ettiği ve kemikler arasındaki sütür hattının açık kalmasını sağladığı birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Dura materi çıkartılan canlılarda sütürlerin olması gerekenden çok daha hızlı kapandığı gösterilmiştir. Bunu 1997 yılında ilk kez Lyne A. Opperman sıçanlar üzerinde yaptığı araştırmalarda kanıtlamış ve Transforming Büyüme Faktörü Beta 1 ve 3 (TGFβ1 ve TGFβ3) yoğunluğunda özellikle koronal sütürlerin kapanması

sırasında belirgin değişimler saptamıştır (53). Laboratuvar ortamında izole edilen TGFβ izoformları ile hazırlanan kraniyal kemik preparatlarında TGFβ1 ve 2'nin sütün açıklığının devamı, TGFβ3'ün ise sütün kapanmasında işlev gördüğü gösterilmiştir (54).



Şekil 1: Primer ossifikasyon merkezinden membranöz kemik oluşumunu gösteren 3 aylık fetüs kafatasının kemik oluşum bölgeleri (55).

2.2.1.2 Kartilaj Nörokraniyum

Sella Tursikanın merkezinde biten notokordun rostral sınırının önünde uzanan kıkırdaklar, nöral tepe hücrelerinden oluşan “prekordal kondrokraniyum” olarak adlandırılırken, rostral sınırın arkasında olanlar paraaksiyel mezoderm tarafından oluşturulan oksipital sklerotomlardan oluşurlar ve “kordal kondrokraniyum” olarak adlandırılırlar. Oksipital sklerotomlar oksipital kemik yanında omurganın oluşumunda rol oynayacak birimlerdir. Daha yanlarda yer alan kondrokraniyum bazı duyu organlarının (koku, görme, işitme) ön epitelyum taslakları ile birlikte yoğunlaşma

gösterirler. Bu prekordal ve kordal kırkırdaklar kafa tasının tabanını oluşturmak için birleşirler ve kondrositler gelişip büyüdükçe mitoz yetenekleri azalır, kalsifiye olurlar ve vaskülarizasyon yolu ile osteoklast ve osteoblast hücre göçü başlar. Osteoklastlarla kırkırdak kalıp yok edilirken açılan alanlara osteoblastlarla kemik mikro mimari inşa edilir. Kafa tabanı yapımı tamamlandığında kemikler tamamen oluşmuş sert bir yapı halini almışken, aralarında kalan yumuşak destek alanları kırkırdak içeriklerini korur ve “sinkondroz” adını alır. Bu sinkondroz alanlarının periferik kısımlarında sfenookspital bölgede olduğu gibi, büyüme uzun yıllar devam edebilir (Tablo 1).

İnsanlarda kalvaryal kemik oluşumundaki kartilaj gelişimin moleküler temellerine bakıldığında Hox genine bağlı FGFR3 karşımıza çıkmaktadır. Bu yolakta meydana gelecek olan bir mutasyonda kafa tabanı kondrodisplazilerine çok sık rastlanılmaktadır.

Tablo 1: Kafatasını Oluşturan Kemiklerin Ossifikasyon Özellikleri

	OSSİFİKASYON MERKEZİ VE ZAMANI	OSSİFİKASYON TİPİ
Frontal	<ul style="list-style-type: none"> • 8. haftada iki merkez (Orta hattın her iki yanında birer tane bulunan frontal çıkıntı) • 10. haftada sekonder iki merkez (Nazal kemiğin çatısında) 	İntramembranöz
Pariyetal	<ul style="list-style-type: none"> • 8. haftada iki merkez (Biri diğerine göre daha apikal yerleşimli) 	İntramembranöz
Oksipital	<ul style="list-style-type: none"> • Üst skuamöz kısım: 8. haftada 2 merkez (Orta hattın her 2 yanında birer tane) • Alt skuamöz kısım: 7. haftada iki merkez 	Üst skuamöz kısım: İntramembranöz Alt skuamöz, lateral ve basiller

	<ul style="list-style-type: none"> • Lateral kısımlar: 8. haftada her biri için iki merkez • Basiller kısım: 7. haftada bir merkez 	kısımlar: Enkondral
Sfenoid	<ul style="list-style-type: none"> • Presfenoidal kısım: 8. ve 9. haftada 6 merkez (Orta hattın her iki yanında birer tane) • Postsfenoidal kısım: 8. haftada 8 merkez (Her iki ala majörün basal kartilajında birer tane, her iki ala majörün üst kısmında birer tane, sella Tursikada 2 merkez, her bir medial pterigoid plakta birer merkez, her bir lingulada birer merkez) 	Ala majör üst kısmı, hamulus dışında medial pterigoid plak, lateral pterigoid plak: İntramembranöz Ala minör, ala majörün bazal kısmı ve sfenoidin gövdesi: Enkondral
Temporal	<ul style="list-style-type: none"> • Skuamöz kısım: 8. haftada bir merkez • Petromastoid kısım: 20-24. haftada 14 merkez • Timpanik kısım: 12-16. haftada bir merkez • Stiloid kısım: 2 merkez, biri doğumdan önce biri hemen sonra başlar 	Skuamöz ve timpanik kısım: İntramembranöz Petromastoid ve stiloid kısım: Enkondral

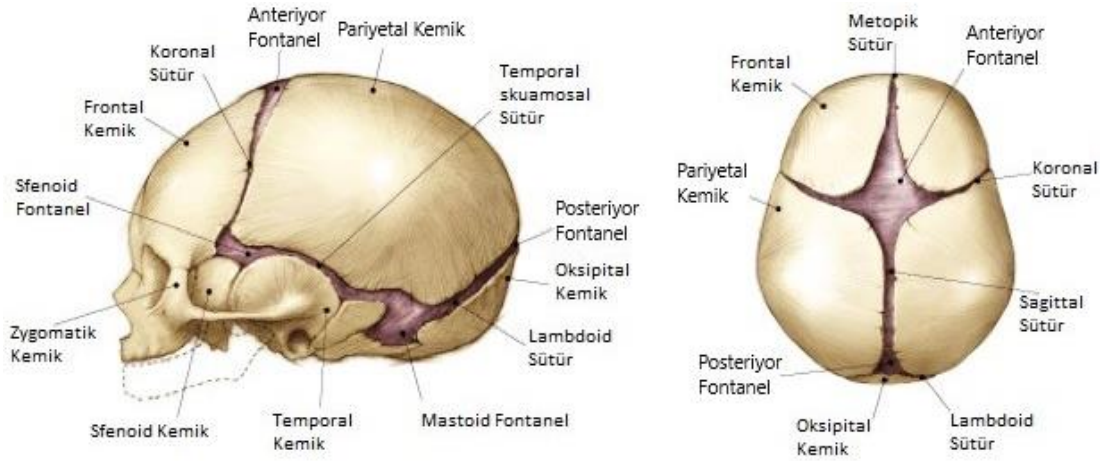
2.2.2 Visserokraniyum

İnsan yüzünün iskeletini oluşturan bu kemikler temel olarak ilk 2 faringeal arktan köken almaktadır. İlk arkın dorsal kısmı göz, maksilla, zigoma ve temporal kemiğin bir kısmını oluştururken, Meckel kıkırdağını içeren mandibular çıkıntının ventral kısmı, intramembranöz kemikleşme ile mandibulaya şekil verir. İkinci faringeal arktan mandibulanın dorsal kısmı ve 4. aydan sonra da orta kulak kemikleri

oluşur. Ardından Meckel kıkırdağı sfenomandibular ligaman içinde zamanla kaybolur (50,56).

2.3 ANATOMİ

Yeni doğmuş bir bebeğin kafatası, doğum kanalından geçişini rahatça sağlayabilmek ve beyin hacminin ilk 2 yılda dört katına çıkaracak hacim artışını karşılayabilmek için birden fazla kemik ve sütürden oluşmuştur (57). Bu durum ayrıca ona şekillendirilebilir bir yapı ve deforme eden dış kuvvetlerden koruyan bir özellik kazandırır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulunca kafatasında dört ana kemikten (temporal, frontal, pariyetal ve oksipital), dört ana sütürden (metopik, sagittal, koronal ve lambdoid) ve iki sekonder sütürden (frontonazal ve frontosfenoid) bahsedilebilir (Şekil 2) (58).



Şekil 2: Bebek kafatasındaki başlıca kemik ve sütür yapıları (59).

2.3.1 Pariyetal Kemik

Nörokraniumun yan duvarlarını ve tavanının büyük bir bölümünü oluşturan çift kemiktir. Her pariyetal kemik ayrıca önde frontal kemik, altta temporal ve posteriyorda da oksipital kemik tarafından sınırlandırılır (Bkz. Şekil 2).

Yeni doğanlarda pariyetal kemikler nispeten incedir, fetal hayatın 8. haftası tek merkezden intramembranöz olarak kemikleşmeye başlar ve yaklaşık 25 – 30 aylıkken tamamen kemikleşmiştir. Pariyetal kemikler, yeni doğanda bulunan 6 fontanelin yapısına katılan tek kemiktir (60).

2.3.2 Frontal Kemik

Bu tek kemik kafanın ön kısmını meydana getirir. Alın ve orbitanın üst bölümünün yapısına katılır. Fetal hayatta iki parça olan bu kemik istisnalar dışında daha sonra birleşerek tek kemik halini alır. Genel olarak 3 kısımda incelenir:

Squama frontalis; postero-superior uzanımlı geniş ve yassı kısımdır. Ön yüzü konveks, arka yüzü konkavdır.

Pars orbitalis; orbitanın tavanını yapan bu parçanın alt yüzü düz ve konkavdır.

Pars nasalis; margo supraorbitalisler arasında kalan çentik şeklindeki bölümdür.

2.3.3 Oksipital Kemik

Kafatasının arka – alt kısmında bulunur. Pars basilaris, pars lateralis ve squama oksipitalis olmak üzere başlıca 3 bölümde incelenir

2.3.4 Temporal Kemik

Çift kemik olup içerisinde işitme ve denge organı bulunur. Nörokraniumun kısmen yan ve kısmen de alt duvarının yapısına katılır. Bu kemik yeni doğanlarda pars squamosa, pars petrosa, pars tympanica olmak üzere üç parça halinde bulunur. Daha sonra bu parçalar birleşerek tek kemik halini alır.

2.3.5 Yeni doğanda Fontanel ve Sütürler

Yeni doğanlarda kafatası, yaklaşık vücut uzunluğunun 1/4'ü kadardır. Kafa iskeleti, kemiklerin tam olarak kemikleşmemiş olduğundan yetişkin kafa iskeletinden farklıdır. Yeni doğan çocuklarda nörokranium, visserokranium'dan daha büyüktür. Kafa iskeletini oluşturan kemiklerin – mandibula hariç – tümü birbirleriyle hareketsiz eklemlerle bağlanmıştır.

Yukarıdan bakıldığında görülen kısım “kalvaryum” olarak da isimlendirilir. Burada üç tane dikiş tarzında eklem gözlenir. Bunlardan öndeki, frontal kemik ile pariyetal kemikler arasında oluşur ve “koronal sütür” olarak isimlendirilir. İki pariyetal kemik arasında ve orta hatta önden arkaya doğru uzanan ekleme “sagittal sütür” denir. Arkadaki eklem, oksipital kemik ile pariyetal kemikler arasında oluşur ve “lambdoid sütür” adını alır. Bazı insanlarda lambdoid sütür üzerinde ilave kemikler (os suturalia) görülür. Frontal kemiklerin füzyonundan önce ortasında bulunan suture “metopik sütür” denir ve önden arkaya, Glabella noktasından anterior fontanelle doğru kapanır (61). Diğer tüm sütürler ise arkadan öne ve dış kesimlerden içe ve ortaya doğru kapanırlar (62,63).

Özellikle kalvaryumda kemiklerin birleştiği köşelerde, kemikleşme tam değildir. Bu alanlara dışarıdan bastırıldığında yumuşaklıkları sayesinde diğer bölgelerden kolaylıkla ayırt edilir. Fontanel (bingıldak) veya fonticulus denilen bu bölgeler 2'si tek, 2'si çift toplam 6 tanedir.

Anterior fontanel; Sagittal sütür ile koronal sütürün kesiştikleri yerde bulunur. Antropolojik olarak Bregma noktasına uyar. Fonticulusların en büyüğüdür. Doğumdan sonra 18 ayda kapanır.

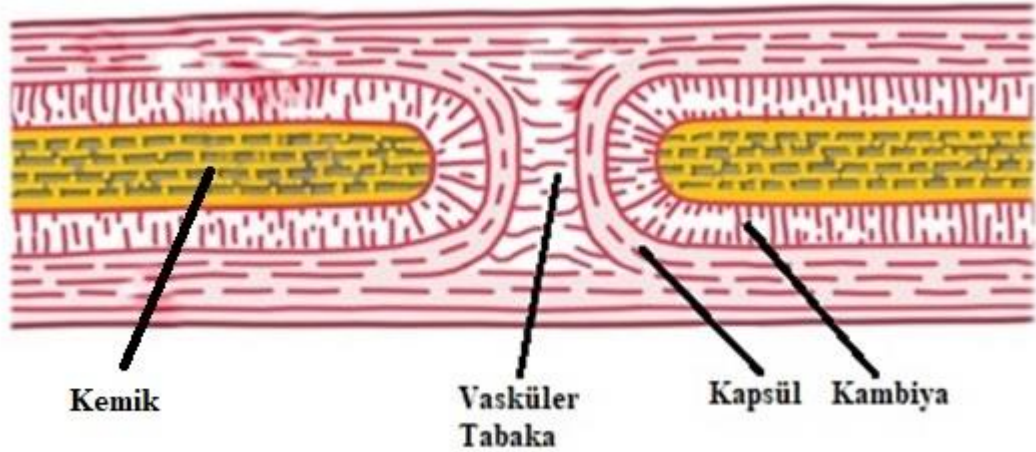
Posterior fontanel; Sagittal sütür ile lambdoid sütürün kesiştikleri yere uyar. Doğumdan sonra 3-6 ayda kapanır.

Anterolateral (sfenoid) fontanel; kalvaryumun ön yan tarafında pariyetal kemiğin ön alt köşesi ile sfenoid kemiğin ala majörü ve frontal kemiğin birleştiği yerde (Pterion) bulunur.

Posterolateral (mastoid) fontanel; kalvaryumun arka yan tarafında pariyetal kemiğin arka alt köşesi ile temporal kemiğin pars mastoideası ve oksipital kemik arasında (Asterion) bulunur (Bkz. Şekil 2).

2.4 PATOLOJİ

Günümüzde tam olarak aydınlatılamasa da kraniyosinostozların patogenezinin birçok etmene bağlı olduğu düşünülmektedir. Fetal hayat ve sonrasında kafatasının gelişimi sırasında kalvaryal kemikleşmenin gerçekleşmediği mezenkim adacıkları tarafından sınırlandırılır. Bu esnek ve fibrotik dokudan zengin mezenkim bölgeleri sütür olarak adlandırılır ve kalvaryal kemiklerin büyüme bölgeleri de bu sütür alanlarıdır (64). Pritchard ve ark.'nın 1956 yılında yayınladığı ve değişik türler ile yaptığı çalışması halen sütürler hakkında kabul gören en yaygın görüşleri içerisinde barındırır. Bu görüşe göre sütürlerin merkezindeki vasküler orijinin 2 yanında periost kapsül vardır ve onun da üzerinde kambiyum tabakası bulunur (Şekil 3). Zamanla kapsüller ve vasküler tabaka hacimce artar, kambiyal tabaka ise maturasyonunu tamamlayıp osteoblastik bir katman haline gelir (65,66).



Şekil 3: Kraniyal sütür histolojisi (66).

Kraniyal sütür fizyolojisi hakkında daha detaylı alışmalar Virchow tarafından, erken kapanan sütür sonrası meydana gelen denkleme mekanizmaları ise Delashaw ve ark. tarafından açıklanmıştır (67,68). Buna göre erken kapanan sütür komşuluğundaki kemik fizyolojik büyümesini durdurur ve kapanmamış sütür kenarları boyunca anormal osteoblastik aktivite başlar (69).

Sütürlerin kapanma mekaniğine etki eden birçok etmen vardır. rnek vermek gerekirse hipotiroidizm tanılı vakalarda metopik sinostozun, gebelerin valproik asit kullanımında da çeşitli kraniyosinostoz olgularının gözlendiği çalışmalar literatürde mevcuttur (70,71).

Kraniyal strlerdeki sinostoz, histopatolojik olarak tek bir odaktan başlar ve genellikle farklılaşan sütür boyunca yayılım gösterir (61,72,73). Erken kapanan kafatası sütürlerinin patolojisini inceleyen Albright ve Byrd' in yaptıkları metopik sütür örneklerinde dış yüzde belirgin bir kemik sırtı, i yüzeyinde ise pürüzsüz bir sütür hattı görülüyordu (74). Mikroskopik bakıda ise osteoklastik aktivitenin normal olduğu, sütüre ait bir bulgunun görülmediği tam füze bir kemik yapısı izlendiği bildirildi. Aynı çalışmada metopik ve koronal sütür biyopsi preparatlarında superior bölümde sütür fizyolojik ilerleyişine devam ederken, orta kısımlarda daralmış ve inferiyorda tamamen kapanmış olduğu rapor edildi. Bu da kraniyosinostozda füzyonun sütür boyunca ilerlediğinin kanıtı olarak değerlendirildi. Patoloji alanında çalışmalar yürüten Regelsberger ve ark. 9 tane skafosefali hastasında yaptıkları incelemelerde erken kapanmış strdeki kemik yapıların fizyolojik kemik oluşum evrelerinin farklı aşamalarında olduğunu kanıtlamışlardır (75).

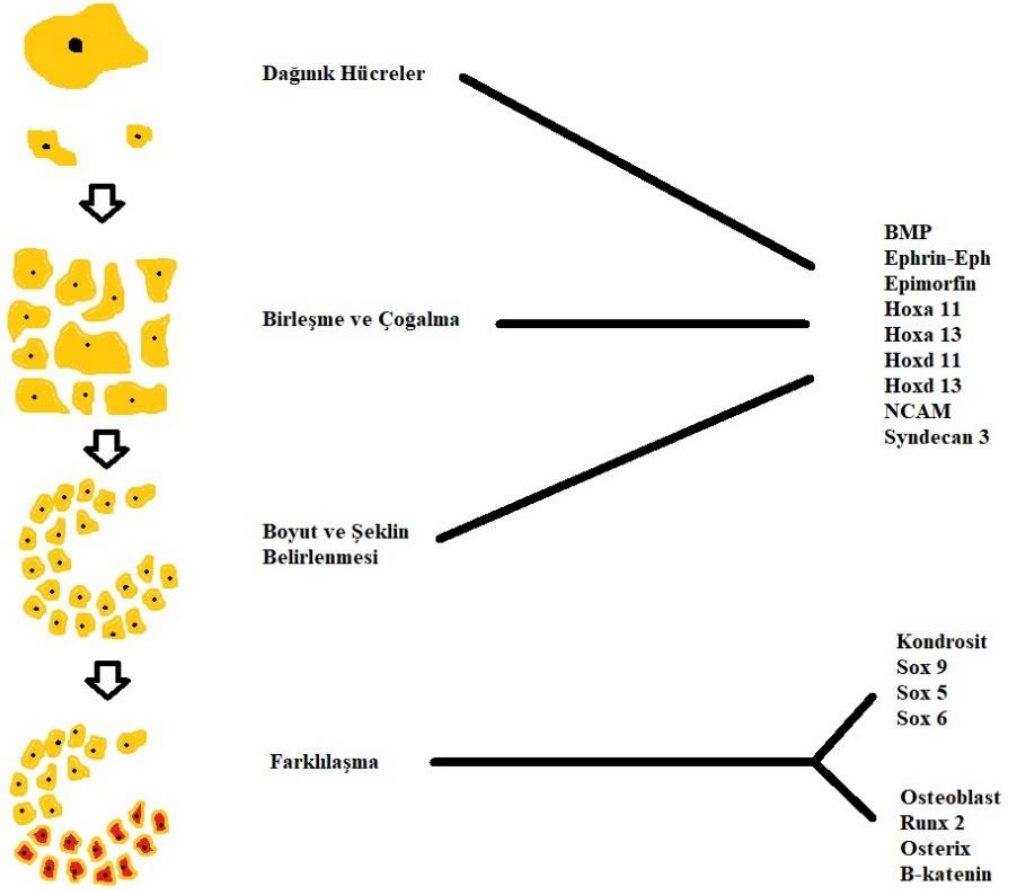
2.5 SÜTÜRLERİN MOLEKÜLER DİNAMİğİ VE GENETİK

Kafatası kubbesini oluşturan kemiklerin birçoğunun gerçekleştirdiği intramembranöz kemikleşme mekanizmasında kemiğin santrali kalsifikasyona devam ederken, kemiğin periferine doğru büyümesi sütür hatları boyunca kemik yapıların kenarlarındaki osteoblastların proliferasyonu ile olur. Buradaki osteoblastların ve yardımcı birçok hücrenin füzyon, proliferasyon ve transformasyonunu düzenleyen birçok hücrenel faktör bulunmaktadır.

Mezenkimal organların birçoğunda olduğu gibi birtakım sitokinlerin uyarısıyla hücre göçü ve proliferasyonu burada da ilk basamaktır. Öncelikle çoğalacakları yere migrasyonu için gerekli sinyallerin başlatılması gerekir. Bu sinyallerin tam olarak hangi dokulardan üretildiği ve neler oldukları hakkında çalışmalar devam etmekle birlikte yakın epitel dokusundan üretilen nöral hücreli adezyon molekülü (NCAM), nöral cadherin (N-cadherin), kemik morfogenetik protein (BMP) ve epimorfin gibi proteinlerin bunda görev alabileceği tahmin edilmektedir (76-79). Bu faktörler dışında kemik gelişiminin zamanlamasında Hox geninin (80), sınırlandırılmasında da Syndecan 3 adlı proteoglikan ve Ephrin-Eph sinyalinin etkileri gösterilmiştir (76,81).

Yeni kemik oluşumu ve sütür açıklığının korunmasında hücre adezyonu önemli rol oynar. Hücre adezyonunun regülasyonu β -katenin ve Wnt büyüme faktörü arasındaki ilişki ile kontrol edilir. Yeterli derecede uyarılmış β -katenin, Wnt büyüme faktörüne affinitesini düşürerek adezyona katılacak hücre oranını optimize eder (82).

β -katenin ile Wnt büyüme faktörü birlikteliği hücrelerin transformasyonu için de belirleyicidir. Mezenkimal hücrelerden hangilerinin osteoblast, hangilerinin kondroblast olacağı bu yolakla belirlenir (83). β -katenin ve Runx2, Osterix gibi transkripsiyon faktörlerindeki artış mezenkimal kök hücrenin osteoblastlara, β -katenin seviyesindeki azalma ve yine bir çeşit transkripsiyon faktörü olan Sox9, Sox5 ve Sox6'nın aktiflenmesiyle kök hücreler kondroblastlara evrilir (Şekil 4) (84).



Şekil 4: Mezenkimal hücrelerin transformasyon dinamiği (85)

Kraniyal kemiklerin ve sütürlerin zamanla uğrayacakları değişime yön veren faktörler arasında en dikkat çekenleri dura mater, kemiklerin osteojenik kenarları, sütüre komşu mezenkimal doku ve perikraniyumdur. Kobayashi ve ark.'nın 2005 yılında sıçanlarda yaptığı çalışmada; deneklerden birinin koronal sütürün altındaki

dura mater ile rezeke edip başka bir sıçanda oluşturduğu suni kemik defektine koyduğunda defektin açık kaldığı, dura materini almadan sadece koronal sütürü koyduğunda ise defektin kapandığını raporlamıştır (86). Yine aynı yıl Stains ve Civitelli'nin sıçanlarda sütürlerin altına sentetik bariyer koyarak kemik ile dura materin bağlantısını kesmiş ve sütür kapanmasının hızlandığını raporlamıştır (87). Stains ve Civitelli yaptıkları başka bir deneysel çalışmada metopik ve sagittal sütürleri içine alan frontal ve pariyetal kısmi strip kraniyotomi ile kemiği çıkartıp çevirerek tekrar yerine implante etmiş ve tıpkı hiç manipüle edilmemiş gibi metopik sütürün açık kaldığı, sagittal sütürün kapandığını göstermiştir (87). Ayrıca Slater ve ark. bir canlının periostu çıkartılmış koronal sütürü, başka bir canlının sütüründe yapılan suni kemik defektine aktarmış ve sütürün açık kaldığını göstererek periostun dura mater gibi etkili olmadığını kanıtlamıştır (88).

Özellikle sendromik vakalar için yapılan çalışmalarda çeşitli genlerin, moleküler olayların ve kafatasının anormal büyüme ve gelişmesi ile ilgili deformasyonel kuvvetlerin tanımlanması hız kazanmıştır (62,89). Erken füzyon olan ve sağlıklı bebeklerden alınan biyopsi materyalleri kıyaslandığında TGF β 2'nin kraniyosinostoz olan bebeklerde yüksek immünreaktivite gösterdiği görülmüştür (90). Yine plagiosefali tanılı bebeklerin lambdoid sütüründen alınan örneklerde TGF β 'nin çeşitli izoformlarının artmış immünreaktivitesi gösterilmiştir (91). Bu tip çalışmalara rağmen sendromik vakalarda TGF β izoformlarındaki mutasyonların çok kısıtlı olduğu, diğer genlerin birçok formunun ise yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin 5. kromozomun q kolunda yer alan MSX geni ile Boston tipi kraniyosinostoz arasındaki ilişki ve nadir rastlanan otozomal dominant (OD) hastalıklardan olan Saethre-Chotzen sendromu ile TWIST transkripsiyon faktörü arasındaki ilişki buna örnek verilebilir (92,93). Tüm bu veriler kraniyal gelişim sırasındaki karmaşık moleküler yolları anlamak ve hastalardaki olası tedavi seçenekleri için alternatif yollar yaratmak konusunda bize ışık tutmaktadır.

2.5.1 Klinik Genetikte Moleküler Ajanlar

Kraniyosinostoz tanısının genetik etkiyi araştırmak amacıyla yapılan uzun süreli bir çalışmada vakaların %21'inde genetik tanı testleri pozitif sonuç vermiştir. Bunların da %86'sında tek gen mutasyonu, %15'inde kromozomal anomalilerin pozitif olduğu tespit edilmiştir (94). Daha önce de bahsedildiği gibi en çok mutasyon görülen gen %32 ile FGFR2 olarak bildirilmiş. Ardından %25 ile FGFR3, %19 ile TWIST1 ve %7 ile EFBN1 olarak sıralanmıştır. Tek gen hastalıklarından bazılarının kraniyosinostoz ile ilişkisi kanıtlanmıştır. EFNA4 (sendromik olmayan koronal sinostoz), ESCO2 (Roberts Sendromu), GLI3 (Greig Sendromu), JAG1 (Alagille Sendromu), KRAS (Noonan Sendromu), RECQL4 (Baller Gerold Sendromu), FGFR1 (hafif klinik seyirli Pfeiffer Sendromu), POR (Antley-Bixler Sendromu), RAB23 (Carpenter Sendromu) ve TGFBR1 veya TGFBR2 (Loeys-Dietz Sendromu) bunlara örnektir. Kraniyosinostoz hastalarında moleküler olarak ilk raporlanan mutasyon MSX2 duplikasyonudur (95,96).

Genel olarak kraniyosinostozu neden olan genetik hastalıklar temelde dominant geçişlidir. Genetik temeli olduğu bilinen kraniyosinostoz sendromları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Kraniyosinostoz Sendromları ve Genetik Mutasyonlar (97).

SENDROM	KALITIM	GEN	KROMOZOM	KLİNİK
<i>Antley-Bixler Sendromu</i>	OR	POR	7q11.23	Koronal ve lambdoid sinostoz, genital anomaliler ve gelişimsel gerilik
<i>Apert Sendromu</i>	OD	FGFR2	10q26.13	Kraniyosinostoz, ellerde sindaktili ve ayak-orta yüz gelişim geriliği
<i>Baller-Gerold Sendromu</i>	OR	RECQR	8q24.3	Kraniyosinostoz, radyal aplazi
<i>Carpenter Sendromu</i>	OR	RAB23	6p22.1-p11.2	Akrosefali, kraniyosinostoz, brakidaktili, sindaktili, preaksiyal polidaktili, gelişim geriliği
<i>Kraniyofrontonazal Displazi</i>	XD	EFNB1	Xq13.1	Kız: Kraniyofrontonazal displazi, kraniyofasyal asimetri, künt burun Erkek: Hipertelorizm
<i>Muenke Sendromu</i>	OD	FGFR3	4P16.3	Koronal sinostoz
<i>Crouzon Sendromu</i>	OD	FGFR2	10q26.13	Koronal sinostoz, maksiller hipoplazi, mandibular prognatizm, egzoftalmus, akantozis nigrikans
<i>Pfeiffer Sendromu</i>	OD	FGFR1 FGFR2	8p11.23 1026	Tip 1: Koronal sinostoz, geniş baş parmak, büyük parmaklar, maksillar hipoplazi Tip 2: Yonca yaprağı kafatası, geniş baş parmak ve büyük parmaklar

			Tip 3: Koronal sinostoz, dirseklerde ankiloz, trakeobronkial anomaliler	
<i>Seathre-Chotzen Sendromu</i>	OD	TWIST	7p21.1	Kraniyosinostoz
<i>Shprintzen-Goldberg Sendromu</i>	OD	SKI	1p36.33 p36.32	Kraniyosinostoz, marfanoid vücut, aort kökü dilatasyonu, skolyoz, gelişim geriliği
<i>Jackson-Weis Sendromu</i>	OD	FGFR2	10q26.13	Kraniyosinostoz, düz orta yüz, hipertelorizm, egzoftalmus, geniş ve eğri baş parmak
<i>Loeys-Dietz Sendromu</i>	OD	TGFβR1 TGFβR2	9q22.23 3p24.1	Aort kökü dilatasyonu, skolyoz, eklemlerde hiper mobilité, dar yüksek damak, bifid uvula, kraniyosinostoz
<i>Hipofosfatazya (perinatal ve infantil)</i>	OR	ALPL	1p36.12	Kemik mineralizasyon kusuru, koronal-sagittal-metopik sinostoz, ekstremité deformitesi, dar toraks, solunum sıkıntısı

OR: otozomal resesif; OD: otozomal dominant; XD: X'e bağlı dominant

2.5.1.1 Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörleri (FGFR)

İnsanlarda 22 tane FGF ligandı ve 5 adet FGF reseptör geni (FGFR) tanımlanmıştır. FGFR 1 adet hidrofobik membran ve iki komponentli tirozin kinaz domaininden oluşan 3 adet ekstrasellüler immünglobulin benzeri yapıdan oluşur. Üçüncü immünglobulinin alternatif mRNA kırılması sonucu IgIIIb ve IgIIIc izoformları ortaya çıkar ve bunlar farklı ligand bağlanma özelliklerine sahiptir. FGFR5'in , sitoplazmik tirozin kinaz komponenti yoktur ve bu nedenle tam olarak ne

işer yaradığı bilinmemekle birlikte birlikte son zamanlarda erken sütür kapanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (98).

FGF reseptörleri insanda hücre proliferasyonu, transformasyonu ve migrasyonu gibi birçok hayati süreçte görev alır. Sendromik kraniyosinostoz vakalarının yaklaşık %20 kadarı FGFR1, FGFR2 ve FGFR3 mutasyonlarından kaynaklanır ve bu mutasyonların Apert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke, Jackson-Weiss ve Beare-Stevenson gibi sendromlarda aktif olduğu gösterilmiştir. Sendromik olmayan vakalarda da FGFR2 ve FGFR3 mutasyonlarının görülmesi bu izoformların, kraniyal sütür füzyonunun moleküler yolağında görevli olduklarının kanıtıdır (99).

FGFR sebepli sendromik kraniyosinostoz vakalarının %90'ına ise FGFR2 izoformunun mutasyonu sebep olur. Gerçekleşen mutasyonların çoğu non-sense aminoasit dizilimi sonucu görülür ve bunların yaklaşık %20'si sistein aminoasidi üzerinden gerçekleşir.

Apert sendromu; otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık olup (100) sendroma neden olan mutasyonların %98 oranında FGFR2 geninin Ser252Trp(%66) veya Pro253Arg(%32) IgII ve IgIII alt birimleri arasındaki bölgede gerçekleştiği izlenmektedir (101). FGFR1 ve FGFR3 izoformlarının da bu sendromla ilişkisi gösterilmiş ancak daha hafif fenotiplerle sonuçlandırıldığı görülmüştür.

Pfeiffer sendromu genellikle koronal sütürlerin kraniyosinostozu ve büyük ayak parmakları ve geniş başparmaklardan ibaret otozomal dominant bir hastalıktır. Pfeiffer sendromu Asya toplumunda çok nadir görülür (102). Kleeblattschädel isimli alt tipi çoklu sütür tutulumu yapan, mortalitesi yüksek ve tedavisi zor bir hastalıktır. Yine etiyolojide FGFR2 mutasyonu görülen bu sendrom genelde Crouzon sendromuyla karışır. Trp290Cys, Tyr340Cys, Cys341Arg, veya Ser351Cys ekzon bölgelerindeki mutasyonlar hastalığın daha ağır geçmesine sebep olur (103).

FGFR2 ile ilişkili sendromların en hafif seyirli olanı Crouzon sendromudur. Normal fenotipli ekstremite ve tipik yüz görünümü ile karşımıza çıkar ve en çok brakisefali görülür (104,105). Burada bizlerin dikkat etmesi gereken nokta FGFR3 mutasyonu ile ortaya çıkan formunda akantozis nigrikansın da kliniğe eşlik edebilmesi ve kafa içi basınç artışı (KİBAS) bulgularının olabileceğinin unutulmamasıdır.

1990'lı yılların sonuna kadar hakkında kesin bir genetik bilgi olmayan Muenke Sendromunun tanısı tıpkı Apert' te olduğu gibi FGFR2'nin bir alt tipi olan Pro250Arg değişiminin gösterilmesi ile konur. Hastaların 1/5 inde herhangi bir semptom olmadığı gibi geri kalanında en göze çarpan bulgu izole ya da bilateral brakisefalidir (106).

2.5.1.2 *Twist-1*

TWIST1'deki mutasyonlar, kraniyosinostozun en yaygın otozomal dominant hastalıklarından biri olan (1/25.000 – 1/50.000) Saethre-Chotzen Sendromu (SCS) ile ilişkilidir (107). Patognomik bir görünümü olmadığından bu gen mutasyonundan şüphe etmek zordur. En sık görülen fenotip; kraniyosinostoz, hipertelorizm ve orta hat hipoplazisidir. Büyük gen kayıplarının eşlik ettiği mutasyonlarda zekâ geriliği de görülebilir (108,109).

FGFR2 ve FGFR3'teki mutasyonlar SCS ile benzer fenotipe sahip bazı hastalar için rapor edilmiştir. Bu durum, mutasyonlu TWIST1'in FGFR sinyal yolunun aktivasyonuymuş gibi aynı fenotipi kopyalayabildiğini göstermektedir.

2.5.1.3 *Eph/Ephrin Sinyal Yolağı*

Eph reseptörleri tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir. Eph/Ephrin sinyal yolu mezenkimal hücre migrasyonu ve doku sınırlandırılmasında görevli önemli bir yolaktır. EFBN1'deki mutasyonlar daha çok kraniofrontonazal displaziye sebep olur ve ağırlıklı olarak kadınları etkileyen X' e bağlı dominant bir hastalıktır (110). Ayrıca başka bir subtipi olan EFNA4 geni içindeki mutasyonlar da birçok sendromik olmayan kraniyosinostoz hastasında gösterilmiştir (111).

2.5.1.4 *Msx2*

5. kromozomun uzun kolunda bulunan MSX genindeki mutasyonlar sonucu Boston tipi sütür kapanma defektleri meydana gelir. Genelde olduğu gibi bu mutasyonlar da OD geçişlidir ve genellikle brakisefali ile karakterizedir.

Kraniyosinostoza ek olarak fronto-orbital depresyon, frontal kabarıklık ve oksisefaliyi içeren değişken fenotipler de görülebilir. Son yıllarda erken sütür füzyonu olan bir çok hastada MSX2 geni izole edilmiş, böylece genin kraniyosinostozu teşvik ettiği gösterilmiştir (100). Tersine MSX2 genindeki transkripsiyon yetersizliğine sebep olan mutasyonlarda ise hastada ossifikasyon oluşum mekanizmasında defektler meydana gelir (62).

2.5.1.5 TGF β Sinyal yolağı

TGF β reseptörü 1 ve 2 mutasyonları insanlarda marfanoid kraniyosinostoza benzer kaide bozukluklarına yol açar (112). İnsanlardaki kraniyosinostozlar ile doğrudan ilişkisi net olarak kanıtlanmış bu yolaktaki TGF β 1-2 ve TGF β 3, sütür açıklığı üzerinde ters etkiye sahiptir. Kranial suture TGF β 3'ün eklenmesi antikorları nötralize ederken, TGF β 1 ve 2 sütürlerin sinostozunu engelleyerek birleşmemeyi destekler (113).

2.6 KRANIYOSİNOSTOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Kraniyosinostozun prevalansı için 1/700 ile 1/3225 doğum arasında oranlar bildirilmiş olmakla birlikte genelde kabul gören oran 1/2500 doğum civarındadır (114). Literatürde birçok kraniyosinostoz tipi tanımlanmıştır ve sınıflamada 3 farklı alt kategori kullanılmıştır;

İlk olarak basit ve kompleks olarak ayrılır. Basit kraniyosinostoz tek bir sütürü içermektedir. Örneğin; sagittal, lambdoid, koronal. Kompleks kraniyosinostoz ise iki veya daha fazla sütürü içerir. Örneğin; koronal ve sagittal sütürün her ikisi (115).

İkincil olarak, etiolojideki temele göre primer veya sekonder olarak ayrılır. Primer kraniyosinostoz en yaygın tiptir ve izole olarak görülür. Sekonder kraniyosinostoz ise talasemi, hipotiroidi, raşitizm, hematolojik ve metabolik bozukluklar gibi diğer hastalıklarla birlikte görülür.

Üçüncü ve en yaygın kullanılan sınıflamada ise sendromik ve sendromik olmayan (izole) olarak gruplandırılır. Sendromik olmayan kraniyosinostozda sütürlerin erken kapanmasına bağlı nörolojik veya oftalmolojik bulgular dışında anomali bulgusu yoktur ve skafosefali, brakisefali, trigonosefali, plagiosefali gibi farklı tipleri vardır (115,116). Sendromik kraniyosinostoz diğer vücut deformitelerine eşlik eder ve kalp, kas-iskelet, genitoüriner gibi çoklu sistemleri içerir.

Kraniyosinostozlar nadir olarak kaptomelik displazi, hipofosfatazya, osteodisplastik cücelik, osteoglofonik cücelik, piknodisostoz ve tanatofonik displazi gibi iskelet sistemi hastalıklarıyla birlikte veya mannosidoz, mukolipidoz ve mukopolisakkaridozlar gibi metabolik depo hastalıklarında da görülebilirler (99).

Tek gen mutasyonu dışında kromozom anomalilerinden en çok 9p delesyonu, 11p delesyonu, 7p delesyonu, 13q delesyonu, 3q duplikasyonu ve 15q duplikasyonu görülür. Şüpheli vakalarda mutlaka karyotipleme yapılmalıdır (117).

Kraniyosinostozlarda teratojen olduğu bildirilen ajanlar arasında antikonvülzanlar (valproat, hidantoin), sitotoksik ajanlar (metotreksat, siklofosfamid, sitarabin), düşük oluşturucular (aminopterin), nitrozlayıcılar (klorfeniramin, nitrofurantoin, klordiazepoksid) ve flukonazol sayılsa da ilişkileri sınırlıdır (118,119).

2.6.1 Sendromik Kraniyosinostozlar

Pek çok farklı tipi vardır. En sık görülen Crouzon hastalığı ve Apert sendromu 1/65000 (yaklaşık milyon doğumda 15) oranı ile diğerlerinden ayrılır (4,5). Tüm kraniyosinostozların %4-6'sından sorumlu olan bu iki sendrom baba yaşının ileri olması ile ilişkilidir. Tek gen mutasyonu ile ilişkili olanlar yaklaşık olarak 150 tanedir ve büyük bir kısmı ailede tek bir bireyde görülür (120).

2.6.2 Sendromik Olmayan Kraniyosinostozlar

Sendromik olmayan kraniyosinostoz dendiğinde, herhangi bir metabolik durumun veya sendromun buna sebep olmadığı kraniyosinostozlar anlaşılır. Bunlar

tüm kraniyosinostozların yaklaşık % 90'lık kısmını oluşturarak sendromik sinostozdan çok daha fazla görülürler (3). Bazen sendromik olanla olmayan tip kraniyosinostozların ayrımı oldukça güçleşebilir. Örneğin Muenke sendromu keşfedilene dek bunun işitme sistemini, beyni ve küçük kemikleri tutan bir herediter izole koronal sinostoz olduğu sanılıyordu (121,122). Bunun anlaşılmasının ardından izole erken metopik sütür kapanması olan çocukların da bir çoğunda aslında sendromik bir hastalığın eşlik ettiği belirlendi (123).

Sendromik olmayan kraniyosinostozlarda en çok sagittal sütür, daha sonra koronal ve metopik sütürler etkilendiği görülmektedir. Posteriyor deformasyonel plagiosefali ile karıştığı için lambdoid sinostoz vakalarının sayısı olduğundan fazlaymış gibi sanılmaktadır (3). Bu bağlamda sütürlere odaklı kraniyosinostoz görülme insidansı yaklaşık olarak sagittal sinostozun 1/5000, koronal sinostozun 1/10000, metopik sinostozun 1/7000-1/15000, lambdoid sinostozun ise 1/10000'in altında olduğu bildirilmektedir (124-126).

Genellikle en sık cerrahi koronal sinostozu uygulanırken en az müdahale lambdoid sinostozlara yapılıyor (127,128). Cinsiyet farklılıklarına bakıldığında sagittal ve metopik sinostozda erkek, koronal ve lambdoid sinostozda ise kadın baskınlığı göze çarpıyor.

2.7 FİZİK MUAYENE VE NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME

Kraniyosinostozların tanısında ilk başvurudaki inspeksiyon büyük oranda belirleyicidir (129-131). Hastaya ilk tanı konulduktan sonra buna bir sendromun eşlik edip etmemesinin bilinmesi değerlidir. Örneğin sendromik olmayan kraniyosinostozlar daha sık görülür ancak izole ve genelde tek sütürü tutar. Nörolojik defekt, beyin hasarı veya mental gerilik pek görülmez ve cerrahi sonuçları iyidir. Sendromik sinostozlarda ise genellikle sütür kapanma defektine eşlik eden bir KİBAS, hidrosefali, siringomiyeli, venöz veya oftalmik problem vardır. Bu tip ek patolojiler de tabii ki ileri tetkik ve tedavi prosedürlerini gerektirir. İşte bu aşamada hekimin yapması gereken ilk şey fizik ve nörolojik muayene ile bu ek problemlerin tespiti ve progresyonunu önlemek veya tedavi etmektir.

Öz ve soy geçmiş incelemesinde daha önce ailede kraniyosinostoz varlığı, hamilelikte ve doğumdaki sorunlar sendromik bir durumu akla getirir. Fizik muayenede ilk önce yapılması gereken inspeksiyonla hastanın göze çarpan bir orbital ve kraniyal deformitesinin olup olmadığını tespit etmektir. Ardından palpasyonla sütürlerin lokalizasyonu, sütür açıklıklarının kontrolü, ön ve arka fontanelerin muayenesi, yaşa uygun nörolojik muayene ve persentil incelenir (132).

Fizyolojik olarak ilerleyen fontaneler bile şekil ve kapanma süresi açısından her çocuğa göre farklılık gösterir. Ancak belirlenen bu geniş referans aralıklarının bile dışındaki ölçümler durumunda, mutlaka buna eşlik edebilecek patolojik durum aranmalıdır. Fontanel muayenesinde en çok ön (anteriyor) fontanel kullanılır. Genellikle boyutları 2 ± 1 cm civarındadır ve doğumdan sonraki birkaç ay boyunca genişlerken ortalama 16 – 18 ay civarında kapanır (Tablo 3). Ön fontanel bebeklerin %96'sında 2. yıl, %38'inde 1. yıl, %1'inde ise ilk 3 ayda kapanır (Tablo 4). Arka (posteriyor) fontanelin ise ortalama boyutları 24-32 mm civarındadır ve bebek 2-3 aylıkken kapanmış olur (132,133).

Tablo 3: Kafatası sütürlerinin füzyon başlangıç zamanları (58).

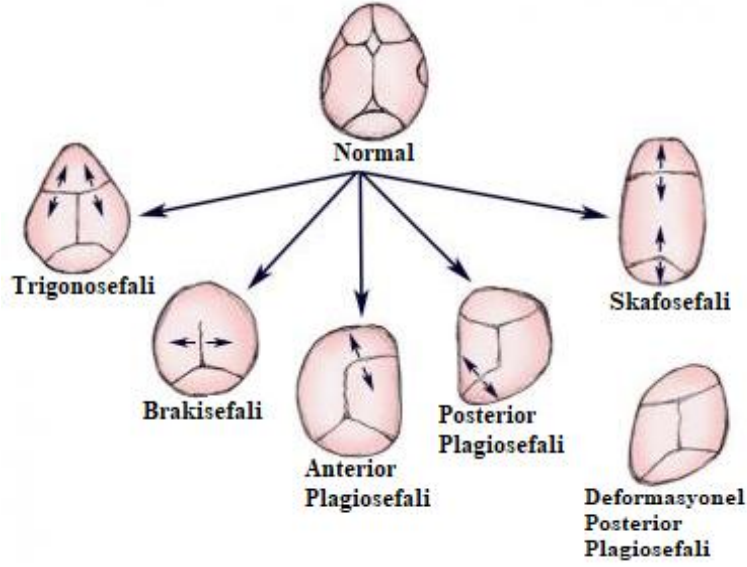
SÜTÜR	FÜZYON BAŞLANGICI
<i>Metopik</i>	2 ay
<i>Sagittal</i>	22 ay
<i>Koronal</i>	24 ay
<i>Lambdoid</i>	26 ay
<i>Frontonazal</i>	68 ay
<i>Frontosfenoidal (sfenoid)</i>	22 ay
<i>Temporal Skuamosal (mastoid)</i>	35 – 39 ay

Tablo 4: Kraniyal fontanelerin kapanma yaşı (58)

<i>FONTANEL</i>	<i>KAPANMA YAŞI</i>
<i>Anteriyor</i>	18 – 24 ay
<i>Posteriyor</i>	3 ay
<i>Anterolateral</i>	6 – 24 ay
<i>Posterolateral</i>	6 – 24 ay

2.7.1 Kraniyal Şekil Bozukluğu

Kraniyosinostozda kapanma defekti olan sütünü tolere etmek için diğer sütünler olması gerekenden çok daha fazla büyüyerek genellikle görsel olarak ilk klinik bulguyu verir. İnspeksiyonda hangi sütünde defekt olduğu anlaşılabilir (131). Metopik sütün sinostozunda anteriyora çıkıntılı bir alın ve iki taraflı hipoplazik frontal kemikler (üçgen kafa-trigonosefali) görülür (133). Anteriyor plagiosefalide; kraniyal anteriyor-posteriyor çapı kısa, orbitalar asimetrik (palyaço gözü) ve defektif tarafta alnın daralmış olduğu izlenir (unilateral koronal sinostoz) (134). Kraniyumun superiora ve laterallere genişlediği, orbitaların hipoplazik kaldığı kule kafa görünümüne brakisefali (bilateral koronal sinostoz) denir (129). Bilateral toplanmış yassı ve uzun kafa dolikosefali ve yonca yaprağı gibi pariyetal kemikler ile merkezde sivri bir sagittal sütün varlığında ise skafosefali (sagittal sütün sinostozu) düşünölmelidir (135). Posteriyor düzleşmede ise en çok karışanlardan olan ve oksipital sütünlerin erken kapanmasına bağlı olarak ortaya çıkan sinostotik posteriyor plagiosefali (unilateral lambdoid sinostoz) veya kafatasının dışarıdan uygulanan kuvvetlerin etkisi ile (bebeğin hep aynı şekilde yatırılması gibi) şeklinin bozulması olan pozisyonel posteriyor plagiosefali (deformasyonel plagiosefali) akla gelmelidir (Şekil 5) (136).



Şekil 5: Kraniyal sütürlerin kapanma defektlerine göre kafatası deformitelerinin şematik görünümü (137).

2.7.2 Kafa İçi Basınç Artış Sendromu (KİBAS)

Normal sağlıklı bir erişkindeki kafatası boyutu vücudunun 1/8'i iken yeni doğanda 1/3' tür. Buna rağmen 1 yaşına gelen bir çocuğun beyni hacimsel olarak, yeni doğan ki haline kıyasla 3, iki yaşındayken ise 4 katına çıkar. Altıncı ayında erişkin beyin hacminin yaklaşık %50'sini, üç yaşında ise %85'ini kazanan çocuğun kafatası kemikleri de aynı hızla gelişmesi ve bu organa alan oluşturması gerekir. Eğer kemikler sütün bölgelerinden yeterince genişleyemez ve hızla büyüyen beyne o alanı oluşturamaz ise kafa içi basınç artışı ve ardından nörolojik hasar hatta ölüm gerçekleşebilir (129,132).

Kraniyosinostozun en önemli komplikasyonlarından olan KİBAS her ne kadar tek sütün kapanmalarında nadiren görülebilse de klinik progres etkilenen sütün sayısına bağlı olarak kötüleşir. Mono sütünal kraniyosinostozda KİBAS gelişme riski %13 iken, çoklu sinostozda %42 olarak bildirilmiştir (138-143). Bilateral koronal ve

sagittal kraniyosinostozu olan vakalarda KİBAS görülme oranı %90'larda seyrederken bunların sadece 1/5'i sendromik olmayan tir (134).

KİBAS görülen kraniyosinostoz vakalarının kliniğinde en sık baş ağrısı, bulantı-kusma, huzursuzluk, fontanelde kabarıklık, mental gerilik, oftalmik problemler ve gelişme geriliği görülür ancak bilindiği gibi bunlar başka patolojilerde de görülebileceğinden hekimi yönlendirecek nitelikte değildir (142). Görme alanı ve göz dibi muayenesi, direkt grafide dövülmüş bakır manzarası ve nihayetinde çekilecek bir BT ile ventrikül dilatasyonu ile KİBAS ve etkileri gösterilebilir. Bu duruma gelmiş çocukların cerrahi olarak tedavi edilse dahi tam olarak KİBAS ve etkilerinden kurtulamayan %11-37' lik bir popülasyonun olduğu literatürde gösterilmiştir (141,144).

Önceleri kafatası kemiklerindeki yetersiz gelişmeye bağlı oluşturulamayan hacimden dolayı beyin hacminin yetersiz kaldığına inanılsa da teknolojinin gelişmesiyle ve MR takipleriyle gösterilmiş ki bu hastalarda intrakraniyal volüm genellikle normal sınırlarda hatta Apert Sendromunda olması gerekenden fazla bulunmuş (145). Bu da göstermiş ki KİBAS etiyojisinde intrakraniyal volümün yetersiz oluşu değil BOS sirkülasyonundaki bozukluklar, hidrosefali, solunum yolu obstrüksiyonu, venöz drenaj yetmezliği gibi sebepler bulunmaktadır (146,147).

2.7.3 Hidrosefali

Kraniyosinostoz nedenli hidrosefalinin boyutu, tek sütün deformitesi ya da çoklu sütün etkilenmesi veya bir sendromun eşlik edip etmemesine göre değişir. Bu konu ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve bir çok farklı oran verilmişse de sendromik olmayan kraniyosinostozda şant gerektiren hidrosefali oranı %1 bile değilken sendromik sinostozlarda yaklaşık %12 olduğu söylenebilir (148,149). Bütün bu çalışmaların ortak paydası ise sendromik olmayan kraniyosinostozda hidrosefali gelişme riski normal popülasyondan farksızken, bir sendromun eşlik ettiklerinde ise bu oranın çok daha fazla olduğunun görülmesidir.

Kraniyosinostozda hidrosefali epidemiyolojisine bakıldığında daralmış posteriyor fossa, tıkanmış ya da küçülmüş 4.ventrikül, Chiari malformasyonu ve venöz

drenaj yetersizliği ile BOS emilimindeki azalış ileri sürülmüştür. Birçok kraniyosinostoz ilişkili hidrosefali latent olduğundan cerrahi sonrası belirgin hale gelebilir ve bu sebeple post-op hastalar mutlaka hidrosefali açısından yakın takip edilmelidir.

2.7.4 Mental Muayene

Kraniyosinostoz tanılı vakalardaki mental geriliğin asıl sebebi erken sütür kapanmasına bağlı hacim azalması değil aslında hidrosefali, KİBAS ve çeşitli malformasyonların sebep olduğu sinir hasarına bağlıdır (150,151). Kraniyosinostozlu vakalarda zeka ile ilgili yapılan çalışmalarda sendromik olmayan olanların IQ düzeyinin standart popülasyonla neredeyse aynı olduğu ancak öğrenme ve konuşma gibi kognitif yetilerde bozulma, sendromik olanlarda ise IQ düzeyinde yaklaşık %20'lik bir kayıp olduğu görülmüştür (127,152).

Tek sütür kapanma defektleriyle ilgili yapılan uzun süreli bir çalışmada mental durumun ergenlik öncesi normal popülasyondan geri kaldığı ancak ilerleyen yıllarda bunun toparlandığı gösterilmiş. Özellikle kognitif bozuklukların erkeklerde ve tek taraflı koronal sütür defektlerinde daha fazla izlendiği raporlanmıştır (150). Aynı alışma grubundaki cerrahi olarak tedavi ettikleri vakalarla opere olmayanları kıyaslamışlar ve her ikisinde de erken dönemde mental geriliğin var olduğunu gözlemlemişler (151).

Sendromik olan kraniyosinostoz vakalarında mental muayenede özellikle Apert Sendromu olan çocuklarda %85' e kadar çıkan bulgular izlenmiştir. Pfeiffer Sendromu tip 2 ve 3 ile Carpenter Sendromu ve Muenke Sendromlarında da zeka geriliği görülebilir. Birçok araştırma sendromik olmayan ve tek sütür defekti olan kraniyosinostozlarda cerrahinin mental gelişime olumlu katkısının olduğunu gösterse de nöropsikolojik bulguların tedavisindeki rolü halen tartışmalıdır (132,140,153).

2.7.5 Chiari Malformasyonu

Hem sendromik hem de sendromik olmayan kraniyosinostozda izlenebilen Chiari Malformasyonu temelde kraniyumdan spinal kanala olan BOS akışındaki bozulma ile karşımıza çıkar. Az gelişmiş oksipital kemikler ve buna bağlı küçük bir posteriyor fossa nedeniyle veya gelişen KİBAS sebebiyle beynin dolaylı olarak herniyasyonu bu durumu açıklar (146,154,155). Daha çok sütürün etkilenmesinden dolayı sendromiklerde ve posteriyor fossa ilişkisi nedeniyle de lambdoid sütür sinostozlarında daha sık görülür. Normal popülasyonda %10 oranına kadar çıkabilirken tek lambdoid sütür sinostozlarında %55,2, lambdoid sütürün de eşlik ettiği multiple sütür defektlerinde %57,1 oranında görülür. Diğer sütür defektlerine bakıldığında ise koronalde %6,3, sagittalde %2,8 olarak raporlanmıştır (155,156).

Sendromik olanlara bakıldığında yonca yaprağı görünümü varsa %100, Crouzonda %70, Pfeiffer sendromunda %50 oranında görülür. Apert sendromunda %1,9 gibi çok küçük bir oranda görülmesinin sebebi koronal sütürün erken sagittal ve lambdoid sütürlerin daha geç kapanması olarak açıklanmıştır (154,157).

Chiari Malformasyonunun eşlik ettiği kraniyosinostoz vakalarının tedavisinde farklı görüşler vardır. Sinostozun görüldüğü bölgeye yapılacak müdahalenin Chiari Malformasyonunu da iyileştireceğine inananlar olduğu gibi, bunu yapmadan önce mutlaka hızla posteriyor dekompresyon yapılması gerektiğini düşünenlerde vardır.

2.7.6 Epilepsi

Direkt olarak epilepsiye neden olan bir kraniyosinostoz tipi henüz tanımlanmamıştır. Epilepsi genelde kraniyosinostozla bağlı komplikasyonlar veya eşlik eden sendroma bağlı gelişir. En sık epilepsi kliniği görülen sendromlar Apert ve Saethre-Chotzen Sendromu olarak bilinir. Bunlarda da korpus kallozum agenezisi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

2.7.7 Oftalmik Deformiteler

Kavitas orbitalis ve çevre dokulardaki deformiteler sonucu ambliyopi, papil ödemi, optik atrofi, egzoftalmos, şaşılık, pitozis ve görme yolları disfonksiyonu gibi değişik derecelerde görme kusuruna sebep olan durumlar izlenebilir. Özellikle ileri derecede egzoftalmos kornea ülserine ve ardından görme kaybına neden olabilir. Erken fark edilen durumlarda hastaya mutlaka geçici tarsorafı uygulanmalıdır (158).

Özellikle metopik sütünü ilgilendiren defektlerde gözler arasındaki açı ve mesafe bozularak hiper ya da hipotelorizm görülebilir. Ek olarak optik sinir tutulumu olan vakalarda mutlaka görme alanı ve keskinliği testi operasyon öncesi yapılmalıdır. 2011 yılında Alki Liasis, bir sendromun eşlik ettiği kraniyosinostozlarda görme kayıplarını incelemiş ve hemen hepsinde değişik miktarlarda görme kusurları tespit etmiştir (159). Görme kaybına neden olan mekanizmayı tam olarak açıklayamasa da bu çalışmada en büyük görme defektinin Pfeiffer Sendromunda olduğunu ardından Crouzon' da nazal, Apert' de ise daha inferior bölgenin kayba uğradığı gösterilmiştir.

2.7.8 İşitme Kayıpları

Kraniyal kemiklerdeki erken kapanma defekti iç ve orta kulak alanlarına yansırken işitme kemiklerinde stenoz ya da dolaylı yoldan enfeksiyon varlığıyla hastada işitme kaybına neden olur (129,131).

2.7.9 Solunum Yollarında Obstrüksiyon

Doğumdan sonraki erken dönemde kraniyosinostozla bağlı ölümler, sanılanın aksine KİBAS'tan değil genellikle yüzün mediyalindeki gelişme geriliğinin üst damağı superiora itmesine bağlı nazal hava yolunu daraltmasına bağlıdır. Nazal hava yolundaki kısmi tıkanıklık uyku apnesine, o da uykuda CO₂ retansiyonunu artırarak KİBAS'a yol açmaktadır (160). Genel çocuk popülasyonunda %1-5 oranında görülen bu durum, sendromik kraniyosinostoz vakalarında %40-68 oranına kadar çıkar. Yaşla doğru orantılı olarak artan risk 3 yaşında pik yapar ve genelde de bunların 1/3'ünde 1 yaşından önce trakeostomi gerekliliği doğar. 7 yaşından önce maksillar

rekonstrüksiyon pek tercih edilmez. Bu durum hava yollarını mekanik olarak tıkadığı gibi hipersekresyon ve beslenme sırasında aspirasyona neden olacağı için dolaylı olarak da morbiditeyi artıracaktır (161).

2.7.10 Diğer Sistem Muayenesi

Sinir sisteminin dışında insan vücudunun diğer organ ve sistemlerinin etkilendiği durum “sekonder kraniyosinostoz” olarak bilinir ve genellikle birden fazla sütür defekti vardır. Kabaca bahsetmek gerekirse bazı teratojen ajanlar, hipertroidi, hipofosfatem, bazı vitamin eksiklikleri, renal patolojiler, hiperkalsemi, hematolojik rahatsızlıklar, mukopolisakkaridozlar gibi sistemik bazı hastalıklar sıralanabilir (130,162).

2.8 RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve gelişimsel bir patoloji olan kraniyosinostozun özellikle izole formlarının tanısında klinik değerlendirme ve fizik muayene birçok vakada başarı ile bizi tanıya yönlendirse de temel olarak radyolojik yöntemler olguların değerlendirilmesi, progresyon ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde kilit rol oynamaktadır.

2.8.1 Direk Kafa Grafisi

Özellikle sütürler ve fontanellerin kabaca morfolojik olarak gözlem ve takiplerinde kullanılan, kolay elde edilen bir yöntemdir. Grafilerde fizyolojik sütürler doğrusal olmayan, tırtıklı görünümde ince ve radyolüsen çizgiler şeklinde görülürler.

Eğer bir direkt kafa grafisinde sütürler doğrusal, silik ve sklerotik-kabarık kenarlara sahip veya hiç izlenmezler ise burada kraniyosinostozdan şüphelenilmelidir (163). Kafa içi basınç artışı da bu duruma eşlik ediyorsa ‘‘kalvaryal dövülmüş bakır manzarası’’ paterni izlenebilir (164).

Sonuç olarak kraniyosinostoz tanı alma ihtimali düşük olan çocuklarda direkt kafa grafileri %95 özgüllük oranı ile düşük maliyet ve radyasyon dozu avantajları olan (0,01-0,04 mSv) bir tanı yöntemidir (165). Sinostoz tanısı konulabilmesi için sütür boyunca görüntü verileri elimizde olmalıdır ve bu grafilerle çok belirgin bir kafa deformitesi olmadığı sürece bunu sağlamak zordur. Özellikle yaşamın 3. ayına kadar ki kemik mineral yoğunluğunun düşük olması bu aylardaki grafi güvenilirliğini oldukça düşürür.

2.8.2 Ultrasonografi

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografilerin kullanımının yaygınlaşması ve fetal ultrasonografik değerlendirmenin kraniyosinostoz izlem algoritmasında yer alması ile intrauterin sonografik tanı özellikle 2. trimesterde sendromik, sendromik olmayan ayrımının belirlenmesinde ve detaylı tanı konulmasında kilit rol oynamaktadır (166). Böylece aileye gebeliği sonlandırma fırsatı, sonraki gebeliklerde genetik danışma, doğum sonrası olası beslenme bozukluğu, hava yolu obstrüksiyonu, gözlerde oluşacak ekzorbitizm açısından hazırlıklı olunması ve KİBAS gibi sorunlarla baş etme açısından erken bilgi aktarımı gibi oldukça önemli bilgiler vermektedir (167,168).

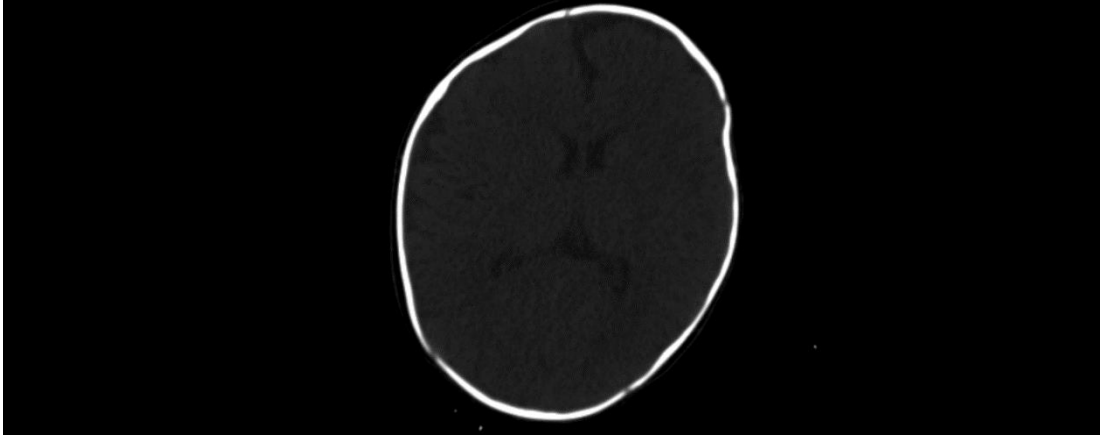
Post-natal dönemde yapılan kraniyal ultrasonografide özellikle yine majör sütürler hipoekoik fibröz boşluklar şeklinde görülürler. Kraniyosinostoz varlığında bu hatlar kapanmıştır ve ultrasonografide izlenmezler (169,170).

Kraniyosinostoz ek olarak yapılacak sonografik tanı teknikleri ile hidrosefali gibi ek komplikasyonlar da saptanabilir (171). Ayrıca radyasyon olmadan çalışması, güvenilir ve ucuz bir görüntüleme yöntemi olmasıyla da mutlaka tetkik seçiminde akılda bulundurulmasını gerektirir.

2.8.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Detaylı sütür, kraniyal kemik morfolojisi ve deformitelerinin izlenmesi 3 boyutlu rekonstrüksiyonlarla yapılan BT taramalar ile artık çok daha verimli hale gelmiştir. Anatomik dataların yanında kafa içi basınç artışına bağlı bulgular da detaylı

olarak izlenebildiğinden erken müdahale fırsatı vermektedir (172-174). Kranial tomografide sagittal sütün kalınlaşmış bir çıkıntı şeklinde uzanması, metopik sütün lokal olarak kemik hiperosteozu ve lambdoid sütün çevresindeki skleroz kraniyosinostoz açısından bizi düşündürmelidir (Şekil 6) (172)



Şekil 6: Unilateral koronal sinostozlu bir hastanın kemik pencere sekansında bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).

Tanısal amaçlı yapılan 3 boyutlu BT görüntülemelerinin doğruluk payının %100' e yakın olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur. Sadece tek kesit türü ile yapılan (aksiyal, sagittal, koronal) incelemelerin ise tanısal doğruluk oranı %83,7-%95,5 olarak bildirilmiştir (175). Bu yüzden özellikle minör sütün defektlerinde kesitsel BT' lere 3 boyutlu rekonstrüksiyonun da eklenerek incelenmesi önemlidir. Tanı sonrası cerrahi planlamada da BT önemli bir yer tutar. Özellikle kafa tabanı ve venöz drenaj anomalilerini tespit ve cerrahi planlamanın şekli açısından mutlaka pre-op BT görülmeli ve strateji bu çerçevede planlanmalıdır.

Her ne kadar kraniyosinostoz tanısı ve cerrahisinde çok kullanışlı bir yeri olsa da özellikle yüksek doz radyasyon ihtiva etmesi nedeniyle ilk bir yaş içerisindeki kullanımı hakkında halen farklı görüşler bildirilmektedir (176,177). Günümüzde yüksek kaliteli BT görüntülerinden fedakarlık yaparak 0,2-0,4 mSv'e kadar inen düşük

dozlarla yapılan çekimlerin çok daha elverişli olduğu konusunda ortak bir görüş birliği oluşmaktadır (178,179).

2.8.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Sekonder veya sendromik kraniyosinostoz olguları dışında MR görüntüleme kraniyosinostozda primer görüntüleme tetkiki değildir ve pek tercih edilmez (180). Hidrosefali, kraniyal anomaliler, tonsiller herniasyon ve kortikal patolojilerin tespiti açısından kullanışlıdır. Özellikle ekstremitte kuvvet kaybı, optik atrofisi, vasküler malformasyon ve solunum yolu obstrüksiyon şüphesi olan vakalarda mutlaka tetkik havuzuna eklenmelidir (181,182).

Her ne kadar tam olarak kullanıma girmese de gradiyent-eko temelli 3 boyutlu sekanslar ile sütür lokalizasyonu ve boyutunun belirgin şekilde gösterildiğine dair çalışmalar mevcuttur (183).

2.9 KRANIYOSİNOSTOZDA ANESTEZİ VE PRE-OP HAZIRLIK

Kraniyosinostoz cerrahisi genelde hayatın ilk 3-6 ayında yapılır ancak KİBAS bulguları yoksa kanamaya toleransın artmasını bekleyerek 9 aylık olana kadar geciktirmenin gerekli olduğunu düşünenler de vardır (184,185). Bu vakaların pre-op değerlendirmesi ve anestezi hazırlığı titizlikle yapılmalıdır. Sendromik olmayan vakalarda ek komplikasyon olmaması işleri biraz daha kolaylaştırırken özellikle sendromik vakalarda ciddi anlamda hazırlık yapılması ve pre-op Kulak-Burun Boğaz, Pediyatrik Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji ve Nefroloji Bölümleri konsültasyonları ile hastanın değerlendirilmesi gereklidir (186). Aile bu ek hastalıkların cerrahiye engel teşkil ettiği veya cerrahi sırasında yaratacağı riskler konusunda detaylıca bilgilendirilmeli ve ardından bunların tedavisine hızlıca başlanmalıdır.

Operasyon sırasında cerrahları en çok endişelendiren komplikasyon kanama olduğu için pre-op dönemdeki kan testlerine anemi ve demir eksikliği parametreleri eklenmeli, kanama pıhtılaşma zamanı testleri tamamlanmalıdır. Sadece anne sütü ile beslenen yeni doğanlarda K vitamini eksikliği yaygındır ve bu vitaminde birçok

prokoagulan faktörün sentezinde kullanılır. Bu bağlamda pahalı bir tetkik olmasına rağmen pre-op dönemde K vitamini testi yapılmasını savunan incelemeler literatürde mevcuttur (187).

2.9.1 Pre-op Hazırlık ve Monitörizasyon

Hastalar arka ve total skafosefali veya lambdoid sütür cerrahisi dışındaki operasyonlarda supin pozisyonda silikon simit ile yatağa yatırılır. Standart bir cerrahinin gereği Elektrokardiyografi (EKG), non-invaziv kan basıncı ölçümü (NIBP) ve end-tidal karbondioksit monitörizasyonu yapılır ancak bu vakalarda bunlara ek olarak hava embolisi ve aşırı kanama olasılığına karşı invaziv arteriyel kanülasyon ve santral venöz kateter de yerleştirilmelidir.

Hasta odaya girdiğinden itibaren hipotermi dikkate alınmalı ve oda ısısı yükseltilmeli sıvı veya ped ısıtıcılar kullanılmalıdır. Mutlaka idrar sondası takılan hastanın baş pozisyonu dikkatle verilmeli, venöz veya lenfatik drenajı bozacak derecede fleksiyondan kaçınılmalıdır. Kliniğimizde operasyondan yarım saat önce profilaktik 40 mg/kg sefazolin sodyum iv yolla yapılır ve kanamayı azaltmak için 10 mg/ml lokal anestezi %0,9'luk izotonik ile sulandırılarak belirlenen insizyon hattı boyunca intradermal uygulanır.

2.9.2 Havayolu Yönetimi

Anestezi iv yolla verilmesi ihtimali düşünülerek hasta ameliyathaneye gelmeden en az 2 adet geniş intravenöz kateter açılmış halde hazırlanmalı eğer yapılamıyorsa santral venöz kateter (CVP) uygulanmalıdır. Damar yolu ve kateter açılmasında zorluk yaşıyorsa çok tercih edilmemekle birlikte spontan solunumun korunduğu inhalasyon yoluyla anestezi seçenekleri arasında bulunmaktadır.

Bazı sendromik vakalarda örneğin Apert Sendromu'nda orta yüz hipoplazisi ve proptoze bağlı küçük hava yolu delikleri hava yolu direncini artırarak ventilasyonu zorlaştırır (188). Yine sendromik vakalarda servikal stenoz gibi vertebral anomaliler düşünülerek fiberoptik entübasyon için hazırlıklar yapılmalıdır.

Entübasyon işlemi sonrası operasyon sırasında endotrakeal tüpün mobilizasyonunu önlemek için ağız içine veya dudaklara sütür ile tespit edilebilir. Bu tip vakalarda anestezide genelde analjezik ajan olarak fentanil, remifentanil ve morfin kullanılır.

2.9.3 Sıvı ve Kan ürünleri Yönetimi

Operasyon sırasında karşılaşılabilecek en ağır ve korkutucu komplikasyon masif ve durdurulamayan kanamadır. Bu kanama genelde disseksiyon ile kemikten ayrılan skalpten, kesilen kemiklerden ve özellikle sagittal sütür üzerinde yapılan işlemler sırasında kanayan sagittal sinüsten kaynaklanır. Kanamayı en aza indirmenin en iyi yolu cerrahi süreyi olabildiğince kısa tutmaktan geçtiğinden tecrübeli, hızlı ve titiz hemostaz yapan bir cerrahi ekip ile operasyona girmek önemlidir (189). Yapılacak işlemin cerrah ve anestezi uzmanı açısından olabildiğince hızlı yapılması gerektiğini vurgulayan bir çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde 572 kraniyosinostoz olgusu üzerinde yapılan bir araştırma ile ortaya konmuştur (190). %67' sine kan transfüzyonu yapılan bu çalışmada transfüzyon gerekliliğinde yaş, vücut ağırlığı, boy, sütür tutulumunun tipi (tek/birden fazla), cinsiyet ve ırkın çok fazla belirleyici olmadığı sadece anestezi başlangıcı ile cerrahın başlangıç zamanları arasındaki sürenin etkili olduğu bildirilmiştir.

İki hafta ve üzerinde beklemiş torba kandaki potasyum miktarı, 1 haftalık kandan yaklaşık 2 kat fazla bulunmuş. Bu sebeple cerrahi sırasında destek amaçlı yapılacak olan kan transfüzyonu lökositten fakir, 1 hafta içinde alınmış olan taze kandan hazırlanmalı ve filtreli setlerle (170-200 µm) verilmelidir (191).

Kan transfüzyonu sırasında allojenik transfüzyona bağlı birçok risk varlığı da göz önünde bulundurulduğunda hemodinamik olarak durumu stabil olgularda olabildiğince intra-op kan ürünü kullanımı kısıtlanmalıdır. Bu yaklaşımla hemoglobin değeri 6 gr/dl'ye kadar kan ürünü kullanımı önerilmese de masif kan kaybının beklendiği vakalarda transfüzyona insizyonla birlikte başlanabileceği söylenmektedir (192).

Yukarıda anlatıldığı gibi taze tam kan tedariki her merkezde kolay olmadığından eğer operasyon sırasında eritrosit süspansiyonu tercih edildiyse bunun yanına trombosit ve TDP eklenmesi de düşünülmelidir. Pieters ve ark. 2015 yılında yaptığı bir çalışmada profilaktik olarak operasyon başlamadan kullanılan TDP' nin operasyon sırasında gerek oldukça verilmeye başlanmasından bir farkı olmadığı sadece miktar olarak fark yaratılabileceği bildirilmiştir (193). Son yıllarda kullanılan hızlı ve güvenilir bir tetkik olan rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) ile operasyon sırasında verilecek kan ve ürünleri olabildiğince kısıtlanabilir.

Operasyon sırasındaki eritrosit süspansiyonu gerekliliği toplam sıvı kaybı, kan basıncı, idrar çıkışı, hematokrit ve arteriyel kan gazına göre belirlenir. Hesaplanan kan kaybı toplam kan hacminin %15' inden fazla ya da hematokritte %25' den fazla düşüş varsa eritrosit replasmanı kilograma 10-15ml şeklinde hesaplanarak yapılmalıdır. Yine aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal değerlerin bir buçuk katından fazla ve fibrinojen < 0.8-1 gr/L ise eritrosit gibi TDP' de 10-15ml/kg şeklinde verilebilir. Operasyon sırasında alınan arteriyel kan gazındaki baz defisitine göre kristalloid mayilerin içine bikarbonat eklenerek ayarlanır ve bu sırada mutlaka kan kalsiyum miktarı da takip edilmelidir.

İntra-op transfüzyonu kısıtlamada aprotinin, aminokaproik asit ve traneksamik asit (TXA) gibi antifibrinolitik ajanlar da seçenekler arasındadır ancak yapılan çalışmalarda sadece TXA'in klinik olarak etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır (194).

2.10 KRANIYOSİNOSTOZDA CERRAHİ TEKNİKLER

Kraniyosinostozun elektif cerrahisinin ana hedefleri kraniyal deformiteyi düzeltmek, gelecekteki ilerlemeyi önlemek ve artan intrakraniyal basınç gelişimini gidermektir (8,167). Kraniyal deformite genellikle iyi estetik sonuçlarla düzeltilir ve KİBAS riski erken ve yeterli cerrahi ile büyük ölçüde düşer (195). Ameliyattan sonra sinostozun ilerlemesini tahmin etmek zordur, birçok vakada hem kraniyal defekt için hem de özellikle birkaç aşamada rutin olarak ameliyat edilen sindaktili için tekrar ameliyat gerekebilir (196). İzole sendromik olmayan sinostoz için cerrahinin sonucu,

muhtemelen daha az karmaşık bir klinik tablo ve daha düşük ilişkili patolojiler nedeniyle karmaşık ve sendromik sinostozlardan daha iyidir (Tablo 5) (197).

Akut cerrahi genellikle hava yolu bakımı, beslenme desteği, göz koruması ve yüksek intrakraniyal basınca yöneliktir (195,198). Solunum ve beslenme güçlüğü, FGFR ile ilişkili sendromlarda bulunan orta yüz hipoplazisinin komplikasyonudur ve genellikle orta yüz ilerletmesi ile tedavi edilebilir. Göz koruması, uzun vadede ekzozfalmosun frontoorbital ilerlemeyle tedavi edilmesiyle gerçekleştirilir. Yüksek intrakraniyal basınç ise şant operasyonu gerektirir. Cerrahi kontraendikasyonları arasında kabaca kalp veya akciğer bozuklukları, mevcut enfeksiyonlar ve hematolojik bozukluklar gibi cerrahi için operasyonu kaldırmasında sorun yaratacak konjenital kusurları bulunur (199).

Cerrahi seçenekler arasında açık cerrahi ve minimal invaziv cerrahi sayılabilir. Sendromik sinostozlarda rekonstrüksiyon cerrahi seçimi fenotipik ekspresyona bağlıdır. Tablo 5'te listelenen ameliyatlara ek olarak, tek tek sütürlerin tedavisi için eşlik eden deformitelerin düzeltilmesine yönelik ameliyatlar da kullanılmaktadır. Örneğin, çeşitli sendromlarda ortaya çıkan hipertelorizmde yüz, iki aşamalı olarak tedavi edilir (200,201). Yine Crouzon ve Pfeiffer 'de olduğu gibi orta yüz hipoplazisi orta yüz ilerletmesi ile düzeltilir (202).

Tablo 5: Sendromik olmayan kraniyosinostozlar için ameliyat çeşitleri (203).

SİNOSTOZ TİPİ	REKONSTRÜKTİF CERRAHİ
<i>Metopik</i>	Açık strip kraniyektomi, fronto-orbital ilerletme, fronto-orbital remodelling
<i>Koronal</i>	Açık strip kraniyektomi, fronto-orbital ilerletme, endoskopik strip kraniyektomi
<i>Sagittal</i>	Açık strip kraniyektomi, endoskopik strip kraniyektomi + düzeltici kask
<i>Lambdoid</i>	Posteriyor fossa şekillendirme, genişletilmiş kafatası şekillendirme,
<i>Kompleks</i>	Multiple strip kraniyektomi, fronto-orbital ilerletme, kafatası şekillendirme

2.10.1 Açık Rekonstrüktif Cerrahi

Ameliyat yaklaşımı, hastanın yaşına, hangi suturelerin kapalı olduğuna ve kaç suturenin etkilendiğine olduğuna bağlıdır. Açık cerrahinin avantajları tahmin edilebilir olması ve hızlı sonuç vermesidir, ayrıca istenen kafatası şekli ve büyüklüğü ameliyat sırasında belirlenebilir. Bununla birlikte, kafatası manipülasyonu dural – kalvaryal etkileşimi bozduğundan, gelecekteki büyümenin öngörülmesi zordur. Cerrahi ve özellikle açık cerrahi ile ilgili bir başka sorun kan kaybıdır ve çocuğun toleransının artacağı 6 – 12 aylık olana kadar açık cerrahiye erteleme ana nedenlerinden biri bu hemostaz riskidir (8). Hastanın 6 aydan sonra yapılan açık cerrahisi, öncesinde yapılan cerrahide gerekli olabilecek re-operasyon gerekliliğini de ortadan kaldırdığından açık rekonstrüktif cerrahide erteleme avantajlı olduğunu gösteren bir başka parametredir (204,205). Fakat bu gecikme aynı zamanda bozukluğun ilerlemesi nedeniyle komplikasyon riskini de artırabilir.

Açık kraniyofasiyal prosedürlerin örnekleri arasında strip kraniyektomi, fronto-orbital ilerletme, kraniyal kaide genişlemesi, orta yüz ilerletmesi, posteriyor fossa dekompresyonu ve fasiyal bölme yer alır (8).

Sagittal sinostoz gibi izole sendromik olmayan kraniyosinostozlar; açık cerrahiye oranla iyi sonuçlar ve düşük revizyon cerrahi oranları ile kendini gösteren uzun strip kraniyektomi ile yapılabilir. Bazı çalışmalar, kraniyal rekonstrüksiyonun bilişsel gelişim ve daha düşük yeniden cerrahi oranı açısından strip kraniyektomiden daha iyi sonuçlar verdiğini, ancak artan operatif kan kaybının açık cerrahide açık ara daha fazla olduğunu göstermiştir (206,207). Bunun ışığında, Panchal ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada, sagittal sinostoz nedeniyle strip kraniyektomi yapılan hastaların, 4 aydan önce yapıldığında bile, normal bir kraniyal indeks elde etmediklerini, ancak subtotal kalvarektomi yapılanlarda daha başarılı bir indeks elde ettiğini bildirmiştir (208).

Lambdoid sinostozda, sinostoz insidansının artması nedeniyle, bu tip kraniyosinostozlar için posteriyor fossa dekompresyonu kullanılmaktadır. Kompleks kraniyosinostozda, KİBAS riskinin daha yüksek olması nedeniyle, genellikle radikal tüm kraniyum şekillendirmesi gerektirir (209). Yine yapılacak olan posteriyor fossa dekompresyonu, kompleks kraniyosinostoz durumunda, daha sonra anterior cerrahi gereksinimi de azaltabilir (210).

Sendromik sinostozlar çoğu zaman endoskopik bir yaklaşımla düzeltilemeyen yüz iskeletinin çeşitli sütürlerinin ve dismorfizmlerinin kaynaşması gibi açık cerrahiye gerektiren ek özelliklere sahiptir. Bu bağlamda araştırmalar, radikal cerrahinin daha düşük revizyon oranı ve daha iyi bilişsel gelişim nedeniyle daha olumlu sonuçlara sahip olduğunu ancak daha kısa hastanede kalış, daha az kan transfüzyonu ihtiyacı, kısa cerrahi süresi ve azalmış enfeksiyon riski nedeniyle de endoskopik strip kraniyektominin daha tercih edilebilir olduğunu göstermiştir (135,211).

2.10.1.1 Trigonosefalide Cerrahi Teknikler

Metopik sütürün fizyolojik olarak kapanması 3 aylıkken başlar ve genelde 9. ayda tamamlanır ve bu mekanizmada meydana gelen bozuklukla birlikte erken

kapanma durumuna “trigonosefali” üçgensel kafatası denir. Tabii ki her erken kapanan metopik sütür trigonosefaliye neden olmaz. Etiyolojisi tam olarak açıklanamayan bu sinostoz tipinin eskiden bilinenin aksine daha sık hatta en çok karşılaşılan 2. erken kapanma defekti olduğu ve insidansının kraniyosinostozlar içinde %20,1-%25,5 oranında seyrettiği bildirilmiştir (212).

İlk trigonosefali cerrahisi 1921 yılında Mehner tarafından metopik sütürektomi Şeklinde bildirilmiştir. Ardından Matson 1960 yılında ilk 4 ayda yapılması gerektiğini anlattığı “limitli strip kraniyektomi” tekniğini tanımlamıştır (213). Bunun ardından sadece sendromik olmayan olgularda kullanılmasını önerdiği basit kraniyal Şekillendirme tekniği Andersson tarafından ortaya konulmuştur (214). Son olarak Tessier, 1967’den sonra fronto-orbital ilerletme ve kalvaryal Şekillendirme tekniğini geliştirerek günümüzde kullanılan cerrahi tekniği pediatrik nroŗirurji pratiğine uyarlamıtır (215).

Trigonosefali olgularında metopik sütürün anteriora doğru sivrileŒmesi, lateral optik duvarın ve etmoidal kemiğin hipoplazisine bağlı hipotelorizm, pariyetal ve oksipital kemiklerin kompanzasyon gereği aşırı hipertrofisi ve temporal alanda daralmasına neden olur (8). Bitemporal mesafede daralma ve bipariyetal mesafede ise genişleme görülür. Anterior fontanel olguların yarısında erken kapanmıştır (8,216-218).

Nörolojik gelişim ve mental problemler açısından en yüksek orana sahip grup trigonosefali hastalarındadır. Trigonosefalik ocuklarda yapılan farklı çalışmalarda %15 ile %61 arasında mental retardasyon oranı bildirilmiştir (6,123,219,220). 1969 yılında Opitz tarafından tanımlanan “Opitz C Sendromu” bu durumun komplike bir halidir (221).

Trigonosefali tanılı her hasta opere edilmek zorunda değildir ya da her operasyon kararı verilen hastaya aynı prosedür uygulanmaz. Bu bağlamda hastaların kategorize edildiği ve hangi cerrahi prosedür ya da gelecekte yeni girişimlere ihtiyaçlarının olup olmadığının belirlendiği Whitaker Sınıflandırması pratikte bize en yardımcı olan parametredir (161) (Tablo 6).

Tablo 6: Whitaker Sınıflandırması

Kategori I	Cerrahi revizyon önerilmiyor, gerekli değil
Kategori II	Yumuşak doku ya da kemik konturlarında revizyon önerilen ve ayaktan ya da en fazla 2 gün yatış ön görülen hastalar
Kategori III	Majör alternatif osteotomiler ya da kemik greftlemesi prosedürleri önerilen
Kategori IV	Majör kraniyofasiyal prosedürlerin önerildiği, orijinal cerrahiye geçen işlemler

Başlangıçta supin pozisyonda hazırlanan hastaya genelde zikzak şekilli bikoronal cilt insizyonu yapılarak cerrahiye başlanır. Skalp her iki tarafa yatırılarak kalvaryum ortaya konulur ve temporal kaslar disseksiyonla kemikten ayrılır. Frontal kraniyotomi yapılırken orbital rimin 1cm üzerinden geçecek şekilde ayarlanması önemlidir. Ardından orbita tavanından başlanarak frontonazal sütün üzerinde kalacak şekilde orta hat osteotomisi yapılır ve temporal bölgede de orbital barın 2 cm arkasına gidilerek orbital bar serbestleştirilerek çıkartılır. Orbita barının bozuk üçgenimsi şekli normal anatomik açılar ve kavisler sağlanarak düzeltilir. Gerekli görülürse koronal sütün arkasında kalacak şekilde pariyetal kemikten uzun bir kemik flep çıkartılır ve düzeltilen orbital barın superioruna, mümkünse emilebilen plak ve vidalarla tespit edilir. Bipariyetal boşluk, sinostotik metopik sütün olduğu frontal kemikten uygun şekilde çıkartılan serbest kemik flepleri ile doldurulur ve tespit edilir. Bu teknikte en çok dikkat edilmesi gereken şey kanama kontrolü ve temporal kasların fiksasyonudur. Anteriyora doğru tespit edilemeyen temporal kaslar genelde atrofik olarak kalmakta ve belirgin estetik problemler oluşturmaktadır. Dren konularak kapatılan hasta en az 1 gün yoğun bakım gözleminde bulunarak, drenen kaybettiği kan aynı miktarda replase edilir.

2.10.1.2 Unilateral Koronal Sinostozda Cerrahi Teknikler

İlk kez Virchow tarafından 1851 yılında nörokranium ve yüz iskeletinde meydana gelen asimetriyi tanımlamak için “Plagiosefali” terimi ortaya atılmıştır (222). Genellikle anterior plagiosefali; unilateral koronal kraniyosinostozu, posterior plagiosefali ise lambdoid kraniyosinostozu anlatmaktadır. Sendromik olmayan kraniyosinostozlar içerisinde %13-16 lık oranıyla 3. en sık karşılaşılan deformasyon tipidir (222,223). Tek taraflı koronal sinostozlar bilaterallere göre 4-7 kat, tek taraflılarda da sağ taraf deformiteleri sol tarafa göre 2 kat fazla görülür (3,222). Olguların yaklaşık 2/3’ si sporadik ve aynı oranda kadınlarda daha sık görülür (224).

Unilateral koronal sinostozun anterior plagiosefali yaptığından bahsettik ancak bu deformiteye sebep olan bir başka durum vardır ki o da deformasyonel plagiosefalidir. Daha çok doğum travmasına ya da post-natal yatış bozukluğuna bağlı gelişir. Burada ayırım patolojik olan taraftaki zigomanın pozisyonu ile yapılır. Eğer sebep kraniyosinostoz ise zigoma anteriora mobilize olmuşken, deformasyonel tip plagiosefalide tamamen düz görünür (225). Deformasyonel tip genelde ilerleyen yaşlarda kendiliğinden kaybolurken diğeri cerrahi müdahale gerektirir.

Cerrahi olarak farklı seçenekler olmakla birlikte son yıllarda açık basit sütünektomi tekniklerinin yerini bilateral fronto-orbital ilerletme almaktadır. Burada amaç bilateral frontal ve orbital simetriyi sağlamak ve akıcı hale getirmektir. Operasyon için en ideal zaman aralığı 6-12. aylardır. Operasyona yine bikoronal cilt insizyonu ile başlanır ve anteriororda orbital rimlere kadar ilerlenir. Supraorbital rimin 1 cm üzerinden koronal sütünlerin 1-2 cm arkasına kadar geniş bir frontal kraniyotomi yapılır. Ardından supraorbital bar bağlantılı olduğu bölgelerde uygulanacak olan osteotomilerle yerinden çıkartılır ve simetriyi sağlayacak biçimde şekil verilir. Akabinde anatomiye uygun şekilde ilerletilerek tespit edilir. Eğer gerek görülürse frontal kemik de istenilen forma sokularak tespit edilir. Son zamanlarda uygulanan “overcorrection tekniği” ile anteriora yönlendirilen frontal kemik sayesinde nükslerin önüne geçilebileceği de bazı araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur (226).

2.10.1.3 Bilateral Koronal Sinostozda Cerrahi Teknikler

Koronal sütürlerin her ikisinin de erken kapanma defektine “brakisefali” denilir ve kafatasının ön-arka çapta ksalmasıyla karakterizedir. Sfenoid kemik ve kafatası hacminde belirgin bir kstlanmaya bağlı beyin parankimi gelişiminde de anormallikler gözlenir (154,227). Progresif ventrikülomegali ve dilatasyona bağlı hidrosefali ve BOS dinamiğinde bozulmalar ile karakterizedir (148).

Brakisefalide hayatın ilk 6 ayı cerrahi için ideal bir zamanlamadır. Özellikle erken cerrahi minimal invaziv ve ufak insizyon hattı, kısa cerrahi ve hastanede yatış süresi, hastanın daha az KİBAS’a maruz kalması, operasyon sırasında kemiklerle daha kolay şekillendirmesi imknı gibi avantajlara sahiptir.

Günümüzde bilateral koronal sinostozun cerrahi tedavisinde, yine bilateral frontoorbital ilerletme ve kalvaryal şekillendirme en çok kullanılan yöntemdir. Böylece patolojik olarak kapanmış sütür tekrar açılabilir, dekompresyon yapılabilir, supraorbital barın ilerletilmesi ve şekillendirme ile gerekli şekilde yeniden yapılandırması yapılabilir. Ancak revizyon cerrahi oranı daha yüksektir.

2.10.1.4 Sagittal Sinostozda Cerrahi Teknikler

Kraniyosinostozlar içerisinde en sık karşılaşılan tiptir ve tüm sinostozların yaklaşık %40-60’ ını oluşturur (228,229). Sagittal sütürün erken kapanması nedeniyle yanlardan basılı ve ön-arka çapı artmış bir kafa şekli ile karşımıza çıkar. Bu kafa şekline “dolikosefali” (uzun kafa) denilir ancak sagittal sinostozba bağlı o bölgede sagittal kabarıklık ta gelişmiş ise buna “skafosefali” (kayık kafa), ileri olgularda koronal sütür ve çevresinde depresif lezyonlar oluşmuşsa buna da “klinosefali” (eyer kafa) ismi verilir.

Hastaneye başvuru sebepleri arasında estetik bozukluk ve kafa içi basınç artışına bağlı semptomlar başı çekmektedir ve tabii ki bu durumun sebebi ön-arka çapın artmasına bağlı bozulan BOS dolaşımı ve en büyük venöz drenaj olan sagittal sinüs fonksiyon bozukluğuna bağlı KİBAS’tır.

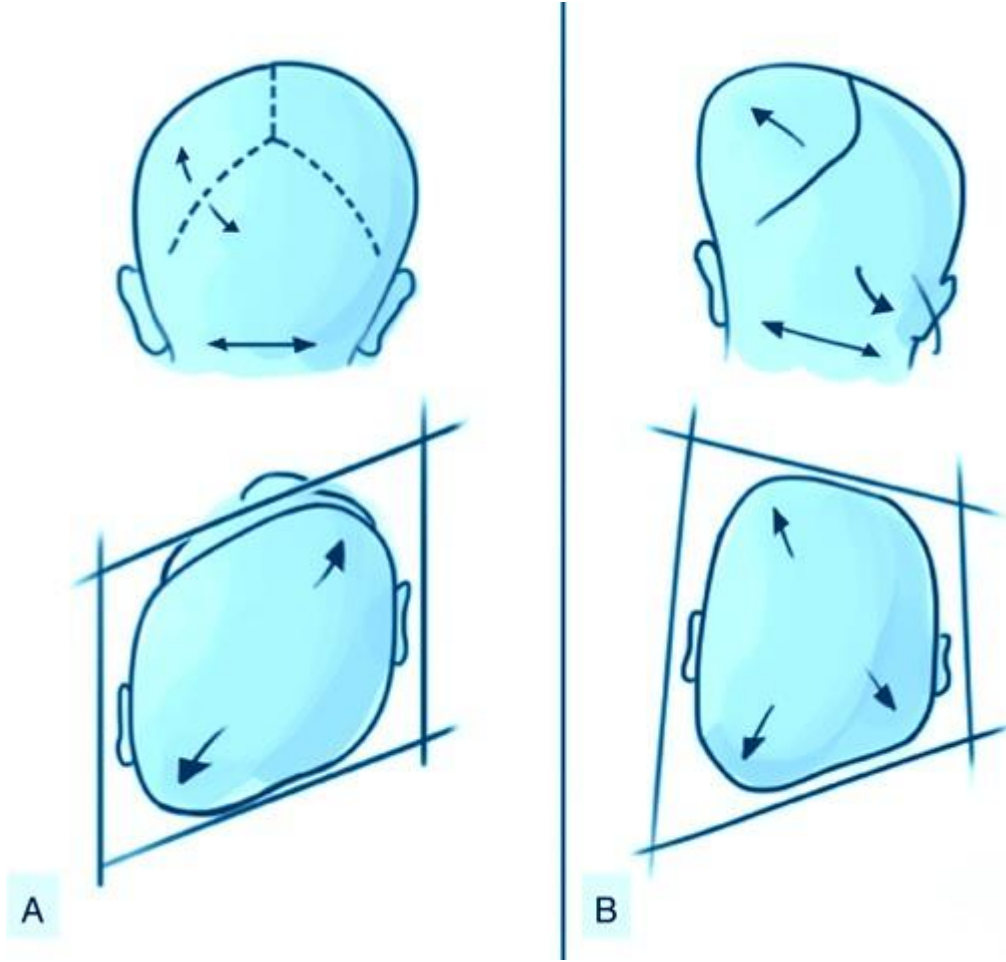
Tedavi zamanlaması olarak çeşitli görüşler ortaya atılsa da en kabul edilir düşünce hayatın ilk iki yılı içinde cerrahi olarak tedavi edilmeleri yönündedir (126). Özellikle 6 aydan sonra açık operasyonun planlanmasının sebebi cerrahi sırasında yaşanacak kan kaybını tolere edebilecek olgunluğa gelmesini beklemektir. Cerrahide amaç erken kapanan sütürü tekrar serbestleştirmek ve bozulmuş olan kafa şeklini düzelterek beyin parankimine gereken alanı sağlamaktır.

Operasyon başlangıcında salona alınan hastaya anterior şekillendirme yapılacaksa supin pozisyon, posterior veya total sagittal sinostoz durumlarında ise prone pozisyon verilir. Operasyon bölgesi belirlenir ve kanama kontrolü için adrenalinli solüsyon ile enjeksiyon yapıldıktan sonra bikoronal cilt insizyonu ile operasyona başlanır. Anteriyorda supraorbital rim, posteriyorda proc. oksipitalis eksternusa kadar cilt disseke edilerek 2 tarafa doğru yatırılır. Temporal kaslar dikkatlice disseke edildikten sonra orta hattın 3cm laterallerine en az 4 adet burr-hole açılır. Patolojik sinostoz bölgesi explore edilir ve disseke edilerek kemikler rahatlatılır. Ardından gerekli görülürse fiçi osteotomilerle kemiklere şekillendirme yapılabilir. Sagittal sütür kaldırılırken sinüs yaralanması, kanama ve hava embolisi açısından uyanık olunmalıdır. Temporal kemiklerdeki şekil bozukluğu da “ π ” osteotomiler ve kemik kesileri ile düzeltilir ve flepler laterale doğru esnetilir. Epidural aralıktaki tüm kanama odaklarına hitap edecek şekilde elastik dren yerleştirilir ve tüm anatomik yapılar titiz bir kanama kontrolü ile uygun şekilde kapatılır.

2.10.1.5 Unilateral Lambdoid Sinostoz ve Deformasyonel Oksipital Plagiosefalide Cerrahi Teknikler

Lambdoid sütürün izole olarak erken kapanmasına “posterior plagiosefali” veya diğer adıyla “unilateral lambdoid sinostoz” denir (230,231). Bu durumla çok karışan bir diğer deformite ise lambdoid sinostozun eşlik etmediği plagiosefali türü olan “pozisyonel plagiosefali” ise genellikle yeni doğan döneminde yanlış yatış pozisyonları sebebiyle meydana gelir (232). Sendromik olmayan kraniyosinostozlar arasında en nadir görülen tiptir (%2-3) ve 2100 canlı doğumda 1 görülür (120,233,234).

Posteriyor plagiosefalide lambdoid sütür tek taraflı erken kapanmtur ve patolojik taraftaki frontal kemik posteriyora mobilize olmuştur. Bunu kompanze etmek için kar pariyetal kemik ile aynı taraf mastoid kemik daha belirginlemitir. Kafanın stten görünümü trapezoid (yamuk) eklindedir (235). Deformasyonel tipte ise kompanzasyon gereği kar taraf oksipital kemik ve aynı taraf frontal kemikte hipertrofi gelişir ve burada üstten görünüm paralelogram şeklindedir (ekil 7). Bebeklerin supin pozisyonda yatması bu deformite için en önemli etiyolojik faktör gibi görünse de büyük fetal kafa, diyabetik anne, daha önce doğum yapmam anne ve oligohidramnion nedeniyle anne karnında bebeğin deformasyonel kuvvetlere maruz kalması gibi başka faktörler de deformasyonel plagiosefaliye neden olmaktadır (236,237). Bu iki durumu ayırmada en etkili yol inspeksiyondur. Deformasyonel plagiosefalide kulakta transpozisyon olsa da yüzde belirgin düzleşme olmaz. Deformitenin olduğu taraf kulaktaki yer değiştirme anteriora doğrudur, oysa lambdoid sinostozda ise kulak postero-inferior yerleşimlidir. Radyolojik olarak da bakılacak olursa deformasyonel tipte lambdoid sütür açıktır ve kafa kaidesi aksnda deviasyon yoktur.



Şekil 7: Plagiosefali tipleri. A) Deformasyonel plagiosefali (kafa paralelogram şeklinde), B) Sol lambdoid sinostozis (kafa trapezoid şeklinde) (58).

Deformasyonel plagiosefalinin tedavisi cerrahi değildir. Opere edilmeden doğrudan pozisyon önlemleri, egzersiz ve/veya düzeltici kask tedavisi uygulanır. Cerrahi zamanlama için en uygun dönem cerrahi stresi tolere edebileceği 3-6. aylar olarak düşünülür (238). İlk 1 yıl tedavi edilmezse diğer kemiklerde kompanzatuvar mekanizmalar gereği hipertrofi artar ve operasyon daha zor bir hal alır ayrıca zeka geriliği gelişme riskide oldukça artar (239). Operasyon için hiperekstansiyon verilmiş kafa ve prone pozisyon idealdir. Bikoronal cilt insizyonu ile operasyona başlanır ve glabelladan foramen magnuma kadar olacak şekilde bir açıklık sağlanmaya çalışılır. Ardından parietookspital kraniyotomi ve pariyetal-okspital kemiğe yapılacak

osteotomiler ile şekilsel deformite giderilmeye çalışılır. Dokuz aydan küçük çocuklarda post-op kask kullanımını da progrese olumlu etki sağlamaktadır (240).

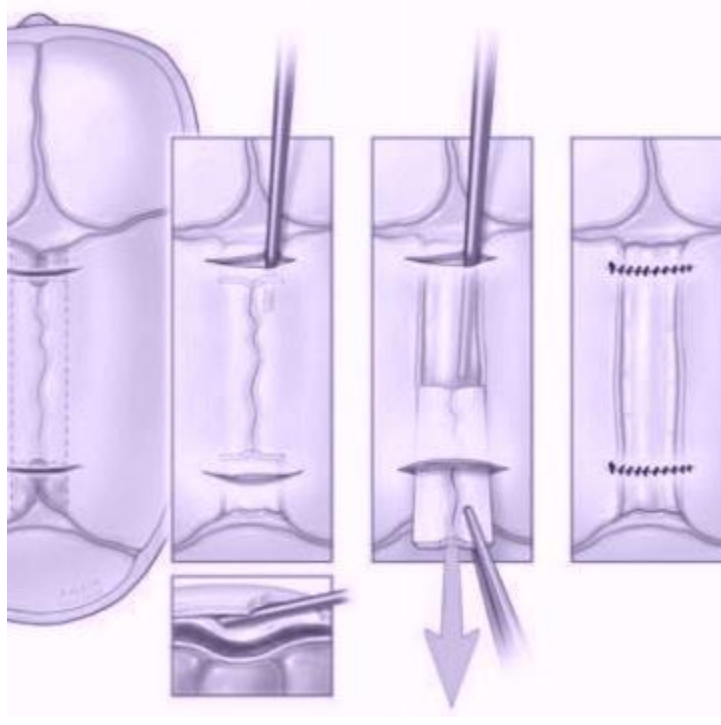
2.10.2 Kraniyosinostozun Endoskopik Cerrahisi

Aslında oldukça basit olan bu yöntemde asıl hedef cerrahi süreyi ve kan kaybını azaltmak, diğer majör cerrahilerin komplikasyonlarından korunmaktır. İzole sinostozlarda uygulanan bu yöntem son yıllarda çoklu sütür sinostozlarında de kendine hatırı sayılır bir yer bulmaktadır (48). Açık kalvaryal cerrahilere göre daha erken dönemde uygulanan bu yöntemde sütürektomi ile patolojik hipertrofi progresyonunu önlemek ve post-op kask kullanımını ile normale en yakın şeklin oluşmasını fizyolojik yollarla beklemek ana prensipleridir. Geçmişte de uygulanan bu yöntemde endoskopların entegre olmasıyla daha küçük insizyonlar, daha kabul edilebilir kan kaybı ve görüş açısındaki artış ile komplikasyon riskinin minimuma inmesi hedeflenmektedir. Opere edilecek bölgeye göre yapılan insizyonlardan sütürektomiler yapılır ve sorunsuz bir epitelizasyonun ardından bilgisayar ortamındaki 3 boyutlu rekonstrüksiyon ile oluşturulan kasklar 6-12 ay süreyle kullanılır (Şekil 8). Kaskta primer amaç; hem kapanan sütür bölgesindeki büyümeyi agra ve etmek, hem de kompensatuar mekanizmalarla oluşan diğer kemiklerdeki hipertrofiyi engellemektir.



Şekil 8: Kalvaryumun 3 boyutlu değerlendirilmesi ve kaskın buna uygun oluşturulması için kullanılan sensörlü başlık (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).

Skafosefalide amaç erken kapanan sagittal sütür üzerinde boşluk yaratmak ve kemiğin gelişimine devam etmesini sağlamaktır (46,241,242). Bu amaçla hasta yan pozisyonda yatırılır ve Anterior fontanel ve lambda üzerinde sagittal sütüre dik iki adet 2-3 cm lik cilt insizyonu ile operasyona başlanır. Skalp kemikten ayrılır ve bu sırada endoskop ile detaylı hemostaz yapılır. Her iki insizyonun iz düşümünde burr-holeler açılır ve bu bölge orijin olacak şekilde sagittal sütür boyunca 3 – 4 cm genişlikte kraniyektomi yapılır. Gerek duyulursa pariyetal kemiklere, koroner ve lambdoid sütürlere iki taraflı lineer osteotomiler de yapılabilir. Yine detaylı hemostazın ardından insizyonlar kapatılır (Şekil 9).



Şekil 9: Sagittal sütün endoskopik olarak çıkarıldığı cerrahi teknik (8).

Metopik sütün sinostozunda hasta supin olarak yatırılır ve baş nötral pozisyonda iken saç bitimine transvers 2-3 cm' lik insizyon ile başlanır (243). Yine skalp disseke edilerek insizyon altından 1 adet burr-hole açılır ve dura kemikten ayrılarak ronguer ve drill yardımıyla bregmadan frontonazal sütüre kadar yaklaşık 1cm genişliğinde osteotomi yapılır.

Anteriyor plagiosefalide hasta supin ya da deformitenin olduğu sütün yukarıda olacak şekilde yan yatırılabilir. Burada cilt insizyonu bregma ile pterion arasına konulur (244-246). Tekniğin geri kalanı, anteriyor fontanelden lateral kanthusa kadar olan bölgeden kemik çıkarılması şeklindedir ve hastalar, postoperatif ilk haftadan başlayacak şekilde bir kraniyal kask takmak zorundadırlar. Jimenez ve Barone unilateral koronal sinostozun endoskopi yardımıyla strip kraniyektomi ile tedavisinin kraniyofasiyal anormallikleri düzeltmede belirgin daha etkili olduğunu, çok daha güvenli ve az komplikasyon riski ihtiva ettiğini savunmuşlardır (245). Aksine

Matushita ve ark. ise fronto-orbital ilerletmenin, yaştan ve deformitenin derecesinden bağımsız olarak, diğer yöntemlere göre üstün olduğunu belirtmişlerdir (247).

Son 20 yıldır artan popülaritesine rağmen uzun dönemde başarısız olduğunu söyleyen eski yayınların da olmasına rağmen cerrahi kolaylığı, komplikasyonlarının nispeten az olması ve minimal insizyonel skar özelliği ile pek çok cerrah bu tedavi seçeneğine yönelmiştir (248).

2.10.3 Alternatif Yöntemler

Açık cerrahi ile birlikte kullanılan iki ek yöntem vardır: distraksiyon osteogenezi ve yaylar. Sadece ameliyatla elde edilemeyen sonuçlara katkıda bulunmak ya da özellikle posteriyor genişletme amaçlandığında kullanılan kraniyal kavitenin şekillenmesine yardımcı tekniklerdir ve daha öngörülebilir sonuçlar verirler. Günümüzde nadiren uygulanmaktadır.

2.10.4 Cerrahi Komplikasyonlar

Son yıllarda gelişen minimal invaziv cerrahi ve endoskopik tekniklere rağmen halen açık cerrahinin altın standart olduğunu savunan otörler mevcuttur. Bu teknikle izole sütürektomiden total fasiyal ilerletmeye kadar çok geniş bir spektrumda kraniyal manipülasyon yapılabilmektedir ve bu noktada da seçilecek cerrahi teknik komplikasyon oranını etkilemektedir. Teknolojik ve teknik gelişmelerle artık kraniyosinostoz cerrahisinde mortalite % 0,15 ve morbidite % 0,1 oranına kadar düşmüştür (249).

Hasta popülasyonunun genelde 1 yaşından küçük olması, cerrahi olası komplikasyonlar açısından hazırlıklı olmaya zorlamaktadır. Bu hasta grubunda en sık görülen komplikasyon tahmin edilebileceği gibi kanamadır (8,250,251). Zaten hastada bulunan kan miktarının düşük olması (ortalama 50 ml/kg) nedeni ile minimal düzeyde kan kayıpları bile dolaşım kollapsına yol açabilmektedir. Yine bu kayıpları replase etmek için verilen kan ve kan ürünleri, sıvı seçimi ve dozajı doğru ayarlanmazsa

Dissemine İnvasküler Koagülasyon (DİK)' e kadar varabilecek bir klinik tabloyla karşılaşılabilir.

En sık görülen 2. komplikasyon %10'nun altında görülen oranla enfeksiyondur (8,252). Hastanın yaşı, operasyonun süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve sinostozun türü riski belirleyen ana etkenlerden iken implant kullanımının da bu sürece büyük katkısı olduğu kanıtlanmıştır (8).

Çok sık karşılaşılmayacağı düşünülse de operasyonun tüm safhalarında gözden kaçmaması gereken en önemli komplikasyonlardan birisi de hipotermidir. Bu yaş grubunda kraniyal alanın tüm vücuda oranının büyük olması ve cilt dokusunun ince kalması bu operasyonlar yapılırken cerrahın ve anesteziistin daha dikkatli olması gerektiği anlamına gelmektedir.

Yine disseksiyon sırasındaki dura mater yaralanmasına bağlı BOS sızıntıları sinostoz cerrahisinde karşılaşılabilen durumlardandır. Özellikle sendromik vakalarda, re-operasyon geçiren vakalarda ya da implant çıkartılması durumunda sık karşılaşılır (253). Dura defektine bağlı rinore ve menenjit gibi ek komplikasyonların gelişmemesi için bir grup cerrah bahsi geçen ameliyatlardan öncesi profilaktik lomber drenaj takarak önlem almaktadır (254).

Yine pozisyonel hava embolisi, yanlış tür ve miktarda sıvı ve kan replasmanı sonucu kalp yetmezliği, parankim yaralanmasına bağlı hematoma ve nöbet, optik yaralanmaya bağlı görme kusurları ve yetersiz cerrahiye bağlı re-operasyon gerekliliği de bu sıralamaya eklenebilir.

2.11 GELECEKTEKİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Kraniyal suturelerin kapanma defektleri ile ilgili genetik araştırmalar son yüz yılda hız kazanmışken bu konudaki ilk tesirli çalışmalar 20. yüzyılın başında Crouzon ve Moss tarafından yapılmıştır. Bu süreçte literatüre bir çok veri kazandırılmış olsa da halen aydınlatılmayan bir takım konular varlığını sürdürmektedir.

İnsanlarda kraniyosinostoz 1/2250 oranında görülür (3,255). Gebeliğin son trimesterinden, doğumdan sonraki ilk 1 yıla kadar insan fenotipi belirgin ölçüde şekillenir. Bu süreçteki tüm tedavilerin amacı beynin kısıtlanan hacmini yeniden kazanması ve estetik olarak düzeltilecek görünümü ile kişiye psikolojik açıdan daha yüksek bir yaşam standartı sağlamaktır. Şimdiki cerrahi tekniklerle bu tip operasyonların mortalite oranı yaklaşık % 0,15 olarak belirtilmekte. Bunun yanında operasyon sırasındaki kan kayıpları, post-op enfeksiyon, BOS sızıntıları, uzun hospitalizasyon süreleri ve re-operasyon gereklilikleri gibi komplikasyonlar da düşünülünce bu tip tedavi seçeneklerinin tekrar gözden geçirilmesi ve bu patolojiden koruyacak yeni genetik terapiler ve daha hastalık ortaya çıkmadan tanısı konularak engelleyecek yöntemler bulunması konusunda çalışmalara ağırlık verilmesi gerekliliği doğmaktadır. Tüm bu sebeplerden ötürü son 25 yıldır araştırmacılar bu patolojik durumun genetik temelleri üzerine yoğunlaşmış ve sebep olan yaklaşık 60' dan fazla gen mutasyonu tanımlanmıştır (256).

Bu bağlamda moleküler ajanların fizyolojik sütür kapanma mekanizmasındaki görevleri anlaşıldıkça, günümüzde tek tedavi yöntemi olan cerrahiye ek genetik saporter ajanlar ve farmakolojik komponentlerin eklendiği kombine yöntemler kullanılabilir.

Kraniyal sütür kapanma defektinde FGF sinyalizasyon yolağı etiyolojide en bilinenlerden biridir. Özellikle farmakolojik olarak bu yolakta yapılacak değişiklikler ile tedavide farklı yaklaşımlar benimsenebilir. Geçmişte Joshua A. Greenwald'ın yaptığı çalışmalarda FGF sinyal yolağının etki seviyesi düşürülmüş ve patolojik sütür füzyonu önlenmiştir (257). Benzer şekilde Ueno ve arkadaşları FGF sinyal transdüksiyonunu inhibe edebilmiştir (258).

Farmakolojik tedavi denemelerine başka bir örnek vermek gerekirse Vivek Shukla 2007 yılında Apert Sendromu olan bir ratı, gebe anneye intraperitoneal olarak bir MEK inhibitörü olan U0126 enjekte ederek tedavi etmiştir (199). Farmakolojik gelişmeler fetal hayatta uygulanıp hastalığın oluşumunu önleyebileceği gibi, yapılan başarılı cerrahi sonrası iyileşmeye yardımcı olacak ajanlar şeklinde de düzenlenebilir. Bu konuda Warren ve ark. bir BMP antagonisti olan Noggin'in üretim mekanizmasını değiştirip sütürlerdeki füzyonu tamamen engellemiş, Cooper ve ark. ise hastaya

Noggin enjeksiyonuyla post-op sütürlerin tekrar kapanma olasılığını düşürdüğünü kanıtlamıştır (259,260). Sonuç olarak Noggin isimli ajan, post-op re-stenozun engellenmesinde kullanılması en olası farmakolojik ajan olarak çalışmalara dahil edilmiştir.

2.12 KRANİOSİNOSTOZUN PSİKOLOJİK ETKİLERİ

Kraniyosinostoz genelde doğumdan sonra tespit edildiği için post-natal dönemde ebeveynlerde çocuğun fiziksel ve ruhsal sağlığı hakkında bir endişe ve panik hali ortaya çıkar. Hollanda’da sinostoz tanılı 115 hastada yapılan bir çalışmada zeka seviyesi etkilenmeyen olguların psikolojik değerlendirme parametrelerinin aynı yaş grubu ile benzerlik gösterirken, mental olarak geri olan olguların bu durumdan psikolojik olarak etkilendiği ancak bu durumun kraniyosinostozla ilgili olmadığı, IQ seviyesinin bu duruma yol açtığı kanıtlanmıştır (261). Yine aynı çalışmada kafa içi basınç seviyesi ile psikolojik davranış problemleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır.

Başka bir çalışmada basit ve kompleks kraniyosinostozlu 2-18 yaş aralığındaki çocukların ailelerine yapılan bir değerlendirme testinde bu ailelerin yaşam kalitesi skorları, aynı yaş grubu sağlıklı popülasyona göre belirgin düşük bulunmuştur. Bu durumdan en çok etkilenen grup ise Apert Sendromlu olgular ve aileleridir. Operasyon olmak istemeyen ya da buna gerek duyulmayan vakalarla yapılan bir incelemede ise bu çocukların kardeşleri veya aynı yaş grubu ile yapılan kıyaslamada problemleri içselleştirme davranışlarının norm gruplarına göre daha fazla, olumlu duygu deneyiminin ise norm gruplarına göre daha az olduğu gözlemlenmiştir (262). Bu da sinostoz olgularında cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilmezse çocuğun ileride öğrenme, hafıza ve dikkat gibi zihinsel süreçlerinde minimal kısıtlılık veya duygu durum ve davranışsal problemler yaşayabileceğini göstermiştir.

Ebeveynlerin bu hastalık sürecini kendi içlerinde ve aile ortamında nasıl yönettikleri de aslında bebeğin bio-psikososyal gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. Bu durumla ilgili yapılan çalışmalar kraniyosinostoz tanılı çocukların ailelerindeki stres seviyesinin norm gruplarına göre belirgin yüksek olduğunu ve primer endişelerin

çocuklarının ihtiyaçlarını karşılayabilme ve dış görünüşündeki farklılıklarla baş edebilme konusundaki kaygılar olduğunu göstermektedir (263).

Kraniyosinostoz tanılı çocukların rehabilitasyonunda multidisipliner bir tedavi şeması gerekliliği herkes tarafından savunulmakta özellikle pre-op dönemde ailelerin beklentileri ve çocuğun nöropsikolojik gelişimi konusunda hasta ve ebeveynlerine danışma hizmeti verilmesi konusunda cerrahlardan ve pediyatristlerden daha özenli olması beklenilmektedir (264).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, 2010 – 2020 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde “kraniosinostoz” tanısıyla, farklı cerrahi yöntemlerle opere olan hastaların (endoskopik sütürektomi ve açık rekonstrüktif cerrahi) birçok yönden karşılaştırılması yapılmış ve hasta odaklı en uygun cerrahi tercihin oluşturulmasında bir algoritma belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmanın etik açıdan uygunluğu Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 07.01.2020 tarihinde 01 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır (Bkz. EK 1).

Bu amaçla, 15 Nisan 2020 tarihine kadar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde gelişimsel kafa deformitesi tanısıyla opere olan 40 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları polikliniğimizdeki hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi (Probel) üzerinden retrospektif olarak elde edilerek araştırma kapsamına alınmıştır.

Hastalar sütün kapalılıklarına göre, skafosefali, trigonosefali, plagiosefali ve brakisefali olarak gruplandırılmış ve cerrahi sırasındaki yaşı, operasyon öncesi ve sonrası kranial kemik ölçümleri (kranimetrik ve BT aracılı), ameliyat süresi (anestezi ve cerrahi), tahmini kan kaybı, kan transfüzyon hacmi, hastanede kalış süresi, komplikasyonlar, re-operasyon ve estetik başarı oranları başta olmak üzere eşlik eden diğer klinik ve demografik bulguları kaydedilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar kliniğimizdeki 2 yaşın altında olan ve sendromik olmayan sinostoz tanısı almış çocuk popülasyonundan seçilmiştir. Kraniosinostoz tanıları; fizik muayene, kafatası radyografileri ve 3D BT taramaları kombinasyonu ile teşhis edilmiş, çalışma döneminde kraniosinostoz tedavisi için Endoskopik Strip Kraniyektomi uygulanan 27 ve Rekonstrüktif Açık Cerrahi uygulanan 13 bebek çalışmaya dahil edilmiştir.

Analiz için sadece en az 3 aylık klinik takip verisi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastanemizde bu tip ameliyatlara sadece Beyin ve Sinir Cerrahisi tarafından yapıldığından başka bir klinik çalışmaya dahil edilmemiş, Kraniomaksillofasial kırık veya cerrahi öyküsü olanlar ve büyüme veya gelişmeyi etkileyen konjenital

anormallikleri olanlar hariç tutulmuştur. BT verisi düşük çözünürlük, eksik veri veya hareket artefaktı nedeniyle tehlikeye atılan tüm denekler de çalışma dışı bırakılmıştır.

Estetik sonuçlar ve re-operasyon kararı Whitaker sınıflandırmasına göre belirlenmiş (Whitaker sınıf I, revizyon gerekli değil; sınıf II, yumuşak doku revizyonu gerekli; sınıf III, kemikli konturlama gerekli; ve sınıf IV, tekrarlanan kraniyotomi ve ihtiyaç duyulan kalvaryanın yeniden şekillendirilmesi; (Bkz. Tablo 6) ve hasta sekonder cerrahi gerektiriyorsa, bildirilen sınıflandırma revizyondan önce son klinik nottan elde edilmiştir.

3.1 CERRAHİ TEKNİK

Kliniğimize 6 aylıktan önce başvuran tüm hastalara ESK veya RAC yöntemleri anlatıldı. Hastalar endoskopik seçenek için yeterince erken başvurduğunda, mümkün olan en kısa sürede ameliyatı planlandı. 6 aylıktan sonra başvuran hastalara sadece elektif olarak planlanan açık cerrahi teknik önerildi.

Anestezik uygulamada bir inhalasyon ajanı, remifentanil infüzyonu ve yardımcı analjezi ile gerektiğinde klonidin içeren standart prosedür uygulandı. Çoğu durumda intraoperatif kanama miktarını düşürmek ve sistemik opioid ihtiyacını azaltmak için insizyon bölgesine cilt sinir blokları uygulandı. Ameliyat sonrası hastalar gerektiğinde düzenli analjezi ve morfin infüzyonu verilebilecek bir yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Asidoz riski nedeniyle sıvı tedavisine özel önem verildi. Hemoglobun seviyeleri ameliyattan 1, 4 ve 24 saat sonra kontrol edildi; ek olarak, 24 saat sonunda rutin testler için kan örnekleri gönderildi. Hemoglobun seviyesinin 70 g / L'nin altına düştüğü gösterildiğinde kan transfüzyonu (10-20 ml / kg) başlatıldı, transfüzyon ihtiyacını optimize etmek için rutin traneksamik asit kullanıldı.

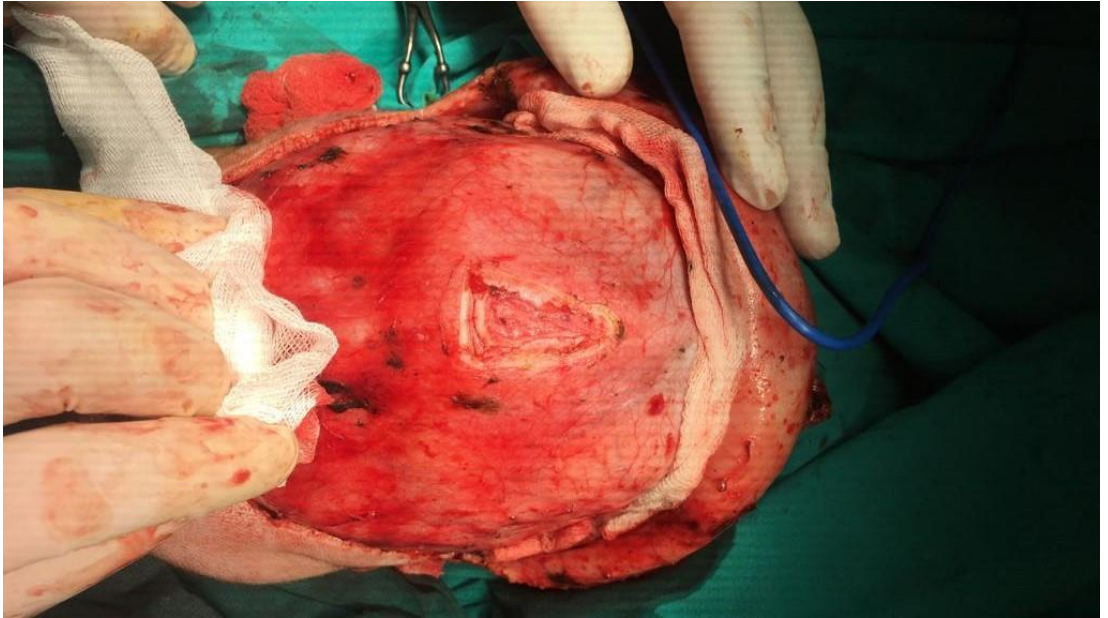
3.1.1 Rekonstrüktif Açık Cerrahi

Genel anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon yapıldıktan sonra, hastalara supin pozisyonda jel yastık ya da silikon at nalı Mayfield koltuk başlığı

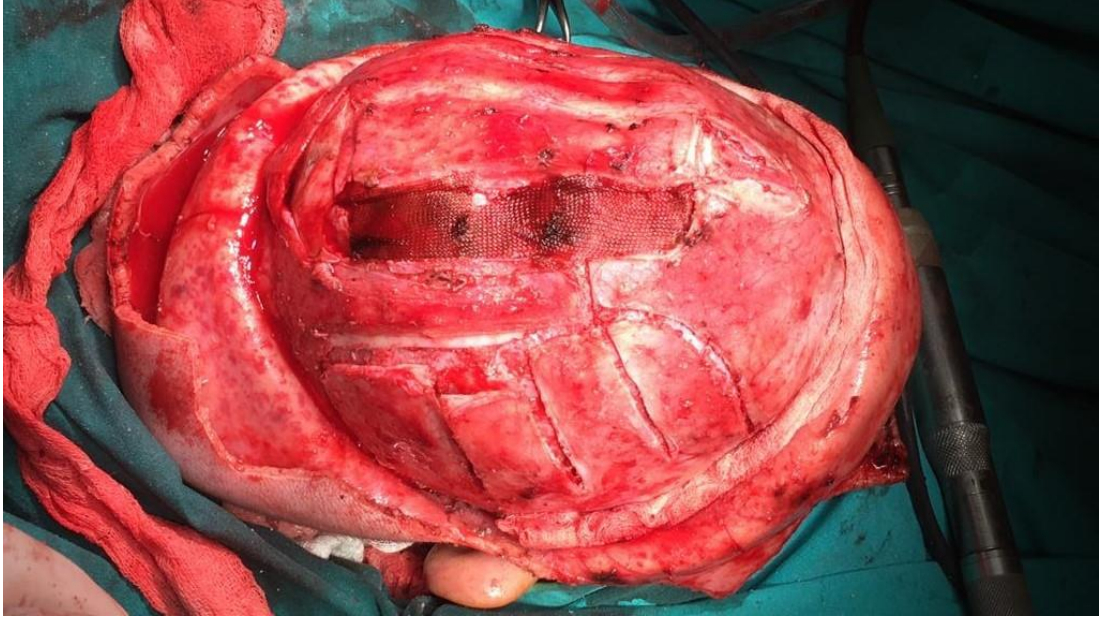
kullanılarak pozisyon verildi. Hastanın gözleri Betafix yapıştırıcılar ile korundu ardından orbitalar, burun delikleri ve kafatasının üstündeki cerrahi alan povidon-iyot ovma çözeltisi ile silinerek hazırlandı. Koronal sütürün posteriyorunda ve temporalis kasının arkasında olacak şekilde bikoronal insizyon hattı boyunca zikzak desenli iz düşümü belirlendi ve lokal anestezi enjekte edilerek operasyona başlandı (Şekil 10). İnsizyona periosteum seviyesine kadar bir bistüri ile başlandı ve ardından insizyonu derinleştirmek için Colorado iğne ucu elektrokoter kullanıldı. Açık RAC prosedürleri için kan transfüzyonları cilt insizyonu sırasında rutin olarak başlatılmadı ancak hemen tümünde cerrahi sırasında gerek görülüp kullanıldı. Kafa derisi ve periosteum daha sonra frontal ve pariyetal kemikleri ortaya çıkarmak için her iki tarafa doğru sıyrıldı (Şekil 11). Burr hole noktaları, orbital barın üzerindeki frontal kemiklerin ve temporopariyetal sütürün üzerindeki pariyetal kemiklerin çıkarılmasına yardımcı olmak için yüksek hızlı Midas drill kullanılarak açıldı. Etkilenen sütür şerit şeklinde çıkartıldı. Frontal ve pariyetal kemikler daha sonra Tessier kemik bükücüleri, kama osteotomileri ve fıçı-çita osteotomileri kullanılarak gerektiği şekilde konturlandı (Şekil 12). Kemikler tekrar şekil verilerek değiştirildi ve 2/0 ipek sütürler ya da gerek görüldüğü takdirde mini plaklar kullanılarak uygun lokalizasyona tespit edildi (Şekil 13). Subgaleal Jackson-Pratt veya eldiven drenleri yerleştirildi ve dura defekti olmayan tüm hastalarda ampul emişine bırakıldı (Şekil 14).



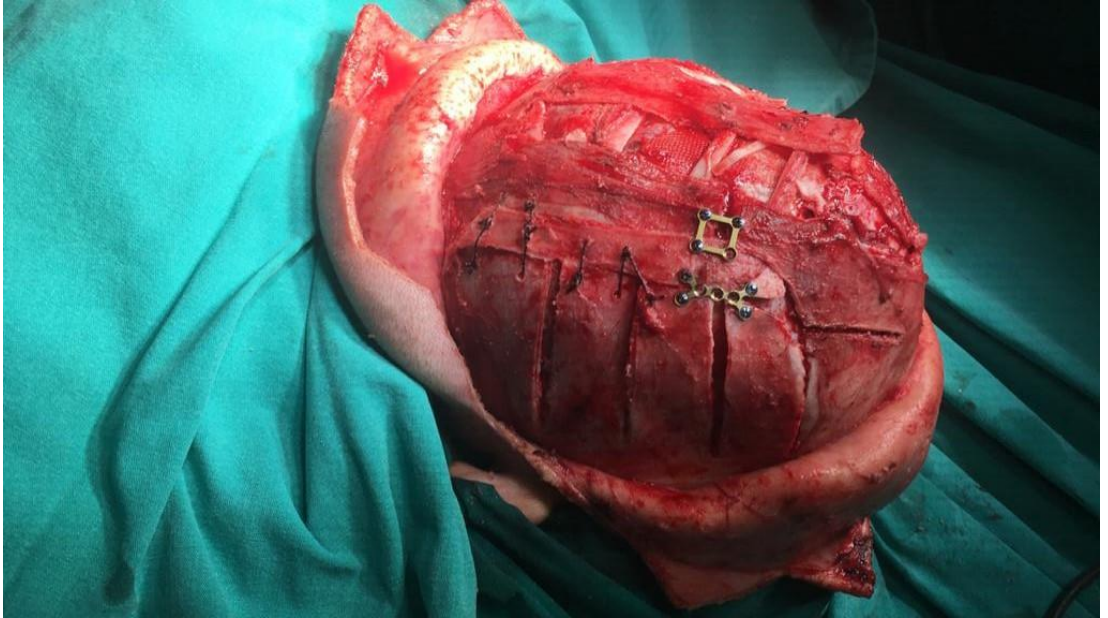
Şekil 10: Operasyon öncesi bikoronal hat boyunca belirlenen zikzak şekilli cilt insizyonu (Trigonosefali tanılı hasta) (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).



Şekil 11: Bikoronal cilt insizyonunun ardından her iki yöne doğru sıyrılan skalp dokusu (Trigonosefali tanılı hasta) (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).



Şekil 12: Sinostoz olan sütün çıkartılması ve pariyetal kemiklerin fıç-çita osteotomileri kullanılarak şekil verilmesi (Skafosefali tanılı hasta) (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).



Şekil 13: İpek sütünler ve mini plak kullanılarak kemiklerin tespit edilmesi (Skafosefali tanılı hasta) (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).



Şekil 14: Operasyonun sonunda 2 adet dren konularak suture edilmiş cilt (Trigonosefali tanılı hasta) (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).

1.1.2 Endoskopik Strip Kraniyektomi

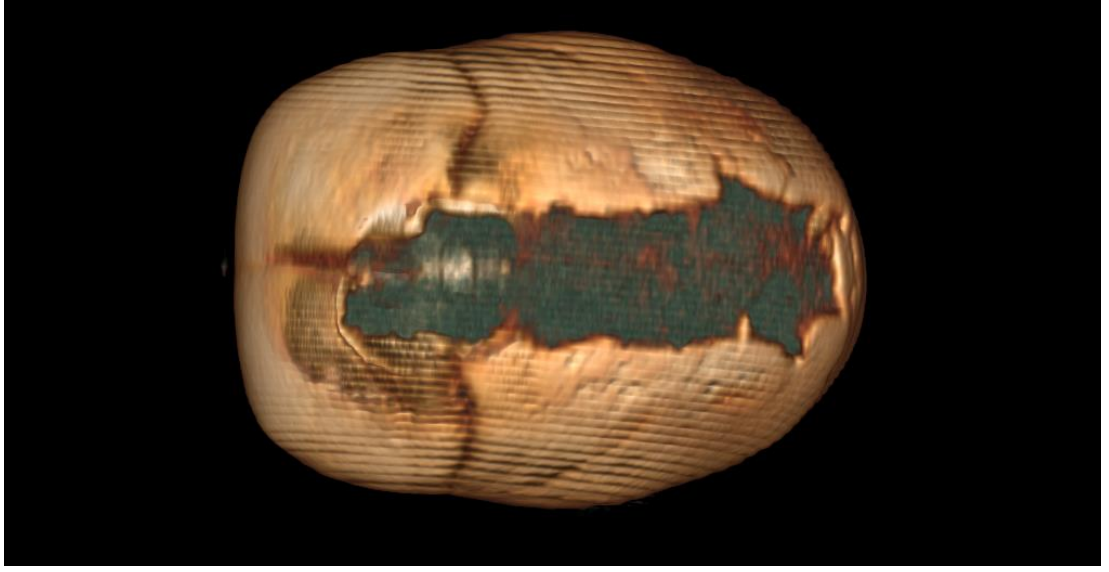
3.1.2.1 Sagittal Sütür

Genel endotrakeal anestezi altında indüksiyondan sonra, hasta modifiye edilmiş prone pozisyona getirildi, kafa hiperekstansiyonda iken jel yastıkla sfenks pozisyonu oluşturuldu. Uygun cilt hazırlığı ve drape ile örtümden sonra, ön fontanelin yaklaşık 2-3 cm posteriyorundan transvers cilt kesisi ile operasyona başlandı (Şekil 15). Şekil 9' da şematize edilen teknik genel anlamıyla sagittal suturektominin aşamalarını içeren Di Rocco ve Massimi ekolünü anlatırken, çalışmamıza dahil edilen vakalarda bu teknikten farklı olarak cilt insizyonları transvers yönde tercih edilmiştir. Kafa derisi ve kafatası arasındaki diseksiyon, 0° rijit bir rod lens endoskopu (Codman ve Shurtleff, Randolph, MA) ve iğne uçlu monopolar elektrokoter kullanılarak kansız bir şekilde tamamlandı. İkinci insizyon lambdanın hemen önünde aynı şekilde yapıldı ve subgaleal düzlem diseksiyonu daha sonra anterior ve posterior insizyonlar

arasında tamamen uzatıldı. Enine orta hat osteotomileri pediyatrik 7 mm kraniyotom ve 3 mm kerrison rongeurs ile yapıldı. Endoskop ile sagittal sütür boyunca kalvaryal kemiğin anterior dan posteriyora serbestleştirilmesi sağlandı ve kemik tamamen disseke edildiğinde, patolojik sagittal sütür, kemik kesme makası kullanılarak bir şerit şeklinde total olarak çıkartıldı (şekil 16). şeridin genişliği hastanın yaşıyla ters orantılı olarak değişmekle birlikte genelde 3 cm eninde kemik disseksiyonu yapıldı. Son olarak kafa derisi emilebilir galeal sütürler ve steristripler ile kapatıldı.



şekil 15: Sagittal sütür sinostozunda endoskopik cerrahi için insizyon bölgeleri (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).



Şekil 16: Sagittal sinostozda endoskopik olarak strip kraniyektomi yapılan hastanın post-op BT görüntüsü (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).

3.1.2.2 Koronal Sütür

Hasta sırtüstü yatırıldı ve alın uygun bir şekilde povidon-iyot ovma çözeltisi ile temizlendi. Stephanionda 2 cm'lik bir insizyon yapıldı (koronal sütür ve temporal çizginin birleşme yeri) (Şekil 17). Subgaleal diseksiyon endoskop yardımı ile pteriyona ve zigomatik alanlara doğru taşındı ve medial olarak ön fontanelle doğru uzatıldı. Kemik altına bir endoskopun sokulmasını sağlamak için Kerrison rongeurs ile bir burr deliği açıldı ve büyütüldü. Dura, ayrıca ön fontanelden sfenoid kemik ve temporal fossa'nın küçük kanadına uzanan kısımdan da diseke edildi. Daha önce anlatıldığı gibi bir kemik şeridi çıkarıldı ve elektrokoter ile hemostaz sağlandı (Şekil 18).



Şekil 17: Koronal sütür sebepli plagiosefalide insizyon işareti (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).



Şekil 18: Koronal sütür sebepli plagiosefalide post-op 3D BT görüntüsü (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).

3.1.2.3 Metopik Sütür

Hastanın başı at nalı başlığına sırtüstü yatırıldı. Stenoze metopik sütür üzerinde saç çizgisinin hemen arkasında 2 ila 3 cm enine bir kesi yapıldı (Şekil 19). Subgaleal diseksiyon, bir endoskop ve monopolar elektrokoter yardımıyla nazion ve nazofrontal sütüre indirildi. Endoskopun dura üzerinden geçmesine izin vermek için kraniotom ve rongeur lar ile bir orta hat osteotomisi yapıldı. Kemik doku disseke edildikten sonra 1.5 ila 2.0 cm'lik bir kemik şeridi nazofrontal sütürden aşağı doğru uzandığından emin olunacak şekilde çıkartıldı. Anteriyor fontanel e ulaşmak için posteriyor kemik rezeksiyonu yapıldı (Şekil 20). Şiddetli trigonosefali durumunda frontal kemiğe drill yardımcı osteotomiler ile uygun şekiller verildi.



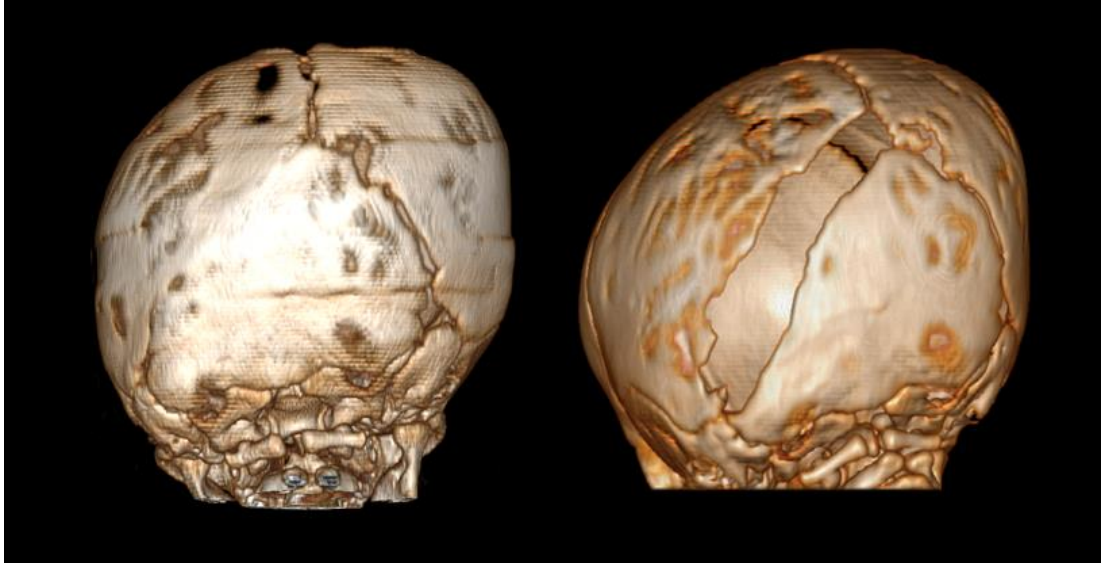
Şekil 19: Metopik sinostoz için yapılacak insizyonun ve çıkartılması öngörülen kemik şeridin iz düşümü (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).



Şekil 20: Metopik suture sinostozunda uygulanan endoskopik kraniyektomi sonrası 3D BT görüntüsü (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).

3.1.2.4 Lambdoid Suture

Hasta omuz silindiri ile sırtüstü yatırıldı ve kafa jel yastıklı at nalı kafalıklarıyla yana doğru çevrildi. Lambdadan asteriona uzanan ve tüm stenozlu lambdoid suture içeren bir kemik şeridini çıkarmak için ilk insizyon lambda'nın hemen yanına yapıldı. Subgaleal boşluk daha önce tarif edildiği gibi disseke edildi ve asteryon bölgesine indirildi. İkinci insizyon asteryonun hemen medialine yapıldı. Her insizyonda burr delikleri oluşturmak için bir kraniotom kullanıldı. Ardından stenozlu lambdoid suture üzerinde medial ve lateral osteotomiler yapıldı. Daha sonra durayı üstteki kemikten ayırmak için rijit bir endoskop kullanıldı ve stenoza uğramış lambdoid suture içeren bir kemik şeridini çıkarmak için kemik kesme makası kullanıldı. Yaralar emilebilir suture ile kapatıldı ve deri steristripleri kafa derisi üzerine yerleştirildi. Daha önce tarif edilen işlemlerin hiçbirinde dren kullanılmadı (Şekil 21).



Şekil 21: Lambdoid sinostozlu hastanın pre-post op görüntüleri (Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi arşivinden alınmıştır).

Hastalar gece gözlem için Beyin ve Sinir Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi' ne alındı ve ertesi sabah servise transfer edildi. Ameliyat sonrası 4. günde tarama (Star Scanner Orthomerica) yapıldı ve post-op antropometrik ölçümleri alındı. Ameliyat sonrası 6. günde özel yapım bir Surlyn kask üretildi, teslim edildi ve takıldı. Kask tedavisi 10 ila 12 ay arasında sürdü. Ameliyattan sonraki 1. yıldan sonra hastalar yıllık veya iki yılda bir takip edildi.

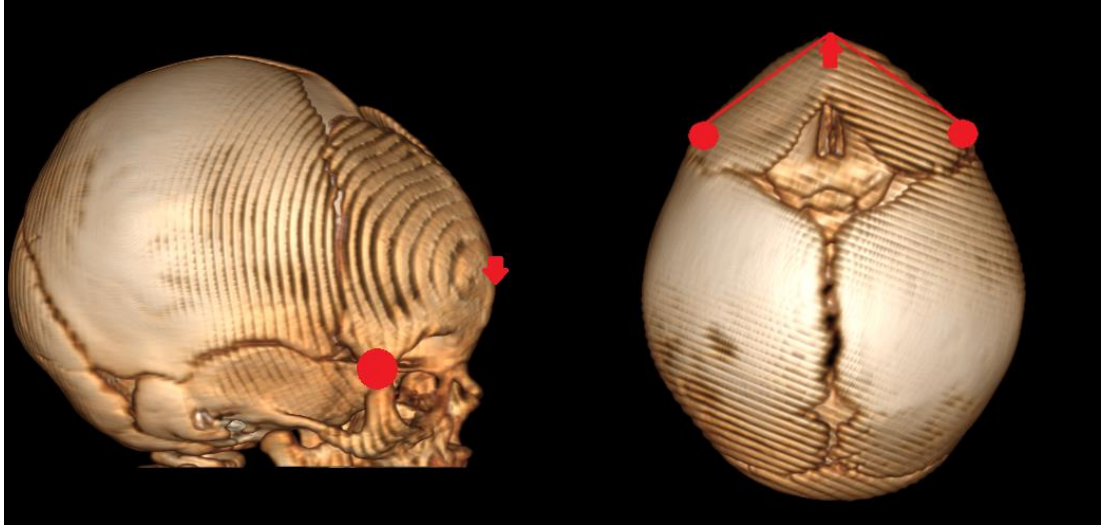
3.2 ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Antropometrik kranial ölçümler insan kalvaryumunu değerlendirmek için objektif ve tekrarlanabilir teknikler sağlar. Kranial ölçümlerin normal referans aralıkları, kraniosinostoz ve kraniofasial deformitelerin objektif ve güvenilir bir şekilde teşhis edilmesi için kantitatif standartlar sunabilir. Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Beyin ve Sinir Cerrahisi polikliniğine başvuran kraniosinostoz tanılı çocuklarda antropometrik ölçümlere dayanan kranial indekslerin radyografik olarak edinilmiş normatif değerleri ve STARscanner veya

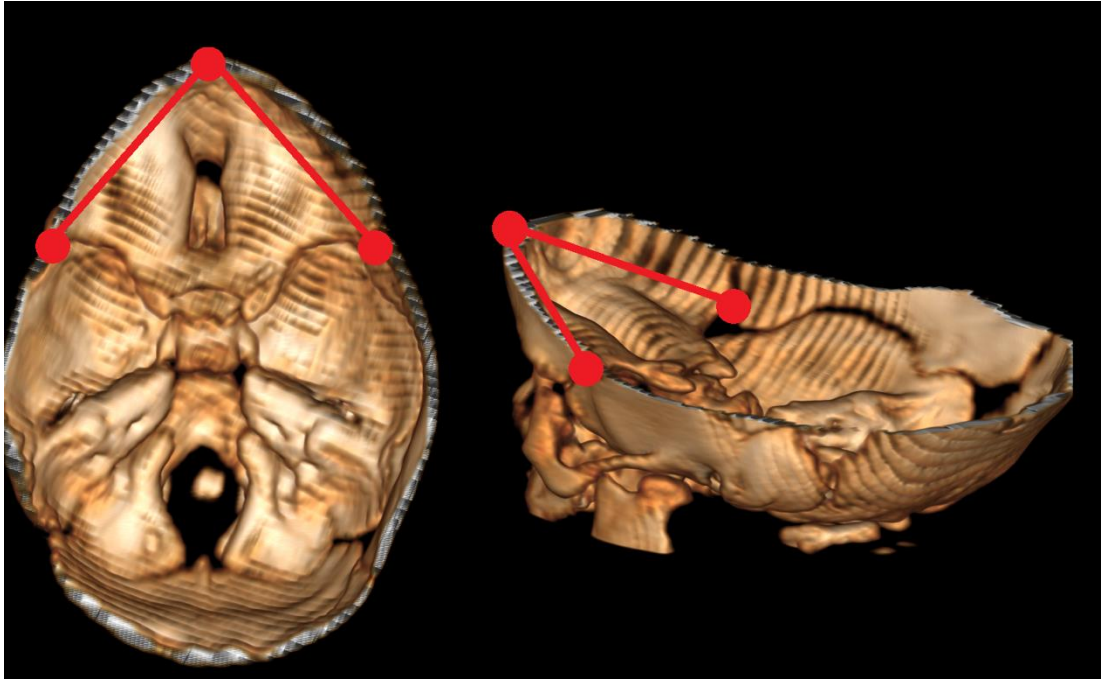
SmartSoc tarama sistemleriyle edinilmiş değerleri kullanılarak birden fazla kraniyosinostoz tipine uygulanabilir referanslar elde etmeyi varsayıyoruz.

Spesifik kafa BT parametreleri, 1 mm veya daha düşük dilim kalınlığını ve yüksek çözünürlüklü 3D rekonstrüksiyonları (kemik pencereleri kullanarak) değerlendirme yeteneğine sahip olanlardan seçildi. 3 boyutlu görüntüleri yeniden yapılandırmak ve değerlendirmek için RadiAnt DICOM Viewer yazılımı kullanıldı. Frontal projeksiyonlar ile metopik sütün açıklığının veya kapanmasının belirlenmesi izlenebildi. Superior (kalvarinin üstünden kuş bakışı görünüm) ve lateral projeksiyonlar önceden tanımlanmış anatomik işaretler (Tablo 7) arasında doğrusal ölçüm yapılmasına izin verdi. Anatomi işaretlerinin net bir şekilde görselleştirilmesiyle kraniumun eğrisel mesafelerini ölçmek için yine RadiAnt DICOM Viewer ve Probel Viewer sistemleri kullanıldı. Standart kurallara veya literatürde yeni tanımlanmış boyutlara dayanan spesifik antropometrik kraniyal ölçümler de eklendi (Tablo 8). Edinilen lineer ve eğrisel mesafelere göre spesifik kraniyal indeksler hesaplandı (Tablo 9).

Trigonosefali şiddetini ölçmek için iki farklı açı kullanıldı. İlk olarak, frontozigomatik açı ölçümü (FZA) için 3 boyutlu BT görüntülerinde zigomatikofrontal (ZF) sütününde iki taraflı (ZFR ve ZFL) ve glabella (G) kemik noktaları sağ profil görünümünde işaretlendi. Üç boyutlu render aksel bir düzlemde (kuşbakışı görünüm) yönlendirildiğinde ZFR-G-ZFL arasındaki açı iki boyutlu olarak ölçüldü (Şekil 22). İkincisi, interfrontal açı (IFA) daha önce Kellogg ve ark tarafından tarif edilmiş ve trigonosefali tanısında oldukça doğru, kesin ve pratik oldukları bildirilen 6 farklı metottan istatistiksel olarak en anlamlı olanı seçildi (265). Bu yöntemle göre 3 boyutlu rekonstrüksiyonu yapılan tomografi görüntülerinde kafatasının en ön noktasından başlayan bir düzlem pteriondan geçecek şekilde kraniumu kestiği düşünülerek görüntünün verteks bölümü çıkartıldı ve kalan kafa tabanına superiordan bakılacak şekilde konumlandırıldı. Bu aşamada kesen düzlemin en ön noktası orijin alınacak şekilde her iki pterion hattının düzlemle kesiştiği nokta belirlendi ve bu üçgende oluşan açı hesaplanarak veri olarak kaydedildi (Şekil 23).

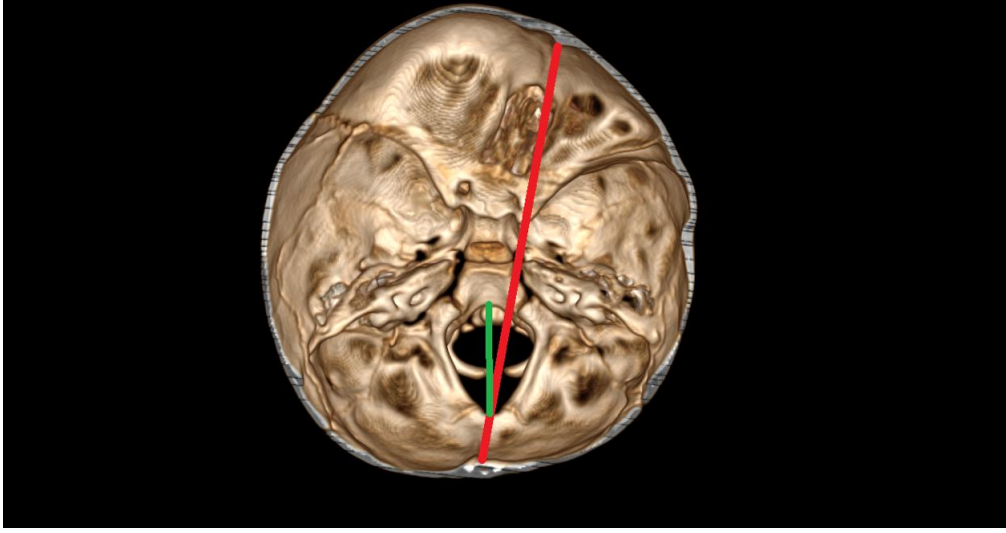


Şekil 22 : Trigonosefali için frontozigomatik açı tekniği. Kırmızı ok glabellayı, daireler ise frontozigomatik eklemin orta noktasını gösteriyor.



Şekil 23: İnterfrontal açı hesaplama noktaları.

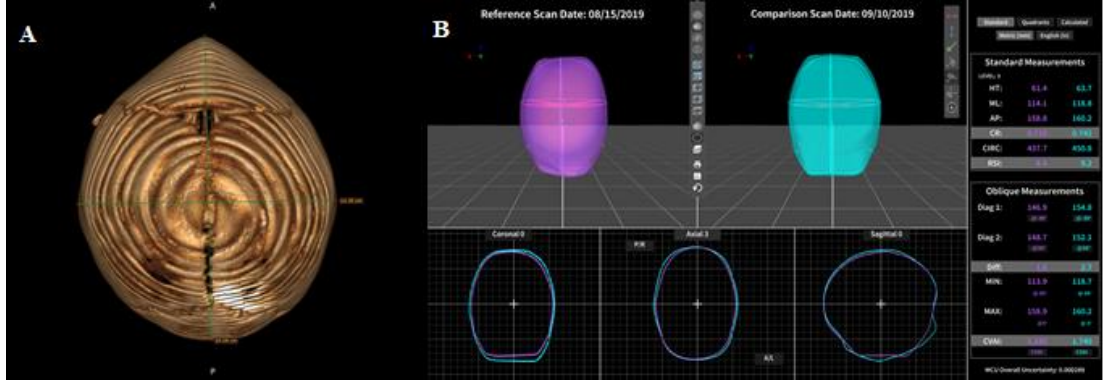
Posteriyor plagiosefali için foramen magnumun lateral sapmasını temsil eden posteriyor fossa sapma açısı (PFSA) kullanıldı (Tablo 9). Açı, foramen magnum' u ikiye ayıran çizginin ve kribriform plakayı ikiye ayıran çizginin kesişimi ile tanımlandı ve pozitif açının, sinostotik tarafa doğru sapmayı gösterdiği düşünüldü (266) (Şekil 24)



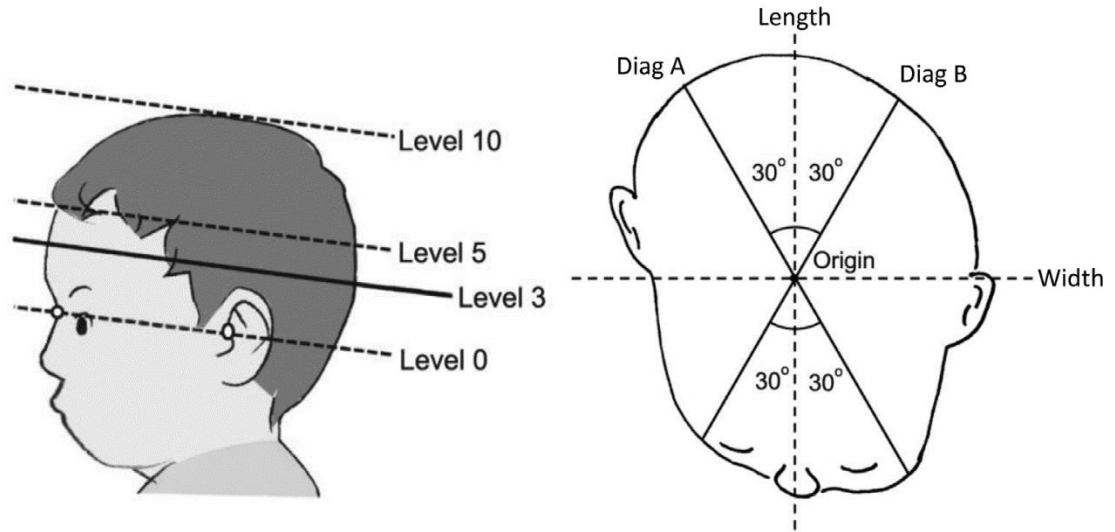
Şekil 24 : Posteriyor fossa sapma açısı

Özellikle sagittal sinostozda kullanılan sefalik indeks (Sİ) bu çalışmada detaylı şekilde hesaplandı. Bu hesaplamalar hem rekonstrüktif 3 boyutlu tomografi görüntülerinden yapılan ölçümlerle hem de 3 boyutlu lazer yüzey tarayıcı ile hastanın kafasına yerleştirilen vericilerin okunmasıyla gerçekleştirildi (Şekil 25). Kranial genişlik soldan sağ euryona olan mesafe (EuD), kranial uzunluk, glabella ile opisthocranium arasındaki mesafe (GOPD) olarak belirlendi. 3D taramalarda seviye 0, sellion ve her iki tragusu içeren referans enine kesit düzlemi olarak referans edildi. Kafatasının referans düzlemden üstün olan kısmı, her biri referans düzlemine paralel olan, eşit seviyede aralıklı dokuz kesit düzlemine bölündü ve seviye 10 vertex düzlemi kabul edildi. Çalışmamızda tüm hastalarda kranial ölçümleri hesaplamak için referans düzlemden tepe noktasına olan mesafenin üçte biri olan Seviye 3 kullanıldı (Şekil 26). Sefalik indeks (Sİ) = genişlik / uzunluk × 100, kranial çatı asimetrisi

$(K\check{C}A) = \text{Diag A} - \text{Diag B}$, kranial çatı asimetri indeksi $(K\check{C}A\check{I}) = K\check{C}A / \text{Diag B} \times 100$ olarak formülize edildi (267).



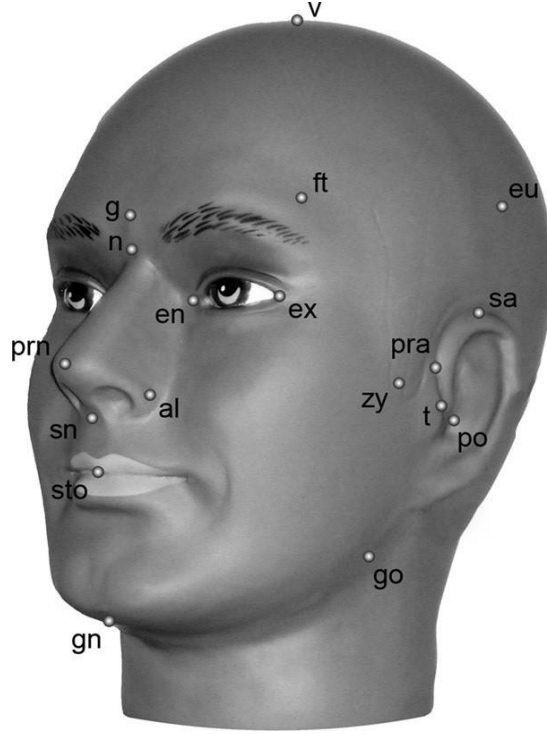
Şekil 25: Sefalik indeksin BT (A) ve 3 boyutlu lazer yüzey tarayıcı (B) ile ölçümü.



Şekil 26: Üç boyutlu lazer yüzey tarayıcı ile elde edilen kafatası ölçümleri

Metopik sinostozlarda yukarıda bahsedilen 2 farklı açısal ölçümün yanında 3 değişik indeks ile değerlendirmelerde bulunuldu. İnferolateral frontal kemiğin en medial girintisi olan frontotemporal noktaların birbirine olan mesafesi frontotemporal

çap (FTÇ) olarak belirlendi ve bunun kraniyal genişliğe oranı “frontopariyetal indeks” (FPI) olarak kaydedildi (268) (Şekil 27) (Tablo 9).



Şekil 27 : Antropometrik değişkenleri tanımlamak için kullanılan referans noktalar. g = glabella; gn = gnathion; n = nasion; prn = pronasale; sn = subnasale; sto = stomion; v = vertex; al = alare; en = endokantiyon; eu = euryon; ex = ekzokantiyon; ft = frontotemporale; go = gonion; pra = preaurale; sa = süperaurale; t = tragion; zy = zygion (269).

Metopik sütün için yıllardır kullanılan standart ölçümlerin aksine son yıllarda ortaya çıkan ve yeni tanımlanan “metopik indeks” (Mİ) için anteroinferolateral frontal kemik ve zigomatik proses arasındaki kaş sırtının üstündeki girintinin orta noktaları arasındaki mesafe olan Minimum frontozigomatik genişliğin (MFZD) kraniyal genişliğe oranı “metopik indeks” olarak tanımlandı (268) (Şekil 28) (Tablo 9)

Çalışmamızdaki bir diğer yeni ölçüm “yükselen indeks” ti. Burada da glabella-opisthocranion çevre uzunluğunun (GOPP) (Tablo 8), kraniyal uzunluğa (GOPD) oranı alındı (268) (Tablo 9).

Tablo 7: Kalvaryal anatomik noktalar

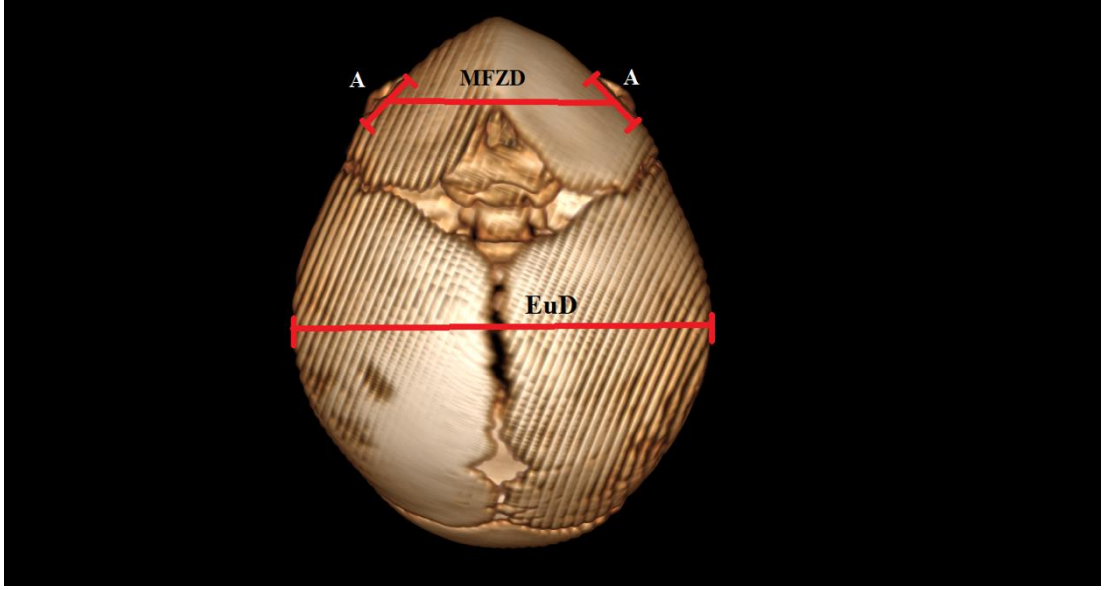
ANATOMİK NOKTALAR	AÇIKLAMA
Glabella (G)*	Orta hatta, supraorbital çıkıntı seviyesinde alnın en ön noktası.
Opisthocranion*	Sagittal düzlemde kafatasının en arka çıkıntı noktasıdır. Neredeyse her zaman oksipital kemiğin superior squama' sına bazen de dış oksipital çıkıntı üzerine denk gelir.
Eurion *	Pariyetal kemik veya üst temporal kemik üzerinde kafatasının lateral çıkıntısı.
Frontotemporal*	İnferolateral frontal kemiğin en medial girintisi, frontal kemiğin zigomatik prosesinin hemen arkasında ve pterionun önünde.
Midfrontozigomatik (MFZ) reses†	Anteroinferolateral frontal kemik ve frontal kemik zigomatik proses arasındaki kaş sırtının üstündeki girintinin orta noktası
Zigomatikofrontal nokta (ZF) *	Zigomatikofrontal eklem orta noktası

* Geleneksel anatomik noktalar

† Yeni tanımlanan anatomik nokta (268)

Tablo 8: Antropometrik kraniyal ölçümler

KRANİYAL ÖLÇÜM	TERİM	AÇIKLAMA
Glabella-opisthocranion çapı	GOPD	Maksimum kraniyal AP uzunluğu
Glabella-opisthocranion çevre uzunluğu	GOPP	Maksimum kraniyal AP çevresi
Eurion-eurion çapı	EuD	Maksimum kraniyal genişlik
Frontotemporal çap	FTÇ	Minimum frontotemporal genişlik (ft-ft)
Midfrontozigomatik çap	MFZD	Minimum frontozigomatik genişlik
İnterzigomatikofrontal mesafe	(ZF-ZF)	ZF noktaları arasındaki mesafe
Vertikal / Horizontal orbital mesafe	VOM & HOM	Orbital fossanın 2 eksenindeki ölçümleri



Şekil 28: MFZD ve metopik indeks. MFZD' yi hesaplamak için kullanılan yörünge jantlarının üçgen yerleşimi (“A” harfi midfrontozygomatik girintiyi gösterir). Bu değerin (MFZD) maksimum kranial genişliğe (EuD' ye) bölünmesi metopik indeksi verir.

Tablo 9: Antropometrik kranial indeksler ve açıları

KRANIAL İNDEKS	ORAN	UYGULANABİLİRLİK
Sefalik indeks*	EuD / GOPD	Sagittal sinostoz, dolikosefali, brakisefali
Frontopariyetal indeks*	FTÇ / EuD	Metopik sinostoz, trigonosefali
Metopik indeks †	MFZD / EuD	Metopik sinostoz, trigonosefali

Yükselen indeks †	GOPD / GOPP	Bilateral koronal sinostoz, turrisefali
Frontozigomatik açı	ZFR-G-ZFL	Metopik sinostoz, trigonosefali
İnterfrontal açı	IFA	Metopik sinostoz, trigonosefali
Posteriyor fossa sapma açısı	PFSA	Lambdoid sinostoz, posteriyor plagiosefali
Orbital indeks †	VOM/HOM	Unilateral koronal sinostoz, anteriyor plagiosefali

* Standart kraniyal indeks † Yeni tanımlanan antropometrik kraniyal indeksler

Unilateral koronal sinostozun sebep olduğu anteriyor plagiosefalide ise defektif tarafın orbital fossa alanının vertikal ve horizontal ölçümleri yapıp birbirine oranlandı (Tablo 8) ve “orbital indeks olarak çalışmamızda referans ölçüm metodu olarak kaydedildi (270) (Tablo 9) (Şekil 43).

Tüm bu ölçümlere ek olarak duyarlılığını değerlendirmek istediğimiz STARscanner veya SmartSoc sistemleri ile 3 boyutlu tarama tekniği ile yapılan ölçümler neticesinde tüm sinostoz tiplerini kapsayan datalar ile hastalar değerlendirildi. Bu tarama tekniğinde kullanılan referans noktalar ve ölçümler Şekil 40 ve 41 de detaylı olarak gösterildi.

3.3 İSTATİSTİK

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler için sayı (n), yüzde (%); sürekli değişkenler için aritmetik ortalama (\bar{X}) ve standart sapma (SS) verilmiştir.

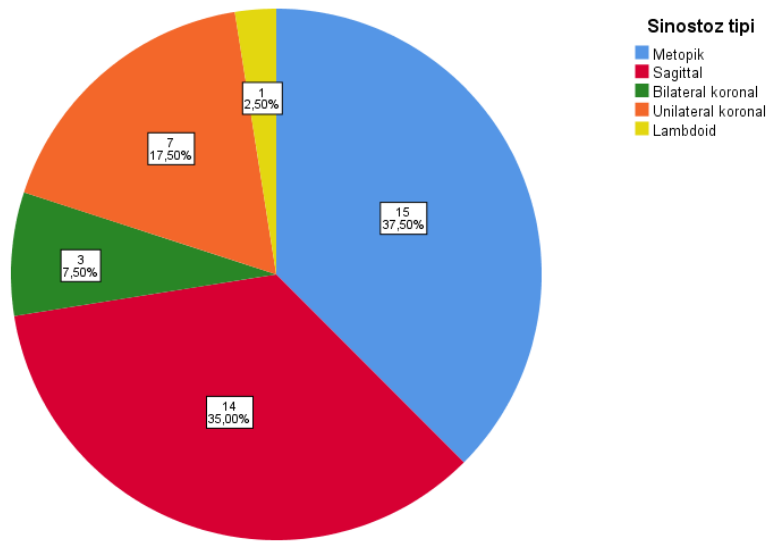
Grupların karşılaştırılmasında Student t test kullanılmıştır. Student t testi öncesi normallik testi yapılmıştır. Normallik testine uymayan veriler Mann-Whitney U testine tabi tutulmuştur. Bağımlı örneklemelerin karşılaştırılmasında Paired Samples t-test, 30 olgunun altındaki hesaplamalar için Wilcoxon signed ranks testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p)<0,05 olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamız; 1 Nisan 2020 tarihine kadar Pamukkale Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi polikliniğine “kraniosinostoz” tanısı ile başvurup endoskopik strip kraniyektomi veya rekonstrüktif açık cerrahi uygulanan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamıza, retrospektif hasta dosyaları ve kayıtların incelenmesi ile toplam 40 hasta dahil edilmiştir.

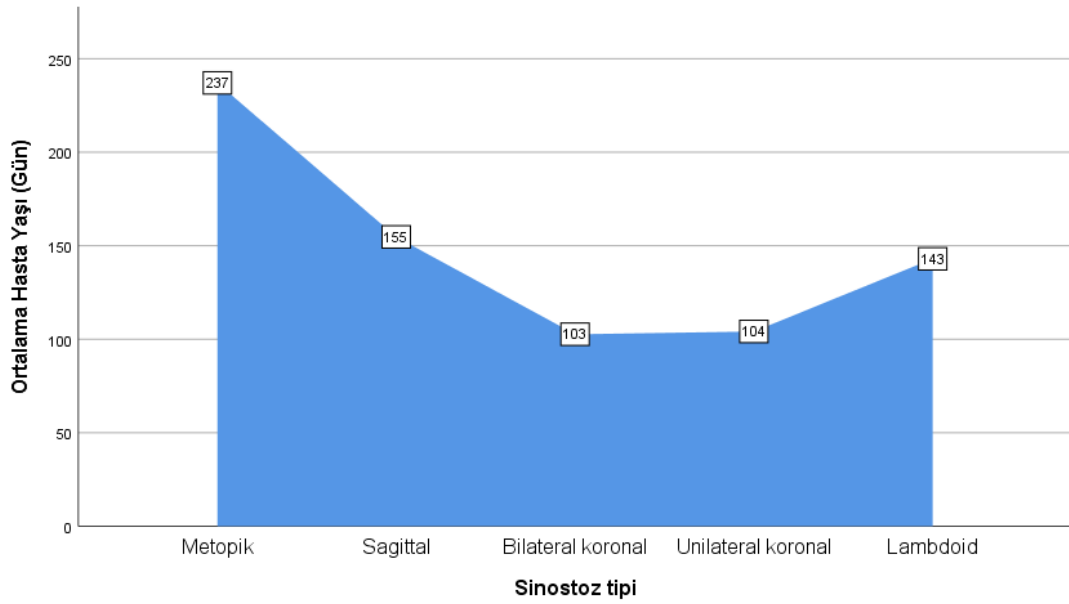
Hastaların kranial ölçüm dataları için RadiAnt DICOM Viewer ve Probel Viewer sistemleri kullanılmış, teyit ve karşılaştırma için özel bir ortez şirketinin yaptığı 3D lazer STARscanner veya SmartSoc tarama sistemleriyle edinilmiş değerler kaydedilmiştir. Hastaların kranial tomografi görüntüleri, sosyodemografik bilgileri, klinik ve laboratuvar bulguları için Pamukkale Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi hasta dosyaları, hastane Probel sistem kayıtları ve dış merkez görüntüleme yöntemlerinin kayıtlı olduğu CD data dosyaları taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilen toplam 40 hastayı 15 metopik (%37,5), 14 sagittal (%35), 3 bilateral koronal (%7,5), 7 unilateral koronal (%17,5) ve 1 lambdoid sinostoz (%2,5) hastası oluşturdu (Şekil 29).



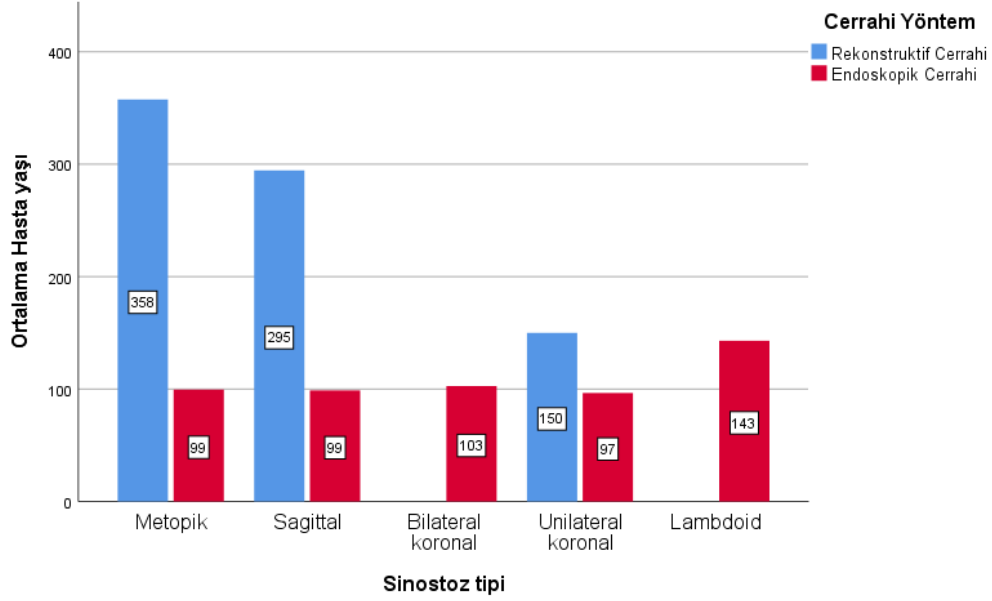
Şekil 29: Sinostoz tiplerine göre hasta popülasyonu.

Olguların demografik özellikleri incelendiğinde 30 (%75) erkek ve 10 (%25) kadın hastadan oluşan popülasyonun yaş ortalaması $172,55 \pm 146,971$ gün olarak hesaplandı. Kadın hastaların yaş ortalaması $166,10 \pm 99,087$ gün, erkeklerinki $174,7 \pm 161,192$ gün olarak bulundu. Sinostoz tiplerine göre cerrahiye alınma yaşlarına dikkat edildiğinde en erken opere edilen hasta grubu bilateral koronal sütür sinostozu iken, en geç opere edilenleri metopik sütür sinostozu hastaları oluşturdu (Şekil 30).



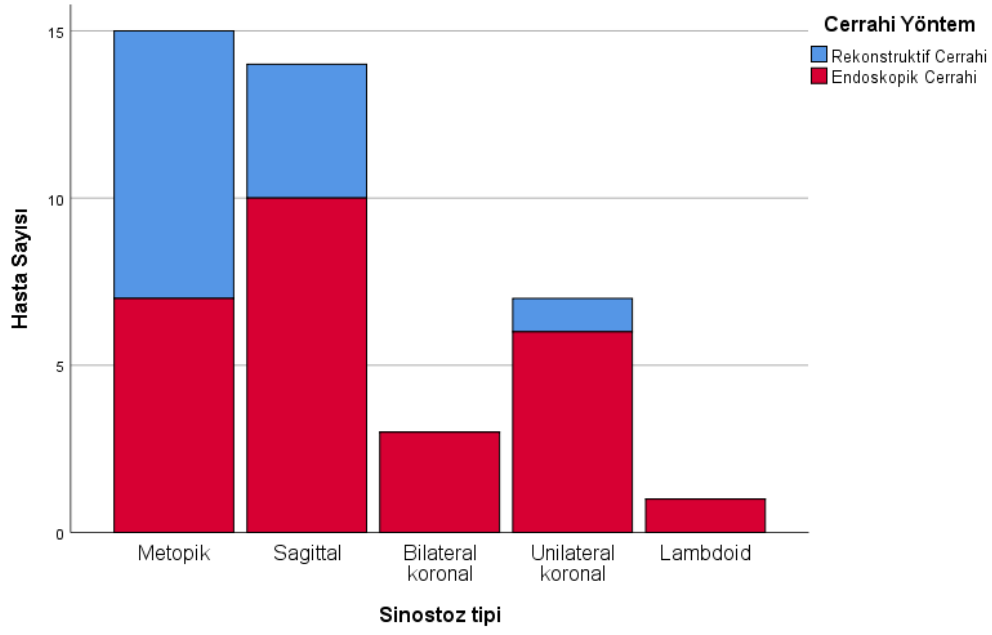
Şekil 30: Sinostoz tiplerine göre ortalama yaş (Gün bazında)

Hastaların cerrahi zamanlamalarına operasyonda seçilen yöntem ışığında bakıldığında endoskopik strip kraniyektomi için ortalama cerrahi zamanlama $100,52 \pm 22,126$ iken açık rekonstrüktif cerrahi için $322,15 \pm 182,264$ gün olduğu görüldü. Her bir sinostoz tipi için bakıldığında metopik sinostoz için ortalama rekonstrüktif cerrahi yaşı 358 gün iken endoskopik için 99 gün olduğu görüldü. Sagittal sinostoz için açık cerrahide 295 gün, endoskopik cerrahide yine 99 gün olduğu, unilateral koronalde açık cerrahi ortalaması 150 gün iken endoskopik cerrahide 97 gün olduğu görüldü. Rekonstrüktif cerrahi yapmadığımız bilateral koronal sütür sinostozunda ortalama yaş 103 gün iken lambdoid sinostozda 143 gün olarak karşımıza çıktı (Şekil 31).



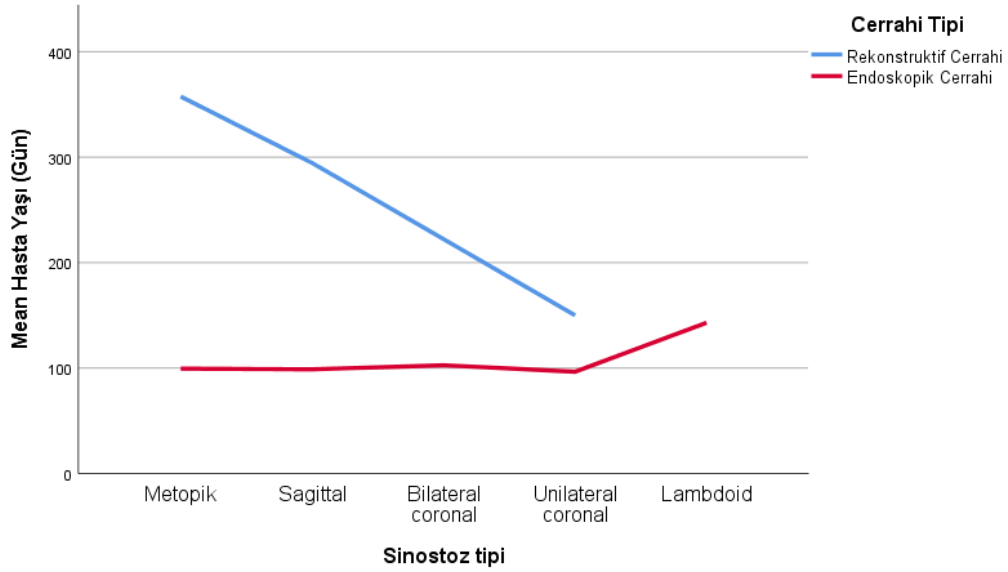
Şekil 31: Sinostoz tiplerine göre ESK ve RAC cerrahi zamanlamaları.

Kraniyosinostoz tanısı ile opere edilen hastalar için daha önce de bahsedildiği gibi iki cerrahi metot tercih edildi. Çalışmamızda seçilen hasta popülasyonunun 27'si (%67,5) endoskopik strip kraniyektomi ile geriye kalan 13 hasta (32,5) ise rekonstrüktif açık cerrahi ile opere edildi. Sinostoz tiplerine göre gruplandırıldığında metopik sinostozun 8' i rekonstrüktif (%20), 7' si endoskopik (%17,5) yöntemle, sagittal sinostozun 4'ü rekonstrüktif (%10), 10'u endoskopik (%25) yöntemle, bilateral koronal sinostozun tamamı endoskopik yöntemle, unilateral koronalin sadece 1 tanesi rekonstrüktif (%2,5), 6'sı endoskopik (%15) yöntemle, yapılan 1 lambdoid sinostoz ise yine endoskopik yöntemle opere edilmiştir (Şekil 32).



Şekil 32: Sinostoz tipleri ve tercih edilen cerrahi yöntemler.

Yaşa göre cerrahi müdahale zamanını etkileyen en önemli faktör rekonstrüktif cerrahi yapılma zamanı olarak belirlendi. Endoskopik cerrahi uygulanma tarihi genel görüşe uygun olarak bizim çalışmamızda da ilk 3 ay \pm 10 gün olarak belirlenmişken, ortalama cerrahi zamanını belirleyen ana faktör sinostoz olan sütürün anatomik lokalizasyonundan bağımsız olarak açık rekonstrüktif cerrahinin zamanı olarak kendini gösterdi (Şekil 33).



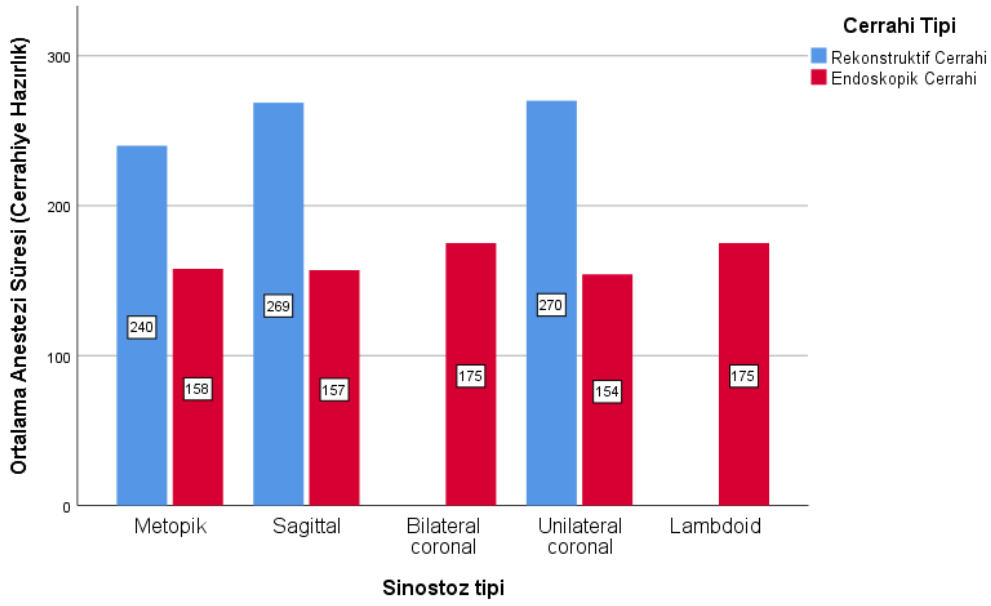
Şekil 33: Operasyon zamanlarının cerrahi metotlara göre kıyaslanması.

Kraniyosinostoz tanısı ile opere edilen hastaların cerrahi öncesi anestezi hazırlık işlemleri süresi ve yapılan cerrahi işlemler için harcanan ortalama süreler Tablo 10’ de gösterilmiştir. Rekonstrüktif açık cerrahi için anestezi tarafından yapılan hazırlıkların ortalama süresi 251,15 dk ile endoskopik strip kraniyektomi için harcanan 159,26 dk’lık ortalama anestezi süresinden anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p < 0,0001$, Student t-test). Cerrahi sürelerin istatistiksel kıyaslamaları yapılmıca rekonstrüktif cerrahi 141,54 dk ile 67,59 dk ortalamalı endoskopik cerrahiden anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p < 0,0001$, Student t-test).

Tablo 10: Anestezi ve cerrahi sürelerin operasyon tipine göre ortalamaları.

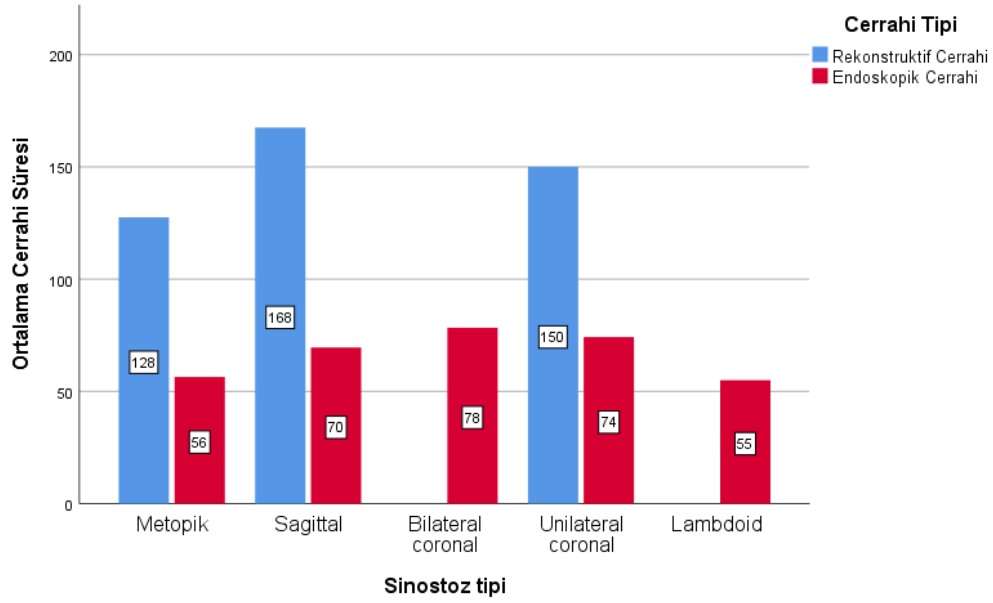
ANESTEZİ SÜRESİ	Rekonstrüktif	251,15 dk
	Endoskopik	159,26 dk
CERRAHİ SÜRESİ	Rekonstrüktif	141,54 dk
	Endoskopik	67,59 dk

Her bir sinostoz tipine göre anestezi hazırlık süreleri incelendiğinde 270 dk'lık ortalama ile bilateral koronal sinostoz en fazla hazırlık gerektiren sinostoz tipi iken, rekonstrüktif cerrahi içerisinde 240 dk'lık ortalama ile metopik suture sinostozu, tüm cerrahi opsiyonlar içerisinde de 154 dk'lık ortalama ile endoskopik unilateral koronal sinostoz cerrahisinin anestezi hazırlık süresi en kısa ortalama olarak hesaplandı (Şekil 34)



Şekil 34: Cerrahi yöntemlere göre anestezi hazırlık süresi ortalamaları.

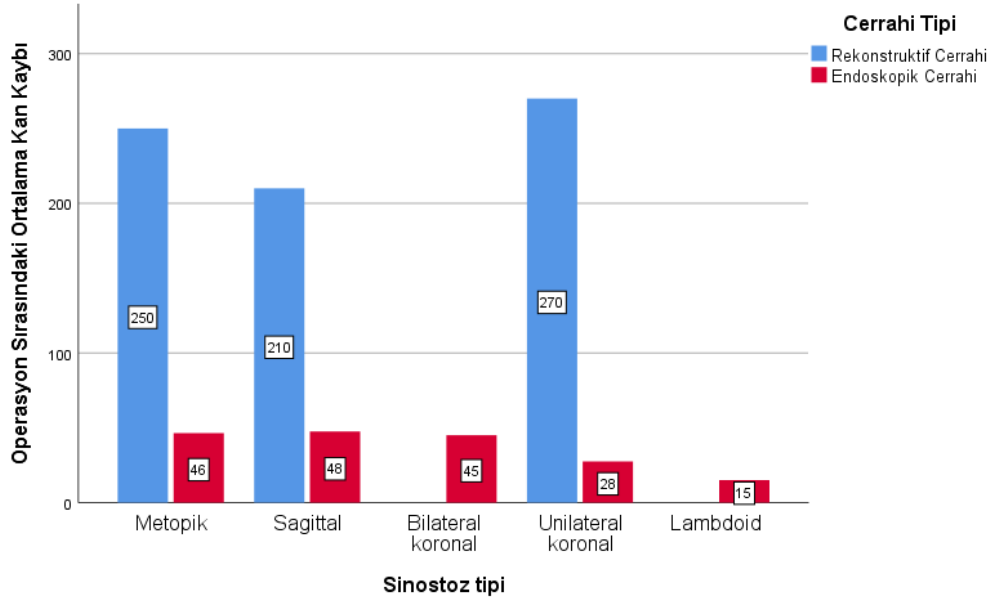
Sinostoz tiplerine göre cerrahi süreler karşılaştırıldığında 168 dk süren rekonstrüktif sagittal suture sinostoz cerrahisi en uzun ortalamaya sahip cerrahi operasyon süresi olurken, 55 dk'lık endoskopik lambdoid suture sinostoz cerrahisi en kısa ortalamaya sahip cerrahi operasyon süresi olarak karşımıza çıktı (Şekil 35).



Şekil 35: Operasyon tekniklerine göre cerrahi süresi ortalamaları.

Operasyon sırasında karşılaşılabilecek en önemli komplikasyonlardan biri olan kan kaybı ve uygulanan transfüzyon miktarı da çalışmamızın önemli bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Her ne kadar operasyon süreleri kan kaybını etkileyen en belirgin faktör olsa da kanama miktarını belirleyen bir çok etken mevcuttur. 40 olguluk bu çalışmamızda rekonstrüksiyon cerrahisi ile opere edilen 13 hastanın ameliyat sırasında ortalama kan kaybı $239,23 \pm 69,33$ ml iken geriye kalan 27 hastalık endoskopik strip kraniyektomi yapılan vakaların ameliyat sırasında kaybettikleri ortalama kan miktarı $41,3 \pm 16,14$ olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulundu ($p < 0,001$ Mann-Whitney U testi).

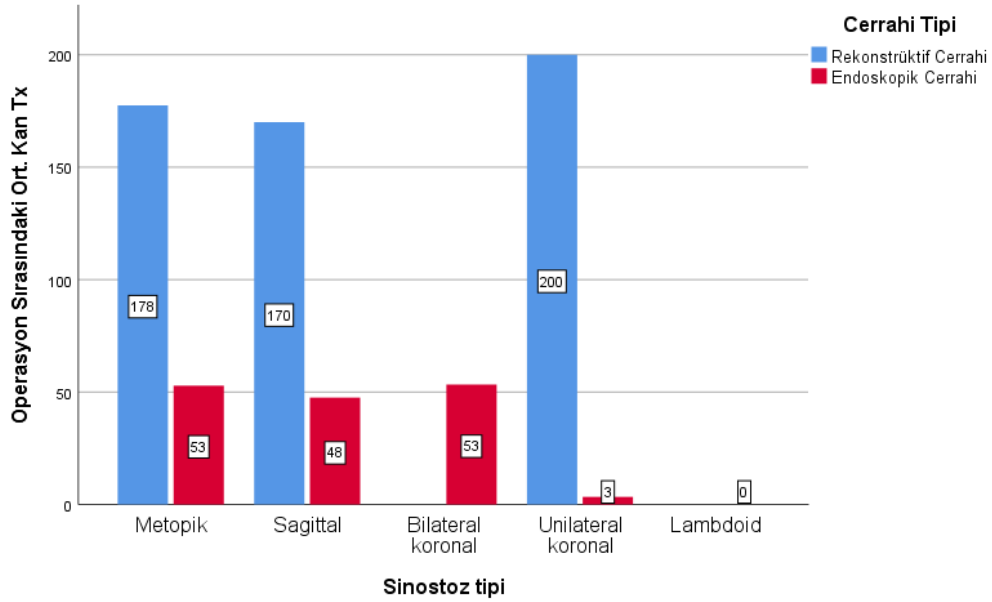
Her bir sinostoz tipine göre incelediğimizde ise unilateral koronal sinostoz için yapılan rekonstrüktif açık cerrahi 270 ml ile en fazla ortalama kan kaybına sebep olan ameliyat olarak karşımıza çıkarken, yaşanan en az kan kaybının 15 ml ile lambdoid sinostozda yapılan endoskopik cerrahi olduğu görüldü (Şekil 36).



Şekil 36: Cerrahi yöntemlere göre operasyon sırasındaki ortalama kan kayıpları.

Ameliyat sırasındaki kan kayıplarını kompanse etmek için yine ameliyat sırasında verilen transfüzyon miktarları da çalışmamızda yer alıyor. Burada transfüzyondan kasıt sadece eritrosit süspansiyonu olarak belirlendi. Taze tam kan tedariki merkezimizde zor olduğundan ve bazı çalışmalarda olduğu gibi profilaktik TDP kullanımı rutin uygulamamızda bulunmadığından operasyon sırasındaki kan kayıpları eritrosit süspansiyonları ve sıvı desteği ile kompanse edildi. Kan transfüzyonu sırasında allojenik transfüzyona bağlı bir çok risk varlığı da göz önünde bulundurulduğunda hemodinamik olarak durumu stabil olgularda olabildiğince intra-op kan ürünü kullanımı tercih edilmedi ve bu bağlamda 11 hastaya cerrahi süresince hiç eritrosit süspansiyonu desteği verilmedi. Bu karar; hesaplanan kan kaybı, toplam kan hacminin %15' inden fazla ya da hematokrit değerinde %25' den fazla düşüş olmadığında verildi. Geriye kalan 29 hastadan rekonstrüktif cerrahi yapılanlara ortalama $176,92 \pm 60,46$ ml, endoskopik cerrahi yapılanlara ise $37,96 \pm 36,85$ ml transfüzyon yapıldı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$ Mann-Whitney U testi).

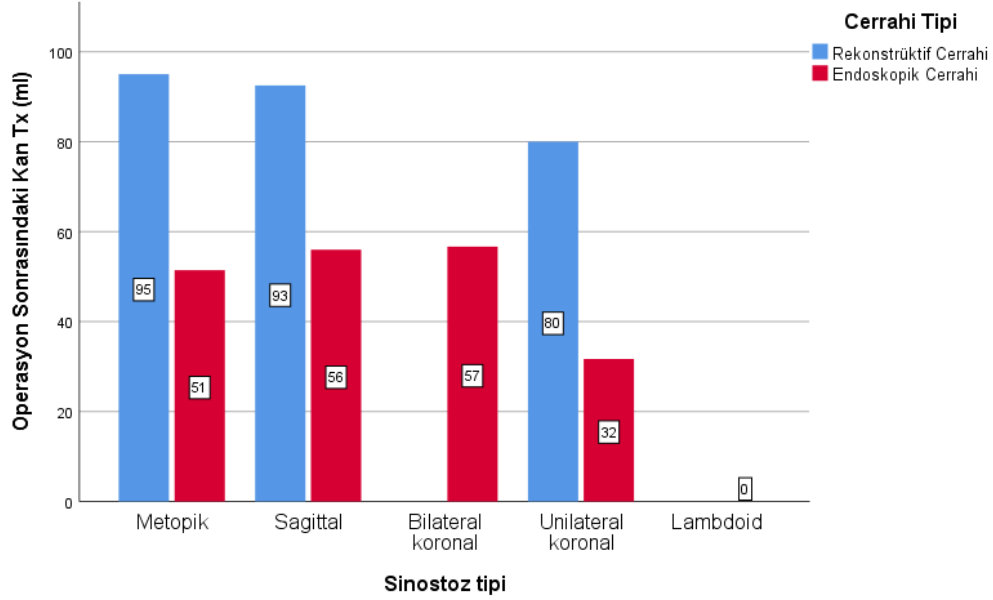
Cerrahi teknik bazlı sinostoz tipi kan kaybı ortalaması hesaplandığında 200 ml ortalama ile rekonstrüktif bilateral koronal sinostoz ameliyatı en yüksek kan transfüzyonu yapılan hasta grubu, lambdoid sinostoz ise hiç kan transfüzyonu yapılmadığı için en düşük kan desteği verilen hasta grubu olarak karşımıza çıkıyor (Şekil 37). Burada ki dikkat edilmesi gereken nokta çalışmamızda opere edilen hastalardan, operasyon sırasında en fazla ve en az kan kaybı yaşayan grupların kan transfüzyonları tablosu ile karşılaştırıldığında tamamen örtüşmesidir. Bu da kliniğimizde belirlenen transfüzyon kurallarının dışına çıkılmadığının ve sadece gerekli durumlarda uygulandığının göstergesidir.



Şekil 37: Sinostoz tiplerine göre operasyon sırasındaki ortalama kan transfüzyonu miktarları.

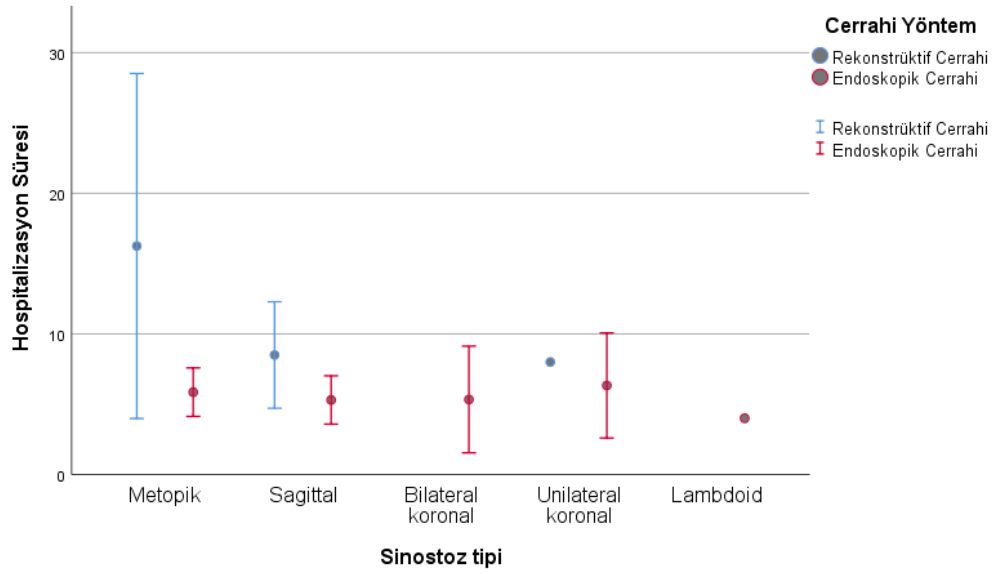
Ameliyattan sonra 1.- 4. ve 24. saatlerde bakılan kontrol hemoglobin değerlerindeki düşme nedeniyle 31 hastaya post-op 24 saat içinde eritrosit süspansiyonu desteği verildi. Ortalama değerlere bakıldığında $93,08 \pm 28,978$ ml ile rekonstrüksiyon cerrahisinde verilen kan miktarı $47,41 \pm 35,474$ ml ile endoskopik cerrahide verilenlerden belirgin yüksek ve anlamlı bulundu ($p=0,001$ Mann-Whitney U

testi). Yine her bir sinostoz tipine göre ayrı ayrı bakıldığında anatomik olarak sütürün tipinden çok operasyonun metoduna göre bir değişim izlendi (Şekil 38).



Şekil 38 : Sinostoz tiplerine göre operasyon sonrası ortalama kan transfüzyonu miktarları.

Hastaların ortalama hospitalizasyon süreleri toplamda $8,1 \pm 7,795$ gün, rekonstrüktif cerrahi yapılanların $13,23 \pm 11,952$ gün ve endoskopik strip kraniyektomi yapılanların $5,63 \pm 2,388$ gün olarak hesaplandı ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,042$ - Student t-test). En fazla hastanede kalış süresi 49 gün ile metopik sütür sinostozu olan ve rekonstrüktif açık cerrahi uygulanan bir hasta iken en kısa süre 2 gün ile endoskopik sagittal sütürektomi yapılan bir hasta oldu (Şekil 39).



Şekil 39: Sinostoz tipleri ve seçilen cerrahi yöntemlere göre ortalama hastanede kalış süreleri (Kümelenmiş standart sapma yöntemiyle).

Opere ettiğimiz 40 hastadan sadece sekizinde komplikasyon gelişti (% 20). Bunlardan ikisi yara yeri enfeksiyonu (% 5), üç tanesi yetersiz cerrahi (% 7,5), 1 tanesi pnömotoraks (% 2,5), bir tanesi epidural hematoma (% 2,5) ve bir tanesi de hipotermiydi (%2,5). Revizyon cerrahisi yapılan 3 hasta vardı ki bunlar da yetersiz cerrahi olarak değerlendirilen hastalardı. Bunlardan ikisi geçmişte rekonstrüktif cerrahi yapılan metopik ve sagittal sütür sinostozu hastalarıyken bir tanesi endoskopik sagittal sütürektomi hastasıydı. Sadece 1 hastada operasyon sonrası exitus görüldü (% 2,5) ve beklenenin aksine hasta endoskopik sagittal sütürektomi hastasıydı (Tablo 11). Özetle komplikasyonların 2 tanesi rekonstrüktif cerrahide karşımıza çıkarken (%25) geriye kalan 6'sı endoskopik strip kraniyektomide (%75) gözlemlendi.

Tablo 11 : Demografik özelliklerine ve tercih edilen cerrahi tipine göre hastaların post-op durumu.

	Yaş (Gün)	Cinsiyet	Revizyon Cerrahisi	Sinostoz Tipi	Cerrahi Yöntem	Komplikasyon	Exitus
1	725	Erkek	Yapıldı	Metopik	Rekonstrüktif	Yetersiz Cerrahi	-
2	345	Erkek	Yapıldı	Sagittal	Rekonstrüktif	Yetersiz Cerrahi	-
3	336	Erkek	-	Sagittal	Rekonstrüktif	-	-
4	118	Erkek	-	Metopik	Rekonstrüktif	-	-
5	333	Erkek	-	Metopik	Rekonstrüktif	-	-
6	219	Erkek	-	Metopik	Rekonstrüktif	-	-
7	150	Kadın	-	Unilateral koronal	Rekonstrüktif	-	-
8	369	Erkek	-	Metopik	Rekonstrüktif	-	-
9	381	Kadın	-	Sagittal	Rekonstrüktif	-	-
10	116	Erkek	-	Sagittal	Rekonstrüktif	-	-
11	304	Kadın	-	Metopik	Rekonstrüktif	-	-
12	179	Kadın	-	Metopik	Rekonstrüktif	-	-
13	613	Erkek	-	Metopik	Rekonstrüktif	-	-
14	79	Erkek	Yapıldı	Sagittal	Endoskopik	Yetersiz Cerrahi	-
15	76	Erkek	-	Sagittal	Endoskopik	Yara yeri Enfeksiyonu	-
16	105	Erkek	-	Metopik	Endoskopik	Yara yeri Enfeksiyonu	-

17	81	Erkek	-	Sagittal	Endoskopik	Pnömotoraks	-
18	89	Erkek	-	Unilateral koronal	Endoskopik	-	-
19	91	Erkek	-	Sagittal	Endoskopik	-	-
20	143	Kadın	-	Lambdoid	Endoskopik	-	-
21	108	Erkek	-	Metopik	Endoskopik	-	-
22	96	Erkek	-	Metopik	Endoskopik	-	-
23	102	Erkek	-	Unilateral koronal	Endoskopik	-	-
24	170	Erkek	-	Sagittal	Endoskopik	-	-
25	82	Kadın	-	Bilateral koronal	Endoskopik	-	-
26	121	Erkek	-	Metopik	Endoskopik	-	-
27	112	Erkek	-	Bilateral koronal	Endoskopik	-	-
28	81	Erkek	-	Sagittal	Endoskopik	-	-
29	100	Kadın	-	Sagittal	Endoskopik	-	-
30	87	Erkek	-	Metopik	Endoskopik	-	-
31	94	Erkek	-	Sagittal	Endoskopik	-	-
32	85	Erkek	-	Unilateral koronal	Endoskopik	-	-
33	113	Erkek	-	Sagittal	Endoskopik	-	-
34	91	Kadın	-	Unilateral koronal	Endoskopik	-	-
35	93	Erkek	-	Unilateral koronal	Endoskopik	-	-
36	117	Kadın	-	Metopik	Endoskopik	-	-

37	114	Kadın	-	Bilateral koronal	Endoskopik	-	-
38	62	Erkek	-	Metopik	Endoskopik	-	-
39	119	Erkek	-	Unilateral koronal	Endoskopik	Epidural Hematom	-
40	103	Erkek	-	Sagittal	Endoskopik	Hipotermi	Ex Oldu

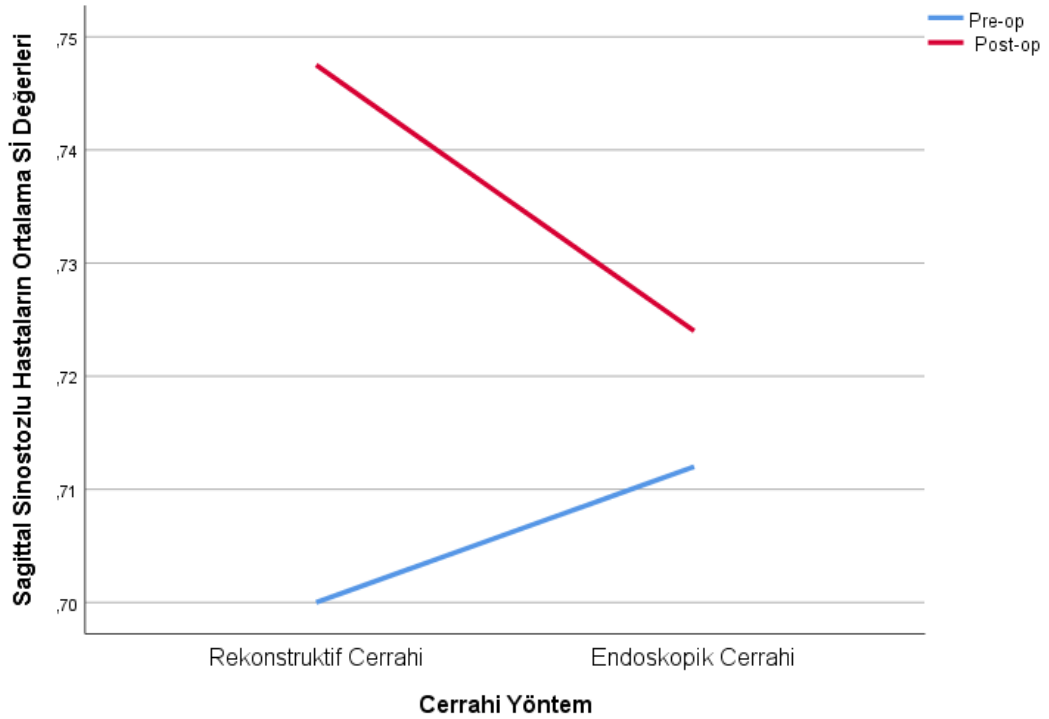
Çalışmamızda yer alan her hastaya operasyondan önce ve sonra kraniyal tomografi görüntülemesi yapıldı. Her sinostoz tipine özgü belirlenen ölçüm teknikleri ve indekslerin yanında tüm hastalar için kıyaslamayı kolaylaştıracak parametreler belirlendi. Bunlardan en önemlisi ve tüm çevrelerce kabul göreni “sefalik indeks”, bizim çalışmamızda da en geniş çaplı değerlendirmeye olanak verecek olan faktör olarak yerini aldı.

Sagittal sütür sinostozu tanılı hastalara çekilen kraniyal tomografi görüntülerinden elde edilen pre-op sefalik indeks ortalaması RAC için $0,7000 \pm 0,03367$ iken ESK için $0,7120 \pm 0,04211$ olarak ölçüldü. Tüm skafosefalili hastaların cerrahi öncesi ortalama sefalik indeks değeri ise $0,7086 \pm 0,03900$ olarak belirlendi. Post-op dönemde ölçülen sefalik indeks değeri RAC için $0,7475 \pm 0,04193$ iken ESK için $0,7240 \pm 0,04222$, tüm skafosefalili hastalara bakıldığında ise $0,7307 \pm 0,04196$ olarak hesaplandı (Tablo 12). Sagittal sütür sinostozu nedeniyle endoskopik kraniektomi yapılan 10 hastanın BT ile ölçülen pre-op ve post-op Sİ değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,211$ Wilcoxon testi). Yine sagittal sütür sinostozlu olup RAC ile opere edilen 4 hastanın pre-op ve post-op BT ölçümleri ile elde edilen Sİ değerleri arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0,066$ Wilcoxon testi).

Tablo 12: Sagittal sinostozlu hastaların operasyon öncesi ve sonrası BT ile ölçülen sefalik indeks değerleri.

Pre-op (Ort ± SS)	Total	0,7086 ± 0,03900
	Rekonstrüktif	0,7000 ± 0,03367
	Endoskopik	0,7120 ± 0,04211
Post-op (Ort ± SS)	Total	0,7307 ± 0,04196
	Rekonstrüktif	0,7475 ± 0,04193
	Endoskopik	0,7240 ± 0,04222

Her iki cerrahi yöntemde de sefalik indeks değerleri artmış olarak görünse de rekonstrüktif açık cerrahi için ölçülen değerlerde pre-op ve post-op fark, endoskopik yönetime göre daha belirgin olarak izlenmiştir (Şekil 40).

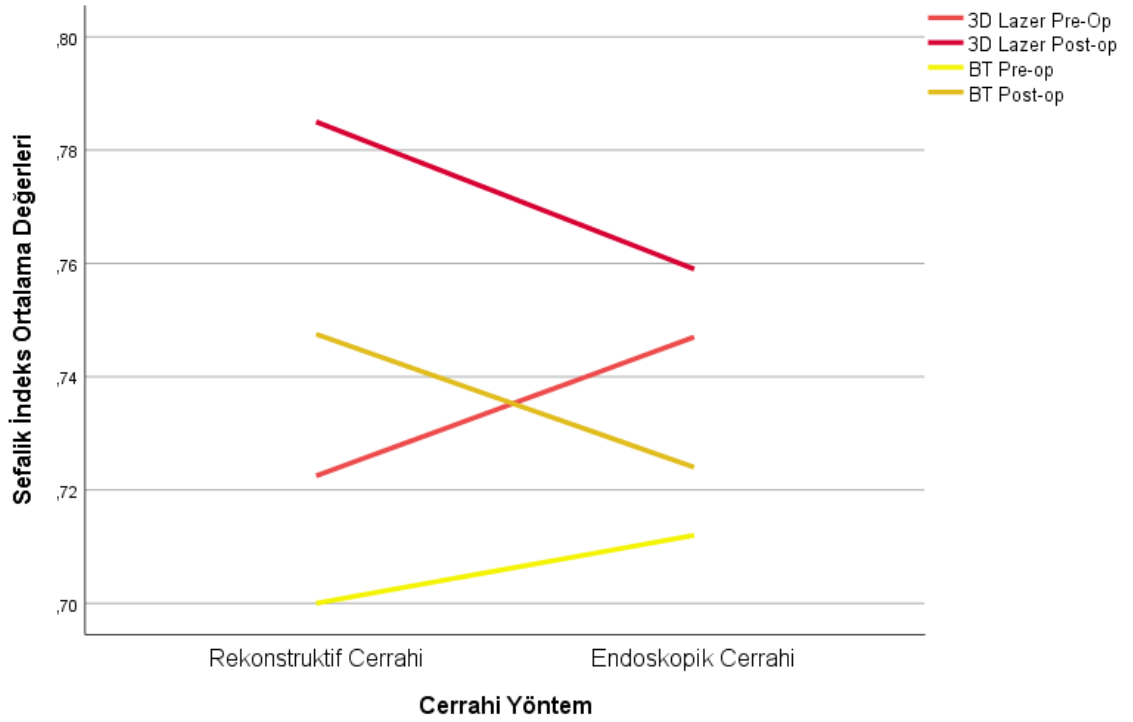


Şekil 40: Skafosefalili hastaların pre-op ve post-op sefalik indeks ortalamalarının değişim grafiği (BT).

Çalışmamızda yer alan skafosefalili hastaların tamamına kraniyal tomografi çekimlerinde elde edilen görüntüler üzerinden sefalik indeks ölçümleri yapıldığı gibi ayrıca pre-op ve post-op 3D lazer scanner tarama yöntemleri ile de sefalik indeks değerleri hesaplandı ve BT taramaları ile kıyaslandı. Lazer tarama yöntemiyle yapılan Sİ ölçümlerinde pre-op RAC için Sİ ortalaması $0,7225 \pm 0,03304$ iken ESK için $0,7470 \pm 0,03713$ olarak bulundu. Total hasta popülasyonunda bu değer $0,74 \pm 0,03658$ olarak karşımıza çıktı.

Sagittal sütür sinostozu nedeniyle endoskopik kraniyektomi yapılan 10 hastanın 3D lazer ile ölçülen pre-op ve post-op Sİ değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,130$ Wilcoxon testi). Yine sagittal sütür sinostozlu olup RAC ile opere edilen 4 hastanın pre-op ve post-op lazer tarama ölçümleri ile elde edilen Sİ değerleri arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0,068$ Wilcoxon testi).

Böylece sagittal sinostozlu hastaların Sİ değerlerinin tespiti için yapılan her iki ölçüm tekniğinde de operasyon sonrası bir artış izlense de bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her iki ölçüm tekniğinde de açık cerrahideki değişim daha belirgin olmakla birlikte lazer tarama tekniği ile yapılan ölçümlerin ortalaması BT ile yapılan ölçümlerinkinden daha fazla olarak bulundu (Şekil 41).



Şekil 41: Skafosefalili hastaların BT ve lazer tarama yöntemiyle ölçülen sefalik indeks değerlerinin pre-op ve post-op değerleri.

Sadece endoskopik olarak opere ettiğimiz 3 brakisefalili hasta için BT yöntemi ile ölçülen Sİ değerlerinde bir değişim olmazken ($0,098 \pm 0,2$), lazer tarama yöntemiyle yapılan ölçümlerde pre-op ortalama değer $0,9733 \pm 0,05132$ iken post-op ortalama değer $0,9433 \pm 0,04509$ şeklinde azalmış olarak ölçüldü.

Kask uygulaması yapılan hastalara yapılan pre-op lazer taraması ile ölçülen kraniyal çatı asimetrisi değerlerinde endoskopik yapılanların ortalama değeri $3,9333 \pm 2,84875$ iken, rekonstrüktif olanların $0,8 \pm 0,17321$ olarak ölçüldü. Toplam hasta popülasyonuna bakıldığında ise $3,6200 \pm 2,86217$ değeri elde edildi. Post-op değerlere bakıldığında endoskopik yapılanların ortalama değeri $3,4037 \pm 3,05683$ iken, rekonstrüktif olanların $3,3333 \pm 1,00167$, total hasta popülasyonunun ise $3,3967 \pm 2,90641$ olarak ölçüldü (Tablo 13).

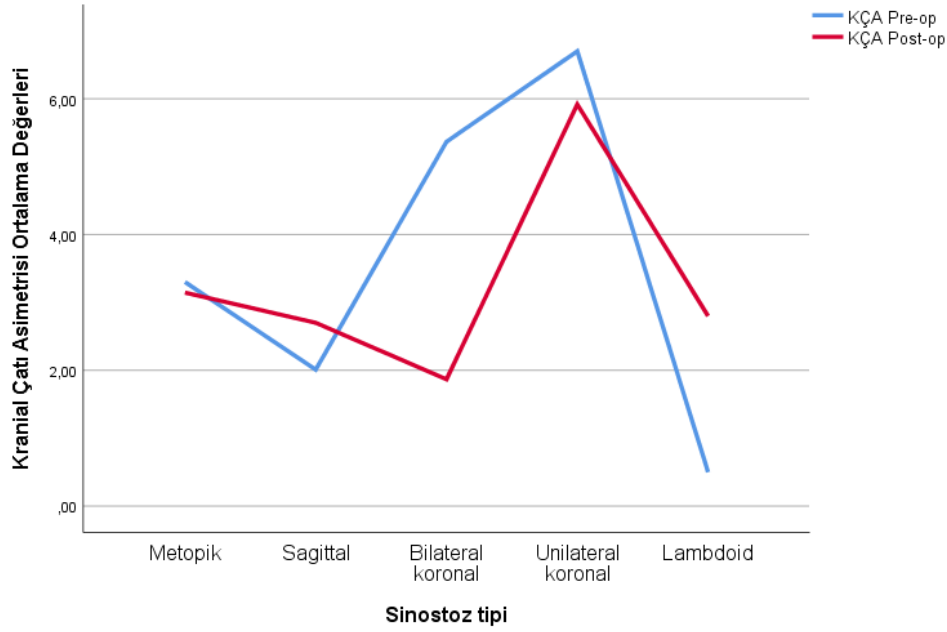
Yine kraniyal çatı asimetrisi indeks ortalamalarına bakıldığında pre-op ESK cerrahisinde $2,9041 \pm 2,10813$, RAC yapılanlarda $0,56 \pm 0,06$, totalde $2,6697 \pm$

2,12045 olarak ölçülürken post-op ortalama indeks değerleri ESK’ de $2,4241 \pm 2,13522$, RAC cerrahisi uygulanan hastalarda $1,9033 \pm 0,31565$ ve toplamda $2,3720 \pm 2,02969$ olarak ölçüldü (Tablo 13).

Tablo 13: KÇA ve KÇAİ değerleri

		Pre-Op (Ort ± SS)	Post-Op (Ort ± SS)
Kraniyal Çatı Asimetrisi	Endoskopik	$3,9333 \pm 2,84875$	$3,4037 \pm 3,05683$
	Rekonstrüktif	$0,8 \pm 0,17321$	$3,3333 \pm 1,00167$
	Total	$3,6200 \pm 2,86217$	$3,3967 \pm 2,90641$
Kraniyal Çatı Asimetri İndeksi	Endoskopik	$2,9041 \pm 2,10813$	$0,4241 \pm 2,13522$
	Rekonstrüktif	$0,56 \pm 0,06$	$1,9033 \pm 0,31565$
	Total	$2,6697 \pm 2,12045$	$2,3720 \pm 2,02969$

Kraniyal çatı asimetrisi kafanın superiordan alınan izdüşümündeki her iki diyagonal çizginin birbirinden farkı olduğu için, her bir suture ayrı ayrı bakılırsa beklendiği gibi bizim çalışmamızda da en yüksek değerler asimetrik bir kafa yapısının bulunduğu unilateral koronal sinostozda görülmüştür. Çalışmamızda lambdoid suture sinostozu hasta sayısı bir örnek ile sınırlı kaldığından beklenenin aksine bu sinostoz tipinde değerler düşük çıkmıştır. Pre-op ve post-op değerler kıyaslandığında ise sagittal ve lambdoid suture sinostozları dışında tüm sinostoz tiplerinde KÇA değerlerinde azalma yani kafa asimetrisinde düzelme göze çarpmaktadır (Şekil 42).



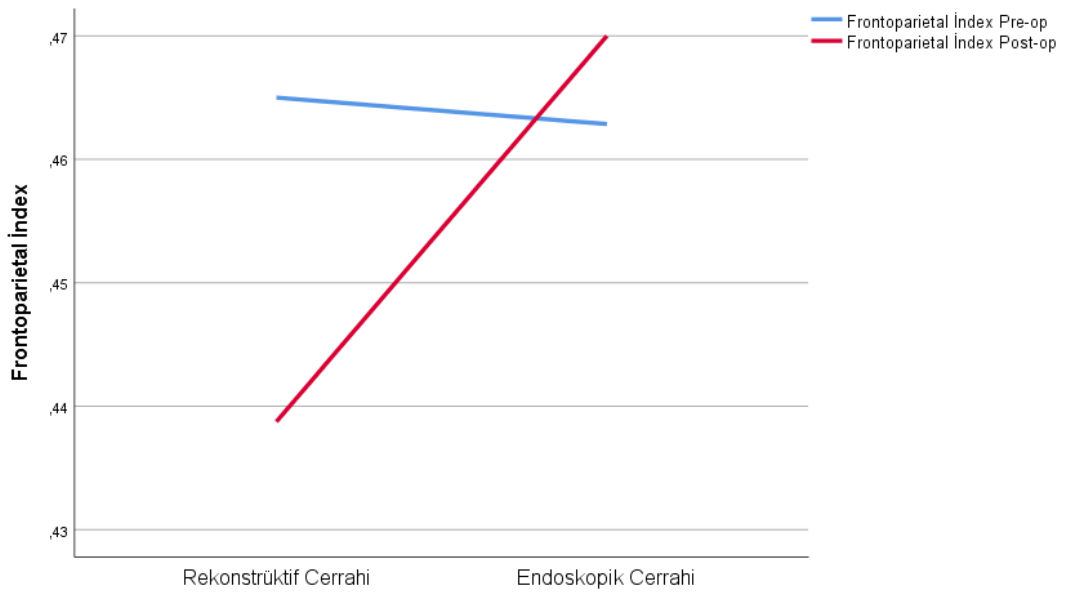
Şekil 42: KÇA' nin sinostoz tiplerine göre pre-op ve post-op ölçüm değerleri.

KÇA' nin pratikte kullanılan sinostoz tipi olan plagiosefali için spesifik olarak değerlendirildiğinde ESK için pre-op ortalama değer $5,8143 \pm 3,01133$ iken post-op ortalama değer $5,4714 \pm 3,51697$ olarak bulunmuştur. Plagiosefali hastalarımızdan sadece 1 tanesine açık cerrahi uygulandığından operasyonel yöntemler konusunda herhangi bir kıyas yapılamamış ancak açık cerrahi de eklendiğinde pre-op ortalama değer $5,9375 \pm 2,80965$ olarak, post-op ortalama değer $5,0500 \pm 3,46740$ olarak bulunmuştur. Dolayısıyla yapılan cerrahi ne olursa olsun elde edilen sonuç kraniaal asimetri açısından başarılı olarak kabul edilebilir.

Yine benzer şekilde plagiosefalili hastaların KÇAİ' ne bakıldığında ESK için pre-op ortalama değer $4,1943 \pm 2,08012$ iken post-op ortalama değer $3,8386 \pm 2,40548$ olarak bulunmuş. Bu hastalara RAC yapılan hastamız da eklenince pre-op ortalama değer $4,27 \pm 1,93769$ olarak, post-op ortalama değer $3,5338 \pm 2,38811$ olarak bulunmuştur.

Tomografi görüntülerinden yapılan özel ölçümlerden sefalik indeks dışında diğer antropometrik değerlere bakacak olursak özellikle metopik sütür sinostoza için spesifik olarak literatürde bahsedilen “frontoparietal indeks” çalışmamızdaki 15 hasta için operasyon öncesi ve sonrası ölçüldü ve değerlendirildi. Buna göre endoskopik cerrahi yapılan 7 trigonosefali hastasının ölçülen pre-op FPİ değerleri $0,4629 \pm 0,02498$, rekonstrüksiyon yapılan 8 hastanın ortalama FPİ değerleri $0,4650 \pm 0,04071$ ve totalde değerlendirilen 15 hastanın FPİ değeri $0,4640 \pm 0,03312$ olarak ölçülürken post-op ESK için $0,47 \pm 0,02160$, RAC için $0,4388 \pm 0,3796$ ve tüm trigonosefali hastaları için $0,4533 \pm 0,03436$ olarak ölçüldü (Şekil 43).

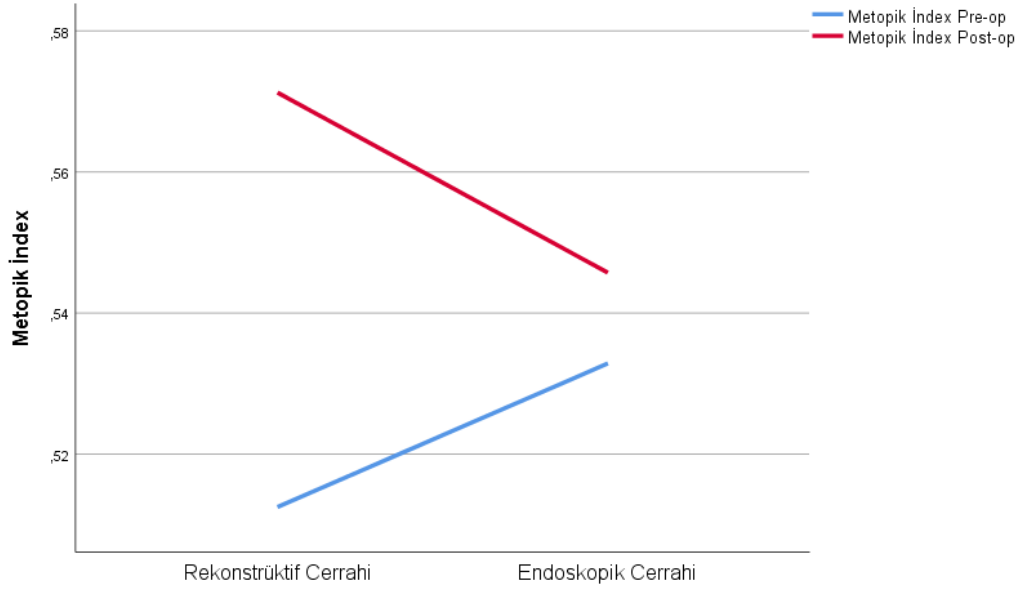
Rekonstrüktif açık cerrahi yapılan hastalarda FPİ değeri operasyondan sonra azalırken, endoskopik strip kraniyektomi hastalarında arttığı görüldü ve istatistiksel olarak FPİ değerindeki bu pre-op, post-op değişkenlik anlamlı bulunmadı ($p=0,375$ Wilcoxon testi).



Şekil 43: Trigonosefali hastalarında pre-op ve post-op FPİ ortalamaları.

Trigonosefali için spesifik bir diğer parametre olan “metopik indeks” pre-op ölçümlerinde ESK için ortalama değer $0,5329 \pm 0,04608$ iken RAC için $0,5125 \pm 0,03615$ olarak ölçüldü. Tüm hastaların pre-op Mİ ortalamasına bakıldığında $0,5220 \pm 0,04092$ değeri bulundu. Post-op Mİ ölçümlerinde ESK için $0,5457 \pm 0,03780$ iken,

RAC için $0,5713 \pm 0,06728$ ve toplam metopik sütür sinostozlu hasta popülasyonu için $0,5593 \pm 0,05522$ olarak bulundu (Şekil 44).



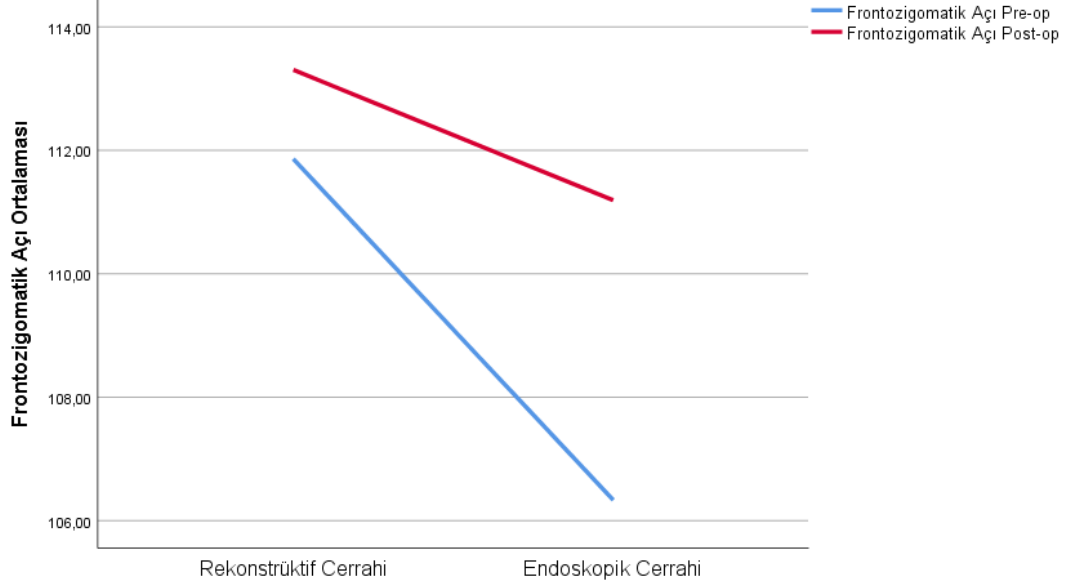
Şekil 44: Trigonosefali hastalarında pre-op ve post-op Mİ ortalamaları.

Metopik İndex değerleri her bir cerrahi tipi için operasyondan sonra artsa da endoskopik strip kraniyektomide bu artışın açık cerrahiye göre daha az olduğu görüldü ve yapılan istatistiksel çalışmada da anlamlı bulundu ($p=0,021$ Wilcoxon signed ranks test).

Çalışmamızda antropometrik indekslerin yanında açısal değişiklikler de değerlendirildi. Metopik sütür sinostozu için spesifik olarak “frontozigomatik açı” ve “interfrontal açı” ölçümleri kraniyal tomografi verileri ışığında verifiye edilerek değerlendirildi.

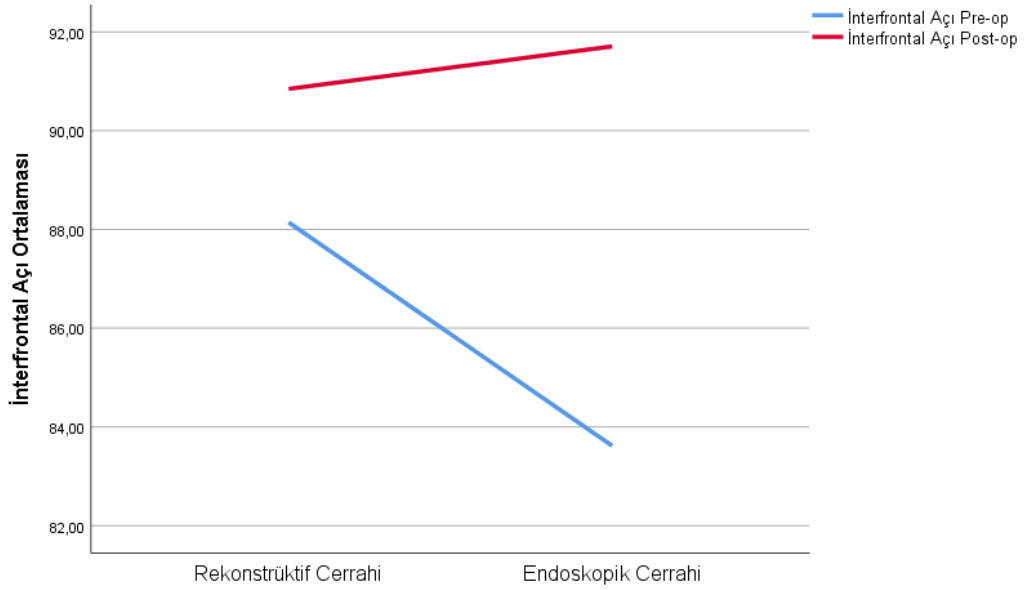
Trigonosefali hastalarında pre-op bakılan frontozigomatik açı ölçümlerinde endoskopik cerrahi için ortalama değer $106,3343 \pm 5,40356$ olarak ölçülmüşken rekonstrüktif cerrahi için $111,8613 \pm 12,19205$ olarak, totalde ise $109,2820 \pm 9,74591$ olarak ölçüldü. Post-op değerlendirmede yine endoskopik cerrahi ortalama değeri $111,1914 \pm 4,49531$, rekonstrüktif cerrahi $113,3038 \pm 9,00993$ ve toplamda $112,3180$

$\pm 7,73694$ olarak ölçüldü. Grafiksel olarak bakıldığında uygulanan her iki cerrahi yöntemden sonra ölçülen FZA değerlerinin arttığı ancak rekonstrüktif açık cerrahide bu artışın daha kısıtlı olduğu görüldü (Şekil 45). Yapılan istatistiksel çalışmaya göre ise bu artış anlamlı bulunmadı ($p=0,053$ Wilcoxon signed ranks test).



Şekil 45: Trigonosefali hastalarında pre-op ve post-op FZA ortalamaları.

İnterfrontal açı ölçümlerinde pre-op ESK için $83,6186 \pm 8,75240$, RAC için $88,1425 \pm 10,90188$ ve toplam trigonosefali hasta popülasyonu için cerrahi yöntem ayırmaksızın $86,0313 \pm 9,88502$ olarak ölçüldü. Post-op değerlendirmede yine ESK için $91,7057 \pm 6,04357$, RAC için $90,8450 \pm 9,02467$ ve totalde $91,2467 \pm 7,52152$ olarak ölçüldü. Her iki cerrahi yöntem interfrontal açının artışıyla sonuçlansa da FZA' da olduğu gibi burada da rekonstrüktif cerrahideki artış daha kısıtlı kaldı (Şekil 46). İstatistiksel olarak iki grup arasındaki bu değişim anlamlı bulundu ($p=0,008$ Wilcoxon signed ranks test).



Şekil 46: Trigonosefali hastalarında pre-op ve post-op İFA ortalamaları.

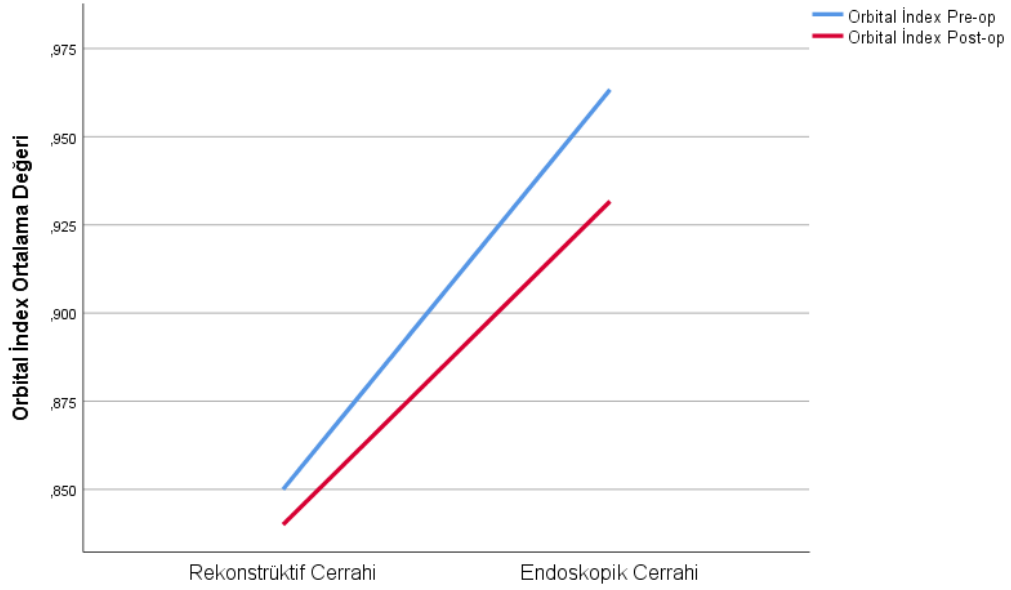
Literatürde bilateral koronal sütür sinostozları için tanımlanmış “yükselen indeks” (Yİ) ölçümleri de çalışmamızda yer alan 3 bilateral koronal sinostoz hastası için uygulandı. Tamamı endoskopik cerrahi yapılan hastaların pre-op kranial tomografi ölçümlerinde ortalama Yİ değeri $0,4367 \pm 0,01155$ iken post-op $0,43 \pm 0,03$ azalmış olarak ölçüldü.

Posteriyör fossa sapma açısı lambdoid sinostozlar için kullanılan bir parametre olup çalışmamızda bulunan bir vakanın pre-op ölçümü $14,31^\circ$ iken post-op ölçümü $13,01^\circ$ olup azalmış olarak tespit edildi.

Tek taraflı koronal sinostozlar için literatürde “Vertikal ve Horizontal orbital mesafeler” ölçülmüş olup bu sinostoz tipi için spesifik bir indeks ya da açı ölçüm birimi tanımlanmadığından çalışmamızda yer alan 7 unilateral koronal sinostoz hastası için bu mesafeler ölçüldü ve birbirine oranlayarak “Orbital İndex” (Oİ) adını verdiğimiz parametre oluşturuldu. Toplam 7 unilateral koronal sinostoz hastasının 6’sı endoskopik sadece 1’i rekonstrüktif açık cerrahi yapılan hastaların ölçülen pre-op Oİ değerlerine bakıldığında ESK için $0,9633 \pm 0,04926$ iken RAC için 0,85 ve totalde $0,9471 \pm 0,06211$ olarak ortalama değerler elde edildi. Operasyon sonrası yapılan ölçümlerde ise ESK ortalaması $0,9317 \pm 0,10534$, RAC hastası Oİ ölçümü 0,84 ve

cerrahi yöntem ayırmaksızın yapılan toplam değerlendirmede ortalama Oİ değeri $0,9186 \pm 0,10221$ olarak bulundu.

Yapılan grafiksel çalışmada her iki yöntemle opere edilen hasta grubunun operasyondan sonra Oİ değerlerinde azalma gözlenmiş olup bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,206$ Wilcoxon signed ranks test) (Şekil 47).



Şekil 47: Tek taraflı koronal sinostoz hastalarında pre-op ve post-op Oİ ortalamaları.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kraniyosinostoz, kafatasında yer alan sütürlerden bir veya birden fazlasının fizyolojik sürecinden önce kapanmasıdır ve genellikle kraniofasyal ve kalvaryal deformitelere sebep olur (271). Kafatasında erken kapanan sütüre bağlı olarak ortaya çıkan anatomik şekil bozuklukları dışında, KİBAS gibi serebral fonksiyonları etkileyen patolojiler de görülebilir (1). Kraniyosinostoz, izole olabileceği gibi herhangi bir sendromun varyantı olarak da ortaya çıkabilir. Yeni doğan popülasyonunda sendromik olmayan kraniyosinostozun oranı yaklaşık 1/2000-3000 olarak raporlanmıştır ve tüm sinostozların yaklaşık %90' ını oluşturur (6). Sendromik kraniyosinostozlar ise yaklaşık 150 kadar değişik sendroma eşlik edebilir, bunlardan en sık birliktelikleri Crouzon ve Apert sendromu ile (272).

Kraniyosinostozun klinik tanımları Hipokrat ve Galen' e kadar uzanmasına rağmen, kalvaryal sütürlerin anatomik yapısını ve erken kapanmalarının sonuçlarını tanımlayan ilk modern bilimsel araştırmacı 1800 yılında Sömmering olmuştur (273,274). İlk cerrahi girişim ise Amerikalı cerrah L.C. Lane tarafından 9 aylık bir çocukta mikrosefali ile stenozlu sütürü serbest bırakmak için yapılmıştır (31). Lannelogue ise 1890'da sagittal sütür sinostozunun düzeltilmesi için ilk bilateral strip kraniyektomi operasyonunu gerçekleştirmiştir (32). 1894'te Jacobi, kraniyosinostoz olduğu varsayılan 33 mikrosefali hastasını opere etmiş ve bundan sonraki 30 yıl boyunca kraniyosinostoz cerrahisinin sona ermesi anlamına gelen yüksek mortalite oranına sahip kötü sonuçlar bildirmiştir (275). Ardından 1927 yılında Faber ve Town, körlüğü ve diğer ilişkili komplikasyonları önlemek için kraniyosinostozda cerrahi tedavi fikrinin avantajlarından bahsetmiş ve takip eden 14 yıl boyunca, bu yazarlar düşük morbidite ve mortalitesi olan hastaları başarıyla tedavi ettikleri vakaları yayınlamışlardır (276). Sonuç olarak, kraniyosinostoz için cerrahi düzeltme kavramı geniş çapta kabul görmüş ve sonraki yıllarda birçok cerrahi teknik uygulamaya konulmuştur.

Günümüzde de kraniyosinostozun ana tedavi yöntemi cerrahidir. Zamanlaması açısından en çok tercih edilen aralık, yaşamın ilk 3-6 aylarıdır. Beyin gelişimine etkisini azaltmak ve tam kemikleşmenin henüz tamamlanmadığı bu aylarda yeniden

şekillendirmenin kolay olması en önemli iki nedendir (7). Zamanında uygun tedavi yapılmazsa ileri yaşlarda kafatasında belirgin anatomik bozukluklar ile çeşitli seviyelerde beyin işlev bozukluklarının görülmesi muhtemeldir.

Dünyada kraniyosinostoz cerrahisi için kullanılan birçok teknik olmakla birlikte bunları endoskopik ve açık cerrahi olarak iki ana grupta toplamak mümkündür. Tüm teknikler ve farklı yaklaşımlar bu iki cerrahi yöntem çatısı altında toplanmaktadır. Kendine özgü avantaj ve dezavantajları olan bu tekniklerin hangisinin daha uygun olduğu konusunda henüz bir fikir birliği yokken genel inanış, hastaya özgü özelliklere göre karar verilmesi yönündedir. Bu nedenle de bu konuda birçok çalışma yapılmış ve farklı bakış açılarıyla görüşler ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda; geçmişte yapılan araştırmalarda kullanılan ölçüm ve değerlendirme tekniklerinin tümünü günümüz teknolojileri ile kıyaslayacak şekilde geniş bir perspektiften bakmak ve tüm yönleriyle bu iki cerrahi yöntemi kıyaslayıp veriler elde etmek primer amacımız olmuştur. Literatürde her bir sinostoz tipi için spesifik çalışmalar ya da farklı sinostoz tipleri için kısıtlı değerlendirme parametreleri içeren araştırmalar olmakla birlikte, tüm sinostoz tipleri için bu denli farklı ölçüm tekniği ve geniş değerlendirme parametreleri bulunan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple titizlikle yürüttüğümüz bu incelemenin her bir detayının, onu içeren benzeri çalışmalarla kıyaslaması yapılmış ve sonuçları ortaya konmuştur.

Bu bağlamda ilk olarak hasta popülasyonu değerlendirildiğinde dünyada kraniyosinostoz hastalarının yaklaşık %85-90'lık bölümü sendromik değildir (3,277). Sinostoz cerrahisi uygulanan hastaların onda dokuzluk bir kısmını oluşturması, sendromik vakalardaki ek deformitelerin çoğu zaman cerrahiye engel teşkil etmesi ve bazılarının surveyinin kısa olması nedeniyle çalışmamıza dahil edilen tüm sinostoz vakaları sendromik olmayan hasta popülasyonundan seçilmiştir.

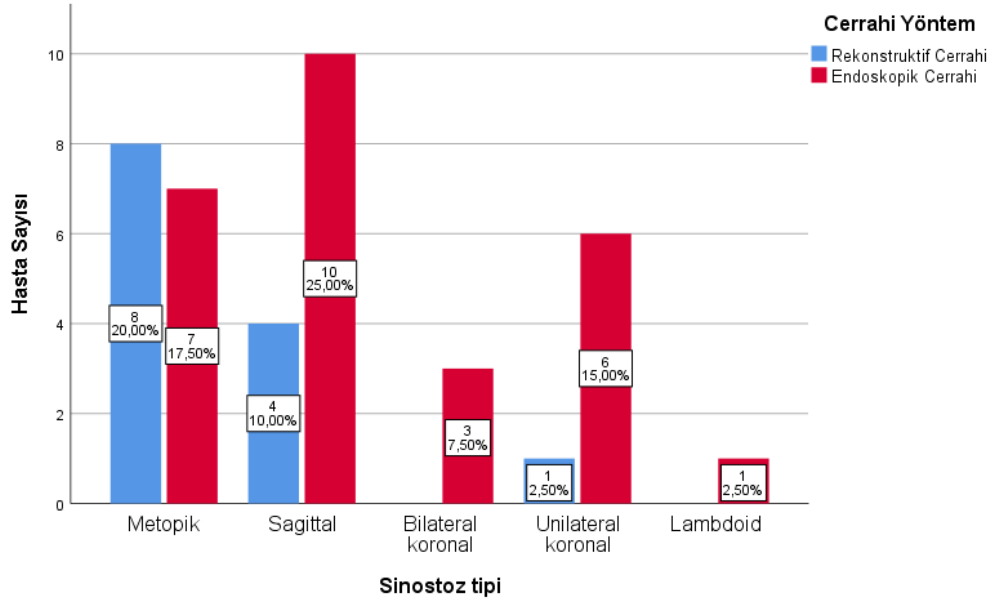
Posteriyor deformasyonel plagiosefali vakaları dışlandığında sendromik olmayan kraniyosinostoz olgularından en çok etkilenen sütürden ilki sagittal sütür, daha sonra koronal ve metopik sütürler ardından da yaklaşık % 3'lük oranı ile lambdoid sütür olduğu bilinmektedir. Sagittal sinostozun genel popülasyondaki oranını inceleyen araştırmacılar Kuzey Amerika' da yapılan bir çalışmada bunun genel

sinostozlara oranının %56, Batı Avustralya’da yapılan çalışmada %41 ve Fransa’ daki bir seride %40 civarında olduğunu bildirmiştir (115,120,278). Genel popülasyonda sinostoz tipine göre görülme sıklığı Tablo 14’ de gösterilmiştir. Tüm bunlara ek olarak ise metopik sinostoz hasta oranının giderek arttığı son yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (279,280).

Tablo 14: Sinostoz tiplerine göre görülme sıklıkları (124,125,281).

SİNOSTOZ TİPİ	GÖRÜLME SIKLIĞI
<i>Sagittal</i>	1/5000
<i>Koronal</i>	1/10000
<i>Metopik</i>	1/7000-1/15000
<i>Lambdoid</i>	1/10000

Bizim çalışmamızda 15 olgu ile en fazla opere ettiğimiz hasta popülasyonu metopik sütür sinostozu olurken, 14 hasta gibi ufak bir farkla ikinci sırada sagittal sinostoz hastaları yer almaktadır. Bunu 7 hasta ile unilateral koronal, 3 hasta ile bilateral koronal (total koronal sinostoz hastası 10) ve 1 hasta ile lambdoid sinostoz hastaları izlemektedir. Bu haliyle çalışmamızdaki hasta dağılımı literatürdeki popülasyon oranlarıyla kısmen örtüşmekte hatta bahsedildiği gibi metopik sinostoz olgularındaki artış devam ederse sagittal sinostoz vakalarından daha sık görüleceği öngörüsü de dikkate alındığında gelecek yılların hasta dağılımının bir iz düşümü olarak düşünülebilir (Şekil 48).



Şekil 48: Çalışmamızdaki olguların sinostoz tipleri ve cerrahi yöntemlere göre dağılımı.

Geniş popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalardan biri olan ve yaklaşık 300 hasta ile endoskopik ve açık rekonstrüktif cerrahiye kıyaslayan Han ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı çalışmada sagittal sinostoz endoskopik yöntemle opere edilen hasta sayısı 94 (%67,1), açık cerrahi yaptığı hasta sayısı 76 (%49), metopik suture için endoskopik 24 (%17,1), açık 31 (%20), unikoronel sinostoz için endoskopik cerrahi uyguladığı hasta sayısı 10 (%7,1), açık cerrahi yaptığı 28 (%18,1) lambdoid için endoskopik 6 (%4,3) ve açık 7 (%4,5) bilateral koronal hastalarda endoskopik 2 (%1,4), açık cerrahi uyguladığı hasta sayısı ise 1 (%0,6) olarak bildirmiştir (282). Bu çalışma 140 endoskopik vakaya karşın 155 açık rekonstrüktif vaka sayısı ile bizim olgu çalışmamızdan belirgin şekilde farklıdır. Çünkü çalışmamızdaki 40 vakanın 27'si endoskopik yöntemle opere edilmiştir. Han'ın çalışmasında sagittal sinostoz hastaları 170 olgu ile diğerlerinden belirgin şekilde daha fazladır. Bizim çalışmamızda ise ilk sırada az bir farkla da olsa metopik suture sinostozu bulunmaktadır. Çalışmamızda lambdoid suture sinostozu oranı genel literatür ile uyumlu şekilde %2,5 ile en az görülen sinostoz tipi iken Han'ın bu çalışmasında 13 hasta ile bikoronel sinostozdan 10 hasta fazla sayıyla en az görülen ikinci tip olarak yerini almıştır. Han

ve ark.'nın çalışmasında koronal sütürleri ayırmadığımızda ise en az görülen tip olarak lambdoid sütür sinostozu karşımıza çıkmakta ancak %4,4 lk vaka sayısı ile yine genel literatürden farklı bir yüzde sunmaktadır.

2018 yılında Thompson ve ark. tarafından yayınlanan çok merkezli bir çalışmada 1382 hastadan yine en çok opere edilen tip olan sagittal sinostozda 175 vaka endoskopik, 508 vaka açık rekonstrüktif yöntemle opere edilmişken metopik sinostozlu hastaların 60'ı endoskopik, 194' açık, unilateral koronal sinostozluların 40 tanesi endoskopik, 142 tanesi açık, bilateral koronal sinostozlu hastaların 14' endoskopik 66 tanesi açık ve son olarak lambdoid sütür sinostozu hastalarının 9 tanesi endoskopik, 29 olgu ise açık cerrahi yöntemle opere edilmiştir (283).

Görüldüğü gibi çalışmaların birçoğunda en çok ve en az opere edilen sinostoz tipleri ve oranlar çok fazla farklılık göstermezken son yayımlanan incelemelerde dikkat çeken en önemli faktör açık rekonstrüktif cerrahinin endoskopik strip kraniyektomi hastalarından belirgin şekilde fazla olmasıdır. Giderek artan teknolojik gelişmeler ve cerrahi aletlerdeki çeşitlilik nedeniyle yakın zamanda bu oranların tersine dneceğ ve ortez kullanımının olumlu sonuçlarının daha fazla ortaya konacağı gerçeğyle birlikte endoskopik yöntemlerin çok daha fazla uygulanır hale geleceği öngörülebilir bir fikirdir. Bu bağlamda endoskopik cerrahi olgu sayısının fazla olmasıyla diğer çalışmalardan ayrılan bu çalışmamız gelecekteki verilerin ışığında umut vadetmektedir denilebilir.

Olguların dağılımında cinsiyet faktörünü incelememiz gerekirse sagittal ve metopik sinostoz insidansında bir miktar erkek baskınlığı izlenirken koronal ve lambdoid sinostoz insidansında hafif kadın hasta baskınlığı bazı yayınlarda bildirilmiştir (279). Çalışmamızdaki hastalara genel olarak baktığımızda 40 hastanın 30'u (% 75) erkek sadece 10 tanesi kadın (%25) olgulardan oluşmaktadır. Sinostoz tipi temel alındığında ise genel literatüre uygun olarak metopik sütür sinostozunda % 20, sagittal sinostozda %14,2 kadın popülasyonu ile bir erkek baskınlığından, koronal sinostozda % 40 (bilateral koronalde % 66) kadın popülasyonundan ve lambdoid sinostozda ise tüm olguların kadın olduğu % 100' lk bir orandan bahsetmek mümkündür.

Literatürde genel olarak vakaların % 60 - 76'sının erkek olduğu bildirilmiştir (245,284-286). Bizim çalışmamızda endoskopik strip kraniyektomi yapılan 27 hastanın % 78'i , açık rekonstrüktif cerrahi yapılan 13 hastanın %70'i erkektir. Bu oranlar da literatürdeki yapılan diğer çalışmalarla oldukça uyumlu gözükmektedir.

Cerrahi zamanlamaya bakacak olursak endoskopik sinostoz cerrahisi için en uygun zaman ilk 3 ay iken açık rekonstrüktif cerrahi için ideal zaman 6-12 ay olarak söylenebilir (287). Çalışmamızda endoskopik cerrahi ortalama yaşı 100 gün (3,3 ay) iken rekonstrüktif açık cerrahide 322 gün (10,7 ay) olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak kabul gören yaş aralığına uygun olarak görünse de literatürde bulunan bazı çalışmalarla kıyaslamak gerekirse; endoskopik cerrahi için 3 – 5,5 ay rekonstrüktif cerrahi için 6,8 – 13,1 ay bildirilmiştir. (192,283,288-290). Literatürden farklı olarak 2009 yılında yaptığı çalışmada Keshaverzi ve ark. endoskopik yaş ortalamasını 4,9 ay, rekonstrüktif cerrahi yaş ortalamasını 29,5 ay olarak bildirmiş, , Tan ve ark. 2013 yılında endoskopik için 2, açık cerrahi için 12 ay olarak bildirmiştir (291-295).

Operasyon için salona giren hastanın burada geçirdiği süreleri de incelediğimiz bu çalışmamızda endoskopik cerrahi için anestezi hazırlık süresi ortalama 159 dk, rekonstrüktif açık cerrahi için 251 dk olarak bulunmuşken cerrahi sürelerden endoskopik için 67 dk, rekonstrüktif açık cerrahi için 141 dk ortalama elde edilmiştir. Burada da açık bir şekilde görülmüştür ki rekonstrüktif açık cerrahinin hem hazırlık aşaması hem de cerrahin kullandığı operasyon süresi endoskopik cerrahiye göre daha fazladır. Literatür taramalarında Thompson ve ark.'nın yaptığı çalışmada endoskopik cerrahi için ortalama anestezi süresi 168 dk iken rekonstrüktif açık cerrahi için 248 dk, cerrahin kullandığı operasyon sürelerinden endoskopik cerrahi için 70 dk, açık cerrahi için 130 dk olduğu bildirilmiştir (283). Diğer bir çok çalışma bu süreyi tek data olarak kabul etmiş ve anestezi-cerrahi olarak ayırmadan paylaşmıştır. Örneğin Han ve ark.'nın çalışmasında endoskopik ortalama süre 71,3 dk iken açık cerrahi için 168,5 dk olarak açıklanmış; Isaac ve ark.'nın 2018 de yaptığı çalışmada endoskopik süre 45 dk, açık cerrahi için 195 dk'lık ortalamalar bildirilmiştir (282,296). Keshavarzi ve ark.'nın 2009 yılındaki çalışmalarında endoskopik cerrahi için ortalama süre 128 dk, açık cerrahi için 141 dk olarak birbirine çok yakın süreler şeklinde bildirmiştir (291).

Garber ve ark.'nın 2017 yılında yaklaşık 200 hasta ile yayınladıkları çalışmalarında endoskopik cerrahi için geçen ortalama süre 68 dk, açık cerrahi için ise 302 dk olarak bildirilmiştir (297). Yine Vogel ve ark.'nın yaptığı bir karşılaştırma cerrahisinde endoskopik süre 81,1 dk, açık cerrahi süre 165,8 dk olarak deklare edilmiştir (288).

Operasyon sırasında kaybedilen ortalama kan miktarına baktığımızda çalışmamızda yer alan ve endoskopik strip kraniyektomi uyguladığımız 27 hastanın ortalaması 41,3 ml iken, rekonstrüktif açık cerrahi yaptığımız 13 hastanın vaka sırasındaki ortalama kan kaybı 239,23 ml olarak büyük farklara sahip değerler olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine aynı hastalara operasyon sırasında verilen kan transfüzyon ürünleri miktarını incelediğimizde endoskopik cerrahi hastalarına 37,96 ml, açık cerrahi uyguladıklarımıza 176,92 ml kan desteği verildiği görülmektedir. Post-op takiplerinde gerekli görülen hastalara verilen kan transfüzyon miktarlarına bakıldığında ESK yapılan hastalara ortalama 47,41 ml, açık cerrahi uygulananlara ise 93,08 ml post-op kan desteği verildiği görülmektedir. Çalışmamızdaki hastalardan ESK uygulananlardan operasyon sırasında kan transfüzyon ihtiyacı olanların oranı % 40,1 iken, bu oran RAC' de % 100 değerine kadar çıkmaktadır. Bu da göstermektedir ki 40 hastalık bu çalışmamızda rekonstrüktif açık cerrahi, endoskopik yöntemlere göre kan kaybı açısından dolayısıyla da gerekli kan transfüzyonu açısından daha riskli bir cerrahi seçenektir. Çalışmamızda her bir anatomik sütür için de operasyon süresi boyunca yaşanan kan kayıpları rapor edilmiş ancak tüm sinostoz tiplerinde kayıplar birbirine çok yakın değerler olarak bulunmuş bu durumda da buradaki tek faktörün cerrahi süreler olduğuna kanaat getirilmiştir (bkz. Şekil 48).

Operasyon sırasındaki kan kayıpları ve intra-op, post-op kan transfüzyon miktarları ile ilgili literatür taramalarında Keshavarzi ve ark.'nın yayınlarında operasyon sırasındaki ortalama kan kaybı endoskopik cerrahi için 91,9 ml iken rekonstrüktif açık cerrahide 184 ml olarak raporlanmıştır. Zubovic ve ark.'nın çalışmasında endoskopik kan kaybı 15 ml, açık cerrahi kan kaybı 350 ml gibi bir fark ile rapor edilmiştir. Han ve ark.'nın çalışmasında endoskopik strip kraniyektomi sırasında yaşanan kan kaybı ortalaması 36,1 ml iken açık cerrahi için 293,2 ml olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada intra-op transfüzyon miktarı endoskopik cerrahi için ortalama 7 ml, açık cerrahi için 147 ml olarak, post op transfüzyon miktarı ortalaması

endoskopik cerrahi için yine 7 ml, açık cerrahi için 56 ml olarak açıklanmıştır (282,291,295).

Isaac ve ark.'nın yaptığı bir incelemede endoskopik cerrahi sırasındaki ortalama kan kaybı 25 ml, açık cerrahi sırasındaki kan kaybı 350 ml olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada endoskopik cerrahi hastalarının sadece % 2' sine operasyon sırasında kan takviyesi yapılırken açık cerrahi geçirenlerde bu oran % 85' lere kadar çıkmaktadır. Volüm olarak ortalama değerlere bakılınca da endoskopik cerrahide 120 ml, açık cerrahide 300 ml gibi rakamlar görülmektedir (296).

Shastin ve ark.'nın 2017 yılında yaptığı komplikasyonlara yoğunluk verdiği çalışmasında intra-op kan transfüzyon miktarını 11,2 ml/kg olarak, post-op transfüzyon miktarını ise 5,1 ml/kg olarak bildirmiştir (298). Garber ve ark.'nın çalışmasında endoskopik cerrahi sırasındaki kan kaybı 35 ml, açık cerrahi sırasındaki kan kaybı 372 ml olarak raporlanmıştır. Bunlardan endoskopik cerrahi geçirenlerin % 13' ünün, açık cerrahi geçirenlerin % 83' ünün transfüzyon ihtiyacı olmuştur (297). Vogel ve ark.'nın çalışmasında bu değerler endoskopik için 28,9 ml, açık cerrahi için 213,1 ml olarak raporlanmış, açık cerrahide hastaların tümünde transfüzyon ihtiyacı doğarken bu oran endoskopik cerrahide % 9,5 olarak bulunmuştur (288).

Boop ve ark.'nın yaptığı sadece pi prosedürlü cerrahiler için ortalama kan kaybı 115 ml iken, Hudgins ve ark.'nın yaptığı izole rekonstrüktif açık cerrahi araştırmasında bu kayıp ortalama 324 ml olarak bildirilmiştir. Yine Burstein ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada ise intra-op kan kaybı ortalaması 360 ml olarak açıklanmıştır (139,299,300).

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde çalışmamızda yer alan hastaların operasyon sırasındaki ortalama kan kayıpları ve transfüzyon miktarları için bu değerlerle korelasyon gösteriyor denilebilir. Operasyon sırasındaki kan kaybı miktarının transfüzyon miktarı ile de orantısal olarak örtüşüyor olması sadece gerekli durumlarda ve fizyolojik dozlarda kan desteği uygulandığını kanıtlamaktadır.

Olguların hastanede kalış süreleri incelendiğinde Han ve ark.'nın yaklaşık 300 hastalık çalışmasında endoskopik cerrahi sonrası hospitalizasyon süresi ortalama 1,1 gün iken açık cerrahi için 3,8 gün olarak raporlanmıştır. Isaac ve ark.'nın çalışmasında

endoskopik cerrahi 1 gün, açık cerrahi 3 gün olarak bildirilmiştir. Keshavarzi ve ark.'nın çalışmasında ise şaşkıncı şekilde hospitalizasyon zamanları endoskopik cerrahi için 2,46 gün iken açık cerrahi için ortalama 2,76 gün olarak birbirine çok yakın değerler şeklinde açıklanmıştır. Thompson ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında ortalama endoskopik cerrahi sonrası hospitalizasyon süresi 2 gün, açık cerrahi için 4 gün olarak bildirilmişken Garber ve ark.'nın çalışmasında bu değerler endoskopik cerrahi için 1,8 gün, açık cerrahi için 4,2 gün olarak deklare edilmiştir (282,283,291,296,297).

40 olguyu incelediğimiz bu çalışmada bizim elde ettiğimiz değerlere bakacak olursak endoskopik cerrahi için hastanede kalış süresi ortalama 5,63 gün iken açık cerrahi için bu süre 13,23 güne kadar çıkmaktadır. Dünyada yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında bu süre oldukça uzun gibi görölse de kliniğimizde tedavi olan hastalar için hastanemiz pediatrik nöroşirurji açısından bir merkez kabul gördüğünden hasta popölasyonunun çoğu diş merkezlerden yönlendirilmekte ve erken taburculuk halinde olası komplikasyonların takip edilmesi zorlaşacağından hastaların hastanede yatış süreleri uzun tutularak erken komplikasyon riskini en aza indirme politikamız buna neden olmaktadır.

Cerrahi sırasında ve sonrasında meydana gelen komplikasyon oranlarına bakacak olursak Abbott ve ark.'nın 2012 yılında yaptığı 20 hastalık çalışmada endoskopik cerrahi geçirenlerde herhangi bir komplikasyon yaşanmazken, açık cerrahi olanlardan % 30'unda erken komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Arts ve ark.'nın çalışmasında toplam 93 hasta opere edilmiş endoskopiklerden 1'inde intra-op, 3'ünde post-op ve 1'inde reoperasyon gerekliliği doğan komplikasyon gelişirken, açık cerrahi geçiren hastalardan 1'inde intra-op, bir hastada post-op ve yine bir hastada reoperasyon gerektiren komplikasyon görölmüştür. Bonfield ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı 99 hastalık çalışmada hiç komplikasyon görölmezken, Esparza & Hinojosa'nın 2008 tarihli çalışmasında ESK yapılan hastalardan 5'inde enfeksiyon, 1'inde yetersiz cerrahi, 4'ünde post-op hipertermi görölürken RAC uyguladıkları 116 hastadan 11 tanesi re-operasyon, 10 tanesinde hematoma, 1 tanesinde dural hasarlanma olmak üzere toplamda 61 hastada komplikasyon gelişmiştir. Garber ve ark.'nın 2017 tarihli ve 300 hasta üzerinde yaptığı incelemede ESK yapılan 1 hastada ve RAC

uygulanan 14 hastada komplikasyon gelişmiştir. Shah ve ark.'nın 2011 yılında 89 hasta ile yaptığı çalışmasında ilginç şekilde sadece birer hastasında yumuşak doku enfeksiyonu görülmüştür. Thompson ve ark.'nın 2018 yılında yaptığı ve 933 hastalık multi merkezli çalışmasında ise ESK uygulanan 311 hastanın 88'inde, RAC uygulanan 622 hastanın ise 249 tanesinde komplikasyon geliştiği bildirilmiştir (192,242,252,283,289,290,297).

Çalışmamızda toplam 40 hastadan sadece sekizinde komplikasyon gelişmiştir (% 20). Bunlardan ikisi yara yeri enfeksiyonu (% 5), üç tanesi yetersiz cerrahi (% 7,5), 1 tanesi pnömotoraks (% 2,5), bir tanesi epidural hematoma (% 2,5) ve bir tanesi de hipotermi (%2,5) olarak karşımıza çıkmaktadır. İzlenen komplikasyonların 2 tanesi rekonstrüktif cerrahide karşımıza çıkarken (%25) geriye kalan 6' sı endoskopik strip kraniyektomide (%75) gözlenmiştir.

Fazla kan kaybı, uzayan cerrahi süreler, daha uzun hospitalizasyon süreleri gibi sebeplerle rekonstrüktif açık cerrahinin endoskopik strip kraniyektomiden daha fazla komplikasyon riski olması gerekirken çalışmamızdaki endoskopik cerrahi yapılan hastalardan komplikasyon yaşananların açık cerrahidekilerden 3 kat fazla olmasının sebebi ilk olarak hasta dağılımındaki eşitsizlik olarak yorumlanabilir. Açık cerrahiye oranla iki katından daha fazla endoskopik cerrahi uygulanan olgu olması ilk akla gelen faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca bu cerrahiye özel ya da bu yaş grubuna ait bir yoğun bakım ünitesinin bulunmayışı ve her zaman pediatrik yoğun bakım ünitesinin uygun olmayışı, yardımcı personelin daha önce bu tip cerrahi ile pek karşılaşmamış olmasına bağlı hasta takibinde yaşanan problemler gibi konular bu oranı açıklayabilir.

Çalışmamızdaki 40 hastanın antropometrik ölçümleri, BT görüntüleri üzerinden bilgisayar programları aracılığıyla yapılmış olup, kask ortez tedavisi verilen 30 hastaya da ayrıca üç boyutlu lazer tarama tekniği uygulanarak ölçümler alınmıştır. Literatürde en sık kullanılan "sefalik indeks" çalışmamızda da en önemli parametre olarak yerini almaktadır.

Bu konuda yapılan çalışmalar tarandığında Han ve ark.'nın yayınladığı meta analiz raporunda sefalik indeks değerlerinin 0,75 ila 0,77 değerleri arasında olduğu ve

cerrahi tekniğin bu değerleri pek değiştirmediği yönünde görüş bildirmiştir (285). Farkas ve ark. bir çalışmasında normal sefalik indeks değerlerini yaş ve cinsiyete göre gruplamıştır (301) (Tablo 17).

Tablo 15: Normal sefalik indeks değerleri.

SEFALİK İNDEKS		
Yaş	Erkek	Kadın
6-12 ay	78,3	73,4
1-2 yaş	75,4	75,3
2-3 yaş	76,6	76,6
3-4 yaş	75,3	75,3
4-5 yaş	74,7	77,7
5-6 yaş	76,2	75,4

Shah ve ark. 2011 yılında yaptığı çalışmalarında sefalik indeks değerlerinin cerrahi yöntem fark etmeksizin post-op dönemde arttığını bildirmiştir (242). Ghenbot ve ark. bu çalışmayı 2015 yılında doğrulamış ve ek olarak sefalik indeks değerinin açık ve endoskopik gruplar arasında eşit olarak yaklaşık % 12 oranında arttığını açıklamıştır (302). Sagittal sütür sinostozunun en iyi göstergesi olan sefalik indeks değerlerine çalışmamızdaki sagittal sütür cerrahisi geçiren hastalar bazında bakarsak; ESK yapılan hastalarda % 1,6 'lık bir artış yaşanırken, RAC uygulanan hastalarda % 6,78 oranında bir artış görölmüştür. Endoskopik cerrahiye göre daha belirgin artışların izlendiği açık cerrahinin sonuçlarının, post-op kısa dönemde çekilen BT taramalarına yansımalarının daha belirgin olduğu düşünölmüş ve bu durum olağan kabul edilmiştir. Ayrıca çalışmamızdaki bu artış oranının Ghenbot ve ark.'nın çalışmasından uzak ara küçük değerlerde olmasının en büyük sebebi karşılaştırma yaptığımız post-op BT görüntülerinin operasyondan en geç 3 gün sonra çekilenlerden seçilmiş olması olarak yorumlanabilir.

3D tarama ile elde edilen verilere bakacak olursak endoskopik cerrahi uygulananlarda ortalama % 0,3 'lik bir artış, açık cerrahi yapılanlarda % 3,9' luk bir

artış izlenmiştir. Le ve ark.'nın yayınladığı çalışmasında endoskopik cerrahi hastalarının sefalik indeks değerleri ortalaması 0,77, açık cerrahi uygulananların 0,80 olarak bildirilmiştir (303). Pindrik ve ark.'nın 2016 yılında yayınladığı ve antropometrik ölçümler üzerine hazırladığı çalışmasında erkeklerin sefalik indeks değerleri 0,82 iken kadın olgularda 0,83 olarak bildirilmiştir (268). Yine aynı çalışmada metopik indeks ortalaması 0,57 olarak, frontoparietal indeks değerleri erkekler için 0,66 olarak kadınlar için 0,65 olarak ve ilk olarak bu yayında bahsedilen yükselen indeks değerleri ise erkekler için 0,64 iken kadınlar için 0,65 olarak açıklanmıştır.

Sefalik indeks değerlerinin en kullanışlı olduğu sinostotik sütürün sagittal sütür olduğu bilinen bir gerçektir. Bu doğrultuda sagittal sinostozdaki her iki ölçüm tekniğinde de karşımıza çıkan artışın literatür ile uyumlu olduğu ve kısıtlı sayıdaki hasta gruplarımıza bile yansıdığına kanıtı olarak gösterilebilir. Lazer tarama yöntemindeki ortalama değerlerin, BT ile yapılan ölçümlerdekilerden bir miktar daha yüksek olması ise lazer taramasında cilt ve yumuşak dokularında kesitsel düzleme dahil olmasından kaynaklanmaktadır.

Pratikte çok fazla kullanılmasa da bilateral koronal sinostozlarda Sİ değerleri değerlendirilmiş ve post-op ölçümlerde bir miktar azalma olması beklenmiştir. Sadece endoskopik olarak opere ettiğimiz 3 brakisefalili hasta için BT yöntemi ile ölçülen Sİ değerlerinde bir değişim olmazken ($0,098 \pm 0,2$), lazer tarama yöntemiyle yapılan ölçümlerde pre-op ortalama değer 0,9733 iken post-op ortalama değer 0,8933 şeklinde %8,3 oranında azalmış olarak beklentileri karşılamıştır.

Bizim çalışmamızda metopik indeks pre-op ölçümlerinde ESK için ortalama değer 0,5329 iken RAC için 0,5125 olarak ölçülmüştür. Tüm hastaların pre-op Mİ ortalamasına bakıldığında $0,5220 \pm 0,04092$ değeri bulunmuştur. Post-op Mİ ölçümlerinde ESK için 0,5457, RAC için 0,5713 ve toplam metopik sütür sinostozlu hasta popülasyonu için 0,5593 olarak bulunmuştur. Değerlerin literatürdeki oranlarla benzerlik göstermesinin yanında bu çalışma ile endoskopik cerrahi uygulanan metopik sütür sinostozu hastaların operasyondan sonra Mİ değerlerinde % 2,4'lük bir değer artışı gösterdiği, açık cerrahi yapılanlarda ise % 11,47 oranında bir artış gösterdiği izlenmiştir.

Çalışmamızdaki 15 hastanın pre-op FPI değeri 0,4640 olarak ölçülürken post-op 0,4533 olarak ölçülmüş ve yükselen indeks değerlerine bakılınca pre-op 0,4367 iken post-op 0,43 olarak ölçülmüştür. Bu değerler diğer çalışmalardan bir miktar daha düşük olarak karşımıza çıkmaktadır.

Nguyen ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı çalışmasında ESK uygulanan 13 hastanın interfrontal açı ortalaması 112,5 derece, RAC uygulanan 15 hastanın ise 112,6 derece olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada frontozigomatik açı ESK için 109 derece, açık cerrahi için 109,8 derece olarak açıklanmıştır (292). Dennis ve ark.'nın çalışmasında pre-op endoskopik cerrahi için ortalama değer 96,5 derece, açık cerrahi için 102,2 derece olarak belirtilirken post-op endoskopik cerrahi uygulananların ortalama frontozigomatik açısı 109 derece, açık cerrahi uygulananlarda 109,8 derece olarak belirtilmiştir (292).

Çalışmamızdaki interfrontal açı ölçümlerinde pre-op 86,0313 olarak post-op değerlendirmede 91,2467 olarak ölçülmüştür. Frontozigomatik açı ölçümlerinde ise endoskopik cerrahi için ortalama değer 106,3343 olarak ölçülmüşken rekonstrüktif cerrahi için 111,8613 olarak, totalde ise 109,2820 olarak bulunmuştur. Post-op değerlendirmede yine endoskopik cerrahi ortalama değeri 111,1914 olarak, rekonstrüktif cerrahi 113,3038 ve toplamda 112,3180 olarak ölçülmüştür. FZA değerleri Nguyen ve ark.'nın ve Dennis ve ark.'nın çalışmaları ile örtüşse de İFA değerleri çalışmamızda kısmen düşük değerlerde kalmıştır ancak metopik sütün sinostozu için çalışmamızda bulunan 4 ayrı ölçüm tekniğinden istatistiksel olarak en anlamlı olanı İFA olarak bulunmuştur ($p=0,008$ Wilcoxon signed ranks test).

Zubovic ve ark.'nın çalışmasında endoskopik cerrahi uygulanan hastalarda pre-op posteriyor fossa sapma açısı 8,1 derece, açık cerrahi olanlarda 9,4 derece olarak bulunurken; post-op endoskopik cerrahi yapılan hastaların PFSA 6,4 derece, açık cerrahi uygulananların 6,6 derece olarak bulunduğu deklare edildi (295). Bizim çalışmamızda sadece 1 lambdoid sinostoz hastası vardı ve pre-op ölçümü $14,31^\circ$ iken post-op ölçümü $13,01^\circ$ olarak tespit edildi. Buradaki değerlerin karşılaştırıldığı makaleden daha yüksek çıkması bu sinostoz tipine ait hasta popülasyonunun kısıtlı sayıda olması olarak yorumlanabilir.

Kraniyal çatı asimetri değerleri bilindiği gibi kafatası asimetrisini gösteren güzel bir belirteçtir ve çalışmamızda da kask ortez tedavisi uygulanan her hasta için uygulanmıştır. Buna göre endoskopik cerrahi uygulanan hastalarda KÇA değerlerinde yaklaşık % 13'lük bir düzelme gözlenirken rekonstrüktif açık cerrahi uygulananlarda post-op % 316'luk bir bozulma izlendiği gözlemlenmektedir. Buradaki kask tedavisi uygulanan 30 hastanın 27 tanesini endoskopik cerrahi geçiren hastaların oluşturması ve açık cerrahi yapılan sadece 3 hasta ile bu değerlerin hesaplanması rekonstrüktif açık cerrahi için ortaya çıkan şaşırtıcı değerlerin nedeni olarak düşünülebilir.

Pratikte KÇA ve KÇAI' nin en çok kullanıldığı patoloji plagiosefali hastalığıdır ve hasta popülasyonumuzu bu tanı ile kısıtladığımızda KÇA için yaklaşık %15' lik bir düzelme izlenirken, KÇAI için % 17,25' lik bir düzelme gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmamız ile sendromik olmayan kraniyosinostoz hastalarının farklı cerrahi yöntemlerle ortaya çıkan dataları doğrulanmaya çalışılmıştır. Literatürde her bir anatomik sütür için farklı incelemeler yer alsa da veya farklı sütür tipleri için kısıtlı değerlendirme parametreleri bulunsa da bu çalışma ile her bir sinostoz tipi için neredeyse günümüze kadar yapılmış tüm ölçüm ve değerlendirme yöntemleri kullanılarak detaylı bir karşılaştırma yapılabilmektedir.

Çalışmamızda özellikle sefalik indeks oranları pre-op ve post-op olmak üzere hem bilgisayarlı tomografi görüntülerinden data programları yardımıyla, hem de üç boyutlu lazer tarama tekniği ile ölçülerek değerler kaydedilmiş ve bu teknikler arasında belirgin bir fark ve birbirine üstünlük açısından bir avantaj varlığı tespit edilememiştir. Bunun en büyük sebebi karşılaştırma yapılan görüntüleme tekniklerinin post-op kısa dönemde elde edilen verilerden temin edilmesi olabilir. Kaldı ki uzun periyotlarla yapılan takiplerin bulunduğu birçok çalışmada da sonuçlar bizim çalışmamızla örtüşür niteliktedir.

Hasta sayısının kısıtlı olması ve homojen dağılımdaki sorunlar her ne kadar çalışmamızı etkilese de birçok parametre literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Özellikle metopik sinostoz oranlarının giderek artıyor olması ileride trigonosefali ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalar yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Çalışmamızda metopik sütür sinostozu için 4 farklı değerlendirme parametresi bulunması ileride yapılacak çalışmalar için bir kıyaslama veri deposu olması açısından önemlidir. Ayrıca bahsi geçen 4 farklı parametreden en anlamlı sonuçlar İFA lm tekniği ile elde edilmiştir.

Çalışmalarda genellikle koronal sinostozlar tek tip halinde incelenmiş ancak unilateral-bilateral olmak üzere daha detaylı incelenmesi açısından daha çok araştırmaya gereksinim duyulduğu gerçeği bir kez daha bu çalışma ile gündeme gelmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. David LR, Wilson JA, Watson NE, Argenta LC. Cerebral perfusion defects secondary to simple craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 1996; 7:177-185
2. Kerner T, Machotta A, Kerner S, Ahlers O, Haberl H, Riess H, Hildebrandt B. A clinical pilot study of fresh frozen plasma versus human albumin in paediatric craniofacial repair. *Journal of International Medical Research* 2008; 36:171-177
3. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2008; 146:984-991
4. Cohen Jr MM, Krelborg S. Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. *Clinical genetics* 1992; 41:12-15
5. Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, Levine D, Benson CB, Mulliken JB, Kimonis VE. Intracranial anomalies detected by imaging studies in 30 patients with Apert syndrome. *American journal of medical genetics Part A* 2006; 140:1337
6. Aryan HE, Jandial R, Ozgur BM, Hughes SA, Meltzer HS, Park MS, Levy ML. Surgical correction of metopic synostosis. *Child's Nervous System* 2005; 21:392-398
7. Domeshek LF, Das RR, Van Aalst JA, Mukundan Jr S, Marcus JR. Influence of metopic suture fusion associated with sagittal synostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2011; 22:77-83
8. Albright AL, Pollack IF, Andelson PD. Principles and practice of pediatric neurosurgery. Thieme.
9. Gracia A, Arsuaga JL, Martínez I, Lorenzo C, Carretero JM, de Castro JMB, Carbonell E. Craniosynostosis in the Middle Pleistocene human cranium 14 from the Sima de los Huesos, Atapuerca, Spain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106:6573-6578
10. Braverman IM, Redford DB, Mackowiak PA. Akhenaten and the strange physiques of Egypt's 18th dynasty. *Annals of internal medicine* 2009; 150:556-560
11. Wang HS, Kuo MF. Nan-ji-xian-weng: the God of Longevity. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:1-2

12. Reardon W. Craniosynostosis. Diagnosis, evaluation and management. BMJ Publishing Group Ltd; 2000.
13. Di Rocco C. Craniosynostosis in old Greece: political power and physical deformity. Childs Nerv Syst 2005; 21:859
14. Vesalius A. 1543. De humani corporis fabrica. Basilea, Switzerland: Johannes Oporinus 1966;
15. Della Croce G. Cirugia Universale e Perfetta. Venetia: Ziletti.
16. Dryander J. Anatomie Capitis Humani. Marburg.
17. Hundt M. Antrologium de Hominis Dignitate. Leipzig.
18. von Sömmering S. Vom Baues des Menschlichen Körpers. Frankfurt am Main: Varrentrapp und Wenner.
19. Virchow R. Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen. . Verhandl Phys Med Ges Würzburg 1851; 2:230-270
20. Moss ML. Growth of the calvaria in the rat. The determination of osseous morphology. American journal of Anatomy 1954; 94:333-361
21. Moss ML. The pathogenesis of premature cranial synostosis in man. Cells Tissues Organs 1959; 37:351-370
22. Apert E. Del'acrocephalosyndactylie. Bull Soc Med 1906; 23:1310-1330
23. Wheaton S. Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of the fingers and toes. Trans Path Soc London 1894:238-241
24. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, Pulleyn LJ, Rutland P. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. Nature genetics 1995; 9:165-172
25. Crouzon O. Dysostose cranio- faciale hereditaire. Bull Soc Med Paris 1912:545-555
26. Jabs EW, Li X, Scott AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, Mao J-i, Charnas LR, Jackson CE, Jaye M. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. Nature genetics 1994; 8:275-279
27. Saethre H. Ein Beitrag zum Turmschädelproblem,(Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). Deutsche zeitschrift für nervenheilkunde 1931; 117:533-555

28. Chotzen F. Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). *Monatsschr Kinderheilk* 1932;97-122
29. El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D, Bourgeois P, Bolcato-Bellemin A-L, Munnich A, Bonaventure J. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzene syndrome. *Nature genetics* 1997; 15:42-46
30. Howard TD, Paznekas WA, Green ED, Chiang LC, Ma N, De Luna RIO, Delgado CG, Gonzalez-Ramos M, Kline AD, Jabs EW. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nature genetics* 1997; 15:36-41
31. Lane L. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *Journal of the American Medical Association* 1892; 18:49-50
32. Lannelongue M. De la craniectomie dans la microcephalie. *CR Seances Acad Sci* 1890; 110:1382
33. Jacobi A. Non nocere. Vol 45: *Med Rec*.
34. Mehner A. Beitrage zu den Augenveränderungen bei der Schadeldeformität des sog. Turmschadels mit besonderer Berücksichtigung des Röntgenbildes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1921; 61:204
35. Faber HK TE. Early craniectomy as a preventive measure in oxycephaly and allied conditions: With special reference to the prevention of blindness. *Am J Med Sci* 1927:701-711
36. Mehta VA, Bettgowda C, Jallo GI, Ahn ES. The evolution of surgical management for craniosynostosis. *Neurosurgical focus* 2010; 29:E5
37. Albright AL. Operative normalization of skull shape in sagittal synostosis. *Neurosurgery* 1985; 17:329-331
38. Greene Jr CS, Winston KR. Treatment of scaphocephaly with sagittal craniectomy and biparietal morcellation. *Neurosurgery* 1988; 23:196-202
39. Venes JL, Sayers MP. Sagittal synostectomy. *Journal of neurosurgery* 1976; 44:390-392
40. Boulos PT, Lin K, Jane Jr JA, Jane Sr JA. Correction of sagittal synostosis using a modified Pi method. *Clinics in plastic surgery* 2004; 31:489-498, vii
41. Epstein N, Epstein F, Newman G. Total vertex craniectomy for the treatment of scaphocephaly. *Pediatric Neurosurgery* 1982; 9:309-316

42. Sloan GM, Wells KC, Raffel C, McComb JG. Surgical treatment of craniosynostosis: outcome analysis of 250 consecutive patients. *Pediatrics* 1997; 100:e2-e2
43. Tessier P. The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis: Crouzon's and Apert's diseases. *Plastic and reconstructive surgery* 1971; 48:419-442
44. Tessier P. Relationship of craniostenoses to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses: a study with therapeutic implications. *Plastic and reconstructive surgery* 1971; 48:224-237
45. Tunçbilek G, Vargel I, Erdem A, Mavili ME, Benli K, Erk Y. Blood loss and transfusion rates during repair of craniofacial deformities. *Journal of Craniofacial Surgery* 2005; 16:59-62
46. Jimenez DF, Barone CM. Endoscopic craniectomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis. *Journal of neurosurgery* 1998; 88:77-81
47. Jimenez DF, Barone CM, Cartwright CC, Baker L. Early management of craniosynostosis using endoscopic-assisted strip craniectomies and cranial orthotic molding therapy. *Pediatrics* 2002; 110:97-104
48. Jimenez DF, Barone CM. Multiple-suture nonsyndromic craniosynostosis: early and effective management using endoscopic techniques. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2010; 5:223-231
49. Delezoide A-L, Benoist-Lassel C, Legeai-Mallet L, Le Merrer M, Munnich A, Vekemans M, Bonaventure J. Spatio-temporal expression of FGFR 1, 2 and 3 genes during human embryo-fetal ossification. *Mechanisms of development* 1998; 77:19-30
50. Sadler T. Chapter 18: Central Nervous system. U Sadler TW, Langman's *Medical Embriology*,(pp 287–320). Baltimore, United States of America, Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
51. Opperman LA. Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists* 2000; 219:472-485
52. Di Ieva A, Bruner E, Davidson J, Pisano P, Haider T, Stone SS, Cusimano MD, Tschabitscher M, Grizzi F. Cranial sutures: a multidisciplinary review. *Child's Nervous System* 2013; 29:893-905
53. Opperman LA, Nolen AA, Ogle RC. TGF- β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 exhibit distinct patterns of expression during cranial suture formation and obliteration in vivo and in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12:301-310

54. Opperman LA, Chhabra A, Cho RW, Ogle RC. Cranial suture obliteration is induced by removal of transforming growth factor (TGF)-beta 3 activity and prevented by removal of TGF-beta 2 activity from fetal rat calvaria in vitro. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology* 1999; 19:164-173
55. Yamazaki N, Hase K, Ogihara N, Hayamizu N. Biomechanical analysis of the development of human bipedal walking by a neuro-musculo-skeletal model. *Folia Primatologica* 1996; 66:253-271
56. Özbek Z, Vural M. Biology of Cranial Sutures, Regulation of Suture Growth, Development and Closure. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2017; 27
57. Furuya Y, Edwards MS, Alpers CE, Tress BM, Ousterhout DK, Norman D. Computerized tomography of cranial sutures: Part 1: Comparison of suture anatomy in children and adults. *Journal of neurosurgery* 1984; 61:53-58
58. Ghizoni E, Denadai R, Raposo-Amaral CA, Joaquim AF, Tedeschi H, Raposo-Amaral CE. Diagnosis of infant synostotic and nonsynostotic cranial deformities: a review for pediatricians. *Revista Paulista de Pediatria* 2016; 34:495-502
59. ALJERIAN A. Pediatric Craniofacial Surgery: State of the Craft.
60. *Journal of Anatomy and Physiology*. Vol xlvi.
61. Cohen Jr MM. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *American journal of medical genetics* 1993; 47:581-616
62. Lenton KA, Nacamuli RP, Wan DC, Helms JA, Longaker MT. 9 Cranial Suture Biology. *Current topics in developmental biology* 2005; 66:287-328
63. Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC, Longaker MT. Cranial sutures: a brief review. *Plastic and reconstructive surgery* 2008; 121:170e-178e
64. Patel A, Turner J, Travieso R, Clune JE, Steinbacher D, Persing JA. On Bernard Sarnat's 100th birthday: pathology and management of craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012; 23:105-112
65. Manzanares M, Goret-Nicaise M, Dhém A. Metopic sutural closure in the human skull. *Journal of anatomy* 1988; 161:203
66. Pritchard J, Scott J, Girgis FG. The structure and development of cranial and facial sutures. *Journal of anatomy* 1956; 90:73
67. Virchow R. Über den cretinismus, namentlich in franken, und über pathologische schadelformen. *Verh Phys Med Ges Würzburg* 1851; 2:230-256

68. Delashaw JB, Persing JA, Broaddus WC, Jane JA. Cranial vault growth in craniosynostosis. *Journal of neurosurgery* 1989; 70:159-165
69. Delashaw JB, Versing JA, Jane JA. Cranial deformation in craniosynostosis: a new explanation. *Neurosurgery Clinics* 1991; 2:611-620
70. Penfold JL, Simpson DA. Premature craniosynostosis—a complication of thyroid replacement therapy. *The Journal of pediatrics* 1975; 86:360-363
71. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *American journal of medical genetics* 1988; 29:171-185
72. Hinton DR, Becker LE, Muakkassa KF, Hoffman HJ. Lambdoid synostosis: Part 1: the lambdoid suture: normal development and pathology of “synostosis”. *Journal of neurosurgery* 1984; 61:333-339
73. Karabagli P. Pathology in metopic synostosis. *Child's Nervous System* 2013; 29:2165-2170
74. Albright AL, Byrd RP. Suture pathology in craniosynostosis. *Journal of neurosurgery* 1981; 54:384-387
75. Regelsberger J, Milovanovic P, Schmidt T, Hahn M, Zimmermann E, Tsokos M, Zustin J, Ritchie R, Amling M, Busse B. Changes to the cell, tissue and architecture levels in cranial suture synostosis reveal a problem of timing in bone development. *Eur Cell Mater* 2012; 24:441-458
76. Greives MR, Odessey EA, Waggoner DJ, Shenaq DS, Aradhya S, Mitchell A, Whitcomb E, Warshawsky N, He T-C, Reid RR. RUNX2 quadruplication: additional evidence toward a new form of syndromic craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2013; 24:126-129
77. Hall BK, Miyake T. All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development. *Bioessays* 2000; 22:138-147
78. Hall BK, Miyake T. Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. *International Journal of Developmental Biology* 2004; 39:881-893
79. Hartmann C. A Wnt canon orchestrating osteoblastogenesis. *Trends in cell biology* 2006; 16:151-158
80. Kanatani N, Fujita T, Fukuyama R, Liu W, Yoshida CA, Moriishi T, Yamana K, Miyazaki T, Toyosawa S, Komori T. Cbfb regulates Runx2 function isoform-dependently in postnatal bone development. *Developmental biology* 2006; 296:48-61

81. Ito Y, Yeo JY, Chytil A, Han J, Bringas P, Nakajima A, Shuler CF, Moses HL, Chai Y. Conditional inactivation of *Tgfbr2* in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects. *Development* 2003; 130:5269-5280
82. Oka Y, Sato Y, Tsuda H, Hanaoka K, Hirai Y, Takahashi Y. Epimorphin acts extracellularly to promote cell sorting and aggregation during the condensation of vertebral cartilage. *Developmental biology* 2006; 291:25-37
83. Opperman LA, Sweeney TM, Redmon J, Persing JA, Ogle RC. Tissue interactions with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures. *Developmental Dynamics* 1993; 198:312-322
84. Opperman LA, Persing JA, Sheen R, Ogle RC. In the absence of periosteum, transplanted fetal and neonatal rat coronal sutures resist osseous obliteration. *The Journal of craniofacial surgery* 1994; 5:327-332
85. Şahin ÖN, Alanay Y. Kraniosinostozun Klinik Genetiği ve Klasifikasyonu.
86. Kobayashi T, Kronenberg H. Minireview: transcriptional regulation in development of bone. *Endocrinology* 2005; 146:1012-1017
87. Stains JP, Civitelli R. Cell-cell interactions in regulating osteogenesis and osteoblast function. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 2005; 75:72-80
88. Slater BJ, Kwan MD, Gupta DM, Lee JK, Longaker MT. The role of regional posterior frontal dura mater in the overlying suture morphology. *Plastic and reconstructive surgery* 2009; 123:463-469
89. Higginbottom MC, Jones KL, James HE. Intrauterine constraint and craniosynostosis. *Neurosurgery* 1980; 6:39-44
90. Roth DA, Gold LI, Han V, McCarthy JG, Sung JJ, Wisoff JH, Longaker MT. Immunolocalization of transforming growth factor beta 1, beta 2, and beta 3 and insulin-like growth factor I in premature cranial suture fusion. *Plastic and reconstructive surgery* 1997; 99:300-309; discussion 310-306
91. Roth DA, Longaker MT, McCarthy JG, Rosen DM, McMullen HF, Levine JP, Sung J, Gold LI. Studies in Cranial Suture Biology: Part I. Increased Immunoreactivity for TGF- β Isoforms (β 1, β 2, and β 3) During Rat Cranial Suture Fusion. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12:311-321
92. Jabs EW, Müller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, Klisak I, Sparkes R, Warman ML, Mulliken JB. A mutation in the homeodomain of the human *MSX2* gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 1993; 75:443-450
93. Ma L, Golden S, Wu L, Maxson R. The molecular basis of Boston-type craniosynostosis: the Pro148 \rightarrow His mutation in the N-terminal arm of the

MSX2 homeodomain stabilizes DNA binding without altering nucleotide sequence preferences. *Human molecular genetics* 1996; 5:1915-1920

94. Haas LL. Roentgenological skull measurements and their diagnostic applications. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine* 1952; 67:197
95. Kirmi O, Lo SJ, Johnson D, Anslow P. Craniosynostosis: a radiological and surgical perspective. Paper presented at: Seminars in Ultrasound, CT and MRI2009
96. Wilkie AO, Byren JC, Hurst JA, Jayamohan J, Johnson D, Knight SJ, Lester T, Richards PG, Twigg SR, Wall SA. Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. *Pediatrics* 2010; 126:e391-e400
97. Saal HM. Genetic evaluation for craniofacial conditions. *Facial Plastic Surgery Clinics* 2016; 24:405-425
98. Rieckmann T, Zhuang L, Flück CE, Trueb B. Characterization of the first FGFR1 mutation identified in a craniosynostosis patient. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2009; 1792:112-121
99. Passos-Bueno MR, Sertié AL, Jehee FS, Fanganiello R, Yeh E. Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. *Craniofacial Sutures. Vol 12: Karger Publishers; 2008:107-143.*
100. Kariminejad A, Kariminejad R, Tzschach A, Ullmann R, Ahmed A, Asghari-Roodsari A, Salehpour S, Afroozan F, Ropers HH, Kariminejad MH. Craniosynostosis in a patient with 2q37.3 deletion 5q34 duplication: association of extra copy of MSX2 with craniosynostosis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2009; 149:1544-1549
101. Holmes G, Rothschild G, Roy UB, Deng C-X, Mansukhani A, Basilico C. Early onset of craniosynostosis in an Apert mouse model reveals critical features of this pathology. *Developmental biology* 2009; 328:273-284
102. Pfeiffer R. Dominant hereditary acrocephalosyndactylia. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 1964; 90:301
103. Goriely A, McVean GA, van Pelt AM, O'Rourke AW, Wall SA, de Rooij DG, Wilkie AO. Gain-of-function amino acid substitutions drive positive selection of FGFR2 mutations in human spermatogonia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005; 102:6051-6056
104. Goriely A, Hansen RM, Taylor IB, Olesen IA, Jacobsen GK, McGowan SJ, Pfeifer SP, McVean GA, Rajpert-De Meyts E, Wilkie AO. Activating mutations in FGFR3 and HRAS reveal a shared genetic origin for congenital disorders and testicular tumors. *Nature genetics* 2009; 41:1247

105. Lajeunie E, Heuertz S, El Ghouzzi V, Martinovic J, Renier D, Le Merrer M, Bonaventure J. Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2006; 14:289-298
106. Jehee FS, Krepischi-Santos AC, Rocha KM, Cavalcanti D, Kim CA, Bertola DR, Alonso LG, D'Angelo CS, Mazzeu JF, Froyen G. High frequency of submicroscopic chromosomal imbalances in patients with syndromic craniosynostosis detected by a combined approach of microsatellite segregation analysis, multiplex ligation-dependent probe amplification and array-based comparative genome hybridisation. *Journal of medical genetics* 2008; 45:447-450
107. Johnson D, Horsley SW, Moloney DM, Oldridge M, Twigg SR, Walsh S, Barrow M, Njølstad PR, Kunz J, Ashworth GJ. A comprehensive screen for TWIST mutations in patients with craniosynostosis identifies a new microdeletion syndrome of chromosome band 7p21. 1. *The American Journal of Human Genetics* 1998; 63:1282-1293
108. Ibrahim OA, Zhang F, Eliseenkova AV, Linhardt RJ, Mohammadi M. Proline to arginine mutations in FGF receptors 1 and 3 result in Pfeiffer and Muenke craniosynostosis syndromes through enhancement of FGF binding affinity. *Human molecular genetics* 2004; 13:69-78
109. Schweitzer DN, Graham Jr JM, Lachman RS, Jabs EW, Okajima K, Przylepa KA, Shanske A, Chen K, Neidich JA, Wilcox WR. Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans due to an Ala391Glu substitution in FGFR3. *American journal of medical genetics* 2001; 98:75-91
110. Elanko N, Sibbring JS, Metcalfe KA, Clayton-Smith J, Donnai D, Temple IK, Wall SA, Wilkie AO. A survey of TWIST for mutations in craniosynostosis reveals a variable length polyglycine tract in asymptomatic individuals. *Human mutation* 2001; 18:535-541
111. Merrill AE, Bochukova EG, Brugger SM, Ishii M, Pilz DT, Wall SA, Lyons KM, Wilkie AO, Maxson Jr RE. Cell mixing at a neural crest-mesoderm boundary and deficient ephrin-Eph signaling in the pathogenesis of craniosynostosis. *Human molecular genetics* 2006; 15:1319-1328
112. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nature genetics* 2005; 37:275-281
113. Rawlins JT, Opperman LA. Tgf-B Regulation of Suture Morphogenesis and Growth. *Craniofacial Sutures*. Vol 12: Karger Publishers; 2008:178-196.

114. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2009; 4:21-25
115. David L, Glazier S, Pyle J, Thompson J, Argenta L. Classification system for sagittal craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2009; 20:279-282
116. Chumas PD, Cinalli G, Arnaud E, Marchac D, Renier D. Classification of previously unclassified cases of craniosynostosis. *Journal of neurosurgery* 1997; 86:177-181
117. Wilkie A. Epidemiology and genetics of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 2000; 90(1):82-84
118. Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, El Ghouzzi V, Bourgeois M, Renier D. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *Journal of neurosurgery* 2001; 95:778-782
119. Carmichael SL, Ma C, Rasmussen SA, Honein MA, Lammer EJ, Shaw GM. Craniosynostosis and maternal smoking. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2008; 82:78-85
120. Wilson LC. OF CRANOSYNOSTOSIS. *The Clinical Management of Craniosynostosis* 2004:72
121. Bellus GA, Gaudenz K, Zackai EH, Clarke LA, Szabo J, Francomano CA, Muenke M. Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal dominant craniosynostosis syndromes. *Nature genetics* 1996; 14:174-176
122. Muenke M, Gripp K, McDonald-McGinn D, Gaudenz K, Whitaker L, Bartlett S, Markowitz R, Robin N, Nwokoro N, Mulvihill J. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *American journal of human genetics* 1997; 60:555
123. Collmann H, Sörensen N, Krauss J. Consensus: trigonocephaly. *Child's Nervous System* 1996; 12:664-668
124. Arnaud E, Meneses P, Lajeunie E, Thorne JA, Marchac D, Renier D. Postoperative mental and morphological outcome for nonsyndromic brachycephaly. *Plastic and reconstructive surgery* 2002; 110:6-12; discussion 13
125. Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D. Management of craniosynostoses. *Child's Nervous System* 2000; 16:645-658
126. Çeltikçi E, Börcek A, Baykaner M. Kraniosinostozlar. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2013; 23:132-137

127. Kapp-Simon KA, Speltz ML, Cunningham ML, Patel PK, Tomita T. Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Child's Nervous System* 2007; 23:269-281
128. Lajeunie E, Crimmins DW, Arnaud E, Renier D. Genetic considerations in nonsyndromic midline craniosynostoses: a study of twins and their families. *J Neurosurg (Pediatrics)* 2005; 4:353-356
129. Choi JW, Lim SY, Shin H-J. Craniosynostosis in growing children: pathophysiological changes and neurosurgical problems. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2016; 59:197
130. Nejat I. Kraniosinostoz Olgularında Fizik Muayene ve Nörolojik Değerlendirme; KİBA, Hidrosefali, Mental Durum, Epilepsi, Endokrin Sorunlar, Ek Malformasyonlar.
131. Mathijssen IM. Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: working group on craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery* 2015; 26:1735
132. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Gasparini G, Pelo S, Di Rocco C. Complex craniosynostoses: a review of the prominent clinical features and the related management strategies. *Child's Nervous System* 2012; 28:1511-1523
133. Shimoji T, Shimabukuro S, Sugama S, Ochiai Y. Mild trigonocephaly with clinical symptoms: analysis of surgical results in 65 patients. *Child's Nervous System* 2002; 18:215-224
134. Aoki N. Intracranial changes with unilateral coronal synostosis. *Surgical neurology* 1984; 22:249-252
135. Fearon JA, McLaughlin EB, Kolar JC. Sagittal craniosynostosis: surgical outcomes and long-term growth. *Plastic and reconstructive surgery* 2006; 117:532-541
136. Matushita H, Alonso N, Cardeal DD, de Andrade FG. Major clinical features of synostotic occipital plagiocephaly: mechanisms of cranial deformations. *Child's Nervous System* 2014; 30:1217-1224
137. Boyadjiev SA, Consortium IC. Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. *Orthodontics & craniofacial research* 2007; 10:129-137
138. Hanieh A, David D. Apert's syndrome. *Child's Nervous System* 1993; 9:289-291
139. Hudgins RJ, Cohen SR, Burstein FD, Boydston WR. Multiple suture synostosis and increased intracranial pressure following repair of single suture, nonsyndromal craniosynostosis. *The Cleft palate-craniofacial journal* 1998; 35:167-172

140. Inagaki T, Kyutoku S, Seno T, Kawaguchi T, Yamahara T, Oshige H, Yamanouchi Y, Kawamoto K. The intracranial pressure of the patients with mild form of craniosynostosis. *Child's Nervous System* 2007; 23:1455-1459
141. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch J-F. Intracranial pressure in craniostenosis. *Journal of neurosurgery* 1982; 57:370-377
142. Siddiqi SN, Posnick JC, Buncic R, Humphreys RP, Hoffman HJ, Drake JM, Rutka JT. The detection and management of intracranial hypertension after initial suture release and decompression for craniofacial dysostosis syndromes. *Neurosurgery* 1995; 36:703-709
143. Thomas GP, Johnson D, Byren JC, Judge AD, Jayamohan J, Magdum SA, Richards PG, Wall SA. The incidence of raised intracranial pressure in nonsyndromic sagittal craniosynostosis following primary surgery. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2015; 15:350-360
144. Gault DT, Renier D, Marchac D, Jones BM. Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery* 1992; 90:377-381
145. Gosain AK, McCarthy JG, Glatt P, Staffenberg D, Hoffmann RG. A study of intracranial volume in Apert syndrome. *Plastic and reconstructive surgery* 1995; 95:284-295
146. Addo NK, Javadpour S, Kandasamy J, Sillifant P, May P, Sinha A. Central sleep apnea and associated Chiari malformation in children with syndromic craniosynostosis: treatment and outcome data from a supraregional national craniofacial center. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2013; 11:296-301
147. Chaddock WM, Chaddock JB, Boop FA. The subarachnoid spaces in craniosynostosis. *Neurosurgery* 1992; 30:867-871
148. Cinalli G, Sainte-Rose C, Kollar EM, Zerah M, Brunelle F, Chumas P, Arnaud E, Marchac D, Pierre-Kahn A, Renier D. Hydrocephalus and craniosynostosis. *Journal of neurosurgery* 1998; 88:209-214
149. Collmann H, Sörensen N, Krauss J. Hydrocephalus in craniosynostosis: a review. *Child's Nervous System* 2005; 21:902-912
150. Da Costa AC, Anderson VA, Savarirayan R, Wrennall JA, Chong DK, Holmes AD, Greensmith AL, Meara JG. Neurodevelopmental functioning of infants with untreated single-suture craniosynostosis during early infancy. *Child's Nervous System* 2012; 28:869-877
151. Da Costa AC, Anderson VA, Holmes AD, Lo P, Wray AC, Chong DK, Greensmith AL, Meara JG. Longitudinal study of the neurodevelopmental characteristics of treated and untreated nonsyndromic craniosynostosis in infancy. *Child's Nervous System* 2013; 29:985-995

152. Noetzel MJ, Marsh JL, Palkes H, Gado M. Hydrocephalus and mental retardation in craniosynostosis. *The Journal of pediatrics* 1985; 107:885-892
153. Knight SJ, Anderson VA, Spencer-Smith MM, Da Costa AC. Neurodevelopmental outcomes in infants and children with single-suture craniosynostosis: a systematic review. *Developmental neuropsychology* 2014; 39:159-186
154. Cinalli G, Spennato P, Sainte-Rose C, Arnaud E, Aliberti F, Brunelle F, Cianciulli E, Renier D. Chiari malformation in craniosynostosis. *Child's Nervous System* 2005; 21:889-901
155. Leikola J, Koljonen V, Valanne L, Hukki J. The incidence of Chiari malformation in nonsyndromic, single suture craniosynostosis. *Child's Nervous System* 2010; 26:771-774
156. Strahle J, Muraszko KM, Buchman SR, Kapurch J, Garton HJ, Maher CO. Chiari malformation associated with craniosynostosis. *Neurosurgical focus* 2011; 31:E2
157. Cinalli G, Renier D, Sebag G, Sainte-Rose C, Arnaud E, Pierre-Kahn A. Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. *Journal of neurosurgery* 1995; 83:575-582
158. Kreiborg S, Cohen Jr MM. Ocular manifestations of Apert and Crouzon syndromes: qualitative and quantitative findings. *Journal of Craniofacial Surgery* 2010; 21:1354-1357
159. Liasis A, Walters B, Thompson D, Smith K, Hayward R, Nischal KK. Visual field loss in children with craniosynostosis. *Child's Nervous System* 2011; 27:1289-1296
160. Dentino K, Ganjawalla K, Inverso G, Mulliken JB, Padwa BL. Upper airway length is predictive of obstructive sleep apnea in syndromic craniosynostosis. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2015; 73:S20-S25
161. Whitaker LA, Bartlett SP, Schut L, Bruce D. Craniosynostosis: an analysis of the timing, treatment, and complications in 164 consecutive patients. *Plastic and reconstructive surgery* 1987; 80:195-212
162. Al-Otibi M, Jea A, Kulkarni AV. Detection of important venous collaterals by computed tomography venogram in multisutural synostosis: Case report and review of the literature. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2007; 107:508-510
163. Medina LS, Richardson RR, Crone K. Children with suspected craniosynostosis: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *American Journal of Roentgenology* 2002; 179:215-221

164. Tuite GF, Evanson J, Chong W, Thompson DN, Harkness WF, Jones BM, Hayward RD. The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. *Neurosurgery* 1996; 39:691-698
165. Kim HJ, Roh HG, Lee IW. Craniosynostosis: updates in radiologic diagnosis. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2016; 59:219
166. Palladini D VP. Craniofacial and Neck Anomalies. In: *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*. Second ed. . CRC press; 2014:97-136.
167. Johnson D, Wilkie AO. Craniosynostosis. *European Journal of Human Genetics* 2011; 19:369-376
168. Rubio EI, Blask A, Bulas DI. Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes. *Pediatric radiology* 2016; 46:709-718
169. Regelsberger J, Delling G, Helmke K, Tsokos M, Kammler G, Kränzlein H, Westphal M. Ultrasound in the diagnosis of craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2006; 17:623-625
170. Soboleski D, McCloskey D, Mussari B, Sauerbrei E, Clarke M, Fletcher A. Sonography of normal cranial sutures. *AJR American journal of roentgenology* 1997; 168:819-821
171. Soboleski D, Mussari B, McCloskey D, Sauerbrei E, Espinosa F, Fletcher A. High-resolution sonography of the abnormal cranial suture. *Pediatric radiology* 1998; 28:79-82
172. Attaya H, Thomas J, Alleman A. Imaging of craniosynostosis from diagnosis through reconstruction. *Neurographics* 2011; 1:121-128
173. Medina LS. Three-dimensional CT maximum intensity projections of the calvaria: a new approach for diagnosis of craniosynostosis and fractures. *American journal of neuroradiology* 2000; 21:1951-1954
174. Vannier MW, Hildebolt CF, Marsh JL, Pilgram TK, McAlister WH, Shackelford GD, Offutt CJ, Knapp RH. Craniosynostosis: diagnostic value of three-dimensional CT reconstruction. *Radiology* 1989; 173:669-673
175. Tartaro A, Larici A, Antonucci D, Merlino B, Colosimo C, Bonomo L. Optimization and diagnostic accuracy of computerized tomography with tridimensional spiral technique in the study of craniostenosis. *La Radiologia medica* 1998; 96:10-17
176. Schweitzer T, Böhm H, Meyer-Marcotty P, Collmann H, Ernestus R-I, Krauß J. Avoiding CT scans in children with single-suture craniosynostosis. *Child's Nervous System* 2012; 28:1077-1082

177. Schweitzer T, Kunz F, Meyer-Marcotty P, Müller-Richter UDA, Böhm H, Wirth C, Ernestus R-I, Linz C. Diagnostic features of prematurely fused cranial sutures on plain skull X-rays. *Child's Nervous System* 2015; 31:2071-2080
178. Khanna PC, Thapa MM, Iyer RS, Prasad SS. Pictorial essay: The many faces of craniosynostosis. *The Indian journal of radiology & imaging* 2011; 21:49
179. Mahesh M. Advances in CT technology and application to pediatric imaging. *Pediatric radiology* 2011; 41:493
180. Tokumaru AM, Barkovich AJ, Ciricillo SF, Edwards M. Skull base and calvarial deformities: association with intracranial changes in craniofacial syndromes. *American Journal of Neuroradiology* 1996; 17:619-630
181. Rijken B, Leemans A, Lucas Y, Van Montfort K, Mathijssen I, Lequin M. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in children with craniosynostosis syndromes. *American Journal of Neuroradiology* 2015; 36:1558-1564
182. Rollins N, Booth T, Shapiro K. MR venography in children with complex craniosynostosis. *Pediatric neurosurgery* 2000; 32:308-315
183. Eley KA, Watt-Smith SR, Sheerin F, Golding SJ. "Black bone" MRI: a potential alternative to CT with three-dimensional reconstruction of the craniofacial skeleton in the diagnosis of craniosynostosis. *European radiology* 2014; 24:2417-2426
184. Dahmani S, Orliaguet G, Meyer P, Blanot S, Renier D, Carli P. Perioperative blood salvage during surgical correction of craniosynostosis in infants. *British journal of anaesthesia* 2000; 85:550-555
185. Kucuk A, Tümtürk A, Gergin IS, Oral S, Gorkem SB, Kurtsoy A, Madenoglu H, Oktem IS. The management of blood loss in non-syndromic craniosynostosis patients undergoing barrel stave osteotomy. *Turk Neurosurg* 2017; 27:138-141
186. Moore MH. Upper airway obstruction in the syndromal craniosynostoses. *British journal of plastic surgery* 1993; 46:355-362
187. McNinch A, Upton C, Samuels M, Shearer M, McCarthy P, Tripp J, Orme RLE. Plasma concentrations after oral or intramuscular vitamin K1 in neonates. *Archives of disease in childhood* 1985; 60:814-818
188. Nargozian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14:53-59
189. White N, Marcus R, Dover S, Solanki G, Nishikawa H, Millar C, Carver ED. Predictors of blood loss in fronto-orbital advancement and remodeling. *Journal of Craniofacial Surgery* 2009; 20:378-381

190. Lam S, Fridley J, Desai VR, Srinivasan VM, Jea A, Luerssen TG, Pan I-W. Pediatric national surgical quality improvement program: useful for quality improvement in craniostylosis surgery? *Journal of Craniofacial Surgery* 2016; 27:605-611
191. Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British journal of haematology* 2004; 124:433
192. Bonfield CM, Sharma J, Cochrane DD, Singhal A, Steinbok P. Minimizing blood transfusions in the surgical correction of craniostylosis: a 10-year single-center experience. *Child's Nervous System* 2016; 32:143-151
193. Pieters BJ, Conley L, Weiford J, Hamilton M, Wicklund B, Booser A, Striker A, Whitney S, Singhal V. Prophylactic versus reactive transfusion of thawed plasma in patients undergoing surgical repair of craniostylosis: a randomized clinical trial. *Pediatric Anesthesia* 2015; 25:279-287
194. White N, Bayliss S, Moore D. Systematic review of interventions for minimizing perioperative blood transfusion for surgery for craniostylosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26:26-36
195. Garza RM, Khosla RK. Nonsyndromic craniostylosis. Paper presented at: Seminars in plastic surgery 2012
196. Derderian C, Seaward J. Syndromic craniostylosis. Paper presented at: Seminars in plastic surgery 2012
197. Esparza J, Hinojosa J, García-Recuero I, Romance A, Pascual B, de Aragón AM. Surgical treatment of isolated and syndromic craniostylosis. Results and complications in 283 consecutive cases. *Neurocirugía* 2008; 19:509-529
198. Marie P, Debais F, Hay E. Regulation of human cranial osteoblast phenotype by FGF-2, FGFR-2 and BMP-2 signaling. *Histology and histopathology* 2002;
199. Shukla V, Coumoul X, Wang R-H, Kim H-S, Deng C-X. RNA interference and inhibition of MEK-ERK signaling prevent abnormal skeletal phenotypes in a mouse model of craniostylosis. *Nature genetics* 2007; 39:1145-1150
200. Balaji S. Modified facial bipartition. *Annals of maxillofacial surgery* 2012; 2:170
201. Sharma RK. Hypertelorism. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2014; 47:284-292
202. Shen W, Wang G, Cui J, He J. Skull plasty to correct congenital craniostylosis. *Zhonghua zheng xing wai ke za zhi= Zhonghua zhengxing waike zazhi= Chinese journal of plastic surgery* 2007; 23:284-287

203. Baird LC PM. Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery – third edition.
204. Seruya M, Oh AK, Boyajian MJ, Posnick JC, Myseros JS, Yaun AL, Keating RF. Long-term outcomes of primary craniofacial reconstruction for craniosynostosis: a 12-year experience. *Plastic and reconstructive surgery* 2011; 127:2397-2406
205. Fearon JA, Ruotolo RA, Kolar JC. Single sutural craniosynostoses: surgical outcomes and long-term growth. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2009; 123:635-642
206. Hashim PW, Patel A, Yang JF, Travieso R, Terner J, Losee JE, Pollack I, Jane Sr J, Jane Jr J, Kanev P. The effects of whole-vault cranioplasty versus strip craniectomy on long-term neuropsychological outcomes in sagittal craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery* 2014; 134:491-501
207. Gerety PA, Basta MN, Fischer JP, Taylor JA. Operative management of nonsyndromic sagittal synostosis: a head-to-head meta-analysis of outcomes comparing 3 techniques. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26:1251-1257
208. Panchal J, Marsh JL, Park T, Kaufman B, Pilgram T, Huang SH. Sagittal craniosynostosis outcome assessment for two methods and timings of intervention. *Plastic and reconstructive surgery* 1999; 103:1574-1584
209. Czerwinski M, Kolar JC, Fearon JA. Complex craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery* 2011; 128:955-961
210. Sgouros S, Goldin J, Hockley A, Wake M. Posterior skull surgery in craniosynostosis. *Child's Nervous System* 1996; 12:727-733
211. Anderson FM. Treatment of coronal and metopic synostosis: 107 cases. *Neurosurgery* 1981; 8:143-149
212. van der Meulen J. Metopic synostosis. *Child's Nervous System* 2012; 28:1359-1367
213. Matson DD. Surgical treatment of congenital anomalies of the coronal and metopic sutures. *Journal of Neurosurgery* 1960; 17:413-417
214. Anderson FM, Gwinn JL, Todt JC. Trigonocephaly: identity and surgical treatment. *Journal of neurosurgery* 1962; 19:723-730
215. Tessier P. Osteotomies totales de la face. Syndrome de Crouzon. Syndrome d'Apert. Oxycephalies. Scaphocephalies. Turricephalies. *Ann Chir Plast* 1967; 12:273-275
216. Eppley BL, Sadove AM. Surgical correction of metopic suture synostosis. *Clinics in plastic surgery* 1994; 21:555-562

217. Kolar JC, Salter E. Preoperative anthropometric dysmorphology in metopic synostosis. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists* 1997; 103:341-351
218. Lajeunie E, Merrer ML, Marchac D, Renier D. Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly: analysis of a series of 237 patients. *American journal of medical genetics* 1998; 75:211-215
219. Oi S, Matsumoto S. Trigonocephaly (metopic synostosis). *Child's Nervous System* 1987; 3:259-265
220. Sidoti Jr EJ, Marsh JL, Marty-Grames L, Noetzel MJ. Long-term studies of metopic synostosis: frequency of cognitive impairment and behavioral disturbances. *Plastic and reconstructive surgery* 1996; 97:276-281
221. Travan L, Pecile V, Fertz M, Fabretto A, Brovedani P, Demarini S, Opitz JM. Opitz trigonocephaly syndrome presenting with sudden unexplained death in the operating room: a case report. *Journal of medical case reports* 2011; 5:222
222. Di Rocco C, Paternoster G, Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G. Anterior plagiocephaly: epidemiology, clinical findings, diagnosis, and classification. A review. *Child's Nervous System* 2012; 28:1413-1422
223. Selber J, Reid RR, Chike-Obi CJ, Sutton LN, Zackai EH, McDonald-McGinn D, Sonnad SS, Whitaker LA, Bartlett SP. The changing epidemiologic spectrum of single-suture synostoses. *Plastic and reconstructive surgery* 2008; 122:527-533
224. Heuzé Y, Martínez-Abadías N, Stella JM, Senders CW, Boyadjiev SA, Lo LJ, Richtsmeier JT. Unilateral and bilateral expression of a quantitative trait: asymmetry and symmetry in coronal craniosynostosis. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution* 2012; 318:109-122
225. Persing JA. MOC-PS (SM) CME article: management considerations in the treatment of craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery* 2008; 121:1-11
226. Moderie C, Govshievich A, Papay F, Fearon J, Gosain A, Doumit G. Current Trends in Management of Nonsyndromic Unilateral Coronal Craniosynostosis: A Cross-sectional Survey. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* 2019; 7
227. Kotrikova B, Krempien R, Freier K, Mühling J. Diagnostic imaging in the management of craniosynostoses. *European radiology* 2007; 17:1968-1978
228. Kabbani H, Raghuveer TS. Craniosynostosis. *American family physician* 2004; 69

229. Kimonis V, Gold J, Hoffman T, Panchal J, Boyadjiev 90. SA. Genetics of craniosynostosis *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14:150-161
230. Gruss J, Ellenbogen R, Whelan M. Lambdoid synostosis and posterior plagiocephaly. *Craniofacial Surgery: Science and Surgical Technique Philadelphia: WB Saunders Co* 2002:234-235
231. Pollack I. *Principles and practice of pediatric neurosurgery*. Thieme New York.
232. Cavalier A, Picot M-C, Artiaga C, Mazurier E, Amilhau M-O, Froye E, Captier G, Picaud J-C. Prevention of deformational plagiocephaly in neonates. *Early human development* 2011; 87:537-543
233. Shillito J, Matson DD. Craniosynostosis: a review of 519 surgical patients. *Pediatrics* 1968; 41:829-853
234. Warren SM, Longaker MT. The pathogenesis of craniosynostosis in the fetus. *Yonsei medical journal* 2001; 42:646-659
235. Persing JA, Delashaw JB, Jane JA, Edgerton MT. Lambdoid synostosis: surgical considerations. *Plastic and reconstructive surgery* 1988; 81:852-860
236. Dec W, Warren SM. Current concepts in deformational plagiocephaly. *Journal of Craniofacial Surgery* 2011; 22:6-8
237. Kluba S, Kraut W, Reinert S, Krimmel M. What is the optimal time to start helmet therapy in positional plagiocephaly? *Plastic and reconstructive surgery* 2011; 128:492-498
238. McCarthy J, Cutting C. The timing of surgical intervention in craniofacial anomalies. *Clinics in plastic surgery* 1990; 17:161-182
239. Arnaud E, Renier D, Marchac D, Brunet L, Pierre-Kahn A. Mental prognosis in scaphocephaly. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 1996; 3:16-21
240. Guimaraes-Ferreira J, Miguens J, Lauritzen C. Advances in craniosynostosis research and management. *Advances and technical standards in neurosurgery: Springer*; 2004:23-83.
241. Hinojosa J, Esparza J, Muñoz M. Endoscopic-assisted osteotomies for the treatment of craniosynostosis. *Child's Nervous System* 2007; 23:1421-1430
242. Shah MN, Kane AA, Petersen JD, Woo AS, Naidoo SD, Smyth MD. Endoscopically assisted versus open repair of sagittal craniosynostosis: the St. Louis Children's Hospital experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2011; 8:165-170

243. Erşahin Y. Endoscope-assisted repair of metopic synostosis. *Child's Nervous System* 2013; 29:2195-2199
244. Honeycutt JH. Endoscopic-assisted craniosynostosis surgery. Paper presented at: Seminars in plastic surgery 2014
245. Jimenez DF, Barone CM. Early treatment of coronal synostosis with endoscopy-assisted craniectomy and postoperative cranial orthosis therapy: 16-year experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2013; 12:207-219
246. Sauerhammer TM, Seruya M, Ropper AE, Oh AK, Proctor MR, Rogers GF. Craniectomy gap patency and neosuture formation following endoscopic suturectomy for unilateral coronal craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery* 2014; 134:81e-91e
247. Matushita H, Alonso N, Cardeal DD, de Andrade F. Frontal–orbital advancement for the management of anterior plagiocephaly. *Child's Nervous System* 2012; 28:1423-1427
248. Goodrich JT. Single incision endoscope-assisted surgery for sagittal craniosynostosis. Springer; 2017.
249. Czerwinski M, Hopper RA, Gruss J, Fearon JA. Major morbidity and mortality rates in craniofacial surgery: an analysis of 8101 major procedures. *Plastic and reconstructive surgery* 2010; 126:181-186
250. Jubbal KT, Agrawal N, Hollier Jr LH. Analysis of morbidity, readmission, and reoperation after craniosynostosis repair in children. *Journal of Craniofacial Surgery* 2017; 28:401-405
251. Lu Y, Bao N, Ghanem A, Cai T, Yang J, Mu X. Early complications and associated perioperative factors in nonsyndromic craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2017; 28:1425-1430
252. Esparza J, Hinojosa J. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: apropos of 306 transcranial procedures. *Child's Nervous System* 2008; 24:1421-1430
253. Joshi S, Witherow H, Dunaway D, Hayward R. The danger of using metallic plate and screw fixation in the young. *British journal of neurosurgery* 2006; 20:330-330
254. Bradley JP, Gabbay JS, Taub PJ, Heller JB, O'Hara CM, Benhaim P, Kawamoto Jr HK. Monobloc advancement by distraction osteogenesis decreases morbidity and relapse. *Plastic and reconstructive surgery* 2006; 118:1585-1597
255. Lajeunie E, Merrer ML, Bonaïti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *American journal of medical genetics* 1995; 55:500-504

256. Twigg SR, Wilkie AO. A genetic-pathophysiological framework for craniosynostosis. *The American Journal of Human Genetics* 2015; 97:359-377
257. Greenwald JA, Mehrara BJ, Spector JA, Warren SM, Fagenholz PJ, Smith LP, Bouletreau PJ, Crisera FE, Ueno H, Longaker MT. In vivo modulation of FGF biological activity alters cranial suture fate. *The American journal of pathology* 2001; 158:441-452
258. Ueno H, Gunn M, Dell K, Tseng A, Williams L. A truncated form of fibroblast growth factor receptor 1 inhibits signal transduction by multiple types of fibroblast growth factor receptor. *Journal of Biological Chemistry* 1992; 267:1470-1476
259. Warren SM, Brunet LJ, Harland RM, Economides AN, Longaker MT. The BMP antagonist noggin regulates cranial suture fusion. *Nature* 2003; 422:625-629
260. Cooper GM, Curry C, Barbano TE, Burrows AM, Vecchione L, Caccamese JF, Norbutt CS, Costello BJ, Losee JE, Moursi AM. Noggin inhibits postoperative resynostosis in craniosynostotic rabbits. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22:1046-1054
261. van der Vlugt JJ, van der Meulen JJ, Creemers HE, Willems SP, Lequin ML, Okkerse JM. The risk of psychopathology in children with craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery* 2009; 124:2054-2060
262. Boltshauser E, Ludwig S, Dietrich F, Landolt M. Sagittal craniosynostosis: cognitive development, behaviour, and quality of life in unoperated children. *Neuropediatrics* 2003; 34:293-300
263. Rosenberg JM, Kapp-Simon KA, Starr JR, Cradock MM, Speltz ML. Mothers' and fathers' reports of stress in families of infants with and without single-suture craniosynostosis. *The Cleft palate-craniofacial journal* 2011; 48:509-518
264. Speltz ML, Kapp-Simon KA, Cunningham M, Marsh J, Dawson G. Single-suture craniosynostosis: a review of neurobehavioral research and theory. *Journal of pediatric psychology* 2004; 29:651-668
265. Kellogg R, Allori AC, Rogers GF, Marcus JR. Interfrontal Angle for Characterization of Trigenocephaly: Part 1 Development and Validation of a Tool for Diagnosis of Metopic Synostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012; 23:799-804
266. Smartt Jr JM, Elliott RM, Reid RR, Bartlett SP. Analysis of differences in the cranial base and facial skeleton of patients with lambdoid synostosis and deformational plagiocephaly. *Plastic and reconstructive surgery* 2011; 127:303-312

267. Wen J, Qian J, Zhang L, Ji C, Guo X, Chi X, Tong M. Effect of helmet therapy in the treatment of positional head deformity. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2019;
268. Pindrik J, Molenda J, Uribe-Cardenas R, Dorafshar AH, Ahn ES. Normative ranges of anthropometric cranial indices and metopic suture closure during infancy. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2016; 18:667-673
269. Kolar JC, Salter EM, Weinberg SM. Preoperative craniofacial dysmorphology in isolated sagittal synostosis: a comprehensive anthropometric evaluation. *Journal of Craniofacial Surgery* 2010; 21:1404-1410
270. Mann RJ, Fahrenkopf MP, Burton M, Girotto J, Polley J. The directive growth approach for nonsyndromic, unicoronal craniosynostosis: patient and clinical outcomes. *The Journal of craniofacial surgery* 2017; 28:2108
271. Hayward R, Jones B, Dunaway D, Evans R. *The clinical management of craniosynostosis*. Cambridge University Press.
272. Cartwright CC, Wallace DC. *Nursing care of the pediatric neurosurgery patient*. Springer.
273. Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ, Ferguson SW. Diagnostic practice and the estimated prevalence of craniosynostosis in Colorado. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 1997; 151:159-164
274. Hagner M. Skulls, brains, and memorial culture: on cerebral biographies of scientists in the nineteenth century. *Science in context* 2003; 16:195
275. Clayman MA, Murad GJ, Steele MH, Seagle MB, Pincus DW. History of craniosynostosis surgery and the evolution of minimally invasive endoscopic techniques: the University of Florida experience. *Annals of plastic surgery* 2007; 58:285-287
276. Faber H. Early craniectomy as a preventing measure in oxycephaly and allied conditions. *Am J Med Sci* 1927; 173:701-711
277. Singer S, Bower C, Southall P, Goldblatt J. Craniosynostosis in Western Australia, 1980–1994: a population-based study. *American journal of medical genetics* 1999; 83:382-387
278. Butzelaar L, Breugem CC, Hanlo P, van der Molen ABM. Is isolated sagittal synostosis an isolated condition? *Journal of Craniofacial Surgery* 2009; 20:399-401
279. Mefford HC, Shafer N, Antonacci F, Tsai JM, Park SS, Hing AV, Rieder MJ, Smyth MD, Speltz ML, Eichler EE. Copy number variation analysis in single-suture craniosynostosis: Multiple rare variants including RUNX2

duplication in two cousins with metopic craniosynostosis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2010; 152:2203-2210

280. van der Meulen J, van der Hulst R, van Adrichem L, Arnaud E, Chin-Shong D, Duncan C, Habets E, Hinojosa J, Mathijssen I, May P. The increase of metopic synostosis: a pan-European observation. *Journal of Craniofacial Surgery* 2009; 20:283-286
281. Paşahan R, Önal Ç. Kraniosinostoz Epidemiyolojisi.
282. Han RH, Nguyen DC, Bruck BS, Skolnick GB, Yarbrough CK, Naidoo SD, Patel KB, Kane AA, Woo AS, Smyth MD. Characterization of complications associated with open and endoscopic craniosynostosis surgery at a single institution. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2016; 17:361-370
283. Thompson DR, Zurakowski D, Haberkern CM, Stricker PA, Meier PM, Bannister C, Benzoni H, Binstock W, Bosenberg A, Brzenski A. Endoscopic versus open repair for craniosynostosis in infants using propensity score matching to compare outcomes: a multicenter study from the Pediatric Craniofacial Collaborative Group. *Anesthesia & Analgesia* 2018; 126:968-975
284. Anderson PJ, Netherway DJ, Abbott A, David DJ. Intracranial volume measurement of metopic craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2004; 15:1014-1016
285. Yan H, Abel TJ, Alotaibi NM, Anderson M, Niazi TN, Weil AG, Fallah A, Phillips JH, Forrest CR, Kulkarni AV. A systematic review and meta-analysis of endoscopic versus open treatment of craniosynostosis. Part 1: the sagittal suture. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2018; 22:352-360
286. Thompson DN, Malcolm GP, Jones BM, Harkness WJ, Hayward RD. Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Pediatric neurosurgery* 1995; 22:235-240
287. MS M. *Pediatric Neuroşirürji*. Vol 15.
288. Vogel TW, Woo AS, Kane AA, Patel KB, Naidoo SD, Smyth MD. A comparison of costs associated with endoscope-assisted craniectomy versus open cranial vault repair for infants with sagittal synostosis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2014; 13:324-331
289. Abbott MM, Rogers GF, Proctor MR, Busa K, Meara JG. Cost of treating sagittal synostosis in the first year of life. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012; 23:88-93
290. Arts S, Delye H, van Lindert EJ. Intraoperative and postoperative complications in the surgical treatment of craniosynostosis: minimally invasive versus open surgical procedures. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2017; 21:112-118

291. Keshavarzi S, Hayden MG, Ben-Haim S, Meltzer HS, Cohen SR, Levy ML. Variations of endoscopic and open repair of metopic craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2009; 20:1439-1444
292. Nguyen DC, Patel KB, Skolnick GB, Naidoo SD, Huang AH, Smyth MD, Woo AS. Are endoscopic and open treatments of metopic synostosis equivalent in treating trigonocephaly and hypotelorism? *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26:129-134
293. MacKinnon S, Proctor MR, Rogers GF, Meara JG, Whitecross S, Dagi LR. Improving ophthalmic outcomes in children with unilateral coronal synostosis by treatment with endoscopic strip craniectomy and helmet therapy rather than fronto-orbital advancement. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2013; 17:259-265
294. Tan SP, Proctor MR, Mulliken JB, Rogers GF. Early frontofacial symmetry after correction of unilateral coronal synostosis: frontoorbital advancement vs endoscopic strip craniectomy and helmet therapy. *Journal of Craniofacial Surgery* 2013; 24:1190-1194
295. Zubovic E, Woo AS, Skolnick GB, Naidoo SD, Smyth MD, Patel KB. Cranial base and posterior cranial vault asymmetry after open and endoscopic repair of isolated lambdoid craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery* 2015; 26:1568
296. Isaac KV, Meara JG, Proctor MR. Analysis of clinical outcomes for treatment of sagittal craniosynostosis: a comparison of endoscopic suturectomy and cranial vault remodeling. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2018; 22:467-474
297. Garber ST, Karsy M, Kestle JR, Siddiqi F, Spanos SP, Riva-Cambrin J. Comparing outcomes and cost of 3 surgical treatments for sagittal synostosis: a retrospective study including procedure-related cost analysis. *Neurosurgery* 2017; 81:680-687
298. Shastin D, Peacock S, Guruswamy V, Kapetanstrataki M, Bonthron DT, Bellew M, Long V, Carter L, Smith I, Goodden J. A proposal for a new classification of complications in craniosynostosis surgery. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2017; 19:675-683
299. Boop FA, Chaddock WM, Shewmake K, Teo C. Outcome analysis of 85 patients undergoing the pi procedure for correction of sagittal synostosis. *Journal of neurosurgery* 1996; 85:50-55
300. Burstein FD, Hudgins RJ, Cohen SR, Boydston WR. Surgical correction of severe scaphocephalic deformities. *Journal of Craniofacial Surgery* 1994; 5:228-235

- 301.** Farkas LG, Posnick JC, Hreczko TM. Anthropometric growth study of the head. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1992; 29:303-308
- 302.** Ghenbot RG, Patel KB, Skolnick GB, Naidoo SD, Smyth MD, Woo AS. Effects of open and endoscopic surgery on skull growth and calvarial vault volumes in sagittal synostosis. *The Journal of craniofacial surgery* 2015; 26:161
- 303.** Le M-B, Patel K, Skolnick G, Naidoo S, Smyth M, Kane A, Woo AS. Assessing long-term outcomes of open and endoscopic sagittal synostosis reconstruction using three-dimensional photography. *Journal of Craniofacial Surgery* 2014; 25:573-576

7. EKLER

7.1 ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 09/01/2020-E.1991



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu

Sayı :60116787-020/1991
Konu :Başvurunuz hk.

09/01/2020

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emrah EGEMEN

İlgi :30.12.2019 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "Kraniyosinositoz Tanılı Hastalarda Endoskopik Sütürektomi ve Rekonstrüktif Cerrahinin Karşılaştırılması" konulu çalışmanız 07.01.2020 tarih ve 01 sayılı kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan