

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**



**FRONTO-ORBİTAL İLERLETME SEGMENTİNE
NON-VASKÜLERİZE KEMİK GREFTİ OLARAK
DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİ UYGULANAN
KRANİOSİNOSTOZ HASTALARININ GEÇ DÖNEM KEMİK
KALİTESİNİN MORFOLOJİK, RADYOGRAFİK VE
DANSİTOMETRİK YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Güven Ozan KAPLAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gökhan TUNÇBİLEK

**Ankara
2023**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecimde üzerimde emeği bulunan ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Fatma Figen ÖZGÜR'e;

Uzmanlık tez çalışmamda birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Gökhan TUNÇBİLEK'e sabrı ve anlayışı için;

Tez çalışmamın tasarlanması, verilerin toplanması ve yürütülmesi konusunda ve eğitimim boyunca her daim desteğini hissettiğim Doç. Dr. Mert ÇALIŞ'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşarak mesleğimi ve daha birçok şeyi bana öğreten bütün değerler hocalarıma;

Uzmanlık eğitim süresince birlikte çok güzel anılarımın olduğu araştırma görevlisi abi,abla ve kardeşlerime;

Çalışmanın radyolojik ölçümlerini gerçekleştiren Doç. Dr. Elif Günay BULUT ve Dr. Halil İbrahim ALTUNBULAK'a;

Yoğun eğitim dönemimde her zaman anlayışlı olup yanımda olduğunu bildiğim hayat arkadaşım Büşra'ya;

Sevgilerini ve emeklerini her zaman hissettiğim, beni yetiştirip bu günleri görmemi sağlayan sevgili anneme ve babama;

En içten teşekkürlerimi sunarım

Dr. Güven Ozan Kaplan

ÖZET

Güven Ozan Kaplan. Fronto-Orbital İlerletme Segmentine Non-Vaskülerize Kemik Grefti Olarak Distraksiyon Osteogenezi Uygulanan Kraniosinostoz Hastalarının Geç Dönem Kemik Kalitesinin Morfolojik, Radyografik ve Dansitometrik Yöntemlerle Değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022. Kraniosinostoz, kafatasında yer alan sütürlerden bir veya birden fazlasının fizyolojik sürecinden önce kapanarak kraniofasial deformitelere sebep olmasıdır. Fronto-orbital ilerletme, tedavide en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Fronto-orbital bölgede 10 milimetreden fazla ilerletme ihtiyacı olan hastalarda distraksiyon osteogenezinin kullanılması başarı oranını arttırmaktadır. Distraksiyon osteogenezinin temel prensiplerinden biri, kemik segmentlerin vaskülaritesinin ve çevre yumuşak doku bağlantılarının korunmasıdır. Bu nedenle klasik fronto-orbital distraksiyon tekniklerinde fronto-orbital segment duradan ayrılmadan tek parça olarak ilerletilir. Bu durumda, supraorbital barın yeniden şekillendirilmesi ve yeni bir frontal segmentin tasarlanması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle kliniğimizde; 10 milimetreden fazla ilerletme ihtiyacı olan kraniosinostozlu olguların tedavisinde geleneksel fronto-orbital şekillendirme ve ilerletme cerrahisi ile distraksiyon osteogenezinin avantajlarını aynı anda sunabilen fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon tekniği uygulanmaktadır. Bu teknikte supraorbital bar ve frontal kemik geleneksel fronto-orbital ilerletmede olduğu gibi duradan ayrılarak yeniden şekillendirilir ve distraktörler yardımıyla ilerletilir. Yeniden şekillendirme için frontal kemik kompleksi çıkartılırsa; frontal kemik greftinde rezorpsiyon gerçekleşebileceğine ve distraksiyon gücünün azalmasına bağlı geniş kemik defektleri oluşabileceğine dair endişeler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı; fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme tekniğinin uzun dönem takip verilerini ve radyolojik ölçümler ile kantitatif sonuçlarını sunmaktır. Bu amaçla; kliniğimizde kraniosinostoz tanısı alarak fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme tekniği ile opere edilmiş hastalara ait medikal bilgiler ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelendi. Greft olarak distrakte edilen frontal kemikte, rezorpsiyon gerçekleşip gerçekleşmediğini değerlendirmek için dansite ölçümleri korteks ve medulladan ayrı ayrı olacak şekilde yapıldı ve aynı hastanın oksipital kemiğinden (kontrol ölçümleri) yapılan ölçümlerle karşılaştırıldı. Hastaların geç dönem bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinden üç boyutlu

modelleme yapılarak toplam kemik defekt alanı ve toplam defekt sayısı hesaplandı. Hastaların ameliyat öncesi ve geç dönem tomografi görüntüleri üzerinden sefalik indeks hesaplandı ve bu değerler mevcut yaş grubuna uygun normal sefalik indeks aralıklarıyla karşılaştırıldı. Hiçbir hastada intrakranial enfeksiyon görülmedi. Hastaların frontal kemik dansite ölçümleri ile nativ kemik dansiteleri arasında hem korteks hem de medullada anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Geç dönem ölçümlerinde; toplam kemik defekt alanı ortalama $4,79 \pm 4,43 \text{ cm}^2$, toplam defekt sayısı ortalama $4,81 \pm 2,27$ olarak hesaplandı. Kemik defektlerinin lokalizasyonuna bakıldığında tamamının distraksiyon alanında lokalize olduğu ve ilerletilen frontal kemikte defekt olmadığı görüldü. Beyin-omurilik sıvısı kaçağı olan hastalarda kemik defekt alanının daha fazla olduğu görüldü. Hastaların ameliyat öncesi sefalik indeks ölçümleri ortalama $98,56 \pm 6,39$ olarak bulunurken geç dönem sefalik indeksleri ortalama $87,63 \pm 4,54$ olarak hesaplandı ve ameliyattan önce 27 (100%) hastanın tamamının normal aralığın dışında olduğu görülürken geç dönemde 16 (59,3%) hastanın normal değer aralığına ulaştığı görüldü. Fronto-orbital kompleksin duradan ayrılarak yeniden şekillendirilmesi ve distraksiyonu ile greft olarak ilerletilen kemikte, rezorpsiyon ve nekroz gibi korkulan komplikasyonların görülmemesi, ek olarak düşük kemik defekt alan ve düşük intrakranial enfeksiyon oranları, tekniğin güvenli bir yöntem olduğunu göstermektedir. Ayrıca sefalik indeksteki değişimler, bu teknik ile kafa şeklinde belirgin düzelmeler sağlanabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak; fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon, özellikle frontal bölgede şekil bozuklukları olan hastalarda kraniosinostoz tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Kraniosinostoz, distraksiyon osteogenezi, fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon

ABSTRACT

Güven Ozan Kaplan. Distraction of Fronto-Orbital Segment as a Non-Vascularized Bone Graft in Craniosynostotic Patients. Long-Term Results and Evaluation of Technique with Radiological Measurements Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department. Ankara, 2022. Craniosynostosis can be defined as an early fusion of one or more cranial sutures, which results in abnormal cranial shape and restricted skull growth. In treatment, conventional fronto-orbital advancement has remained mainstream treatment technique; however, successful results have been shown using distraction osteogenesis in patients who require more than 10 mm advancement in the fronto-orbital region. As a general acceptance in the distraction osteogenesis concept, maintenance of the vascularization of the bony segments or the transport segment was considered essential for successful distraction. In classical fronto-orbital distraction techniques, it is applied as an en-bloc distraction of the frontal bone and supraorbital bar without separating from its dural connections. However, using these techniques, it is impossible to correct the supraorbital bar and reconstruct a new forehead. In our technique, the fronto-orbital complex is separated from the dural attachments, reshaped if necessary, and distracted until desired results are obtained. As a result, the benefits of both conventional fronto-orbital advancement and distraction osteogenesis are combined into one procedure. Detaching the bone from the underlying dura and distraction as a bone graft may raise concerns such as epidural dead space resulting in infection, resorption and demineralization of the frontal bone graft, and bony defects due to a decrease in the power of distraction. The purpose of this study is to present our long-term and quantitative results for the distraction of non-vascularized bone graft in the management of craniosynostosis. Medical information and computed tomography images of patients diagnosed with craniosynostosis and operated on with fronto-orbital reshaping and distraction technique were examined in our clinic. Bone density measurements were performed on late-term computed tomography images to evaluate whether bone resorption occurred in the frontal bone that was reshaped and distracted as a non-vascularized bone graft. Measurements were made separately from the cortex and medulla at five different points, and the average of the values was used. The occipital bone was chosen as a site of control measurements because no surgical attempts were made at the posterior calvaria. Frontal bone and control measurements were compared

statistically. The total bone defect area and the total number of defects were calculated by performing three dimensional modeling on the latest computed tomography images of the patients. The cephalic index was calculated from computed tomography images, and measurements at each time point were compared to normative cephalic index ranges depending on their age and categorized as normal or above normal. None of the patients developed serious infections, such as intracranial infections or frontal bone osteomyelitis. No significant difference was found between the frontal bone density and native bone density in both cortex and medulla. The mean number of bone defects was $4,8 \pm 2,2$, and the mean total area of bone defects was measured $4,79 \pm 4,43 \text{ cm}^2$. There were no bony defects in the frontal bone, and all the defects were located in the distraction zone. In patients who underwent secondary surgery due to cerebrospinal fluid leakage, higher values of mean bone defect area were observed. The mean preoperative cephalic index was found to be 98.56 ± 6.39 , and the mean late-term cephalic index was calculated as 87.63 ± 4.54 . Pre-operatively, all 27 (100%) patients were outside the normal range; however, 16 (59.3%) patients reached the normal range in the late period. Serious complications such as bone resorption and necrosis are not seen in the reshaped and advanced frontal bone. Moreover the small amount of bone defect area and the low rate of intracranial infection indicate that distraction of transport segment as a non-vascularized bone graft is a safe technique. In addition, the changes in the cephalic index show that significant improvements in head shape can be achieved with this technique. As a result, fronto-orbital reshaping and distraction appear to be safe and effective approach in the management of severe craniosynostosis, especially in patients with abnormally shaped frontal bones.

Keywords: Craniosynostosis, Distraction osteogenesis, fronto-orbital reshaping and distraction

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
RESİMLER	ix
TABLolar	xi
GRAFİKLER	xii
1.GİRİŞ	1
1.1.Non-Sendromik Kraniosinostozlar	2
1.2. Sendromik Kranisinostozlar	6
1.2.1 Crouzon Sendromu	6
1.2.2. Apert Sendromu	7
1.2.3 Saethre-Chotzen Sendromu	10
1.2.4. Muenke Sendromu	11
1.2.5 Pfeiffer Sendromu	11
1.3. Fonksiyonel Problemler	12
1.4. Tanı	14
1.5. Kemik İyileşmesi	15
1.5.1 İnflamasyon Evresi	15
1.5.2 Onarım <i>Evresi</i>	16
1.5.3 Yeniden Şekillendirme Evresi	16
1.6. Tedavi	16
1.6.1 Cerrahi Tedavinin Tarihçesi	16
1.6.2. Cerrahi Zamanlaması	18
1.6.3 Cerrahi Teknikler	18
1.6.3.1 Fronto-Orbital İlerletme	18
1.6.3.2 Distraksiyon Osteogenezi	20
2.GEREÇ VE YÖNTEM	30
2.1. Tedavi Protokolü	31
2.2. Cerrahi Teknik	31

2.3. Distraksiyon Protokolü	33
2.4. Radyolojik Ölçümler	33
2.5. İstatistiksel Yöntem	35
3.BULGULAR	36
3.1. Demografik Veriler	36
3.2 Radyolojik Ölçümler	38
4. TARTIŞMA	48
5. SONUÇ	63
6. KAYNAKLAR	64



KISALTMALAR

BT	<i>Bilgisayarlı Tomografi</i>
BOS	<i>Beyin omurilik sıvısı</i>
Cm²	<i>Santimetrekare</i>
HU	<i>Hounsfield ünitesi</i>
KİBAS	<i>Kafa içi basın artışı sendromu</i>
Mm	<i>Milimetre</i>
MRI	<i>Manyetik Rezonans İnceleme</i>
ROC	<i>Alıcı işlem karakteristikleri, (Receiver Operating Characteristic)</i>

RESİMLER

Resim 1.1: Etkilenen srlara göre kraniosinostozlar	2
Resim 1.2: Sagittal sr sinostozuna bağlı ön-arka ekseninde uzamış kafa görünümü	3
Resim 1.3: Metopik sr sinostozu olan hastadan üçgen şekilli alın segmentinin görünümü	3
Resim 1.4: Bilateral koronal sr sinostozu	4
Resim 1.5: Çoklu sr sinostozuna bağlı gelişen yonca yaprağı deformitesi	5
Resim 1.6: Anterior plagiosefali	5
Resim 1.7: Crouzon sendromunda görülen orta yüz hipoplazisi ve ekzorbitizm	7
Resim 1.8: Apert sendromunda görülen deformiteler	8
Resim 1.9: Apert sendromunda görülen geniş n fontanel	9
Resim 1.10: Saethre-Chotzen sendromunda görülen düşük sa çizgisi ve göz kapağı ptozu	10
Resim 1.11: Pfeiffer sendromu'nda görülen deformiteler	11
Resim 1.12: Belirgin ekzorbitizm görülen Apert sendromlu hasta ve tekrarlayan keratitlere bağlı sağ gözde görme kaybı gelişen Apert sendromlu başka bir hasta	13
Resim 1.13: Direkt grafide görülen dövülmüş bakır manzarası	15
Resim 1.14: Trigonosefalisi olan hastada üçgen şekilli supraorbital bar ve yeniden şekillendirildikten sonraki görüntüsü	17
Resim 1.15: Fronto-orbital ilerletme ve şekillendirme cerrahisi	19
Resim 1.16: Supraorbital bar yeniden şekillendirildikten ve ilerletildikten sonra oluşan l boşluk	20

- Resim 1.17:** Dr. Cemal Aytemiz'in 1978 yılında distraksiyon osteogenezinin deneysel ve klinik uygulamalarını paylaştığı tez çalışması ve mandibular distraksiyon osteogenezinin klinik uygulamasından bir örnek 24
- Resim 1.18:** Fronto-orbital ilerletme cerrahisi yapılan hastanın (A) Ameliyat öncesi görünümü, (B) Ameliyat sonrası görünüm, (C) Ameliyat öncesi, (D) Latent faz sonundaki, (E) Distraksiyon fazı sonundaki, (F) Konsolidasyon fazı sonundaki düz yan kafa grafisi 24
- Resim 1.19:** Multiple sütür sinostozu olan ve hem posterior hem anterior distraksiyon uygulanan hastanın (A) Ameliyat öncesi görünümü, (B) Posterior kranial kubbe distraksiyonu sırasındaki direkt yan kafa grafisi, (C) Posterior kranial distraksiyon sonrası görünümü, (D) Fronto-orbital distraksiyon için yapılan osteotomiler ve yerleştirilen internal distraktörler, (E) Fronto-orbital distraksiyon ile ilerletilen segmentin bilgisayarlı tomografi görüntüsü, (F) Hastanın ilk ameliyatından üç yıl sonraki görünümü 26
- Resim 1.20:** Apert sendromu olan hastada frontal bölgedeki trigonosefalik görünüm 28
- Resim 2.1:** Yeniden şekillendirilen supraorbital bar ve fronto-orbital segmentin (A) önden görünümü, (B) Yandan görünümü, (C) yerine iade edildikten sonraki görünümü 32
- Resim 2.2:** Frontal kemikte dansite ölçümlerinin gerçekleştirildiği noktalar 34
- Resim 3.1:** Fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme yapılan Apert sendromlu hastanın; ameliyat öncesi ve ameliyattan 5.5 yıl sonraki BT görüntüleri 39
- Resim 4.1:** Fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon uygulanan hastanın sonraki kraniofasial cerrahisi sırasında distraksiyon alanının yeni oluşan kemik ile tamamen dolduğunun görünümü 51
- Resim 4.2:** Fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme ve Le Fort III osteotomisi ile orta yüz ilerletmesi yapılan Apert sendromlu hastanın; ameliyat öncesi ve ilk ameliyattan 12 yıl sonraki BT görüntüleri. 52

TABLOLAR

Tablo 1.1:	Sefalik indeks değerleri ve kranial morfoloji ilişkisi	14
Tablo 3.1:	Yaş, takip sũresi ve distraksiyon miktarı	37
Tablo 3.2:	Demografik ve klinik ۆzelliklerin dağılımı	37
Tablo 3.3:	Klinik ۆlçũmlerin betimsel istatistikleri	38
Tablo 3.4:	Frontal- oksipital kemik korteks dansitesi, frontal- oksipital kemik medulla dansitesi ۆlçũmlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 3.5:	Toplam kemik defekti alanı ۆlçũmũ ile distraksiyon miktarı ۆlçũmlerinin ilişkisi	40
Tablo 3.6:	BOS kaçağı nedeniyle sekonder cerrahi girişim uygulanma durumuna gۆre toplam kemik defekt alanı ۆlçũmũnũn betimsel istatistiği	41
Tablo 3.7:	Sefalik indeks ۆlçũmlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 3.8:	Sefalik indeks ROC analizi sonuçları	43
Tablo 3.9:	Sefalik indeks değerlerinin normal aralık ile karşılaştırılması	43
Tablo 3.10:	Hastaların genel ۆzeti	46
Tablo 3.11:	Radyolojik ۆlçũmlerin genel ۆzeti	47

GRAFİKLER

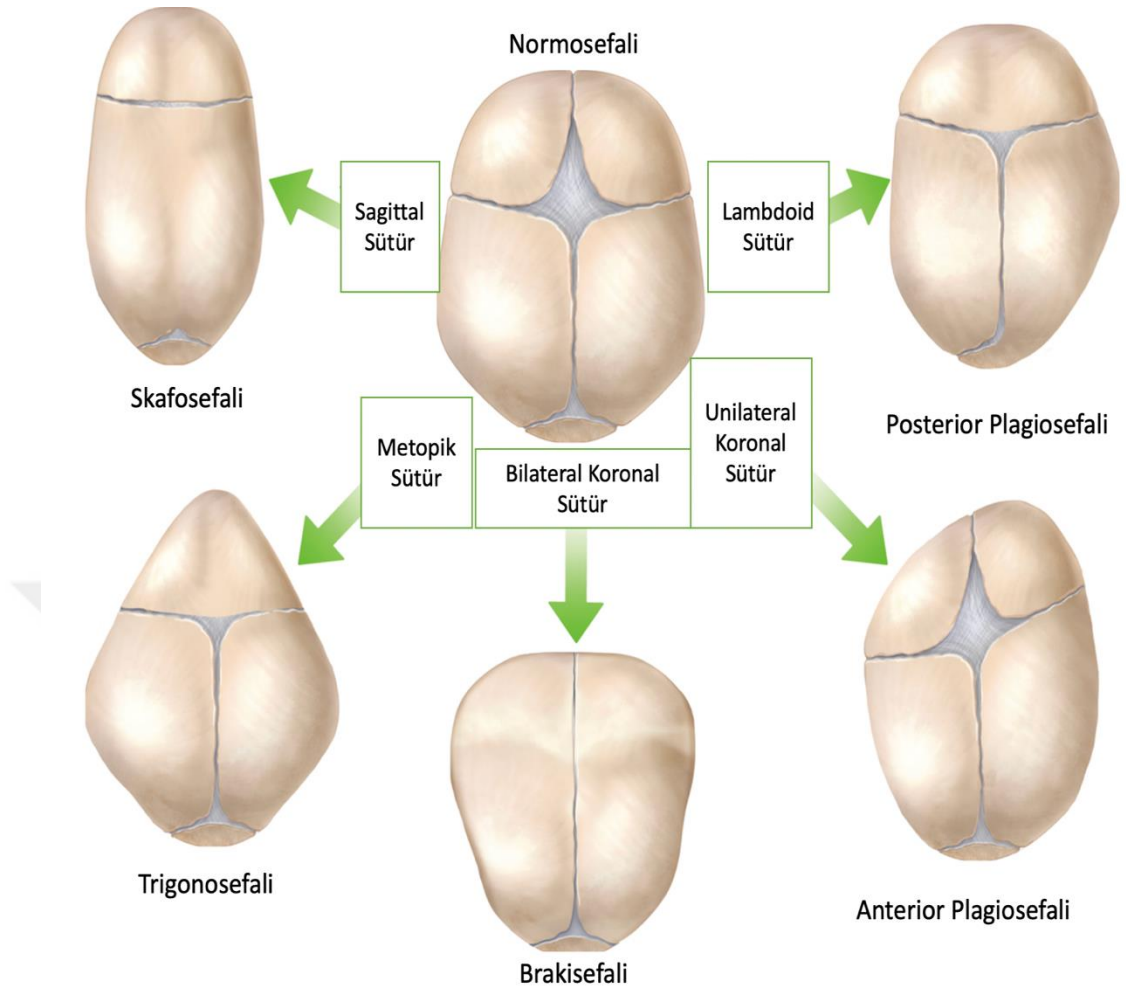
Grafik 3.1: Hastaların ameliyat öncesi sefalik indeks değerlerinin dağılımı ve popülasyon ile karşılaştırılması 44

Grafik 3.2: Hastaların geç dönem sefalik indeks değerlerinin dağılımı ve popülasyon ile karşılaştırılması 45



1.GİRİŞ

Kraniuma ait bir ya da daha fazla sütün erken kapanması ve bunun sonucunda oluşan kafa şekil bozuklukları kraniosinostoz olarak adlandırılır. Bu durum 2000 ile 2500 doğumda bir olarak görülür ve sık görülen konjenital anomalilerdendir(1, 2). Patofizyolojisi tam net olarak ortaya koyulamamakla birlikte hem çevresel (intrauterin fetal kısıtlanma) hem de genetik faktörler (tek gen mutasyonları, kromozomal anomaliler) etiyolojide rol oynamaktadır. Normal gelişim seyrinde kafa çevresi ilk bir yılda doğumdaki çevrenin 3 katına, ikinci yılın sonunda ise 4 katına çıkmış olur. 3 yaşına gelindiğinde ise erişkin boyutlarının %85'i kazanılmış olur. Bu büyüme; kafatası sütünlarına dikey düzlemlerde gerçekleşen sütünal büyüme ve kraniumun meningeal yüzeyinden resorbe olup periosteal yüzeyinde yeni kemik gelişimi şeklinde gerçekleşen apozisyonel büyüme olarak iki şekilde gerçekleşir. Kraniosinostozda ise daha çok sütünal büyümede eksiklik görülür. Etkilenen sütünarda oluşan erken kapanma neticesinde ilgili sütün dik düzlemde büyüme oldukça kısıtlanır ve kompensatuar olarak sütün düzlemine paralel fazla büyüme gerçekleşir. Bu Virchow Kanunu olarak da bilinir(3). Bu kanundan yola çıkarak sinostotik olan sütüna göre çeşitli tanımlanmış kafa şekil bozuklukları mevcuttur. Bunlar arasında sagittal sütün sinostozu (skafosefali), metopik sütün sinostozu (trigonosefali), bilateral koronal sütün sinostozu (brakisefali), unilateral koronal sütün sinostozu (plagiosefali) ve çoklu sütün sinostozu sayılabilir (*Resim 1.1*). Bütün kraniosinostozlar içinde en sık tutulan sagittal sütün, en az tutulan ise lambdoid sütünudur. İkinci en sık tutulan koronal sütün olarak kabul edilse de son yıllarda metopik sütün sinostozu insidansında artışlar bildirilmiştir (4, 5). Sendromik kraniosinostozlarda ise en sık görülen kafa şekli brakisefali, turrisefali ve yonca yaprağı deformitesidir(2).

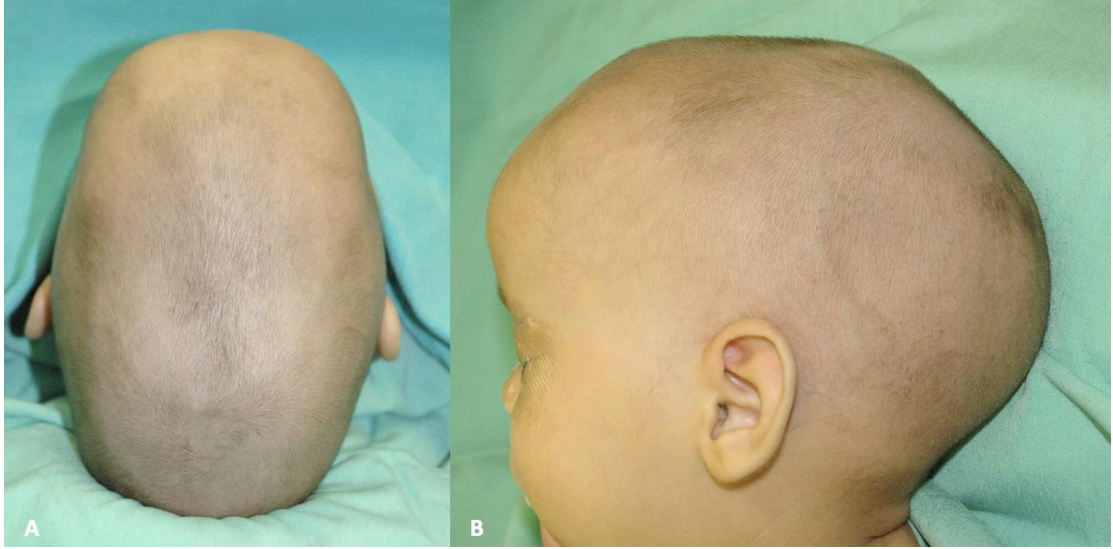


Resim 1.1: Etkilenen sütürlara göre kraniosinostozlar

Chung KC. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Eighth edition. ed. Wolters Kluwer Health; 2019.

1.1.Non-Sendromik Kraniosinostozlar

Skafosefali, sagittal sütün prematür kapanması sonucu oluşur. Biparietal çap azalır ve ön-arka çap artarak uzamış bir kafa görüntüsüne yol açar (Resim 1.2). Frontal ve oksipital bölgede sivrileşmeler olabilir



Resim 1.2: Sagittal suture sinostozuna bağlı ön-arka ekseninde uzamış kafa görünümü (A) üstten görünüm, (B) yandan görünüm

Trigonosefali (*Resim 1.3*), frontal kemiği vertikal olarak ayıran metopik sutureların füzyonu sonucu oluşur. Hipotelorizm ve üçgen alın segmenti ile karakterizedir.



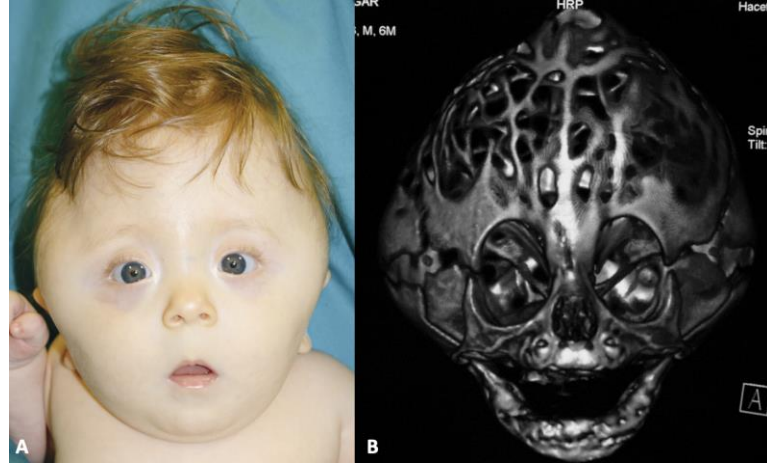
Resim 1.3: (A) Metopik suture sinostozu olan hastadan üçgen şekilli alın segmentinin görünümü, (B) Fronto-orbital ilerletme ve şekillendirme cerrahisi sonrasında alın segmentindeki düzelme dikkati çekmektedir.

Brakisefali (*Resim 1.4*), bilateral koronal strların prematür kapanması sonucu anterior kranial fossa büyümesinde kısıtlanma ile oluşur. Kalvariumda anterior posterior çap daralır, biparietal çap ise artar. Alın segmentinde ve supraorbital rimde gerilik, kaş hizasında elevasyon ve bunların sonucunda oldukça sığ orbital derinlik ekzorbitizm ile sonuçlanır. Horizontal planda genişleme sonucu hipertelorizm görülebilir. Kranial gelişme geriliğine bağlı kafa kaide kemiklerinin de etkilenmesi sonucu maksiller gerilik ve hipoplazi görülebilir. Mandibula genellikle normal geliştiğinden maksiller geriliğe bağlı Sınıf III maloklüzyon görülebilir.



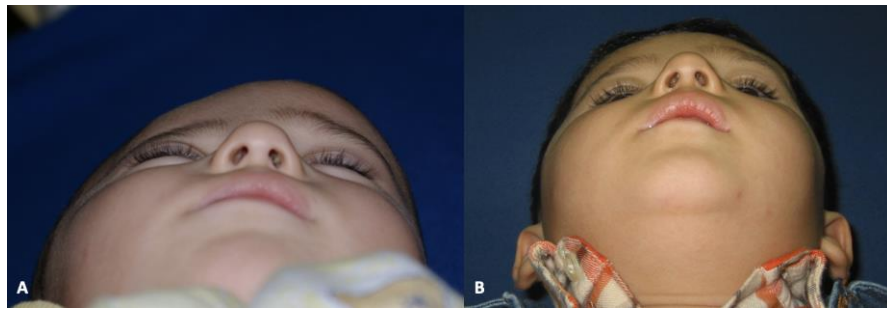
Resim 1.4: Bilateral koronal sütür sinostozu, (A) nden görünümde bitemporal çapta artış, (B) Yandan görünümde kafa ön-arka çapındaki azalma, düz ve yüksek alın segmenti göze çarpmaktadır.

Yonca yaprağı deformitesi (*Resim 1.5*), birden fazla majör sütür tutulumu sonucu görülen ağır bir formdur. BT’de trilobe kalvarium görüntüsü tipiktir.



Resim 1.5: (A) Çoklu suture sinostozuna bağlı gelişen yonca yaprağı deformitesi, (B) Bilgisayarlı tomografide belirgin intrakranial basınç artışına bağlı dövölmüş bakır manzarası, bilateral skuamöz suturen açık olduğu diğer suturelerin kapalı olduğu görölmektedir.

Plagiosefali unilateral koronal veya unilateral lambdoid suturen prematür kapanması sonucu oluşabildiği gibi tamamen pozisyonel deformasyona bağlı olarak (non-sinostotik) da gelişebilir. Posterior plagiosefalide deformite asimetrik olarak gelişir genellikle sinostotik yarıda oksipitomastoid belirginleşme göröölür. Anterior plagiosefalide (Resim 1.6); aynı taraf palpebral fissürde kısılma, aynı tarafta orbitanın ve kaşların yukarı doğru yer değiştirmesi, burun kökünün yassılaşımış frontal kemik doğrultusunda eğikliği mevcuttur.



Resim 1.6: Anterior plagiosefali, (A) Sinostozun olduğu sağ tarafta supraorbital rim ve frontal kemikteki belirgin retrüzyon, sol frontal bölgede kompensatuar büyüme görölmektedir. (B) Fronto-orbital ilerletme ve şekillendirme cerrahisi sonrasında alın segmentindeki simetrik görünüme dikkati çekmektedir.

1.2. Sendromik Kraniosinostozlar

Kraniosinostozlar izole olarak görülebildiği gibi bazı sendromların bir bileşeni olarak da ortaya çıkabilir. Literatürde tanımlanmış 150'den fazla kraniosinostoz sendromu mevcuttur. Bunlar arasında en sık karşılaşılanları Apert, Crouzon, Saethre-Chotzen, Muenke ve Pfeiffer sendromlarıdır. Ailesel geçişli bu sendromlar; kafa şekil bozuklukları, orta yüz hipoplazisi, anormal yüz özellikleri, kafa kaidesi anomalileri ve ekstremitte anomalileri gibi özellikler içermektedir. Kraniofasial ve yüz anomalileri bu sendromlarda benzerlikler içerdiği için ekstremitte anomalileri bu sendromların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Yine de çoğu durumda genetik analizler ile kesin ayrımları yapılır. Kraniosinostoz ile ilişkili birçok gen tanımlanmış olmakla birlikte en sık görülenler; FGFR genleri, TWIST, NELL-1, MSX-2 ve GLI3 mutasyonlarıdır. Genellikle otozomal dominant kalıtılır ve sporadik olarak ortaya çıkarlar.

1.2.1 Crouzon Sendromu

Crouzon sendromu ilk olarak 1912'de Fransız nörolog Octave Crouzon tarafından tanımlanmıştır. 60.000 doğumda bir görülür. Ailesel formları otozomal dominant olarak kalıtılır ve FGFR2 mutasyonları sonucu görülür(6). Daha çok bikoronal sütür tutulumu vardır, metopik ve sagittal sütür tutulumu da eşlik edebilir. Brakisefali (bikoronal sütür sinostozu), orta yüz hipoplazisi ve hipertelorizm görülür (*Resim 1.7*). Özellikle Crouzon sendromunda sık orbita ve buna bağlı şiddetli ekzorbitizm mevcuttur(7). Şiddetli ekzorbitizme bağlı lagofthalmus neredeyse bütün hastalarda vardır. Keratit çok sık görülür ve görme kaybı riski diğer sendromlara göre daha belirgindir. Ekstremitte anomalileri ile birlikte diğer ekstrakranial bulgular Crouzon sendromunda beklenmez. Bilişsel gelişimin genellikle normal olması beklenir.



Resim 1.7: Crouzon sendromunda görülen orta yüz hipoplazisi ve ekzorbitizm, (A) Önden görünümde her iki gözde belirgin lagofthalmus dikkati çekmektedir, (B) Yandan görünümde gaga burun deformitesi ve belirgin Sınıf III maloklüzyon gözükmemektedir.

1.2.2. Apert Sendromu

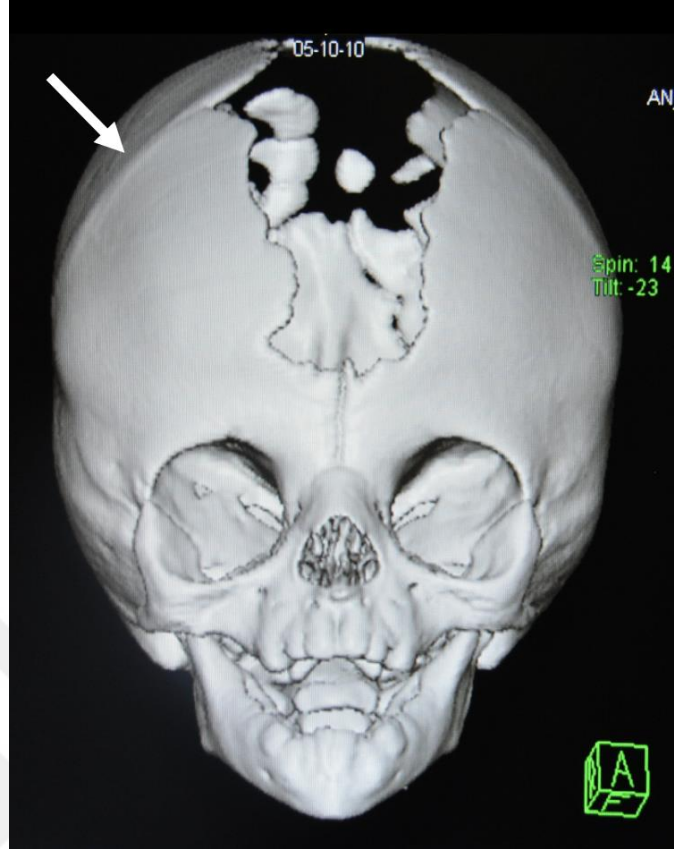
Apert sendromu, brakisefalik/turribrakisefalik kafa şekli ve orta yüz hipoplazisi nedeniyle kalvarial deformiteler açısından Crouzon sendromuna benzer özellikler gösterir (*Resim 1.8A-C*). Patognomonik özelliği ise bilateral alt ve üst ekstremitelerde kompleks sindaktili şeklinde eksprese olan el ve ayak anomalileridir(8). Hastaların neredeyse tamamında yüksek damak bulunurken %30'unda da eşlik eden yarık damak görülür(9). Sıklığı 80.000 doğumda bir olarak görülür. Genetik olarak FGFR2 mutasyonları tanımlanmıştır fakat çoğu formu ailesel değil sporadik olarak görülür(10).Geniş ve geç kapanan ön fontanel tipiktir (*Resim 1.9*). Kranial deformite değişken olmakla birlikte, birçok hastada ön-arka kranial uzunluğun azaldığı ve koronal sütürlerin tutulduğu turribrakisefalik kafa şekli mevcuttur. Tipik görünüm düzleşmiş ve yukarı doğru uzamış alın ve bitemporal genişleme ile seyreden oksipital düzleşmedir.

Apert Sendromu'nda elde görülen deformite, birinci parmak aralığı ve santraldeki parmakların uzanımlarına göre üç gruba ayrılabilir: Tip I-dört parmağın birleştiği ve başparmağın geniş olarak serbest olduğu el; Tip II - başparmağın basit sindaktiliyle merkezdeki parmak kitlesine tipik olarak birleştiği el; Tip III -

başparmağın parmak kitlesine kompleks sindaktili ile birleştiği el (11) (*Resim 1.8D-E*). Adölesan yaşta artmış akne görülür. Crouzon sendromunun aksine mental retardasyon sık görülür(6). Genel olarak Apert sendromu Crouzon sendromunun daha ağır bir fenotipidir.



Resim 1.8: Apert sendromu'nda görülen, (A) Geniş ve yüksek alın segmenti ve maksiler gerilik nedeniyle ağız solunumu izlenmektedir (B) Geniş ve yüksek alın segmenti, bilateral temporal çukurlaşma (C) Ekzorbitizm ve ön-arka kafa çapında azalma, (D) Kompleks sindaktili ile seyreden el, (E) ayak deformiteleri



Resim 1.9: Apert sendromunda görülen ventrikülomegali ve geniş ön fontanel intrakranial basınç artışına bağlı olan problemleri engelleyebilir. Bilateral koronal suturedeki kabarıklık sinostotik suturen tipik bulgusudur (Beyaz ok)

1.2.3 Saethre-Chotzen Sendromu

Saethre-Chotzen sendromu 25.000-50.000 doğumda bir görülür ve en sık görülen sendromik kraniosinostozdur. Etiyolojisinde TWIST1 mutasyonu rol oynar, prenatal tanıda kullanılabileceği gösterilmiştir(10). Bikoronal sinostoz ve brakisefali diğer sendromlardaki gibi en sık görülen morfolojidir. Ekzorbitizm şiddetli değildir hatta görülmeyebilir. Basit kütanöz sindaktili, brakidaktili, klinodaktili gibi ekstremitte tutulumları görülebilir fakat bu tutulumlar Apert sendromu kadar şiddetli değildir. Saethre-Chotzen sendromu diğerlerinden TWIST1 mutasyonu, düşük saç çizgisi görülmesi ile ayrılabilir(10). Hastalar genel popülasyona göre daha kısa boyludur, göz kapağı ptozu ve vertebra anomalileri görülebilir (*Resim 1.10*). Zekâ gelişimi ise normal beklenir.



Resim 1.10: Saethre-Chotzen sendromunda görülen düşük saç çizgisi ve göz kapağı ptozu

1.2.4. Muenke Sendromu

Muenke sendromu 130.000 doğumda bir görülür. Kraniosinostoz sendromları arasında genetik temelleri en iyi anlaşılmış olanıdır. FGFR3 geninde spesifik nokta mutasyon ve fenotipik özellikleri ile tanı alır(12). Koronal suture en sık etkilenen suturedür ve brakisefali en sık görülen formudur. Orta yüz geriliği, hipertelorizm gibi bulgular bu sendromda da görülmekle birlikte bu bulgular Crouzon ve Apert sendromundaki kadar şiddetli değildir. Sensörinöral işitme kaybı çok yaygındır ve genellikle bilateral olarak görülür. Ekstremitelerde karpal-metakarpal, kalkaneal-tarsal kemik gibi daha proksimal tutulumlar görülebilir.

1.2.5 Pfeiffer Sendromu

Pfeiffer sendromu, kraniosinostoz, el ile ayakta geniş ve açılanmış 1. parmak (*Resim 1.11 A, B*) ve parsiyel basit sindaktili ile karakterizedir. Turribrakisefali daha sık görülür. Ekzorbitizm, (*Resim 1.11C, D*) Crouzon sendromu kadar olmamakla birlikte mevcuttur. FGFR1 ve 2 mutasyonları tanımlanmıştır. 100.000 doğumda bir görülür ve üç tipi mevcuttur. Tip I en hafif formu olup zekâ genellikle etkilenmez ve erişkin dönem dahil yaşam beklentisi mevcuttur. Tip II, yonca yaprağı deformitesi (Kleeblattschädel) ile karakterize formu olup daha ağır ekstremitte tutulumu görülür. Tip III ise en ağır tutulumlu hasta grubudur.



Resim 1.11: Pfeiffer sendromu'nda görülen, (A) Açılanma gösteren geniş el ve (B) ayak başparmakları, (C) ekzorbitizm, orta yüz hipoplazisi ve brakisefalik kafa şekli, (D) yandan görünüm

1.3. Fonksiyonel Problemler

Kraniosinostoz patofizyolojisinde, prematür sinostoz nedeniyle oluşan kemik gelişim bozuklukları ve büyümekte olan beyin için yeterli alan oluşmamasına bağlı artmış kafa içi basınç rol oynar. Kafa içi basınç artışı; izole tek sütür sinostozlarında nadiren görülürken çoklu sütür sinostozu olan hastalarda ise daha sık görülür (13, 14) ve tutulan sütür sayısı ve intrakranial basınç arasında da korelasyon vardır. Buna göre; tek sütür sinostozu olan hastaların % 14'ünde kafa içi basınç artmış olarak görülürken çoklu sütür sinostozu olan hastalarda bu oran % 47'ye çıkmıştır(15). Göz dibi muayenesinde görülen papilödem, intrakranial basınç artışını belirlemede spesifik bir bulgu olsa da 8 yaş altındaki hastalarda sensitivitesinin düşük olduğu görülmüştür(16). Artmış intrakranial basınç sonucunda bilişsel etkilenebilirliğin olup olmayacağı tam öngörülemezlikle birlikte non-sendromik, izole sinostotik olgularda uygun müdahaleler ile kafa içi basınç artışının önüne geçilerek mental retardasyon önlenir. Sendromik kraniosinostozlar ise daha ağır seyreder, genellikle bilişsel gelişim gerilikleri görülür. Son yapılan çalışmalar, opere edilmiş olgular da dahil olmak üzere kraniosinostoz hastalarının matematiksel yeteneklerde ve IQ (intelligence quotient,zeka katsayısı) skorlarında popülasyona göre daha düşük puanlar aldığını göstermektedir. Fakat hem bilişsel fonksiyonları değerlendiren testlerin güvenilir olmaması hem de bilişsel fonksiyon gelişimini etkileyen çok fazla değişken olması mental gelişim ile ilgili öngöründe bulunmayı zorlaştırmaktadır(17).

Hidrosefali; kraniosinostozda nadiren de olsa görülebilen bir başka bulgudur. Sendromik hastalarda, özellikle de Apert sendromunda daha sık görülebilir. İlerleyen ventriküler genişleme saptandığında şant yerleştirilmesi gerekebilir.

Göz bulguları, kraniosinostozlu hastalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer durumdur. Özellikle sendromik hastalarda görülen orta yüz hipoplazisine bağlı sık ve az gelişmiş orbitalar periorbital dokuların anormal konumlanmasına neden olabilir. Ekzorbitizm olarak adlandırılan bu durum; korneanın açıkta kalmasına, ülserasyon, keratit, tekrarlayan enfeksiyonlar ve hatta körlüğe yol açabilir (*Resim 1.12*). Ek olarak artmış intrakranial basınca bağlı gelişen papillödem de uzun vadede optik atrofiye neden olarak görme sorunlarına yol açabilir. Bu sebeple bütün olgular mutlaka oftalmolojik olarak değerlendirilmeli ve rutin olarak takip edilmelidir.



Resim 1.12: (A) Belirgin ekzorbitizm görülen Apert sendromlu hasta, (B) Tekrarlayan keratitlere bağlı sağ gözde görme kaybı gelişen Apert sendromlu başka bir hasta

Solunum yolu problemleri ve uyku apnesi özellikle sendromik hastalarda görülebilir. Orta yüz hipoplazisine bağlı solunum yolu obstrüksiyonu hava yolu problemlerinin temel sebebidir. Bununla birlikte uyku apnesi obstrüktif olabileceği gibi santral patolojilere bağlı olarak da görülebilir. Solunum seslerinde artma, gece horlama ve ciddi orta yüz geriliği olan hastalarda mutlaka polisomnografi ile değerlendirme yapılmalıdır.

Maloklüzyon ve dental anomaliler, sendromik kraniosinostozlarda sıklıkla görülebilen bir durumdur. Yüz kemiklerinin gelişimi sırasında orta yüz ve maksilla hipoplazik kalırken mandibulanın gelişimi normal olarak gerçekleşir. Bunun sonucunda mandibuler prognatizm olarak da adlandırılan Sınıf III maloklüzyon görülür.

1.4. Tanı

Kraniosinostoz tanısında; kafa çevresi ölçümleri ve anormal kafa şekli gibi fizik muayene bulguları genellikle yeterlidir(16). Fizik muayenede kafa çevresi ölçümlerinin normal persentil değerlerinin altında olması, sefalik indeksin (Maksimum kranial genişlik/uzunluk x 100), normalin altında veya üstünde olması (*Tablo 1.1*), gaga burun (pollybeak nose), ekzorbitizm, ipsilateral frontal ve/veya lambdoid yassılaşma, hipo/hipertelorizm gibi bulgular görülebilir. Papilödem ve gelişim basamaklarında geri kalma gibi durumlarda ise kafa içi basınç artışından şüphelenilmelidir. Direkt grafi görüntülerinde sütür hatları değerlendirilebilir. Artmış intrakranial basınca bağlı girusların kalvarial kemiklerde belirginleşmesi sonucu oluşan dövülmüş bakır manzarası (*Resim 1.13*), unilateral koronal sinostoza bağlı sfenoid kemik asimetrisi (Harlequin belirtisi) kraniosinostozda görülen direkt grafi bulgularıdır. Muayene ve grafi çoğu zaman yeterli olabilse de altın standart 98% hassasiyet ile sütürları gösterebilen bilgisayarlı tomografidir. Fakat erken yaşlarda radyasyon maruziyetini azaltmak için BT gerekliliği iyi değerlendirilmeli(18), yılda birden fazla çekilmemelidir. MRI rutin olarak kullanılırsa da özellikle sendromik ve çoklü sütür sinostozların merkezi sinir sistemi ve yumuşak doku anomalilerini göstermede kullanılabilir(19). Arada kalınan olgularda teknesyum kemik sintigrafisi, erken kapanan sütürlarda artmış aktiviteyi gösterdiği için kullanılabilir (20).

Tablo 1.1: Sefalik indeks değerleri ve kranial morfoloji ilişkisi (21)

Sefalik İndeks	Kranial Morfoloji
<76	Skafosefali
76-81	Normosefali
>81	Brakisefali



Resim 1.13: Direkt grafide görülen dövülmüş bakır manzarası

1.5. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi; direkt (primer) veya indirekt (sekonder) olarak iki şekilde gerçekleşebilir. Primer kemik iyileşmesi, fragmanlar arasında hareketin olmadığı anatomik redükte pozisyonda olan kırıklarda kallus dokusu oluşmadan, osteoblast ve osteoklast aktivitesiyle gerçekleşen iyileşmedir. Sekonder iyileşme ise kırık fragmanların arasında kallus dokusu oluşumu ile gerçekleşen iyileşmedir.

Kemik iyileşmesi üç evrede gerçekleşir(22).

1.5.1 İnflamasyon Evresi

İlk 1-4 günlük süreçte görülür. Travma sonrası çevresel ve intramedüller kanamayla bu bölgedeki kemik iliği hücrelerini de içeren hematoma oluşur, inflamatuvar yanıt başlar. İnflamatuvar yanıtla birlikte kırık çevresinde ve kırık uçları arasındaki hematoma koagülasyonla oluşan fibrin, onarıcı hücrelerin migrasyonunu kolaylaştıran iskelet görevi görür ve trombositler büyüme faktörlerini salgılar. Hematom, hematopoietik kök hücrelerin kaynağı ve büyüme faktörlerinin kaynağını oluşturur. İnflamasyon fazında hasarlı ve nekrotik dokular yok edilir, inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler sayesinde anjiyogenezis uyarılır. Kırık

hattındaki kemikte bulunan mezenkimal ve osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar, endosteal yüzeydeki osteoblastlar çoğalarak granülasyon dokusu oluşumunu sağlar.

1.5.2 Onarım Evresi

Hasarlı dokunun yerini iyileşme dokusuna bırakması sonrası, artan hücre sayısı ve matriks üretimi ile birlikte onarım başlar. Kırık uçları arasında santral bölgede ve periostun dış kısmında enkondral kemikleşme başlar, daha çok fibröz ve kıkırdak dokudan oluşan yumuşak kallus meydana gelir. İlk 4-6 haftalık süre içinde oluşan bu kallusun, basınca karşı direnci düşüktür. Yumuşak kallus zamanla kıkırdak matriksin mineralizasyonu, kondrositlerin apoptozu, damarlanma artışı, osteoblastların çoğalması ve enkondral kemikleşme ile sert kallusa dönüşür. Onarım kırık uçlarında birleşme olana, kortikal kemik uçlarında devamlılık sağlanana kadar sürer.

1.5.3 Yeniden Şekillendirme Evresi

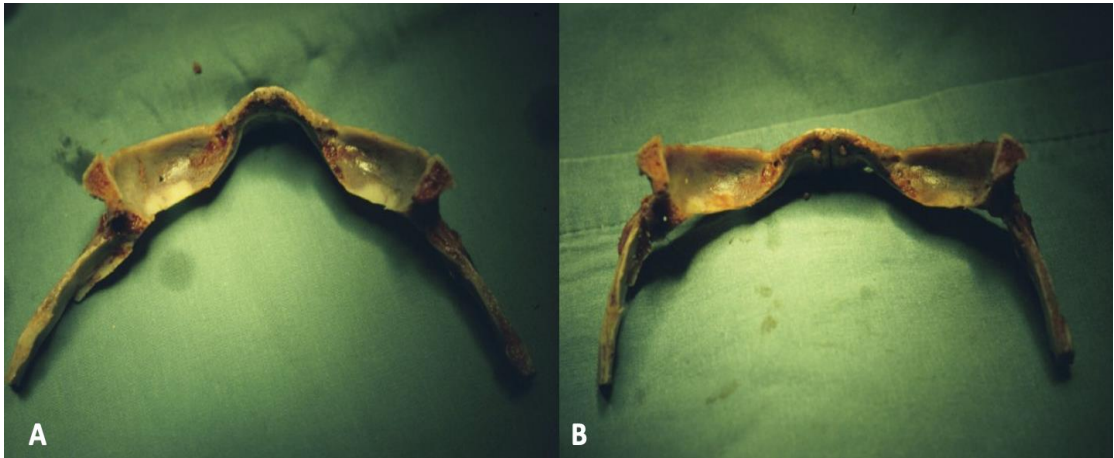
Sert kallus dokusu stabiliteyi sağlayan daha rijid bir yapı olmasına rağmen normal kemiğin biyomekanik özelliklerine sahip değildir. Sert kallusu santral kavitesi olan lamellar kemiğe dönüştüren bir yeniden şekillenme sürecine ihtiyaç vardır. Bir taraftan osteoklastların etkisiyle sert kallus rezorpsiyonu, diğer taraftan osteoblastların etkisiyle lamellar kemik oluşumu, denge içinde gerçekleşir. Kırık onarımı esnasında 3.-4. haftalardan itibaren başlayan yeniden şekillenme süreci, klinik olarak iyileşme sonrası da yıllarca devam edebilir.

1.6. Tedavi

1.6.1 Cerrahi Tedavinin Tarihçesi

Tarihsel süreçte, Virchow'un normal ve anormal kalvarial büyümede kranial sütürlerin rolü ile ilgili çalışmaları kraniosinostozların cerrahi tedavisi için temel sağlamıştır. Kraniosinostozun onarımında bildirilen ilk cerrahi prosedür, 1890'da, Lannelongue tarafından kapanmış olan sütürün serbestleştirilmesiyle gerçekleştirilmiştir(23). Sonrasında L.C. Lane (24) ilk kez şerit kraniektomiye gerçekleştirmiş ancak bu işlem hastanın ölümüyle sonuçlanmıştır. 1894'te Jacobi,

kraniosinostoz olduğu varsayılan 33 mikrosefali hastasını opere etmiş ve bundan sonraki 30 yıl boyunca kraniosinostoz cerrahisine ara verilmesiyle sonuçlanan yüksek mortalite oranına sahip sonuçlar bildirmiştir(25). Jacobi bu istenmeyen sonuçları geniş cerrahi saha ile bağlantılı majör kan kaybına bağlamıştır. Her durumda, bebeklerde bu “beyin rahatlatıcı” girişimler, 1927’de Faber ve Town tarafından bebeklerde kraniosinostozun ağır formlarının açık kraniektomi ile tedavisi sunulana kadar terkedilmiştir. Bu cerrahların başarıları sonucunda kraniosinostozun cerrahi olarak ele alınması gereken bir durum olduğu fikri kabul görmüştür. Anestezi ve kan transfüzyonundaki teknikler geliştikçe, çok sayıda cerrah basit sütürektominin öngörülemeyen sonuçlarından tatmin olmamaya ve daha kapsamlı yeniden şekillendirme teknikleri arayışlarına başladılar. Tessier 1967’de,erişkin sendromik kraniosinostozlu hastalarda supraorbital bar ile segmental kemik çıkarılması, yeniden şekillendirilmesi ve sabitlenmesini kapsayan kraniumun yeniden şekillendirilmesi konseptini sundu(26, 27) (*Resim 1.14*). Tanımladığı teknikler, daha önce uygulanan tüm tekniklerden daha kapsamlı olmasına rağmen daha uzun ameliyat süreleri, daha fazla kan kaybı ve cerrahi sonrası yoğun bakım gereksinimi gibi durumlarla sonuçlanmaktaydı. Bununla beraber, kemik segmentler istenilen şekil elde etmek üzere yeniden şekillendirildiği ve sabitlendiği için bu ameliyatlara ana hatlarıyla basit rahatlatma girişimlerinden daha öngörülebilir sonuçlara sahipti(9). Bu tekniğin sunduğu temel prensipler, günümüz kraniosinostoz cerrahisinin gelişiminde ana rol oynamıştır.



Resim 1.14: (A) Trigonosefalisi olan hastada üçgen şekilli supraorbital bar, (B) Supraorbital barın yeniden şekillendirildikten sonraki görüntüsü

1.6.2. Cerrahi Zamanlaması

Cerrahi tedavinin zamanlaması; sinostozun ağırlığı, kullanılacak olan cerrahi teknik, hastanın ek sendromu, hastanın komorbid durumları ve cerrahın tecrübesi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Erken cerrahi zamanlamasında (6-12 ay); kemikler esnek olduğundan şekil verilmesi daha kolaydır ve kemik rejenerasyon kapasitesi daha fazla olduğu için kemik defektler daha kolay kapanır. Öte yandan, 12 aydan küçük bebeklerde anesteziye bağlı komplikasyonlar için risk daha yüksek olmakla birlikte kan kaybına olan tolerans daha düşüktür. Erken cerrahi; daha az diseksiyon gerektiren ve kanamanın sınırlı olduğu teknikler için daha uygundur. Geç cerrahi zamanlamasında (12 ay ve sonrası) kemikler daha sert olduğu için tespit işlemi daha kolay olmakla birlikte uzun ameliyat sürelerine ve kan kaybına olan tolerans da artmıştır. Ancak kemiklerin yeniden şekillendirilmesi daha zor olmakla beraber kemik defektlerin spontan kapanabilme miktarı da azalmıştır. Bu zamanlama; daha geniş diseksiyonların yapıldığı ve ameliyat süresinin daha uzun olduğu kranial kubbenin yeniden şekillendirme ameliyatları için daha uygundur.

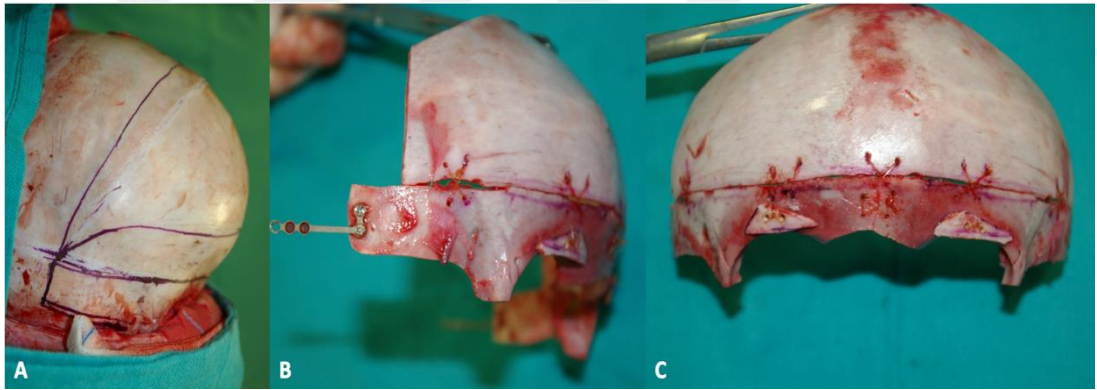
1.6.3 Cerrahi Teknikler

Kraniosinostozda cerrahinin amacı; kafa içi hacmin arttırılarak beynin büyüyeceği alanın sağlanması, artan hacim ile basıncın düşürülerek kafa içi basınç artış komplikasyonlarının engellenmesi, deforme olan kafa şeklinin düzeltilmesi ve göz küresi- supraorbital rim ilişkisinin düzeltilerek oküler komplikasyonların önlenmesi olarak sayılabilir.

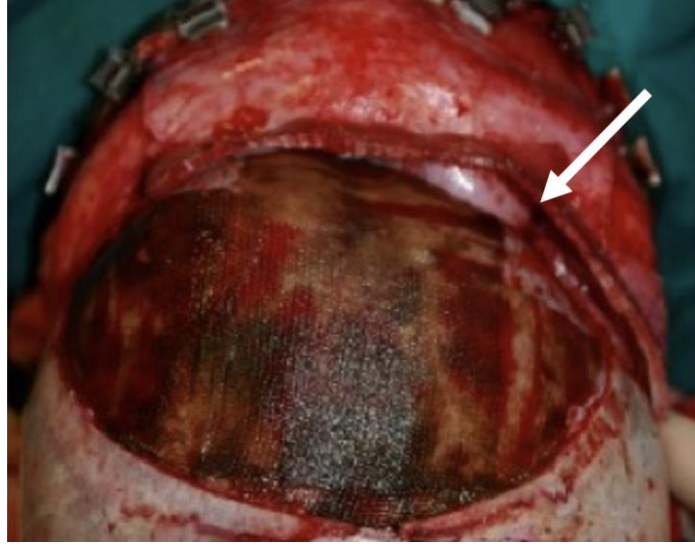
1.6.3.1 Fronto-Orbital İlerletme

Tessier 1971'de; frontal kemiğin alt kısmını bir bütün olarak hareket ettirerek kemiği yatay düzlemde ilerletme konseptini ortaya koymuştur(28). 1978 yılında Marshac(29); kranial kubbenin genişletilmesi ve şekillendirilmesi amacıyla günümüzde de birçok merkez tarafından ana tedavi yöntemi olarak kullanılan fronto-orbital ilerletme tekniğini pediatrik yaş grubunda tariflemiştir. Bu teknikte; frontal kemik, tipik olarak bir veya iki parça halinde çıkarılır. Frontal kemik çıkarıldıktan

sonra; pteriondan başlayarak ve medial olarak nazofrontal bileşkeye doğru ilerleyerek orbita tavanına osteotomiler yapılır ve supraorbital bar kaldırılır. Çıkarılan bar daha sonra yaş ağaç kırıkları ile yeniden şekillendirilir. Deformitenin türüne bağlı olarak, parçalar daha sonra yeniden şekillendirilerek ilerletilir ve uygun pozisyonda konumlandırılabilir (*Resim 1.15*). Bu tekniğin en çok eleştirilen yanlarından biri; akut ilerletme nedeniyle dura ile kemik arasında ölü boşluk oluşturmasıdır (*Resim 1.16*). İlerletme segmentinin arkasında oluşan bu boşluk intrakranial enfeksiyon riskini arttırabilir. Bir diğer dezavantajı ise ilerletmenin akut olması nedeniyle yumuşak dokunun bu ilerletmeye uyum gösterememesidir. Yine de fronto-orbital ilerletme; kemiklerin yeniden şekillendirilmesine izin vermesi ve kranial hacmi arttırabilmesi nedeniyle birçok merkez tarafından en sık uygulanan teknik olarak yerini korumaktadır.



Resim 1.15: Fronto-orbital ilerletme ve şekillendirme cerrahisi (A) osteotomi hatlarının planlaması, Kaldırılan ve yeniden şekillendirilen supraorbital bar ve frontal kemik kompleksi (B) yandan, (C) önden görünüm



Resim 1.16: Tek taraflı koronal sütür sinostozu olan hastada supraorbital bar şekillendirildikten sonra oluşan ölü boşluk 3-4 haftalık bir zaman diliminde beyin tarafından doldurulacaktır

1.6.3.2 Distraksiyon Osteogenezi

Distraksiyon osteogenezi, osteotomi sonrası elde edilen kemik segmentlerine aralıklı uygulanan traksiyon kuvvetiyle, segmentler arasındaki kallus dokusunun uzatılıp yeni kemik doku oluşumuyla sonuçlanan bir rejenerasyon sürecidir. Kemik bakiyesinin yetersiz olduğu durumlarda yeni kemik oluşumunu sağlaması nedeniyle faydalıdır. Bu teknik; ekstremité uzatma(30), travma sonrası uzuv kurtarma(31), tümör rezeksiyonu sonrası rekonstrüksiyon(32), osteomiyelit(33), psödoartroz(34) ve hipoplastik iskelette rekonstrüksiyon(35) gibi durumlarda kullanılabilmektedir.

Distraksiyon osteogenezi (DO) ilk kez 1905 yılında Codivilla tarafından ekstremité uzatılması amacıyla kullanılmıştır(36). Putti ise bu tekniği femurun uzatılmasında kullanmıştır(37). Daha sonrasında tibia ve fibulanın uzatılması ise 1927 yılında Abbott tarafından yayınlanmıştır(38). Ancak yüksek komplikasyon oranları ve karşılaşılan güçlükler nedeniyle distraksiyon osteogenezi, Ilizarov'un 1954'deki çalışmalarına kadar uzun yıllar klinik kullanım alanı bulamamıştır(39, 40). Ilizarov yaptığı hayvan deneyleriyle(41, 42) distraksiyon osteogenezinin temel prensiplerini ortaya koymuş ve tekniğin genel kabul görmesinde büyük rol oynamıştır. Ilizarov, asıl ilgi alanı ekstremiteler olmasına rağmen, kranial bölgede de birkaç hayvan deneyi gerçekleştirmiştir. Ancak kraniofasial deformitelerin

tedavisinde distraksiyon osteogenezini uygulama konsepti, Synder'in(43) köpek mandibulasını uzatmak için bir Swanson eksternal fiksatörü kullandığı 1972 yılına kadar kullanılmamıştır. 1976'da Michielli ve Miotii(44), Synder'in çalışmasını ağız içi cihaz kullanarak yeniden gerçekleştirmiş ve 1984'te Kutsevliak ve Sukachev(45), deneyi bir adım daha ileri götürerek normal bir köpek çenesini 12 mm uzatmayı başarmıştır.

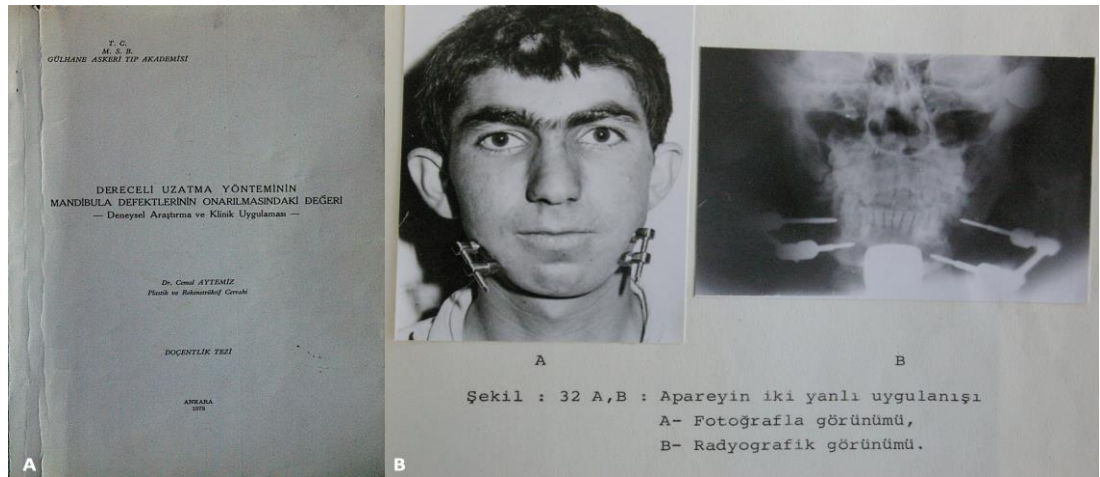
Kraniofasial bölgedeki distraksiyon osteogenezinin klinik olarak ilk uygulaması 1978'de ülkemizden Dr.Cemal Aytemiz tarafından yapılmıştır(46) (*Resim 1.17*). Ancak doçentlik tezi olarak yapılan bu çalışma, 1992 yılına kadar olan süreçte ulusal ve uluslararası herhangi bir platformda veya yayında paylaşılmamıştır.(47)

Dr. Aytemiz bu çalışmada, deneysel modellerde distraksiyon osteogenezinin yeni kemik oluşumundaki etkinliğini incelemiş ve elde edilen başarılı sonuçların ardından da klinik uygulamalarını gerçekleştirmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde, köpek mandibulasında tek taraflı olarak 10 köpekte 10 mm'lik, 3 köpekte de 15 mm'lik kemik defektleri oluşturulmuştur. Distraksiyon günde 1 mm olacak şekilde yapılmış ve eksizye edilen segment boyu kadar ilerletme sağlanana kadar distraksiyon işlemine devam edilmiştir. Konsolidasyon evresinin sonunda köpekler kurban edilerek mandibulaların makroskopik ve histolojik incelemesi yapılmıştır. Sonuçlara bakılacak olursa; deney sürecinin başında tek taraflı mandibulanın kısalmasına bağlı oklüzyonun bozulduğu ancak kemikteki uzatma işleminin tamamlanması ile oklüzyonun normale döndüğü görülmüştür. Makroskopik incelemede; eski kemik uçlarının kalınlaştığı ve bu uçların kemik bir köprü ile birleştiği görülmüştür. Histolojik incelemede de osteotomi hatları arasında artmış osteoblastik aktivite alanları ve yeni osteokondroid dokuların birbirleriyle birleşip trabeküler şeklinde diziler oluşturarak kemik uçlarını bağladığı görülmüştür. Bu veriler ışığında, distraksiyon osteogenezini ile mandibulada başarılı bir şekilde yeni kemik oluşumunun gerçekleştirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Deneysel modelde alınan bu başarılı sonuçların ardından, distraksiyon osteogenezinin kraniofasial bölgedeki ilk klinik uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, tek ya da çift taraflı mikrognatismi olan 11 erişkin hasta tedavi edilmiştir. Bu hastalardan, tek taraflı hipoplazisi olan olgularda ortalama 15 mm'lik, çift taraflı

hipoplazisi olan olgularda ise ortalama 33 mm'lik bir ilerletme yapılmıştır. Yapılan diş vitalite testlerinde, osteotomi hattının önünde yer alan dişlerin geç dönemde de canlılığını koruduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların çiğneme fonksiyonlarında düzelmeler olduğu ve hasta memnuniyet oranının yüksek olduğu belirtilmiştir. Ek olarak ameliyat öncesi ve geç dönemde yapılan sefalometrik ölçümlerde, distraksiyon osteogenezi ile mandibulanın başarılı bir şekilde uzatıldığı ve tek taraflı olgularda asimetrinin düzeltilebildiği görülmüştür. Klinik uygulamadan elde edilen veriler neticesinde, dereceli ilerletme yönteminin (distraksiyon osteogenezi) mandibulada başarılı bir şekilde kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

Dr. Aytemiz'in distraksiyon osteogenezi ile ilgili uygulamalarından sonra, Dr. McCarthy ve arkadaşları köpek mandibulası distraksiyon osteogenezi modelinde ossifikasyon sürecini detaylı inceleyen histolojik çalışmalar gerçekleştirmiş ve kraniofasial bölge distraksiyonun temel prensiplerini ortaya koymuşlardır(48, 49). Bu çalışmaları takiben 1989 yılında McCarthy, mandibular distraksiyon osteogenezinin klinik uygulamalarına başlamıştır. Sendromik 4 çocuk hastayı içeren bu klinik uygulamanın sonuçları 1992 yılında yayınlamıştır(50). Bu nedenle dünyada kraniofasial iskelette distraksiyon osteogenezinin ilk klinik uygulamasını McCarthy'nin yaptığı kabul edilmektedir.



Resim 1.17: (A) Dr. Cemal Aytemiz'in 1978 yılında distraksiyon osteogenezinin deneysel ve klinik uygulamalarını paylaştığı tez çalışması (B) Mandibular distraksiyon osteogenezinin klinik uygulamasından bir örnek

Distraksiyon osteonezi ile kemik rekonstrüksyonu süreci üç evrede gerçekleşmektedir (*Resim 1.18*).

Latent Faz: Osteotomi uygulamasından distraksiyonun başlangıcına kadar geçen süre latent dönem olarak ifade edilmektedir. Bu süre genellikle 3-7 gün arası değişir. Bu süreçte histolojik olarak inflamatuvar hücrelerin göçü ve hematoma formasyonu oluşumu görülür. Ek olarak dezorganize, küçük, kollajen fibrilleri de osteotomi kenarlarında görülebilir(51).

Distraksiyon Fazı: Belirli bir frekansla kemik uçları arasında sabit miktarda boşluk oluşması sağlanarak distraksiyon işleminin yapıldığı fazdır. Deformite onarımı için istenilen ilerletme sağlanana kadar distraksiyon işlemine devam edilebilir. En sık kullanılan ilerletme miktarı günde toplam 1mm olmakla birlikte deformiteye göre değişiklik de gösterebilir. Bu aşamada; histolojik iyileşmenin farklı evrelerinde olan alt bölgeler bulunur. Distraksiyon alanının merkezinde kemik iyileşmesinde görülen yumuşak kallus benzeri oluşum görülür.

Konsolidasyon Fazı: İstenilen ilerletme miktarına ulaşıldığında distraksiyon alanında yeni kemik dokusu oluşumunun ve maturasyonunun gerçekleştiği evredir. Bu aşamada distraktörler yerinde bırakılır ve kemik iyileşmesi için önemli olan rijid fiksasyon cihazı olarak görev yapar. Konsolidasyon süresi; distraksiyon evresinin sona ermesinden itibaren yeni oluşan kemiğin fonksiyon görebilecek düzeyde olgunlaşmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır.



Resim 1.18: Fronto-orbital ilerletme cerrahisi yapılan hastanın (A) Ameliyat öncesi görünümü, (B) Ameliyat sonrası görünüm, (C) Ameliyat öncesi, (D) Latent faz sonundaki, (E) Distraksiyon fazı sonundaki, (F) Konsolidasyon fazı sonundaki düz yan kafa grafisi

Distraksiyon osteogenezinin kraniofasial iskelette birçok kullanım alanı vardır.

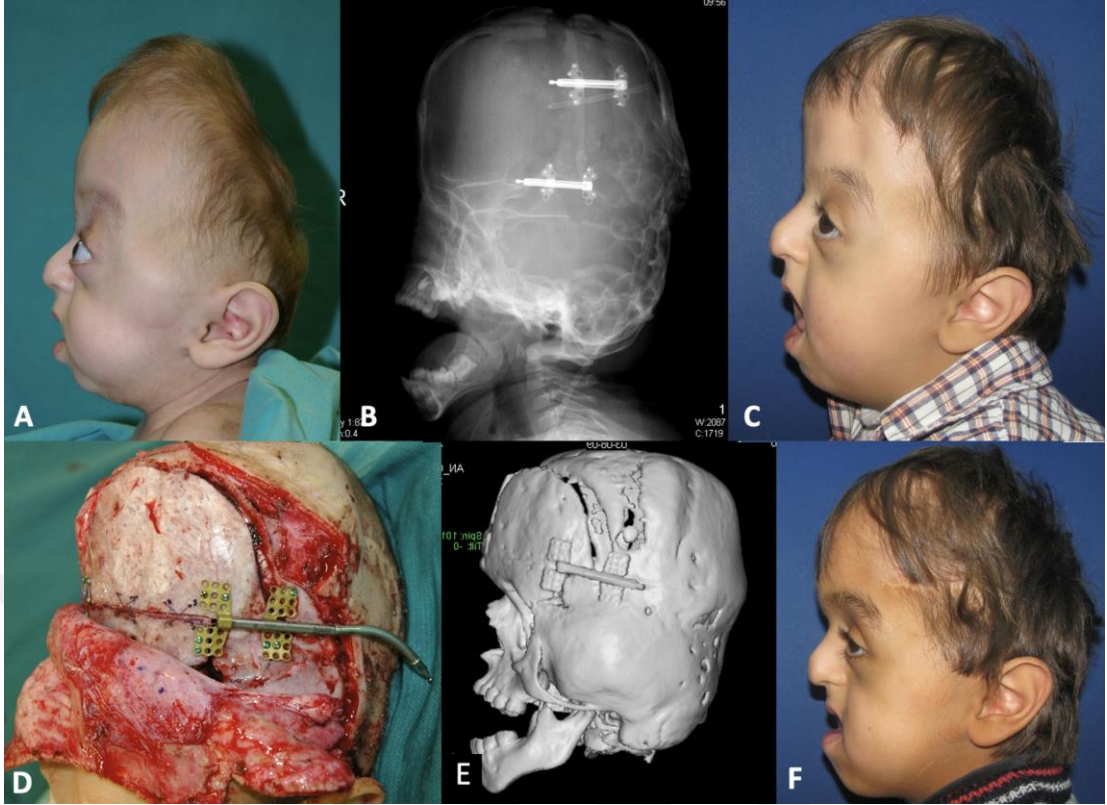
Distraksiyon osteogenezinin kraniofasial alanda ilk uygulandığı kemik mandibuladır. Distraksiyon osteogenezi mandibulada, travma ve tümör eksizyonu sonrası oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılabildiği gibi kraniofasial mikrozomi, Pierre-Robin sekansı gibi mandibulanın hipoplazik olduğu durumlarda kemiğin uzatılması amacıyla da kullanılabilir.

Maksilla ve orta yüz, distraksiyon osteogenezinin yaygın olarak kullanıldığı bir diğer bölgedir. Distraksiyon osteogenezi maksillada; travma ve tümör eksizyonu sonrası oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılabilir. Ek olarak; maksillada 10 mm'den fazla ilerletme planı olan Sınıf III kapanışlı hastalarda, yarık damak hastaları ve sendromik hastalarda maksillanın ilerletilmesi amacıyla ve özellikle sendromik hastalarda Le Fort III osteotomisi sonrası orta yüzün ilerletilmesi amacıyla kullanılabilir.

Kraniumda ise distraksiyon osteogenezi, fronto-orbital segmentte 10 mm'den fazla ilerletme ihtiyacının olduğu hastalarda ve sendromik hastalarda posterior kranial kubbeyi genişletmek amacıyla kullanılabilir.

i) Posterior Kranial Kubbe Distraksiyonu

Posterior kranial kubbe distraksiyonu ilk olarak 2009'da White(52) tarafından tariflenmiştir. Bu tekniğin fronto-orbital ilerletme tekniklerine göre avantajı ilerletilen milimetre başına ortalama % 21,5 daha fazla hacim artışı sağlaması (53) ve Chiari malformasyonu gelişebilmesi riskini azaltmasıdır(54). Ayrıca posterior kranial kubbe distraksiyonu sonrası frontal kemik morfolojisinde de düzelme sağlayabileceğine dair çalışmalar mevcuttur(55). Bu nedenle; posterior kubbenin erken dönemde distraksiyonu, daha sonraki dönemde yapılacak olan fronto-orbital ilerletme cerrahisi ihtiyacını yaşamın ilk yılı sonrasına kadar erteleyebilir(56). Bahsedilen avantajları nedeniyle posterior kranial kubbe distraksiyonu, bazı merkezlerde sendromik kraniosinostozlu hastalarda birinci basamak tedavi metodu olarak fronto-orbital ilerletmenin yerini almıştır(55-57).



Resim 1.19: Multiple sütür sinostozu olan ve hem posterior hem anterior distraksiyon uygulanan hastanın (A) Ameliyat öncesi görünümü, (B) Posterior kranial kubbe distraksiyonu sırasındaki direkt yan kafa grafisi, (C) Posterior kranial distraksiyon sonrası görünümü, (D) Fronto-orbital distraksiyon için yapılan osteotomiler ve yerleştirilen internal distraktörler, (E) Fronto-orbital distraksiyon ile ilerletilen segmentin bilgisayarlı tomografi görüntüsü, (F) Hastanın ilk ameliyatından üç yıl sonraki görünümü

ii) Anterior Kranial Kubbe Distraksiyonu

Fronto-Orbital Distraksiyon (Klasik Teknik)

Bu teknikte; frontal kemik ve supraorbital bar geleneksel fronto-orbital ilerletme cerrahisinden farklı olarak tek parça halinde mobilize edilmektedir. Bunu sağlamak amacıyla; frontal kraniotomideki burr-holelara ek olarak, orbita üst sınırı seviyesinde alnın orta noktasına ve iki tarafta fronto-zigomatik bileşkenin hemen arkasında temporal fossaya delikler açılır. Bu bölgede dura hasarından kaçınmak için dikkatli diseksiyon yapılır ve burr-holelar birleştirilerek orbita tavanına osteotomi yapılmış olur ve kemik, osteotomi bölgeleri haricinde duradan ayrılmadan mobilize edilmiş olur.

Anterior kranial kubbe distraksiyonu ilk olarak 1998 yılında Sugawara tarafından tariflenmiştir(58). Bu yazıda Sugawara; geleneksel fronto-orbital ilerletme cerrahisindeki geç dönemdeki relaps, enfeksiyon ve kemik rezorpsiyonu gibi durumların üstesinden gelmek üzere kemiğin vaskülarizasyonunun korunarak ilerletilmesi konseptini sunmuştur. Buna göre geleneksel fronto-orbital ilerletme cerrahisinde görülen enfeksiyonun iki önemli sebebi; ilerletmenin akut olması nedeniyle dura ile kemik arasında ölü boşluk oluşması ve kemiğin yeniden şekillendirilip non-vaskülarize kemik grefti şeklinde yerleştirilmesi olarak gösterilmiştir(58). Anterior kranial kubbe distraksiyonu ile kemiğin vaskülarizasyonunun korunarak enfeksiyonun azaltılabileceği ve ek olarak kemikte mineralizasyon kaybı, kemik rezorpsiyonu ve kemik nekrozu gibi durumların da önlenebileceği ileri sürülmüştür(58). Tekniğin diğer önemli avantajı ise; ilerletmenin dereceli olarak yapılması ile yumuşak doku direncinin daha az olması ve dura ile kemik bağlantısının korunması nedeniyle ilerletilen kemik dokusuna iç kısımdan beynin destek olarak relapsın daha az olmasıdır. Bütün bu avantajlarının yanında tekniğin dezavantajları da bulunmaktadır. Distaktör yerleştirilmesi nedeni ile tedavi süresi çok daha uzundur ve distraktörlerin çıkartılması işlemi ikinci bir operasyon gerektirir(59). Bu durum aynı zamanda tedavi maliyetini de arttırmaktadır. Ek olarak yerleştirilen distraktör ile ilgili de enfeksiyon, ekspozisyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

Bir diğer önemli detay ise; özellikle frontal kabarıklığı belirgin olan hastalarda frontal kemiğin kaldırılmadan sfenoidin majör kanadına osteotomi yapılmasındaki teknik zorluktur. Bu işlem sırasında; dura yırtıkları kemiğin altına gizlenebileceği için operasyon sırasında fark edilmeyebilir(60). Son olarak tekniğin estetik anlamdaki bir kısıtlılığı ise frontal kemiğin yeniden şekillendirilmesine izin vermemesidir. Bikoronal sinostozda frontal kemikte düzleşme (flattening) olduğu bilinmektedir(61). Ayrıca çoklu suture sinostozlarında frontal kemik geometrisi bozulmuştur (*Resim 1.20*). Bununla birlikte hastaların birçoğunda da supraorbital bar ile frontal kemiğin birbirlerine göre olan pozisyonları da uygun değildir(60). Tek parça olarak ilerletme yapılan tekniklerde; geometrisi bozuk olan frontal kemik yeniden şekillendirilemez ve supraorbital bar ile olan ilişkisine müdahale edilemez.

Bu durum da var olan deformitenin tam anlamıyla düzeltilememesine ve şekil bozukluğunun sebat etmesine yol açar.



Resim 1.20: Apert sendromu olan hastada supraorbital bardaki geriliğe ek olarak frontal bölgedeki trigonosefalik görünüm dikkati çekmektedir. Bu gibi hastalarda alın segmentinin yeniden şekillendirilmeden yalnızca distrakte edilmesi ile mevcut deformite tamamiyle düzeltilemez.

2002 yılında Hirabayashi ve Sugawara osteotomi tekniklerini modifiye etmiştir(62). 2006 yılında ise Nishimoto(60); supraorbital bar ve frontal kemiği geleneksel fronto-orbital ilerletmedeki gibi kaldırıp yeniden şekillenderek distrakte etmiştir. Yayınlanan 11 hastalık seride takip süresince (2-42 ay) hiçbir hastada intrakranial enfeksiyona rastlanmazken 2 hastada distraktör çevresinde cilt enfeksiyonu görülmüştür.(60) Hastaların ameliyat oldukları andaki yaşları ortalama 6,3 ay olarak belirtilmiş ve bu durumun bazı sorunlara yol açtığına değinilmiştir. İnfanitil kafatası kemiklerinin çok ince olması nedeniyle distraktörleri sabitlemek için kullanılan vidaların stabilitesinde güçlük yaşandığı ve kemiklerin çok kırılğan olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle de bazı hastalarda titanyum mesh kullanılması gerektiği ve bu meshin sonraki dönemde ciltte bası yaralarına yol açıp distraktörün ekspoze olmasına yol açabildiği bildirilmiştir. Yine de bu teknik; fronto-orbital

kemik ve supraorbital barın ayrı parçalar halinde şekillendirilerek distrakte edilmesine izin vermesi bakımından önem taşımaktadır.

2017 yılında Tunçbilek(63) ve arkadaşları; fronto-orbital barın yeniden şekillendirilerek non-vaskülarize kemik grefti şeklinde distrakte edildiği 27 hastalık serilerini yayınlamıştır. Buna göre 2009-2016 yılları arasında opere edilen 37 hastadan 27'si en az 3 yıllık takip süreleri olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir. Bu teknikte Nishimoto'nunkinden farklı olarak alın segmenti Marshac kalıbı kullanılarak tasarlanmış ve titanyum mesh kullanılmamıştır. Sonuçlara bakıldığında; hiçbir hastada ilerletilen fronto-orbital segmentte defekt görülmemiştir. Ayrıca distraksiyon bölgesinde yeni kemik oluşumunun başarılı bir şekilde gerçekleştiği, geç dönemde kemik stabilitesinin tatmin edici olduğu ve nükslerin yaşanmadığı bildirilmiştir. Ek olarak hiçbir hastada da intrakranial enfeksiyona rastlanmamıştır. BOS kaçağı olan 4 hastadan 2'sinde spontan rezolüsyon görülürken 2 hastada erken dönem dura onarımına ihtiyaç duyulmuştur. Pulsatil defekti olan 1 hasta; 1 yıl sonra tekrar operasyona alınmış ve titanyum mesh ile rekonstrükte edilmiştir. Sonuç olarak bu teknik; geleneksel fronto-orbital şekillendirme ve ilerletme cerrahisi ve distraksiyon osteogenezinin avantajlarını aynı anda sunabilmesi nedeniyle önem arz etmektedir.

Literatürde; yeniden şekillendirme için frontal kemik kompleksi çıkarılırsa, kemik nekrozu ile rezorpsiyonu gerçekleştirebileceğine ve distraksiyon osteogenezinin gücünde bir azalma olabileceğine dair endişeler mevcuttur(58, 64, 65). Ancak fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme, 2009'dan beri kliniğimizde kraniosinostozlu olguların tedavisinde başarıyla uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme tekniğinin uzun dönem takip verilerini ve kemik dansitesi ile defekt alanı için kantitatif sonuçlarını sunmaktır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif klinik bir çalışma olup Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni ile yapılmıştır. (GO 22/1277)

Çalışmamızın popülasyonu; 2009-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda kraniosinostoz tanısı alarak fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme tekniği ile opere edilmiş hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Ameliyat öncesi ve en az 3 yıl sonrasında ince kesitli tomografi görüntüleri olan hastalar
- Klinik ve radyolojik olarak kraniosinostoz tanısı olup cerrahi olarak sadece fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme yapılan hastalar
- Ameliyat notları, poliklinik notları eksiksiz olan ve rutin kontrolleri yapılan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Medikal verileri yetersiz olan ve rutin kontrolleri yapılamayan hastalar
- Ameliyat öncesi veya sonrasında ince kesitli tomografi görüntülerine ulaşamayan hastalar
- Kraniosinostoz tedavisi için posterior kranial kubbe distraksiyonu, geleneksel fronto-orbital ilerletme gibi ek cerrahiler geçiren hastalar olarak belirlenmiştir.

Hastaların bilgilerine hastanemizin elektronik hasta veri tabanı Nucleus (Monad Yazılım ve Danışmanlık; Ankara) incelenerek ulaşılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyet, takip süresi, eşlik eden sendromları ve ek hastalıkları, tutulan kafa sütür ve mevcut kafa şekil bozukluğu, distraksiyon miktarı, intra-operatif ve geç dönem komplikasyonları ile ilgili veriler incelenerek not edildi.

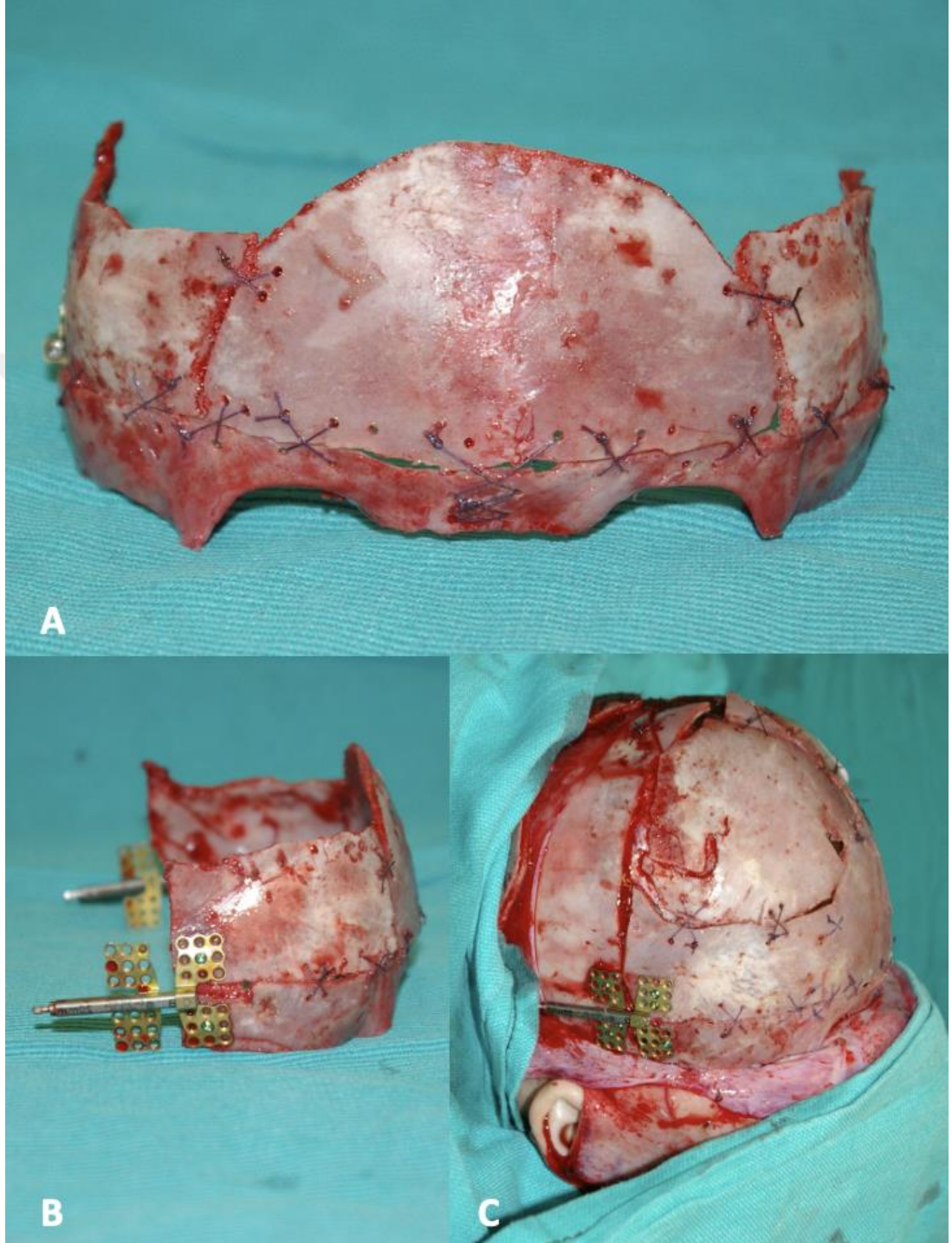
2.1. Tedavi Protokolü

İlk fizik muayenede hastalar; kafa şekil bozukluğu, kafa içi basınç artışının bulguları, eşlik eden anomaliler ve hastalıklar açısından ayrıntı bir biçimde değerlendirilmiştir. Tüm kraniosinostozlu hastaların rutin değerlendirmesinin bir parçası olarak, sinostotik sütürleri, kemik kalitesini ve defekti, kafa içi basınç artışı belirtilerini ve olabilecek kafa içi anomalileri değerlendirmek için üç boyutlu kraniofasial tomografi tetkikleri yapılmıştır. Bu hastalardan; en az 10 mm fronto-orbital ilerletme ihtiyacı olan hastalar fronto-orbital distraksiyon tekniği ile ameliyat edilmiştir. Ameliyat öncesi her hasta için Nöroşirürji, Oftalmoloji, Anestezi, Pediatrik Genetik ve Kulak Burun Boğaz bölümlerinin katılımıyla multidisipliner bir değerlendirme yapılmıştır.

2.2. Cerrahi Teknik

Oral entübasyon ile genel anestezi uygulaması ve gerekli cerrahi sterilizasyonun sağlanması sonrasında bikoronal insizyonla girilerek subgaleal planda disseksiyon yapıldı. Sonrasında subperiosteal plana geçilerek anterior kranium fronto-zigomatik bileşkeden nazo-frontal bileşkeye kadar serbestleştirildi. Osteotomi hatları; fronto-temporo-parietal bölgede her hasta için özel şekilde tasarlandı. Frontal kemik geometrisi düzgün olup fronto-orbital bölgede geriliği olan hastalarda var olan alın segmenti yaş-ağaç kırıkları ile yeniden şekillendirildi. Frontal kemikte şekil bozukluğu da olan hastalarda yeni alın segmenti Marchac kalıpları kullanılarak tasarlandı. İlk basamakta; kraniotomiler yapılarak frontal kemik duradan kaldırıldı. İkinci basamakta ise supraorbital bar cerrahi testere ve osteotomlar yardımıyla kaldırıldı. Bu aşamadan sonra dikkatli bir hemostoz yapıldı ve herhangi bir dura yaralanması olup olmadığı kontrol edildi. Masaya alınan supraorbital bar yeniden şekillendirildi ve yeni tasarlanan frontal kemik emilebilir dikişler ile supraorbital bar ile ilişkilendirildi (*Resim 2.1*). İki adet internal distraktör (Synthes, Oberdorf, Switzerland) temporo-parietal alanlara yerleştirildi. Bu sırada distraktörlerin birbirlerine paralel aksta yerleştirilmesine özen gösterildi. Kaldırılan periosteum kemik segmentlerin üzerine kapatıldı. Subgaleal alana bir adet cerrahi dren yerleştirildi ve skalp insizyonları kapatıldı. Skalpten açılan insizyonlar ile

distraktörlerin uç kısmı dışarı çıkartıldı. Hafif sargı ve pansuman ile işleme son verildi.



Resim 2.1: Yeniden şekillendirilen supraorbital bar ve fronto-orbital segmentin (A) önden görünümü, (B) Yandan görünümü, (C) yerine iade edildikten sonraki görünümü

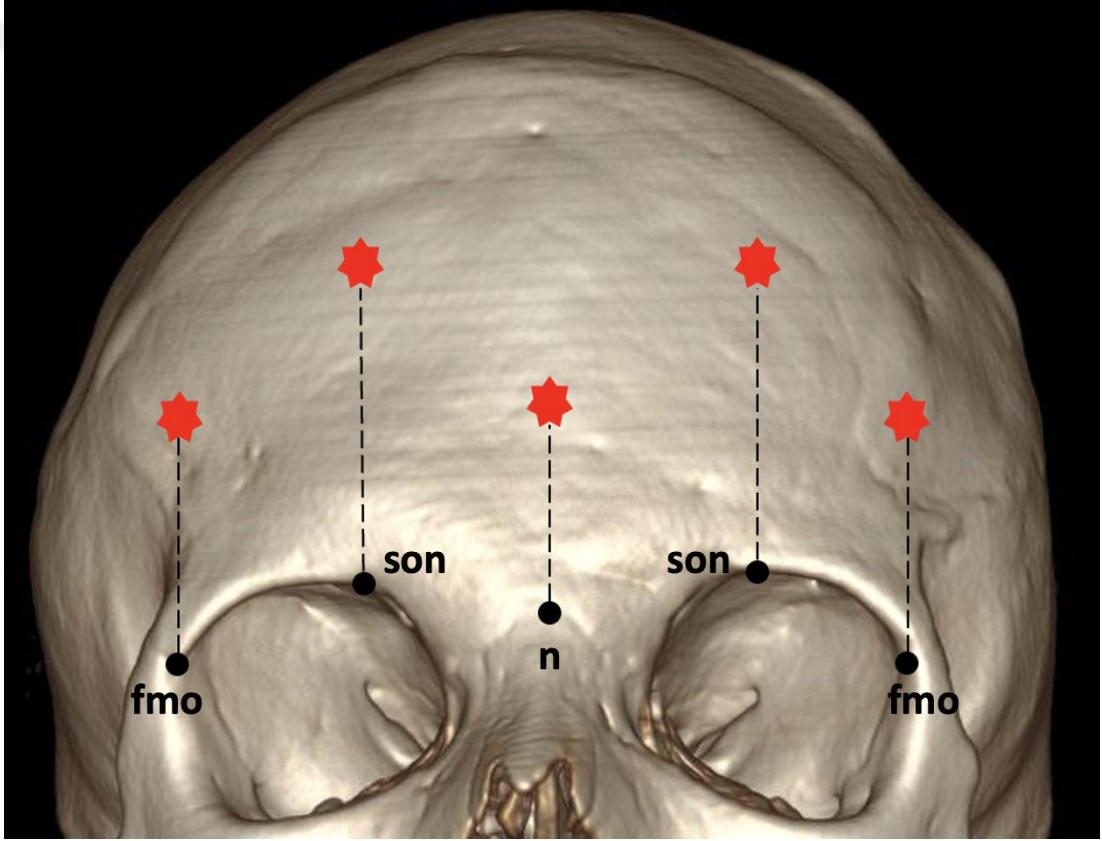
2.3. Distraksiyon Protokolü

Distraksiyon işlemi; ameliyat sonrası 5.günde 1mm/gün olacak şekilde başlatılır. İlerletme işlemi; fronto-orbital bölge istenilen pozisyona gelene ve ekzorbitizm düzelene kadar devam ettirilir. Standardize ön-arka ve yan grafileri; aktivasyon sürecinde her hafta ve konsolidasyon sürecinde her ay olarak çekilir. Distraktörler, 12 haftalık konsolidasyon sürecinin ardından ilk operasyonda yapılan insizyondan girilerek çıkartılır.

2.4. Radyolojik Ölçümler

- Hastaların ameliyat öncesi ve geç dönem tomografi görüntüleri dövülmüş bakır manzarası açısından değerlendirildi. Dövülmüş bakır manzarası olmayan hastalar “yok” olarak, sadece tek kranial kemikte dövülmüş bakır manzarası olan hastalar “fokal” olarak ve birden fazla kranial kemikte dövülmüş bakır manzarası olan hastalar “yaygın” olarak kategorize edildi.
- Hastaların geç dönem BT görüntüleri Syngon (Siemens, Erlangen, Almanya) üzerinden üç boyutlu modelleme yapılarak toplam kemik defekt alanı (cm²) ve toplam defekt sayısı hesaplandı.
- Hastaların ameliyattan önce ve geç dönem tomografi görüntüleri üzerinden maksimum kranial genişlik (euryon-euryon) ve maksimum kranial uzunluk (glabella-opisthocranion) ölçülerek sefalik indeks hesaplandı. (Maksimum kranial genişlik/uzunluk x 100). Hastalar; her değerlendirme anında mevcut yaş grubuna uygun normal sefalik indeks aralıklarıyla karşılaştırıldı (normal aralık: ortalama değerlerden iki standart sapma kadar olan aralık olarak tanımlanmıştır) . Ameliyat öncesi ve geç dönemde normal aralıkta olanlar ve olmayanlar olarak ayrı ayrı kategorize edilerek bu süreçte gerçekleşen değişimler not edildi. Normal sefalik indeks aralığı; güncel olması nedeniyle Liu(66) tarafından yayınlanan model üzerinden hesaplandı.
- Geç dönemde; yeniden şekillendirilip non-vaskülarize kemik grefti şeklinde distrakte edilen frontal kemikte rezorpsiyon gerçekleşip

gerçekleşmediğini değerlendirmek için BT görüntüleri üzerinden dansite ölçümleri (Housefield Ünitesi) yapıldı. Frontal kemik dansite ölçümleri standart olarak 5 farklı noktada korteks ve medulladan ayrı ayrı olarak yapıldı ve değerlerin ortalaması kullanıldı. Frontal bölgedeki ölçümler; orta noktada nasionun(n) 3 cm superioru, her iki tarafta supraorbital çentiğin (son) 5 cm superioru ve frontomalare orbitale'nin (fmo) 4 cm superiorundan ters W harfi oluşturacak şekilde ölçüldü (Resim 2.2). Kontrol ölçümleri ise hiçbir cerrahi müdahale yapılmaması nedeniyle oksipital kemikteki rastgele 5 farklı yapıldı.



Resim 2.2: Frontal kemikte dansite ölçümlerinin gerçekleştirildiği noktalar (kırmızı asteriks). Ölçüm için referans alınan anatomik noktalar (Siyah noktalar): Nasion (n), Supraorbital çentik (son), Frontomalare orbitale (fmo). Frontal bölgedeki ölçümler; orta noktada nasionun (n) 3 cm superioru, her iki tarafta supraorbital çentiğin (son) 5 cm superioru ve frontomalare orbitale'nin (fmo) 4 cm superiorundan yapıldı.

2.5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n (%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{ss}$), minimum, maksimum ve medyan (M) istatistikleri verilmiştir.

Çalışmada ölçümlerin ilişkisinde Pearson korelasyon testi, ölçümlerin belirlenen gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t testi, tekrar eden bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında bağımlı gruplar t testi ile analiz edilmiştir. Ameliyat öncesi sefalik İndeks ölçümünün kesme değerlerinin normal sınırlarda olma durumunu tahmin etme düzeyleri, olasılıkları için ROC analizi kullanılmıştır. Duyarlılık (hastalığı tespit edebilme oranı), özgüllük (sağlamlığı tespit edebilme oranı), pozitif prediktif (ölçümün pozitif değerinin hasta oranı), negatif prediktif (ölçümün negatif değerinin sağlam olma oranı) olasılıkları hesaplanmıştır. Pearson korelasyon; iki nicel ölçüm arasındaki ilişkinin yönünün ve gücünün belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Bağımsız gruplar t; bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Bağımlı gruplar t; tekrarlı iki ölçümün arasındaki farkın karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. ROC analizi; tanı testlerinde ilgili hastalık değişkeninin ölçümlerin kesme değerlerine göre tahmin edildiği test teknikleridir.

3.BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Hastaneler’inde 2009-2022 yılları arasında 50 hasta kraniosinostoz tanısıyla fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon tekniğiyle opere edildi. Takipler sırasında 1 hastanın ameliyattan iki yıl sonra solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle öldüğü öğrenilmiştir. Altı hasta, posterior kranial kubbe distraksiyonu, fronto-orbital ilerletme gibi ek kranial cerrahiler geçirmesi nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Medikal bilgileri yetersiz olan ve rutin kontrollere gelemeyen 16 hasta da çalışma dışı bırakıldıktan sonra geriye kalan 27 hasta dahil edilme kriterlerinin tamamını karşılayarak çalışmaya dahil edildi.

3.1. Demografik Veriler

Hastaların 8’inin (29,6 %) erkek, 19’unun (70,4%) ise kadın cinsiyette olduğu görüldü. Hastaların ameliyat oldukları andaki yaşı ortalama $19,03 \pm 9,19$ (8-40) ay olarak hesaplandı. Hastaların ortalama takip süresinin $86,04 \pm 34,98$ (36-151) ay olduğu görüldü. Ortalama distraksiyon miktarı sol taraf için 19,81 mm, sağ taraf için ise 19,26 mm olarak bulundu (*Tablo 3.1*). Hastaların 5’inde (18,5%) eşlik eden hiçbir sendroma rastlanmazken 11’inde (40,7%) Apert sendromu, 6’sında (22,2%) Crouzon sendromu, 3’ünde (11,1%) Saethre-Chotzen ve 2’sinde (7,4%) Pfeiffer sendromu olduğu görüldü. Etkilenen suture bakıldığında; 14’ünde (51,9%) Bikoronal suture, 13’ünde (48,1%) ise birden fazla suture sinostotik olduğu görüldü. 2 (7,4%) hasta, BOS kaçağı nedeniyle tekrar opere edilerek dura onarımı yapıldı. Pre-op dönemde 7 (25,9%) hastada fokal dövmüş bakır manzarası görülürken, 13 (48,1%) hastada yaygın dövmüş bakır manzarası izlendi. Hiçbir hastada geç dönemde dövmüş bakır manzarasına rastlanmadı (*Tablo 3.2*).

Tablo 3.1: Yaş, takip süresi ve distraksiyon miktarı

	Min-Maks (M)	Ortalama ± sd
Ameliyat Anındaki Yaşı (Ay)	8-40 (16)	19,03 ± 9,19
Takip Süresi (Ay)	36-151 (78)	86,04 ± 34,98
Distraksiyon Miktarı, Sağ (mm)	12-29 (19)	19,26 ± 3,45
Distraksiyon Miktarı, Sol (mm)	12-30 (19)	19,81 ± 3,53

Tablo 3.2: Demografik ve klinik özelliklerin dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	8 (29,6)
	Kadın	19 (70,4)
Eşlik Eden Sendrom	Apert	11 (40,7)
	Crouzon	6 (22,2)
	Saethre-Chotzen	3 (11,1)
	Pfeiffer	2 (7,4)
	Yok	5 (18,5)
Etkilenen Sütür	Bikoronal	14 (51,9)
	Multiple	13 (48,1)
BOS Kaçağına Bağlı Sekonder Cerrahi	Yok	25 (92,6)
	Var	2 (7,4)
Pre-Op Dövülmüş Bakır Manzarası	Yok	7 (25,9)
	Yaygın	13 (48,1)
	Fokal	7 (25,9)

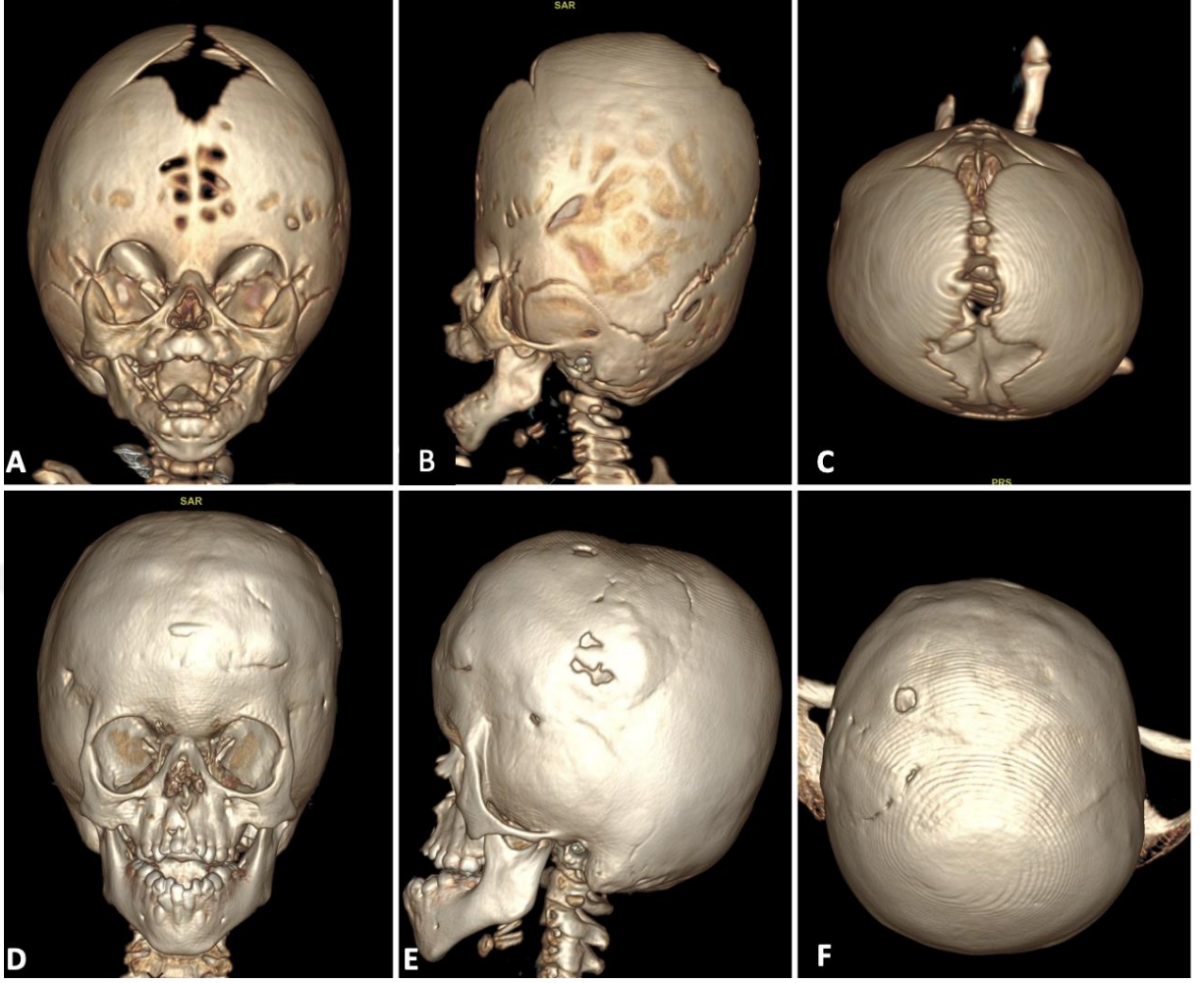
Dört hastada pin çevresinde enfeksiyon görülmüş ve oral antibiyotikler ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Hiçbir hastada ameliyat sonrası dönemde frontal kemikte enfeksiyon ve intrakranial abse gibi ciddi enfeksiyonlar görülmemiştir.

3.2 Radyolojik Ölçümler

Geç dönem ölçümlerinde toplam kemik defekt alanı ortalama $4,79 \pm 4,43 \text{ cm}^2$ olarak hesaplandı (Tablo 3.3). Toplam defekt sayısı ortalama $4,81 \pm 2,27$ olarak bulundu. Kemik defektlerinin lokalizasyonuna bakıldığında tamamının distraksiyon alanında lokalize olduğu ve ilerletilen frontal kemikte defekt olmadığı görüldü (Resim 3.1).

Tablo 3.3: Klinik ölçümlerin betimsel istatistikleri

	Min-Maks (M)	Ortalama $\pm$ sd
Toplam Kemik Defekti Sayısı	1-9 (5)	$4,81 \pm 2,27$
Toplam Kemik Defekt Alanı (cm^2)	1-17 (3)	$4,79 \pm 4,43$
Sefalik İndeks Pre-Op	90-114 (99)	$98,56 \pm 6,39$
Sefalik İndeks Geç Dönem	81-99 (86)	$87,63 \pm 4,54$
Biparietal Çap Pre-Op	11-15 (13)	$12,83 \pm 1,03$
Biparietal Çap Geç Dönem	12-16 (14)	$13,89 \pm 0,86$
Oksipitofrontal Çap Pre-Op	10-15 (13)	$13,05 \pm 1,17$
Oksipitofrontal Çap Geç Dönem	14-17 (16)	$15,86 \pm 0,81$
Distraksiyon Miktarı, Sağ (mm)	12-29 (19)	$19,26 \pm 3,45$
Distraksiyon Miktarı, Sol (mm)	12-30 (19)	$19,81 \pm 3,53$
Frontal Kemik -Korteks Dansitesi (HU)	1207-1859 (1454)	$1468,31 \pm 162,42$
Oksipital Kemik-Korteks Dansitesi (HU)	1044-1726 (1459)	$1431,14 \pm 181,9$
Frontal Kemik -Medulla Dansitesi (HU)	449-1017 (648)	$717,13 \pm 182,34$
Oksipital Kemik-Medulla Dansitesi (HU)	461-1012 (686)	$725,98 \pm 171,22$



Resim 3.1: Fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme yapılan Apert sendromlu hastanın; ameliyat öncesi (A) önden, (B) yandan, (C) üstten, BT görüntüleri ve ameliyattan 5.5 yıl sonraki (A) önden, (B) yandan, (C) üstten BT görüntüleri. İlerletilen frontal kemikte rezorpsiyon gerçekleşmediğine ve kemik defektlerin distraksiyon alanında yerleşim gösterdiğine dikkat ediniz.

Hastaların, frontal kemik korteks dansite ölçümlerinin ortalaması 1468,31 HU olarak bulunurken oksipital kemik korteks dansitesi ortalaması 1431,14 HU olarak bulundu. Bağımlı gruplar t testi sonuçlarına göre; frontal kemik korteks dansite ölçümü ile oksipital kemik korteks dansitesi ölçümü arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,221>0,05$). Frontal kemik medulla dansite ölçümlerinin ortalaması 717,13 HU olarak bulunurken oksipital kemik medulla dansitesi ortalaması 725,98 HU olarak bulundu. Benzer şekilde frontal kemik medulla dansite ölçümü ile oksipital kemik medulla dansitesi ölçümü arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,370>0,05$). Pearson korelasyon

testi sonuçlarına göre; frontal kemik korteks dansite ölçümü ile oksipital kemik korteks dansite ölçümü arasında pozitif yönlü, güçlü ilişki bulunmaktadır ($r=0,600$; $p=0,000<0,05$). Frontal kemik medulla dansite ölçümü ile oksipital kemik medulla dansite ölçümü arasında pozitif yönlü, çok güçlü ilişki bulunmaktadır ($r=0,961$; $p=0,000<0,05$) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4: Frontal- oksipital kemik korteks dansitesi, frontal- oksipital kemik medulla dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ sd	Ortalama Fark	p	r
Frontal Kemik -Korteks Dansitesi	1468,31 $\pm$ 162,42	37,17	0,221^t	0,605*
Oksipital Kemik-Korteks Dansitesi	1431,14 $\pm$ 181,9			
Frontal Kemik -Medulla Dansitesi	717,13 $\pm$ 182,34	8,85	0,370^t	0,961*
Oksipital Kemik-Medulla Dansitesi	725,98 $\pm$ 171,22			

*** $p<0,05$ anlamlı ilişki var , $p>0,05$ anlamlı ilişki yok , $0\leq r\leq 0,25$ çok zayıf, $0,26\leq r\leq 0,49$ zayıf, $0,50\leq r\leq 0,69$ orta, $0,70\leq r\leq 0,89$ güçlü, $0,90\leq r\leq 1$ çok güçlü(67); Pearson korelasyon testi, t:bağımlı gruplar t test*

Toplam kemik defekt alanı ölçümü ile distraksiyon miktarı (sağ) ($p=0,705>0,05$) ve distraksiyon miktarı (sol) ($p=0,921>0,05$) ölçümleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. (Tablo 3.5)

Tablo 3.5: Toplam kemik defekt alanı ölçümü ile distraksiyon miktarı ölçümlerini ilişkisi

		Distraksiyon Miktarı (Sağ)	Distraksiyon Miktarı (Sol)
Kemik Defekt Alanı	r	-0,076	0,020
	p	0,705	0,921

*** $p<0,05$ anlamlı ilişki var , $p>0,05$ anlamlı ilişki yok , $0\leq r\leq 0,25$ çok zayıf, $0,26\leq r\leq 0,49$ zayıf, $0,50\leq r\leq 0,69$ orta, $0,70\leq r\leq 0,89$ güçlü, $0,90\leq r\leq 1$ çok güçlü(67). ; Pearson korelasyon testi,*

BOS kaçağı nedeniyle sekonder cerrahi ihtiyacının toplam kemik defekt alanıyla olan ilişkisine bakıldığında; dura onarımı için sekonder cerrahi yapılmayan hastalarda toplam kemik defekt alanının ortalama değeri $3,83 \text{ cm}^2$ iken erken dönemde dura hasarı nedeniyle opere edilen 2 hastanın ortalama değeri $16,82 \text{ cm}^2$ olarak ölçülmüştür. (Tablo 3.6) Toplam kemik defekt alanı miktarı en yüksek olan iki hastanın, aynı zamanda BOS kaçağı nedeniyle sekonder cerrahi yapılan iki hasta olduğu görülmüştür. (Hasta 14 ve 19) Sekonder cerrahi ihtiyacı olan grubun (2 hasta) örneklem büyüklüğünün yetersiz olması nedeniyle istatistiksel kıyaslama yapılamamıştır.

Tablo 3.6: BOS kaçağı nedeniyle sekonder cerrahi girişim uygulanma durumuna göre toplam kemik defekt alanı ölçümünün betimsel istatistiği

			Toplam Kemik Defekt Alanı
			Ortalama (cm ²) ± sd
BOS Kaçağı Nedeniyle Sekonder Cerrahi	Yok	25	3,83 ± 2,87
	Var	2	16,82 ± 0,83

Hastaların pre- op dönemdeki sefalik indeks ölçümleri ortalama $98,56 \pm 6,39$ olarak bulunurken geç dönem sefalik indeksleri ortalama $87,63 \pm 4,54$ olarak hesaplanmıştır. Bağımlı gruplar t testi sonuçlarında; geç dönem sefalik indeks ölçümleri pre-op sefalik indeks ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. (Tablo 3.7) ($p=0,000<0,05$). Pearson korelasyon testi sonuçlarına göre; pre-op sefalik indeks ölçümü ile geç dönem sefalik indeks ölçümü arasında pozitif yönlü, çok güçlü ilişki bulunmaktadır ($r=0,800$; $p=0,000<0,05$).

Hastaların sefalik indeks ölçümleri, her değerlendirme anında kendi yaş gruplarının normal değer aralıkları ile kıyaslandı. Pre-op dönemde 27 (100%) hastanın tamamının normal aralığın dışında olduğu görülürken (Grafik 3.1) geç dönemde 16 (59,3%) hastanın normal değer aralığına ulaştığı görüldü (Grafik 3.2).

Tablo 3.7: Sefalik indeks ölçümlerinin karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ sd	Ortalama Fark	p	r
Sefalik İndeks Pre-Op	98,56 $\pm$ 6,39	10,93	0,000*	0,800**
Sefalik İndeks Geç Dönem	87,63 $\pm$ 4,54			

***p<0,05 anlamlı ilişki var , p>0,05 anlamlı ilişki yok , 0≤r≤0,25 çok zayıf, 0,26≤r≤0,49 zayıf, 0,50≤r≤0,69 orta, 0,70≤r≤0,89 güçlü, 0,90≤r≤1 çok güçlü(67); Pearson korelasyon testi, t:bağımlı gruplar t test*

ROC analizinde referans/sonuç değişkeni geç dönem sefalik indeksin normal sınırlarda olma durumu alınmıştır. Test değişkeni ise pre-op sefalik indeksi ölçümü alınmıştır. Hastaların geç dönemde normal sefalik indeks aralığına ulaşmasını öngörmede hastaların pre-op sefalik indeksleri üzerinden hesaplanan kestirim değeri 99,8 olarak bulunmuştur. (Tablo 3.8) Bu değer için sensitivite değeri %99, spesifite değeri % 93'tür. Pre-op dönemde sefalik İndeksi 99,8 altında olan hastaların tamamı geç dönemde normal sınırlara ulaşmıştır. Geç dönemde sefalik indeksi normal sınırlarda olmayanların da tamamının da pre-op sefalik indeks değerlerinin 99,8 üstünde olduğu görülmüştür (Tablo 3.9).

Tablo 3.8: Sefalik indeks ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi sonuçları

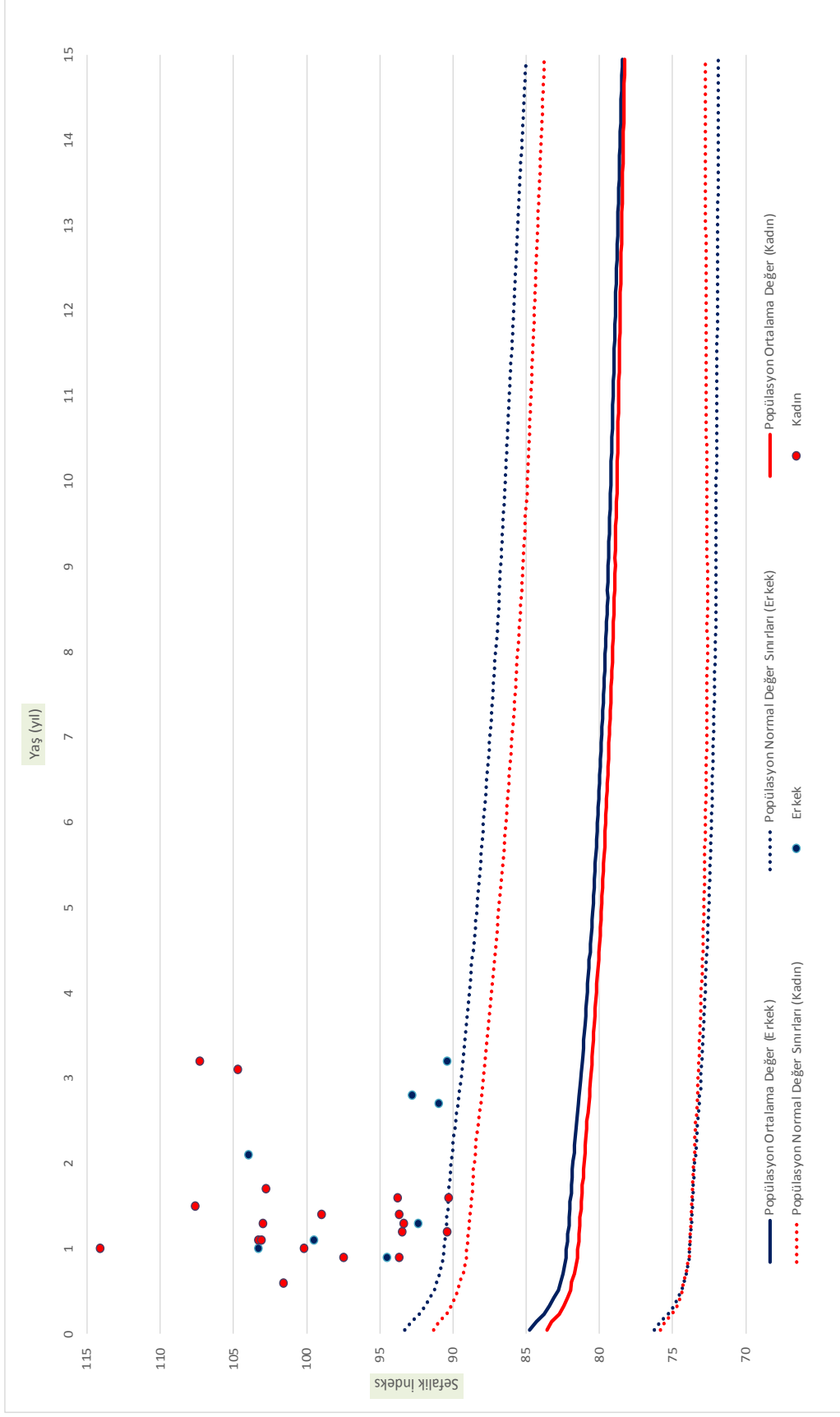
	Sefalik İndeks Pre-Op
Alan	0,955
p	0,000
Eşik Değer	99,890
Sensitivite	0,999
Spesifite	0,938
Negatif Prediktif Değer	0,999
Pozitif Prediktif Değer	0,917

Tablo 3.9: Sefalik indeks değerlerinin normal aralık ile karşılaştırılması

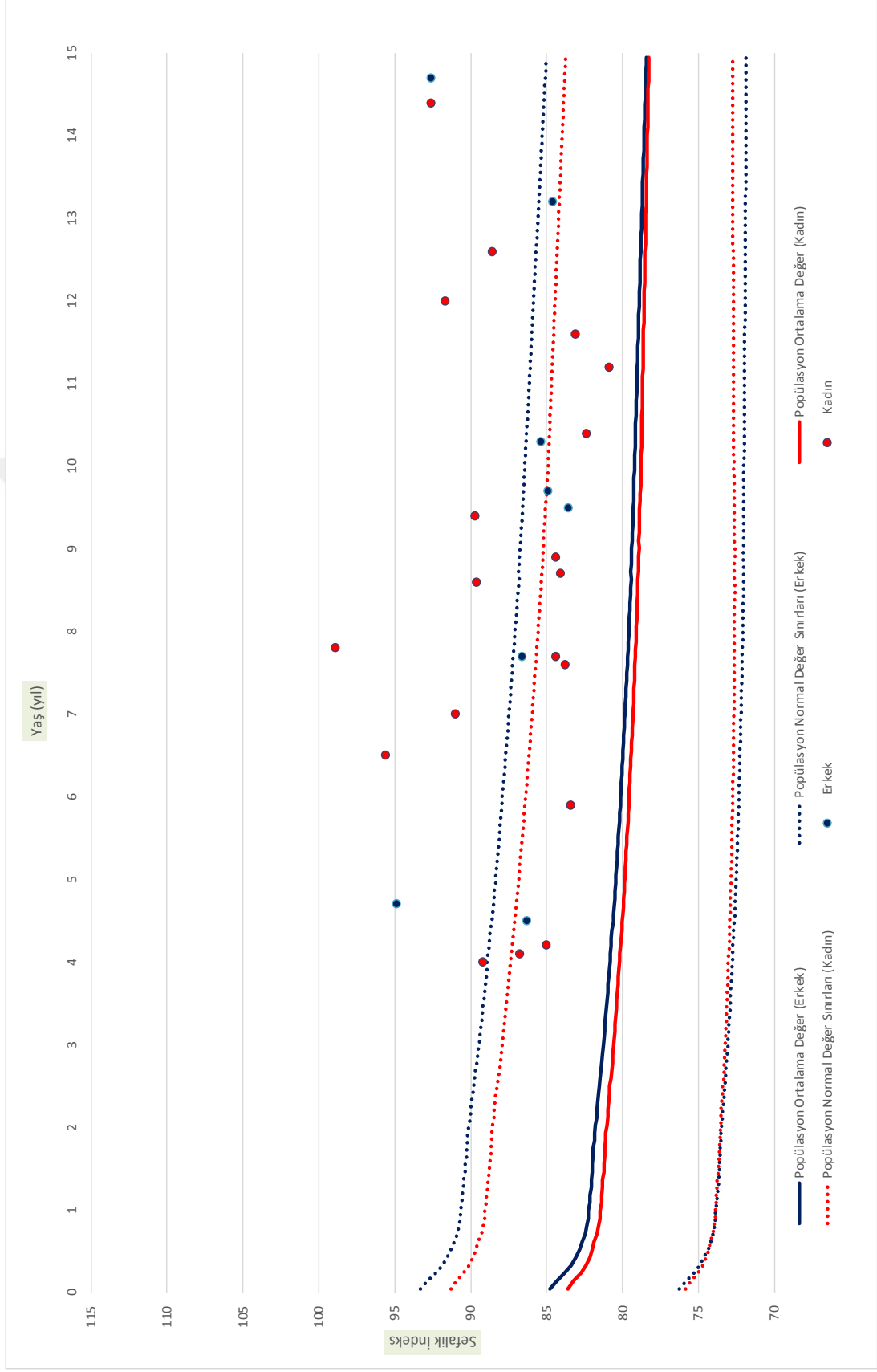
	Toplam (n=27)	Sefalik İndeks Geç Dönem		P
		Normal aralık içinde (n=16)	Normal aralık dışında (n=11)	
Sefalik İndeks Pre-Op				p<0,001 AUC (SE) =0,955 (0,046)
<99,89	15	15	0	
≥99,89	12	1	11	

AUC: Area Under the ROC curve, SE: Standart error

Grafik 3.1: Hastaların ameliyat öncesi sefalik indeks değerlerinin dağılımı ve popülasyon ile karşılaştırılması



Grafik 3.2: Hastaların geç dönem sefalik indeks değerlerinin dağılımı ve popülasyon ile karşılaştırılması



Tüm hastaların genel özeti tablo 3.10 ve 3.11’de özetlenmiştir.

Tablo 3.10: Hastaların genel özeti

Hasta	Cinsiyet	Sendrom	Etkilenen Sütür	BOS Kaçağına Sekonder Cerrahi	Pre-Op Dövülmüş Bakır Manzarası	Yaş (Yıl)	Takip Süresi (Ay)
1	Erkek	Apert	Bikoronal	Yok	Yaygın	1,05	43
2	Erkek	Saethre- Chotzen	Bikoronal	Yok	Yaygın	0,93	42
3	Kadın	Crouzon	Multiple	Yok	Yaygın	0,64	40
4	Kadın	Apert	Bikoronal	Yok	Fokal	1,18	36
5	Kadın	Apert	Bikoronal	Yok	Yok	1,28	36
6	Kadın	Pfeiffer	Bikoronal	Yok	Yok	1,52	65
7	Kadın	Crouzon	Multiple	Yok	Yaygın	1,03	66
8	Kadın	Saethre- Chotzen	Bikoronal	Yok	Yaygın	1,45	53
9	Kadın	Crouzon	Multiple	Yok	Yaygın	1,39	74
10	Kadın	Apert	Multiple	Yok	Fokal	3,06	67
11	Kadın	Apert	Bikoronal	Yok	Yaygın	1,39	75
12	Erkek	Apert	Multiple	Yok	Yaygın	1,00	73
13	Kadın	Yok	Bikoronal	Yok	Yok	1,60	84
14	Erkek	Crouzon	Multiple	Var	Fokal	3,25	78
15	Erkek	Crouzon	Multiple	Yok	Yok	2,69	81
16	Erkek	Apert	Bikoronal	Yok	Fokal	1,14	78
17	Kadın	Apert	Bikoronal	Yok	Yaygın	1,04	94
18	Erkek	Yok	Multiple	Yok	Yaygın	2,79	90
19	Kadın	Apert	Bikoronal	Var	Yok	1,56	120
20	Kadın	Yok	Multiple	Yok	Yaygın	1,08	100
21	Kadın	Crouzon	Multiple	Yok	Yaygın	3,22	134
22	Kadın	Yok	Bikoronal	Yok	Fokal	0,99	113
23	Kadın	Chotzen	Bikoronal	Yok	Yok	1,09	138
24	Erkek	Apert	Bikoronal	Yok	Yok	1,28	143
25	Kadın	Apert	Multiple	Yok	Fokal	1,25	131
26	Erkek	Yok	Multiple	Yok	Fokal	2,10	151
27	Kadın	Pfeiffer	Multiple	Yok	Yaygın	1,25	120
Total	%70,4 Kadın	%40,7 Apert	%51,9 Bikoronal	%92,6 Yok	%48,1 Yaygın	1,56	86,04

Tablo 3.11: Radyolojik ölçümlerin genel özeti

Hasta	Toplam Kemik Defekti Sayısı	Toplam Kemik Defek Alanı (cm ²)	Sefalik İndeks Pre- Op	Sefalik İndeks Geç Dönem	Distraksiyon Miktarı (Sağ) (mm)	Distraksiyon Miktarı (Sol) (mm)	Frontal Kemik - Korteks Dansitesi (HU)	Oksipital Kemik- Korteks Dansitesi (HU)	Frontal Kemik - Medulla Dansitesi (HU)	Oksipital Kemik- Medulla Dansitesi (HU)
1	2	0,54	103,32	94,96	19	19	1411,4	1464,8	497,0	525,0
2	7	7,70	94,57	86,37	18	18	1591,4	1520,2	918,6	839,2
3	9	4,54	101,68	89,24	17	19	1511,4	1473,2	897,6	932,4
4	7	3,87	93,52	86,89	18	18	1499,4	1373,2	993,2	865,2
5	9	2,18	93,41	85,06	17	18	1711,0	1597,8	928,8	949,4
6	3	3,37	107,68	91,01	19	19	1448,4	1366,0	766,6	774,6
7	6	1,91	100,25	95,67	15	15	1461,6	1653,0	769,2	828,4
8	4	2,92	90,38	83,93	12	12	1662,0	1587,6	956,6	1007,8
9	5	9,85	93,71	83,81	16	18	1452,2	1269,0	584,6	540,6
10	4	1,57	104,71	84,14	29	30	1308,6	1500,4	599,8	625,9
11	6	4,43	99,09	84,47	19	19	1361,2	1458,6	694,6	685,8
12	3	1,63	114,13	98,94	24	25	1413,6	1336,4	521,6	588,4
13	6	4,87	102,85	89,69	23	23	1726,4	1725,6	544,0	598,8
14	2	17,40	90,47	84,96	19	22	1469,2	1715,6	960,0	901,6
15	6	1,87	91,03	83,60	16	18	1337,4	1458,0	457,0	468,6
16	4	4,32	99,53	86,69	24	24	1459,4	1457,0	609,6	575,2
17	8	1,22	93,70	84,47	19	19	1266,2	1077,8	559,8	577,2
18	6	4,33	92,89	85,47	20	20	1245,2	1477,6	448,8	460,6
19	6	16,23	93,04	83,13	17	17	1384,6	1156,0	620,8	667,8
20	4	11,12	103,17	89,79	22	22	1237,2	1283,4	568,8	603,8
21	5	7,39	107,32	92,61	22	22	1858,8	1594,8	1017,2	966,8
22	3	2,14	97,51	82,41	19	19	1613,8	1583,6	816,2	899,0
23	1	1,06	103,23	88,69	18	18	1684,8	1577,0	990,4	1012,2
24	1	0,68	92,41	84,67	17	17	1453,8	1043,8	648,0	596,6
25	4	3,40	103,08	91,76	23	25	1410,2	1348,6	630,0	653,6
26	2	1,43	104,04	92,61	21	20	1206,6	1155,8	724,2	752,6
27	7	7,44	90,39	80,91	17	19	1458,6	1386,0	639,6	704,4
Total	4,8	4,79	98,56	87,63	19,26	19,81	1468,31	1431,14	717,13	725,98

4. TARTIŞMA

Kraniosinostoz, kafatasında yer alan sütürlerden bir veya birden fazlasının fizyolojik sürecinden önce kapanarak kraniofasial deformitelere sebep olmasıdır. Virchow kanununa göre; kraniumda erken kapanan sütüre paralel yönde telafi edici fazla büyüme ve dik doğrultuda azalmış bir büyüme görülür. Bu durum; etkilenen sütüre özgü farklı kafa şekil bozukluklarına ek olarak, KİBAS gibi serebral fonksiyonları etkileyen patolojilerle de sonuçlanabilir. Kraniosinostozlar, izole olarak tek bir sütürün kapanmasına bağlı olabileceği gibi birden çok sütürün erken kapanmasına bağlı olarak da görülebilir. Çoklu sütür sinostozları daha çok eşlik eden bir sendromla ilişkilidir ve özellikle sendromik tiplerde, orta yüz gelişim geriliği, ekzorbitizm, üst solunum yolu obstrüksiyonu, sağırılık, körlük, öğrenme bozuklukları ve kognitif bozukluklar, kardiyak anomaliler ve ekstremitte anomalileri gibi durumlar eşlik edebilir. Ayrıca tutulan sütür sayısı arttıkça KİBAS'ın eşlik etme ihtimalinde de artış görülür(15).

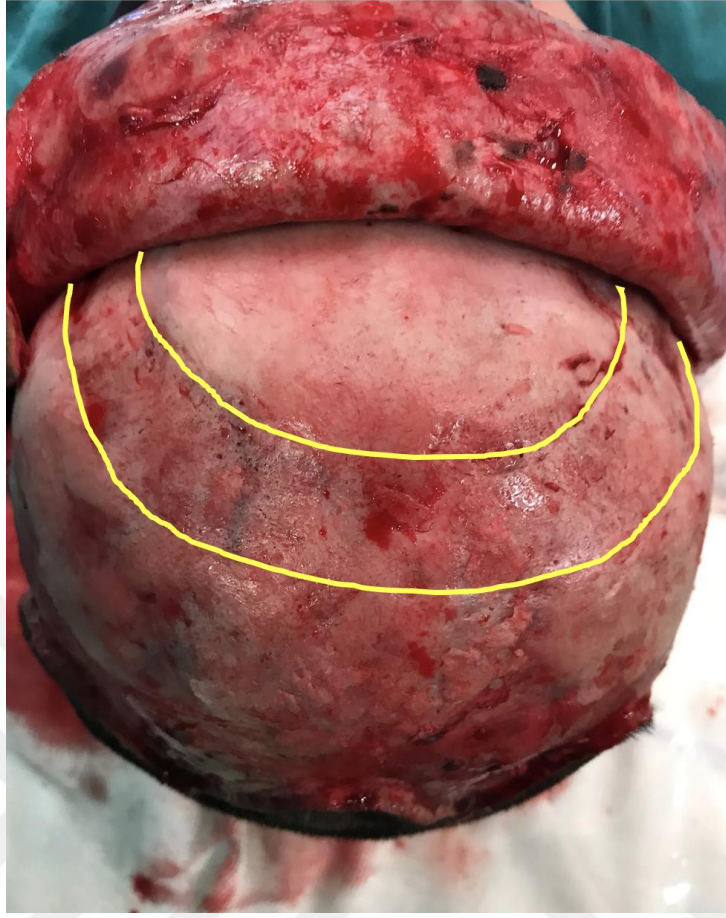
Kraniosinostozda cerrahi tedavinin amacı; kafa içi hacmin artırılarak beynin büyüyeceği alanın sağlanması, artan hacim ile basıncın düşürülerek KİBAS'ın komplikasyonlarının görülmesinin engellenmesi, deforme olan kafa şeklinin düzeltilmesi ve göz küresi- supraorbital rim ilişkisinin düzeltilerek oküler komplikasyonların önlenmesi olarak sayılabilir. Bu amaçla en çok uygulanan cerrahi yöntemler; fronto-orbital ilerletme ve şekillendirme, fronto-orbital distraksiyon ve posterior kranial distraksiyon olarak sayılabilir.

Distraksiyon osteogenezinin temel prensipleri Ilizarov tarafından ortaya konulmuştur (41). Distraksiyon osteogenezi ile ilgili sonraki tüm yayınlar da bu prensiplere uyularak yapılmıştır. Temel prensiplerden biri, başarılı bir distraksiyon için kemik segmentlerin vaskülaritesinin ve çevre yumuşak doku bağlantılarının korunması gerektiğidir. Bunu başarmak için de tüm tekniklerde, distrakte edilen kemik segmentin çevresindeki periosteum ve yumuşak dokudan ayrılmamasına özen gösterilmiştir. Bu hassasiyetin anterior kranial kubbedeki karşılığı olarak; tüm fronto-orbital distraksiyon tekniklerinde frontal kemik ve supraorbital bar dural bağlantılarından ayrılmadan tek parça olarak distrakte edilmiştir(58, 62, 64, 65, 68, 69). Bu nedenle de klasik fronto-orbital distraksiyon tekniklerinde supraorbital barın

yeniden şekillendirilmesi ve yeni bir alın segmentinin tasarlanması mümkün olmamaktadır. Ancak bilindiği üzere bikoronal sütür sinostozunda frontal kemikte düzleşme (frontal flattening) mevcuttur(61). Ek olarak çoklu sütür sinostozlarında frontal kemik geometrisi bozulmuştur ve hastaların çoğunda da supraorbital bar ile frontal kemiğin birbirine göre pozisyonları da uygun değildir. Bu gibi sebeplerden ötürü, fronto-orbital segmentin yeniden şekillendirilmeden distrakte edilmesi, mevcut deformitenin tam olarak düzeltilememesine yol açar. Kliniğimizde uygulanan teknikte fronto-orbital kompleks dural bağlantılardan ayrılarak yeniden şekillendirilir ve istenen sonuçlar elde edilene kadar distrakte edilir. Sonuç olarak, hem geleneksel fronto-orbital ilerletme'nin hem de distraksiyon osteogenezinin faydaları tek bir prosedürde birleştirilmiş olur.

Klasik fronto-orbital distraksiyon tekniklerinin bir diğer eksikliği de supraorbital bar osteotomilerindeki teknik zorluktur. Kliniğimizde uygulanan teknikte; öncelikle kraniotomi yapılarak frontal kemik çıkartılır. Sonrasında supraorbital barın kaldırılması için orbita tavanına osteotomi yapılır. Böylece osteotomiler sırasında dura, direkt görüş altında korunarak dura hasarının önüne geçilebilir. Klasik fronto-orbital distraksiyon tekniklerinde pterionda ve nasionda burr-hole oluşturulur. Bu delikler; frontal kompleksin duradan ayrıldığı tekniklerin aksine, iyi bir görüş alanı sağlanması ve ekartörlerin girebilecekleri alanın oluşturulması amacıyla standart burr-hole'dan çok daha geniş açılır. 1-2 cm arası değişebilen boyutu olan bir deliklerde geç dönemde kemik defektleri oluşabilmektedir. Sonraki aşamada bu delikleri birleştirecek şekilde osteotomiler yapılır. Bu sırada dura ekartör aracılığıyla korunarak orbita çatısına osteotomiler yapılır. Osteotomiler sırasında duranın ve orbita içeriğinin yaralanma riski yüksektir. Dahası bu işlem sırasında dura direkt olarak görülemediği için oluşabilecek dura hasarları da ameliyat sırasında fark edilmeyebilir. Bir diğer önemli konu ise dura hasarından kaçınmak adına yapılacak manevralar sonucunda osteotomilerin yetersiz olabilmesidir(69). Bu durum ilerletme segmentinin tam olarak mobilize edilememesi ve distraksiyonun başarısız olmasıyla sonuçlanabilir. Sonuç olarak, klasik fronto-orbital distraksiyon teknikleri uzun bir öğrenme eğrisi gerektirir ve osteotomiler sırasında dura hasarı riskini arttırabilir.

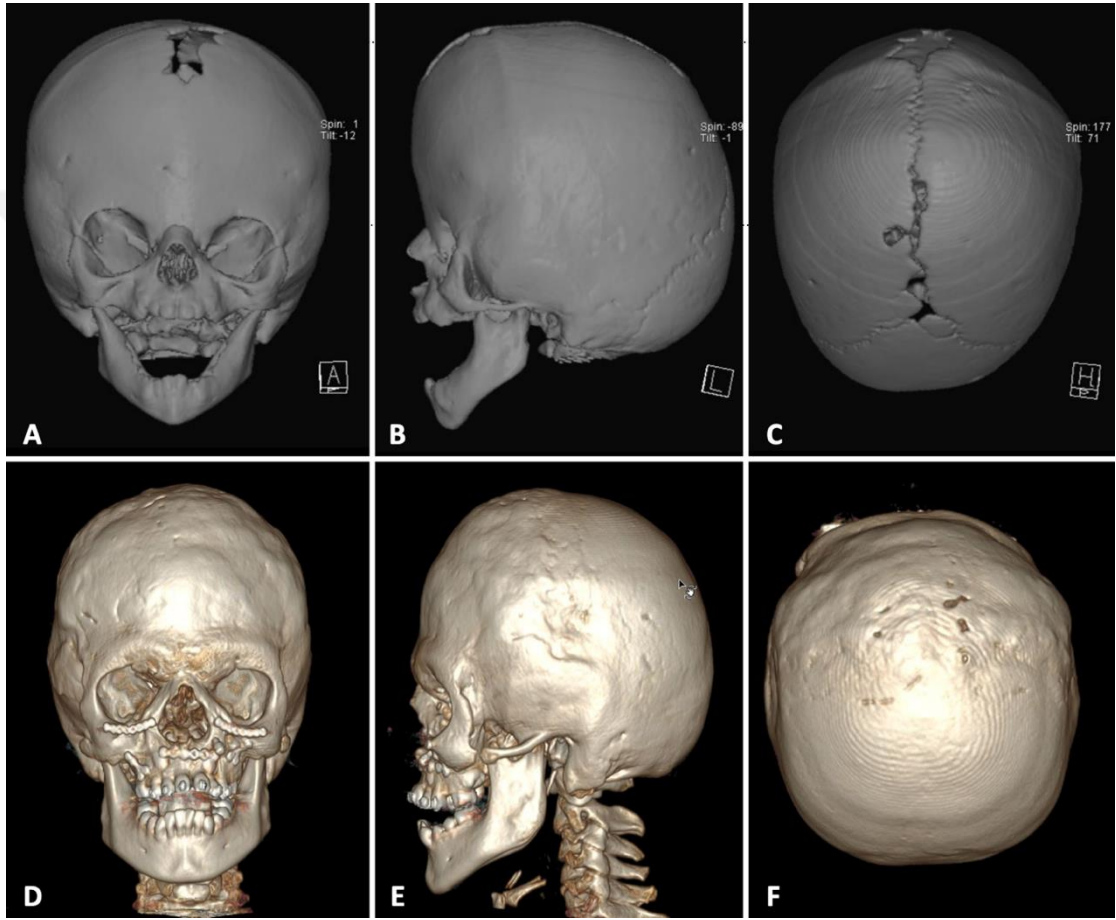
Yukarıda sayılan fronto-orbital segmentin şekillendirilip kemik grefti olarak distrakte edilmesinin avantajlarının yanında; enfeksiyonla sonuçlanabilen epidural ölü boşluk, frontal kemik greftinde rezorpsiyon ve demineralizasyon, distraksiyon gücünün azalmasına bağlı kemik defektleri oluşabilmesi gibi bazı endişeler de mevcuttur(58, 64, 65). Literatürde tüm fronto-orbital distraksiyon yöntemleri, frontal kemiğin ve supraorbital barın yeniden şekillendirilememesi pahasına distrakte edilen segmentin vaskülaritesini korumaya odaklanmıştır. Çünkü genel düşünce, yeniden şekillendirilen kemiğin greft olarak edilmesi sonucu transport segmentinde yaygın rezorpsiyon ve kemik defektleri görüleceğidir. Ek olarak distraksiyon alanında yeni kemik oluşumunun yetersiz ve işlemin başarısız olacağı öne sürülmektedir. Ancak frontal segmentin kemik grefti olarak distraksiyonu kliniğimizde uzun yıllardır güvenle uygulanmaktadır. Hastaların sonraki kraniofasial cerrahileri sırasında hem frontal kemik hem de distraksiyon alanı direkt görüş altına incelenmiş ve klinik olarak anlamlı rezorpsiyon veya defekt alanı görülmemiştir (*Resim 4.1*). Yine de bu bilgiler gözleme dayalı olup kantitatif veriler ile desteklenmemiştir.



Resim 4.1: Fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon uygulanan hastanın ilk ameliyatından 9 yıl sonra Le Fort III osteotomisi ile orta yüzün ilerletilmesi planlanmıştır. Skalp fleplerinin kaldırılmasından sonra kranial kemikler gözükmektedir. Greft olarak distrakte edilen frontal kemikte rezorpsiyon, nekroz olmadığı görülmektedir. Ek olarak distraksiyon alanının (iki sarı çizgi arasında kalan alan) yeni oluşan kemik ile tamamen doldurulduğuna ve hiçbir kemik defektinin görülmediğine dikkat ediniz.

Bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinden kemik dansite ölçümleri, kemik kalitesinin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Kemik rezorpsiyonu, kemik hacminin azalmasına ek olarak kemikte dekalsifikasyona ve trabeküler kemiğin azalmasına neden olur(70). Bu durum; BT görüntüleri üzerinden kemik dansitesindeki azalma olarak ölçülebilir. Ayrıca kemik dansitesi ölçümleri birim hacim başına mineralize kemik yüzdesi (BV) ile tanımlanan kemiğin histolojik yapısıyla da korelasyon gösterir(71). Bu nedenle, kemik dansitesi ölçümleri doğrudan kemik kalitesiyle ilişkilidir(72). Çalışmamızda, greft distraksiyonu sonrası transport segmentinde rezorpsiyon gerçekleşip gerçekleşmediğinin değerlendirilmesi

amacıyla kemik dansite ölçümleri yapılmıştır. Distrakte edilen frontal kemik ile hiçbir cerrahi müdahalenin yapılmadığı oksipital kemiğin dansite ölçümlerinin benzer çıkması, transport segmentinde kemik rezorpsiyonu gerçekleşmediğini gösterir niteliktedir. Bu bilgiler ışığında, frontal kemiğin greft olarak distraksiyonunun kemikte yaygın rezorpsiyona yol açmadığı ve nativ kemik ile benzer kalitede olduğu söylenebilir (Resim 4.2).



Resim 4.2: Fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon osteogenezi ile ilerletme ve Le Fort III osteotomisi ile orta yüz ilerletmesi yapılan Apert sendromlu hastanın; ameliyat öncesi (A) önden, (B) yandan, (C) üstten, BT görüntüleri ve ilk ameliyattan 12 yıl sonraki (A) önden, (B) yandan, (C) üstten BT görüntüleri. İlerletilen frontal kemikte rezorpsiyon ve kemik defekti görülmediğine dikkat ediniz.

Kraniosinostozun cerrahi tedavisi sonrası geç dönemde yetersiz kemikleşme ve dolayısıyla da kemik defektleri oluşabileceği bilinmektedir. Kemik defektlerinin saptanmasında hem palpasyon gibi muayene yöntemleri hem de BT gibi radyolojik tetkikler kullanılabilir. Ancak palpasyonun kraniumdaki kemik defektlerinin

değerlendirilmesinde pozitif prediktif değeri majör defektler için %50 ve minör defektler için %71 olarak bildirilmiştir(73). Bu durum mevcut kemik defektlerin muayene yöntemleri ile fark edilmemesine sebep olabilir. Bu nedenle çalışmamızda BT görüntüleri üzerinden toplam kemik defekt alanı ve toplam defekt sayısı hesaplanmıştır. Çalışmamızda hesaplanan kemik defekti verilerinde dikkat çeken bir kısım en yüksek kemik defekt alanına sahip olan 2 hastanın aynı zaman BOS kaçağı nedeniyle tekrar operasyona alınan 2 hasta olmasıdır. Örneklem grubunun sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamasa da post-operatif dönemde BOS kaçağı varlığı ile geç dönemde oluşacak kemik defekti arasında bir korelasyon olduğu söylenebilir. Literatüre bakıldığında da dura hasarı ile yetersiz kemikleşmenin ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur(74). Duranın yüksek rejeneratif kapasitesi ile yeni kemik oluşumu üzerine önemli etkileri olmaktadır. Ancak geniş dura hasarlarının galeaperiosteal yamalar ile onarılması, onarım hattının üzerindeki kemikte bu rejeneratif etkilerin görülmesini engeller ve defektif alanların oluşmasına yol açabilir. Dahası dura defektinin primer olarak kapatılmasından sonra da kemik defektinin oluşabileceği görülmüştür(75). Bu nedenle, ileriki dönemde oluşacak kemik defektlerini en aza indirmek adına cerrahi sırasında duranın hasarlanmamasına özen gösterilmelidir.

Literatürde, distraksiyon osteogenezi yöntemleri ile tedavi edilen kraniosinostoz hastalarında geç dönem kemik defekt alanını kantitatif veriler ile ortaya koyan az sayıda çalışma mevcuttur. Naran ve ark. posterior kranial distraksiyon yapılan hastalarda konsolidasyon evresinin bitişinde ve ortalama 7,5 ay sonra çekilen BT görüntüleri üzerinden toplam kemik defekt alanlarını hesaplamışlardır. Buna göre, konsolidasyon evresinin bitişinde toplam kemik defekt alanını ortalama $33.4 \pm 14.6 \text{ cm}^2$ olarak bulunurken ortalama 7,5 ay sonraki çekilen BT'lerde bu alanının $19.2 \pm 17.2 \text{ cm}^2$ 'ye azaldığını görmüşlerdir(76). Ancak uzun dönemde takiplerde nihai olarak kalan kemik defektleri ile ilgili bir veri paylaşılmamıştır. Elde edilen veriler ışığında; posterior kranial distraksiyon sonrası kemik defektlerin olabildiği ancak zamanla azaldığı ve deformitenin relapsına yol açmadığı sonucuna varmışlardır.

Park ve ark., tek parça fronto-orbital distraksiyon ile iki parça fronto-orbital distraksiyon yöntemini kemik defekt alanı ve relaps açısından kıyaslamıştır. Bu

çalışmada, klasik fronto-orbital distraksiyon yöntemlerinde olduğu gibi kemik dura bağlantısının korunarak yapılan işlem tek parça fronto-orbital distraksiyon, kliniğimizde uygulanana benzer olarak frontal kemiğin ve supraorbital barın ayrı ayrı olarak kaldırılıp yeniden şekillendirildiği ve distrakte edildiği yöntem ise iki parça fronto-orbital distraksiyon olarak adlandırılmıştır. En az 4 yıl sonra çekilen BT görüntülerinde, kemik defektlerinin koronal şekilde osteotomi hattında yerleştiği ve frontal kemikte defekt olmadığı görülmüştür. Tek parça fronto-orbital distraksiyon grubunda toplam kemik defekt alanı $2.55 \pm 1.57 \text{ cm}^2$ olarak bulunurken iki parça fronto-orbital distraksiyon grubunda $5.35 \pm 2.74 \text{ cm}^2$ olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir(64). Ancak bu çalışmada toplam defekt sayısına dair bir veri paylaşılmamıştır. Defekt sayısı göz önünde bulundurulmadan toplam defekt alanının tek başına değerlendirilmesi tedavi yönetiminde yanıltıcı olabilir. Çünkü, aynı miktarda kemik defekt alanına sahip iki hastadan tek ve büyük bir defekti olanda rekonstrüksiyon gerekebilirken, çok sayıda ve küçük defekti olanda herhangi bir müdahale gerekmebilir. Ek olarak bu çalışmada, kemik defektlerinin nasıl yönetildiği ve hangilerinin klinik olarak anlamlı olduğuna dair bir karşılaştırma ve veri paylaşılmamıştır. Literatüre bakıldığında, pediatrik hasta grubunda hangi miktardaki kemik defekt alanının klinik olarak önemli olduğu ve rekonstrükte edilmesi gerektiğine dair net bir veri yoktur(77). Kraniosinostoz cerrahisi sonrası sadece BT ile görülebilen ancak palpabl olmayan defektlerin klinik olarak önemli olmadığını savunan görüşler mevcuttur(78, 79). Her ne kadar iki yöntemin uygulanması sonucunda oluşan kemik defekt alanlarının miktarı arasında anlamlı fark görülse de aradaki bu farkın hastalarda klinik bir sorun yaratıp yaratmadığı ve defekt onarımı için sekonder cerrahi ihtiyacı olup olmadığı daha önemlidir. Kliniğimizde uygulanan teknik ile opere edilen 27 hastadan, BOS kaçağı nedeniyle sekonder cerrahi geçiren 2 hastada kemik defektlerin palpabl olmaları nedeniyle titanyum mesh ile rekonstrüksiyon yapılmıştır. Diğer hastalardaki kemik defektleri palpasyon ile anlaşılamayan sadece BT görüntüleri üzerinden farkedilebilen defektler olup uzun dönem takiplerde herhangi bir klinik soruna yol açmamıştır.

Dahası iki tekniğin karşılaştırılmasında frontal bölgedeki estetik kazanımlara dair bir veri de paylaşılmamıştır. İki parça fronto-orbital distraksiyonda frontal

kemik ve supraorbital bar yeniden şekillendirilebildiği için estetik anlamda daha iyi sonuçlar elde edilebileceği söylenebilir. Eğer iki tekniğin sonuçları arasında hastaların ilerideki yaşamında ek cerrahiler geçirmesine sebep olan bir kemik defekti farkı yoksa, bunlardan estetik olarak daha iyi kazanımlar veren tekniğin kullanılması çok daha mantıklı gözükmektedir.

Kraniosinostoz cerrahisi sonrası görülen kemik defektlerini etkileyen bir diğer faktör de hastanın ameliyat anındaki yaşıdır. İnfantlarda çok geniş kalvarial defektlerin spontan re-ossifikasyonla iyileşebildiği bildirilmiştir(80). Hastanın yaşı büyüdükçe bu rejenerasyon kapasitesinin azaldığı bilinmekle birlikte bu yeniden kemikleşme potansiyelinin hangi yaşta kritik hale geldiği konusunda bir fikir birliği yoktur(74). Paige ve ark. fronto-orbital ilerletme sonrası kemik defektlerin spontan iyileşmesi ile ilk operasyondaki yaşı önemli ölçüde ilişkili bulmuştur. Kemik defektlerinin kapanma olasılığının 9 ile 11 aydan sonra giderek daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda hastaların ameliyat anındaki ortalama yaşı 19 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda cerrahinin, spontan kemik iyileşme kapasitesinin azaldığı dönemde gerçekleştirilmiş olması nedeniyle geç dönemde kemik defekti miktarında artışa yol açmış olabilmesi muhtemeldir. Kemik defekt miktarı, cerrahi zamanlamasının 12 ay civarı bir sürede yapılması ile azaltılabilir. Ancak sendromik hastalarda ameliyatın ertelenmesini gerektirecek komorbiditeler olması ve hastaların merkezlere geç başvuruları gibi nedenler de cerrahi zamanlamasını geciktirebilmektedir.

Intrakranial basınç artışı, özellikle sendromik kraniosinostozlarda daha sık görülebilen bir bulgudur. Uzun süre tedavi edilmemesi durumunda bilişsel sorunlara ve görme problemlerine yol açabilmesi nedeniyle önem arz etmektedir. Bu nedenle tedavideki amaçlardan birisi de artmış olan basıncın azaltılmasıdır. Günümüzde intrakranial basıncin takibinde kullanılan invaziv olmayan bir yöntem yoktur. İntrakranial basıncin direkt monitörizasyonu ise klinik uygulamada rutin takip için çok invaziv bir işlemdir(81). Subjektif belirti ve semptomlar, oftalmolojik muayene ve radyolojik bulgular dahil olmak üzere artan intrakranial basıncı değerlendirmek için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Direkt grafi veya BT görüntülerinde görülebilen dövülmüş bakır manzarası artmış intrakranial basıncı göstermede kullanılabilen bir bulgudur. Beyin büyümesinin hızlı olduğu dönemde normal

bireylerde de görülebilmekle birlikte 18 aydan küçük hastalarda yaygın dövülmüş bakır manzarası ile artmış intrakranial basınç arasında yüksek ilişki olduğu bildirilmiştir(82). Kim ve ark.(83) yaptıkları çalışmada, intrakranial basınç artışı olup cerrahi tedavileri yapılan sendromik kraniosinostozlu hastalarda ameliyat öncesi hastaların tamamında yaygın dövülmüş bakır manzarası olduğunu ve cerrahi sonrası intrakranial basınç artışının nüksetmediği hastaların tamamında dövülmüş bakır manzarasının kaybolduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer önemli bulgu ise cerrahi tedaviden sonra intrakranial basınç artışının nüksettiği hastalarda yaygın dövülmüş bakır manzarasının tekrar ortaya çıkmış olmasıdır. Bu nedenle yaygın dövülmüş bakır manzarasının, artan intrakranial basıncı izlemek için bir belirteç olarak klinik öneme sahip olduğu söylenebilir. Çalışmamızda da ameliyat öncesi dönemde hastaların yaklaşık yarısında yaygın dövülmüş bakır manzarasının olduğu ve cerrahi sonrası hiçbir hastada bu bulgunun tekrar ortaya çıkmadığı görüldü. Bu bilgilere göre, fronto-orbital yeniden şekillendirme ve distraksiyon tekniğinin intrakranial basıncı azaltmada etkili bir yöntem olduğu ve geç dönemde artmış intrakranial basıncın rekürrensine yol açmadığı söylenebilir.

Kranioplasti sonrası kranial kemik ile altta yatan dura arasında herhangi bir düzlemde 2 cm'den büyük epidural ölü boşluğun varlığı, yüksek enfeksiyon oranları ve kemik kaybı ile ilişkilidir(84). Konvansiyonel fronto-orbital ilerletme cerrahisinde yapılan ilerletmenin akut olması nedeniyle ölü boşluk oluşumu belirgindir. Ancak, beynin hızlı genişlemesiyle bu ekstradural ölü boşluğu birkaç günde dolduracağını öne sürenler mevcuttur(85, 86). Buna karşılık Spinelli(87) ve arkadaşları, fronto-orbital ilerletme cerrahisi sonrası ölü boşluğun ameliyattan sonraki 7. günde hastaların %90'ında devam ettiğini ve ameliyattan sonraki 14. günde hastaların %50'sinde hala mevcut olduğunu bildirmiştir. Konvansiyonel fronto-orbital ilerletme cerrahisi sonrası oluşan ekstra dural ölü boşlukta intrakranial enfeksiyon gelişimi(88) de bu durumu destekler niteliktedir. Ek olarak, özellikle erişkin yaş grubunda yapılan fronto-orbital ilerletme cerrahisi sonrası ve frontal kemiğin çıkartılmasıyla sonuçlanan kemik enfeksiyonları görülebilir(89). Distraksiyon osteogenezi ile yapılan kraniofasial işlemlerin en önemli avantajlarından biri de ilerletmenin aşamalı olarak yapılması sonucunda daha az ölü boşluk ve daha az enfeksiyon görülmesidir(90, 91). Kemik ile dura bağlantısının korunduğu fronto-

orbital distraksiyon tekniklerinde, duranın kemikle birlikte hareket etmesinden dolayı ekstra -dural bir ölü boşluk görülmez. Öte yandan kemiğin duradan tamamen ayrılıp şekillendirilerek distrakte edilmesi sonucunda konvansiyonel fronto-orbital ilerletme cerrahisindekine benzer bir ölü boşluk oluşabileceği düşünülebilir. Ancak yapılan hayvan deneylerinde, kemiğin duradan tamamen ayrılarak greft halinde distraksiyonu sonrası ekstradural ölü boşluk oluşmadığı görülmüştür(92). Distraksiyona başlamadan önceki 1 haftalık bekleme süresinde dura ile frontal kemik segmenti arasında yeterli adezyonun gerçekleşmesi, ekstra-dural ölü boşluk oluşmamasının en muhtemelen mekanizması olarak ön plana çıkmaktadır(92). Çalışmamızda da frontal kemik benzer şekilde greft olarak distrakte edilmiş ancak pin çevresinde görülen minör enfeksiyonlar haricinde hiçbir hastada intrakranial enfeksiyon görülmemiştir. Bu durum, fronto-orbital segmentin greft olarak distrakte edilmesi sonucunda duranın da kemik ile birlikte hareket ettiğini, ekstra-dural bir ölü boşluk oluşmadığını dolayısıyla da intrakranial enfeksiyon riskini arttırmadan güvenle uygulanabileceğini kanıtlar niteliktedir.

Fronto-orbital segmentin yeniden şekillendirilerek greft olarak distrakte edilmesi ile başarılı sonuçlar alınabilmesinin altında yatan muhtemel birkaç faktör vardır. Kranium kaynaklı kemik greftleri, diğer bölgelerden alınan greftlere göre daha iyi sonuçlar vermektedir(93). Zins ve ark. yaptıkları hayvan deneylerinde kranial kemik greftlerinin iliak kemik greftlerine göre daha az rezorpsiyona uğradığını ve hacimlerini daha iyi koruduğunu göstermişlerdir(94). Bu durumun embriyolojik gelişim sırasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüş ve membranöz kemikleşme ile gelişen kemiklerin endokondral kaynaklı kemiklere göre daha iyi sonuçlar verdiği öne sürülmüştür. Ancak sonrasında yapılan çalışmalarda kemik greftinin yapısal içeriğinin rezorpsiyonu etkilediği görülmüştür. Buna göre; kansellöz kemik greftlerinde kortikal kemik greftlerine göre daha fazla rezorpsiyon izlenmiştir.(95) Membranöz kaynaklı kemik greftlerinin hacmini daha iyi korumasının nedeni olarak kortikal bileşenin daha fazla ve kansellöz bileşenin daha az olması gösterilmiştir.(93) Sonuç olarak, kranium kaynaklı kemik greftleri yüksek kortikal içerikleri nedeniyle daha az rezorpsiyona uğrayarak hacimlerini daha iyi koruyabilirler. Bu durum da fronto-orbital segmentin, yeniden şekillendirilerek distraksiyonu ile rezorpsiyon görülmeden yapısını koruyabilmesini açıklayabilir.

Birçok kraniofasial işlemin başarısı, dura materin bu bölgede sağladığı osteojenik ve osteoindüktif ortama bağlıdır. Kraniofasial işlemler sonrası oluşan kemik defektlerin spontan kemikleşme ile iyileşebildiği bilinmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde duranın cerrahi olarak çıkartılması sonucunda kemik iyileşmesinin bozulduğu görülmüştür(96). Ek olarak, yaş da rejenerasyon kapasitesini etkilemektedir. Özellikle 12 aydan önce yapılan cerrahi işlemlerde kemik defektlerinin spontan iyileşebilme kapasitesi çok daha yüksektir(97). Hayvan deneylerinde de kalvarial defektlerin juvenil farelerde yetişkin farelere göre daha yüksek bir oranda iyileştiği görülmüştür(98). Bu durum, immatür duranın artmış rejeneratif kapasitesi ile açıklanabilir. İmmatür durada, büyüme faktörleri ve hücre dışı matris moleküllerinin gen ekspresyonun matür duraya göre çok daha fazla olduğu görülmüştür(99). İmmatür duranın sağladığı yüksek rejeneratif ortam, distraksiyon osteogenezi ile yeni kemik oluşumuna pozitif etkiler sağlayarak distraksiyon osteogenezinin kraniofasial bölgede, vücudun diğer bölgelerindeki uygulamalara göre avantajlı olmasını sağlamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, fronto-orbital segmentin greft olarak distraksiyonunun başarısı; kranial kemik greftlerinin daha az rezorpsiyona uğraması; konsolidasyon sürecinde dura ile kemik arasındaki yeterli bağlantının oluşması ile ekstra-dural ölü boşluk görülmemesi ve duranın sağladığı yüksek rejeneratif çevre ile açıklanabilir.

Transport segmentinin vaskülaritesini korunmadan da başarılı bir distraksiyon işlemi yapılabileceği deneysel modellerde ortaya konulmuştur. Konvansiyonel distraksiyon osteogenezi konseptinde, başarılı bir distraksiyon için kemik segmentlerin veya ilerletilen segmentin vaskülarizasyonunun korunmasının gerekli olduğu düşünülmüştür. Ancak kraniofasial bölgede yapılan hayvan deneylerinde, transport segmentinin vaskülaritesi korunmadan da başarılı bir distraksiyon gerçekleştirilebileceği gösterilmiştir(100-105). Guo ve ark. köpeklerde yaptıkları mandibula defekti modelinde, vaskülarize olmayan transport segmentinin distraksiyonu ile 12.haftanın sonunda distraksiyon bölgesinin tamamiyle kemikleştiğini, yeni oluşan kemik ile transport segmentinin sınırlarının hem makroskobik hem de histolojik olarak ayırlamadığını ve birbirlerine entegre olduğunu göstermişlerdir(103). Daha sonrasında yaptıkları çalışmada, defekt onarımı için geçen sürenin transport segmentinin vaskülaritesinin korunduğu ve korunmadığı

yöntemlerde benzer olduğunu ve yeni oluşan kemik ile orijinal kemiğin kantitatif olarak da benzer kalitede olduklarını göstermişlerdir(105). Büyük hayvan modellerinde, kranial defektlerin kraniumdan alınan kemik greftlerinin distraksiyonu ile başarılı bir şekilde onarılabileceği bildirilmiştir(101, 102). Graft distraksiyonunun histolojik incelemesinde, yeni trabeküllerin sadece canlı kemik kenarlarından distraksiyon bölgesinin merkezine doğru değil, aynı zamanda greftin her iki tarafından da canlı kemik kenarlarına doğru oluştuğu görülmüştür(106). Bu durumda greft olarak distrakte edilen kemik segmentinin de yeni kemik oluşumuna katkıda bulunduğu söylenebilir. Sonuç olarak deneysel modellerde, transport segmentinin vaskülaritesi korunmadan greft olarak distraksiyonu ile yeni kemik oluşumunun gerçekleştiği ve başarılı sonuçlar alınabileceği gösterilmiştir.

Fronto-orbital segmentin greft olarak distraksiyonuna dair yapılan en önemli deneysel çalışmalardan biri Fukuta ve ark. tarafından yapılmıştır(92). İlk grupta konvansiyonel fronto-orbital ilerletmede olduğu gibi kaldırılan kemik akut olarak ilerletilerek fiksasyonu yapılmıştır. İkinci grupta osteotomize edilen kemik segmenti, dural bağlantıları korunarak distrakte edilmiş, üçüncü grupta ise kemik duradan tamamen ayrılarak distrakte edilmiştir.

Konvansiyonel fronto-orbital ilerletme yapılan grupta, dura ile kemik arasında ölü boşluk oluştuğu, ilerletilen kemik segmentinde rezorpsiyon gerçekleştiği ve osteotomi hatları arasında kemik defektleri olduğu görülmüştür. Buna karşılık distraksiyon osteogenezi yapılan iki grupta da kemik ile dura bağlantısının korunmasından bağımsız olarak ekstra-dural ölü boşluk ve ilerletme segmentinde kemik rezorpsiyonu oluşmadığı izlenmiştir. Distraksiyon osteogenezi ile ilerletme yapılan gruplar karşılaştırıldığında, her iki grupta da distraksiyon alanında kemik defekti görülmediği ancak dura ile kemik bağlantısının korunduğu grupta kemiğin daha kalın olarak izlendiği belirtilmiştir. Ancak bu iki grup arasındaki kıyaslama sadece gözleme dayalı olup kantitatif ölçümler ile desteklenmemiştir. Bu bilgiler ışığında, fronto-orbital segmentin greft olarak distraksiyonu sonrası ekstradural ölü boşluk oluşmadığı, ilerletme segmentinde rezorpsiyon gerçekleşmediği, distraksiyon bölgesinde kemik defekti görülmediği ve bu yöntemin güvenle uygulanabileceği söylenebilir.

Sefalik indeks ölçümleri, kafa şekil bozukluğunun morfolojisi ve ciddiyeti hakkında bilgi vermesi bakımından önemlidir. Ancak sefalik indeks ölçümlerinde, kafa şekli tek düzlemde değerlendirildiği için kafanın tüm geometrisi hesaba katılmamış olur. Örneğin brakisefalik hastalarda kompensatuar olarak intrakranial hacmi arttırmak için frontal bölge superiora doğru yer değiştirerek belirgin bir kabarıklık oluşturabilir. Turrisefali olarak adlandırılan bu durum, sefalik indeks ölçümlerinde değerlendirilemeyebilir. Anterior brakisefali hastalarında yapılan bir çalışmada intrakranial hacim ve sefalik indeks ölçümleri arasında düşük korelasyon olduğu görülmüştür(107). Buna göre sefalik indeks ölçümlerinin ameliyat sonrası kazanılan intrakranial hacmi göstermedeki güvenilirliğinin düşük olduğu söylenebilir. Yine de klinik şartlarda ölçümünün kolay olması ve kafa şekli hakkında objektif sonuçlar vermesi ve nedeniyle sefalik indeks ölçümleri kraniosinostoza bağlı kafa şekil bozukluklarının değerlendirilmesinde yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Sefalik indeks ölçümleri özellikle sagittal sütür sinostozunun tedavisinin etkinliğini değerlendirmede sık olarak kullanılan bir yöntem olmakla birlikte bilateral koronal sütür sinostozlu hastalarda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Rotgers ve ark. bilateral koronal sütür sinostozlu hastalarda, sefalik indeksin şerit kraniektomi ve kranial ortezi tedavisiyle 92,5'den 85,4 'e indiğini bildirmişlerdir(108). Ancak bu teknikte hastaların supraorbital rim-göz küresi ilişkisinin düzelmediği ve hastaların yarısında fronto-orbital ilerletme ihtiyacı olduğu görülmüştür. Jeong ve ark. yaptıkları çalışmada, konvansiyonel fronto-orbital distraksiyon uygulaması ile sefalik indeksin 99,2 'den ameliyat sonrası 1. Yılda 90,4 'e düştüğünü ve ameliyattan ortalama 6,7 yıl sonra 89,1 olduğunu bildirmişlerdir(65). Park ve ark. yaptıkları çalışmada konvansiyonel fronto-orbital distraksiyon ile frontal kemiğin duradan ayrılarak şekillendirilip distrakte edildiği tekniği karşılaştırmışlardır(64). Buna göre konvansiyonel fronto-orbital distraksiyon yapılan grupta sefalik indeks ameliyat öncesi ortalama 95,6 geç dönem ölçümlerinde ise 86,9 olarak bulunmuştur. Diğer grupta ise sefalik indeks ameliyat öncesi ortalama 95,5 ve geç dönemde 89 olarak ölçülmüştür. İki teknik karşılaştırıldığında sefalik indeks ölçümleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmamızda yapılan sefalik ölçümleri literatürdeki fronto-orbital distraksiyon tekniklerinin sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur. Ancak diğer çalışmalarda hastaların sefalik indeks değerlerinin

kendi yaş gruplarındaki normal popülasyonun değerlerine ulaşip ulaşmadığına dair bir değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızda, ameliyat öncesi dönemde hastaların tamamının sefalik indeks değerleri normal aralığın dışında olduğu ve geç dönemde yapılan değerlendirmede %59,3'ünün normal aralığa ulaştığı görülmüştür. Kalan hasta grubunun normal aralığa ulaşamamasında birkaç faktör rol oynayabilir. Bunlardan biri çalışmamızın hasta popülasyonunun çoğunlukla sendromik hastalardan oluşması ve bu hastaların deformitelerinin sendromik olmayanlar hastalara göre daha ciddi olabilmesidir. Öte yandan ciddi deformitelerde normal değer aralıklarına ulaşılmasında ve deformitenin tamamen düzeltilmesinde sadece bir cerrahi yöntem tek başına yeterli olamayabilir. Çalışmamızda ameliyat öncesinde sefalik indeks değeri 100'ün üzerinde olan hastaların tamamının geç dönemde normal değer aralıklarına ulaşamadığı görülmüştür. Bu durumda, sefalik indeksin 100'ün üzerinde olduğu ciddi kafa şekil bozuklukları olan hastalarda, tek yönde yapılan ilerletme veya tek bir cerrahi yöntem ile normal aralıklara ulaşamayabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tedavide kombine yöntemler kullanılmalıdır.

Posterior kranial kubbe distraksiyonu, ilerletilen milimetre başına daha fazla hacim artışı sağlaması (53) ve Chiari malformasyonu gelişimi riskini azaltabilmesi(54) gibi avantajları nedeniyle bazı merkezlerde sendromik kraniosinostozlu hastalarda birinci basamak tedavi metodu olarak kullanılmaktadır.(55-57). Erken dönemde uygulanan posterior kranial kubbe distraksiyonu sonrası frontal kemik morfolojisinde düzelme sağlanabileceğine dair çalışmalar mevcuttur(55). Bu nedenle; posterior kubbenin erken dönemde distraksiyonu, daha sonraki dönemde yapılacak olan fronto-orbital ilerletme cerrahisi ihtiyacını yaşamın ilk yılı sonrasına kadar erteleyebilir(56). Yine de bu hastalarda frontal bölgenin retrüzyonunun ve supraorbital bar-göz küresi ilişkisinin düzeltilmesi için sonraki dönemde fronto-orbital bölgenin ilerletilmesi gerekir. Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada, posterior kranial distraksiyon sonrası konvansiyonel fronto-orbital ilerletme yapılan hastalarda, sadece fronto-orbital ilerletme yapılan hastalara göre skalp insizyonlarının daha zor kapatıldığını bildirmişlerdir(109). Ancak distraksiyon osteogenezinin kullanıldığı tekniklerde, konvansiyonel tekniklere göre yumuşak doku uyumunun daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle posterior

distraksiyon uygulanan hastalarda sonraki fronto-orbital şekillendirme ve ilerletmenin çalışmamızda olduğu gibi distraksiyon osteogeneziyle yapılması ile insizyonların kapatılmasında görülen zorlukların da önüne geçilebilir. Kliniğimizde sendromik hastaların yönetiminde, fronto-orbital distraksiyon tek başına uygulanabildiği gibi deformitenin ciddiyetine göre posterior kranial distraksiyon ile kombine şekilde de kullanılabilir. İlk cerrahi operasyonun anterior ya da posterior kranial distraksiyon olmasından bağımsız olarak iki işlemin de distraksiyon osteogenezi ile yapılması nedeniyle yumuşak doku uyumunda ve skalp insizyonlarının kapatılmasında zorluk yaşanmamaktadır. Sonuç olarak fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon, kraniosinostozlu hastaların yönetiminde tek başına uygulanabileceği gibi posterior kranial distraksiyon ile kombine edilerek de kullanılabilir.

5. SONUÇ

Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla literatürdeki fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon tekniği ile tedavi edilen kraniosinostoz hastalarını içeren en geniş seridir. Ayrıca çalışmamızdaki uzun dönem takip ve radyolojik ölçümler sonucunda, vaskülarize olmayan transport segmentinin distraksiyonu ile başarılı sonuçlar alınabileceğini gösteren ilk klinik çalışma olması bakımından önemlidir.

Fronto-orbital kompleksin yeniden şekillendirildikten sonra distraksiyonu kliniğimizde fronto-orbital bölgede 10 mm'den fazla ilerletme ihtiyacı olan kraniosinostoz hastalarının yönetiminde uzun yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen veriler ve klinik tecrübelerimiz sonucunda bazı sonuç ve öneriler şu şekilde sayılabilir:

- Fronto-orbital şekillendirme ve distraksiyon, intrakranial enfeksiyon riskini arttırmadan güvenle uygulanabilir.
- Supraorbital bar ve frontal kemiğin yeniden şekillendirilmesi ve greft olarak distraksiyonu sonrası kemikte rezorpsiyon ve nekroz gibi korkulan komplikasyonlar görülmemektedir.
- Görülen düşük intrakranial enfeksiyon oranları ve distrakte edilen segmentte rezorpsiyon gerçekleşmemesi; latens fazda kemik ile dura arasında yeterli bağlantının oluştuğunu bu nedenle kemik ile dura arasında ölü boşluk oluşmadığını düşündürmektedir.
- Vaskülarize olmayan transport segmentinin distraksiyonu ile yeni kemik oluşumu gerçekleşir ve başarılı sonuçlar alınabilir. Bu durum, duranın sağladığı yüksek rejeneratif çevre nedeniyle kranial bölgeye sınırlı olabilir.
- Dura hasarı ve devam eden BOS kaçağı; oluşabilecek kemik defekt miktarını arttırmakta olup, cerrahi sırasında duranın hasarlanmamasına özen gösterilmelidir.
- Özellikle sefalik indeksin 100'ün üzerinde olduğu ciddi kafa şekil bozukluğu olan vakalarda tek başına fronto-orbital distraksiyon ile normal aralıklara ulaşamayabilir. Bu gibi vakalarda posterior kranial distraksiyonun tedavide ek olarak kullanılması düşünülmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC, Longaker MT. Cranial sutures: a brief review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121(4):170e-8e.
2. Chung KC. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Eighth edition. ed. Wolters Kluwer Health; 2019.
3. Jones AP, Janis JE, Barnard AR. *Essentials of plastic surgery*. St. Louis, Missouri Boca Raton, FL: Quality Medical Publishing, Inc CRC Press/Taylor & Francis Group; 2016.
4. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurgery: Pediatrics*. 2009;4(1):21-5.
5. van der Meulen J, van der Hulst R, van Adrichem L, Arnaud E, Chin-Shong D, Duncan C, et al. The increase of metopic synostosis: a pan-European observation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2009;20(2):283-6.
6. Taylor JA, Bartlett SP. What's new in syndromic craniosynostosis surgery? *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017;140(1):82e-93e.
7. Kreiborg S, Cohen MM, Jr. Ocular manifestations of Apert and Crouzon syndromes: qualitative and quantitative findings. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2010;21(5):1354-7.
8. Buchanan EP, Xue AS, Hollier LH, Jr. Craniofacial syndromes. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;134(1):128e-53e.
9. Thorne CH, Chung KC, Gosain AK, Gurtner GC, Mehrara BJ, Rubin JP, et al. *Grabb and Smith's plastic surgery: Seventh edition* 2013. 1-1017 p.
10. Azoury SC, Reddy S, Shukla V, Deng CX. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *International Journal of Biological Science*. 2017;13(12):1479-88.
11. Upton J. Apert syndrome. Classification and pathologic anatomy of limb anomalies. *Clinics in plastic surgery*. 1991;18(2):321-55.

12. Samra F, Bauder AR, Swanson JW, Whitaker LA, Bartlett SP, Taylor JA. Assessing the midface in Muenke syndrome: A cephalometric analysis and review of the literature. *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2016;69(9):1285-90.
13. Greenberg MSMD. *Handbook of neurosurgery*. Ninth ed: New York : Thieme, [2020].
14. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. *Journal of Neurosurgery*. 1982;57(3):370-7.
15. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch J-F. Intracranial pressure in craniostenosis. *Journal of neurosurgery*. 1982;57(3):370-7.
16. Rodriguez ED, Losee JE, Neligan PC. *Plastic Surgery E-Book: Volume 3: Craniofacial, Head and Neck Surgery* Pediatric Plastic Surgery (Expert Consult-Online): Elsevier Health Sciences; 2012.
17. Speltz ML, Collett BR, Wallace ER, Starr JR, Craddock MM, Buono L, et al. Intellectual and academic functioning of school-age children with single-suture craniosynostosis. *Pediatrics*. 2015;135(3):e615-23.
18. Fearon JA, Singh DJ, Beals SP, Yu JC. The diagnosis and treatment of single-sutural synostoses: are computed tomographic scans necessary? *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007;120(5):1327-31.
19. Tunçbilek G, Alanay Y, Uzun H, Kaykçoglu A, Akarsu NA, Benli K. Intracranial and Extracranial Malformations in Patients With Craniofacial Anomalies. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2010;21(5):1460-4.
20. de Rossi G, Focacci C. Early detection of craniosynostosis by 99mTc-pyrophosphate bone scanning. *Radiologia Diagnostica (Berl)*. 1979;20(3):405-9.
21. Neligan PC, Neligan P, Losee JE. *Plastic Surgery: Volume 3: Craniofacial, Head and Neck Surgery and Pediatric Plastic Surgery*: Elsevier; 2017.
22. Tanrıkulu S, Gönen E. Kırık iyileşmesi. *TOTBID Dergisi*. 2017;16(6).

23. Lannelongue M. De la craniectomie dans la microcephalie. CR Seances Acad Sci. 1890;110:1382.
24. Lane L. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. Journal of the American Medical Association. 1892;18(2):49-50.
25. 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(3):285-7.
26. Tessier P. The Definitive Plastic Surgical Treatment of the Severe Facial Deformities of Craniofacial Dysostosis: Crouzon's and Apert's Diseases. Annals of Plastic Surgery. 1987;18(4):330-51.
27. Tessier P, editor Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly. Annales de chirurgie plastique; 1967.
28. Tessier P. Relationship of craniostenoses to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses: a study with therapeutic implications. Plastic and reconstructive surgery. 1971;48(3):224-37.
29. Marchac D. Radical forehead remodeling for craniostenosis. Plastic and Reconstructive Surgery. 1978;61(6):823-35.
30. Ilizarov GA. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007). 1990;250:8-26.
31. Rozbruch SR, Weitzman AM, Watson JT, Freudigman P, Katz HV, Ilizarov S. Simultaneous treatment of tibial bone and soft-tissue defects with the Ilizarov method. Journal of orthopaedic trauma. 2006;20(3):194-202.
32. Kashiwa K, Kobayashi S, Kimura H, Honda T, Nohara T, Fujiwara H, et al. Reconstruction of a severe maxillofacial deformity after tumorectomy and irradiation using distraction osteogenesis and LeFort I osteotomy before vascularized bone graft. Journal of Craniofacial Surgery.. 2007;18(5):1133-7.

33. Eralp L, Kocaoglu M, Rashid H. Reconstruction of segmental bone defects due to chronic osteomyelitis with use of an external fixator and an intramedullary nail: surgical technique. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2007;89(2):183-95.
34. Gordon JE, Jani M, Dobbs M, Luhmann SJ, Szymanski DA, Schoenecker PL. Treatment of rigid hypertrophic posttraumatic pseudarthrosis of the tibia in children using distraction osteogenesis. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2002;22(4):419-23.
35. McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1992;89(1):1-8.
36. Codivilla A. On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. *American Journal of Orthopedic Surgery*. 1905;2(4):353-69.
37. Putti V, Peltier LF. The operative lengthening of the femur. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1990;250:4-7.
38. Abbott LC. The operative lengthening of the tibia and fibula. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1927;9(1):128-52.
39. Ilizarov G, Khelinskiĭ A, Saks R. Characteristics of systemic growth regulation of the limbs under the effect of various factors influencing their growth and length. *Ortopediia Travmatologiya i Protezirovaniye*. 1978(8):37-41.
40. Ilizarov G, Pereslitskikh P, Barabash A. Closed directed longitudino-oblique or spinal osteoclasia of the long tubular bones (experimental study). *Ortopediia Travmatologiya i Protezirovaniye*. 1978(11):20-3.
41. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007). 1989;238:249-81.
42. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1989(239):263-85.

43. Snyder CC, Levine GA, Swasson HM, Browne JR EZ. Mandibular lengthening by gradual distraction: preliminary report. *Plastic and reconstructive surgery*. 1973;51(5):506-8.
44. Michieli S, Miotti B. Lengthening of mandibular body by gradual surgical-orthodontic distraction. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*. 1977;35(3):187-92.
45. Kutsevliak V, Sukachev V. Distraction of the mandible in an experiment. *Stomatologiya*. 1984;63(4):13-5.
46. Aytemiz C. Dereceli Uzatma Yönteminin Mandibula Defektlerinin Onarılmasındaki Değeri, Doçentlik Tezi. Ankara, 1978.
47. Sengezer M. Mandibular lengthening by gradual distraction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1993;92(2):372.
48. Karp NS, Thorne C, McCarthy JG, Sissons HA. Bone lengthening in the craniofacial skeleton. *Annals of plastic surgery*. 1990;24(3):231-7.
49. Karp NS, McCarthy JG, Schreiber JS, Sissons HA, Thorne CH. Membranous bone lengthening: a serial histological study. *Annals of plastic surgery*. 1992;29(1):2-7.
50. McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1992;89(1):1-8; discussion 9-10.
51. Rowe NM, Mehrara BJ, Dudziak ME, Steinbreck DS, Mackool RJ, Gittes GK, et al. Rat mandibular distraction osteogenesis: Part I. Histologic and radiographic analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;102(6):2022-32.
52. White N, Evans M, Dover MS, Noons P, Solanki G, Nishikawa H. Posterior calvarial vault expansion using distraction osteogenesis. *Child's Nervous System*. 2009;25(2):231-6.

53. Derderian CA, Wink JD, McGrath JL, Collinsworth A, Bartlett SP, Taylor JA. Volumetric changes in cranial vault expansion: comparison of fronto-orbital advancement and posterior cranial vault distraction osteogenesis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;135(6):1665-72.
54. Lin LO, Zhang RS, Hoppe IC, Paliga JT, Swanson JW, Bartlett SP, et al. Onset and Resolution of Chiari Malformations and Hydrocephalus in Syndromic Craniosynostosis following Posterior Vault Distraction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;144(4):932-40.
55. Goldstein JA, Paliga JT, Wink JD, Low DW, Bartlett SP, Taylor JA. A craniometric analysis of posterior cranial vault distraction osteogenesis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;131(6):1367-75.
56. Swanson JW, Samra F, Bauder A, Mitchell BT, Taylor JA, Bartlett SP. An algorithm for managing syndromic craniosynostosis using posterior vault distraction osteogenesis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;137(5):829e-41e.
57. Spruijt B, Rijken BF, den Ottelander BK, Joosten KF, Lequin MH, Loudon SE, et al. First vault expansion in Apert and Crouzon-Pfeiffer syndromes: front or back? *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;137(1):112e-21e.
58. Sugawara Y, Hirabayashi S, Sakurai A, Harii K. Gradual cranial vault expansion for the treatment of craniofacial synostosis: a preliminary report. *Annals of plastic surgery*. 1998;40(5):554-65.
59. Yonehara Y, Hirabayashi S, Sugawara Y, Sakurai A, Harii K. Complications associated with gradual cranial vault distraction osteogenesis for the treatment of craniofacial synostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2003;14(4):526-8.
60. Nishimoto S, Oyama T, Nagashima T, Shimizu F, Tsugawa T, Takeda M, et al. Gradual distraction fronto-orbital advancement with 'floating forehead' for patients with syndromic craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2006;17(3):497-505.

61. Wong GB, Kakulis EG, Mulliken JB. Analysis of fronto-orbital advancement for Apert, Crouzon, Pfeiffer, and Saethre-Chotzen syndromes. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;105(7):2314-23.
62. Hirabayashi S, Sugawara Y, Sakurai A, Tachi M, Harii K, Sato S. Fronto-orbital advancement by distraction: the latest modification. *Annals of plastic surgery*. 2002;49(5):447-51.
63. Tunçbilek G, Konas E, Çalis M, Ustun GG, Bilginer B. Distraction of fronto-orbital segment as a nonvascularized bone graft in craniosynostotic patients. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(7):1670-4.
64. Park H, Choi JW, Ra YS. Comparison of the Relapse Ratio and Osteogenesis Between 1-Piece and 2-Piece Fronto-Orbital Distraction Osteogenesis Among Patients With Bilateral Craniosynostosis in Early Childhood. *Annals of Plastic Surgery*. 2022;89(6):643-51.
65. Jeong WS, Choi JW, Oh TS, Koh KS, Cho YH, Hong SH, et al. Long-term follow-up of one-piece fronto-orbital advancement with distraction but without a bandeau for coronal craniosynostosis: review of 26 consecutive cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2016;44(9):1252-8.
66. Liu J, Elkhill C, LeBeau S, French B, Lepore N, Linguraru MG, et al. Data-driven Normative Reference of Pediatric Cranial Bone Development. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2022;10(8).
67. Akgül A. ÇO. “İstatistiksel Analiz Teknikleri”: Emek Ofset, Ankara.; 2003.
68. Satoh K, Mitsukawa N, Kubota Y, Akita S. Appropriate indication of fronto-orbital advancement by distraction osteogenesis in syndromic craniosynostosis: beyond the conventional technique. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015;43(10):2079-84.
69. Yamashita M, Akai T, Kishibe M, Shimada K. One-piece bone flap osteotomy using thread wire saw for fronto-orbital advancement with distraction osteogenesis in craniosynostosis. *Child's Nervous System*. 2015;31(2):279-83.

70. Smolka W, Eggensperger N, Carollo V, Ozdoba C, Iizuka T. Changes in the volume and density of calvarial split bone grafts after alveolar ridge augmentation. *Clinical oral implants research*. 2006;17(2):149-55.
71. Todisco M, Trisi P. Bone mineral density and bone histomorphometry are statistically related. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2005;20(6):898-904.
72. Norton MR, Gamble C. Bone classification: an objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clinical oral implants research*. 2001;12(1):79-84.
73. Thenier-Villa JL, Sanromán-Álvarez P, Miranda-Lloret P, Plaza Ramírez ME. Incomplete reossification after craniostyosis surgery—incidence and analysis of risk factors: a clinical-radiological assessment study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*. 2018;22(2):120-7.
74. Noordzij N, Brouwer R, van der Horst C. Incomplete reossification after craniostyosis surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(1):e105-e8.
75. Keshavarzi S, Meltzer H, Cohen SR, Breithaupt A, Ben-Haim S, Newman CB, et al. The risk of growing skull fractures in craniofacial patients. *Pediatric Neurosurgery*. 2010;46(3):193-8.
76. Naran S, Mazzaferro DM, Wes AM, Larson JH, Bartlett SP, Taylor JA. Posterior Vault Distraction Osteogenesis: Rates of Ossification in Bone Gaps After Consolidation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2022;33(5):1525-8.
77. Lane JC, Black JS. Pediatric Cranial Defects: What Size Warrants Repair? *Journal of Craniofacial Surgery*. 2022;33(2):517-20.
78. Rottgers SA, Kim PD, Kumar AR, Cray JJ, Losee JE, Pollack IF. Cranial vault remodeling for sagittal craniostyosis in older children. *Neurosurgical focus*. 2011;31(2):E3.
79. Greene AK, Mulliken JB, Proctor MR, Rogers GF. Primary grafting with autologous cranial particulate bone prevents osseous defects following fronto-orbital advancement. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;120(6):1603-11.

80. Soliman L, Sobti N, Rao V, Klinge P, Woo AS. Spontaneous Reossification Following Craniectomy in a Pediatric Patient. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2022;10556656221118426.
81. Wiegand C, Richards P. Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2007;49(12):935-41.
82. Tuite GF, Evanson J, Chong W, Thompson D, Harkness WF, Jones BM, et al. The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1996;39(4):691-9.
83. Kim SY, Choi JW, Shin H-J, Lim SY. Reliable manifestations of increased intracranial pressure in patients with syndromic craniosynostosis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019;47(1):158-64.
84. Kumar AR, Tantawi D, Armonda R, Valerio I. Advanced cranial reconstruction using intracranial free flaps and cranial bone grafts: an algorithmic approach developed from the modern battlefield. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;130(5):1101-9.
85. Salyer KE. Osseous wound healing and craniofacial surgery. LWW; 1978. p. 439-42.
86. Munro IR. Current surgery of craniofacial anomalies. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1981;14(1):157-66.
87. Spinelli HM, Irizarry D, McCarthy JG, Noz ME. An analysis of extradural dead space after fronto-orbital surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 1994;93(7):1372.
88. Jackson IT. Infection following frontosupraorbital advancement. *Perspectives in Plastic Surgery*. 1987;1(01):93-9.
89. David DJ, Cooter RD. Craniofacial infection in 10 years of transcranial surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1987;80(2):213-23.

90. Fearon JA. The Le Fort III Osteotomy: To Distract or Not to Distract? *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2001;107(5):1091-103.
91. Arnaud E, Marchac D, Renier D. Reduction of Morbidity of the Frontofacial Monobloc Advancement in Children by the Use of Internal Distraction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007;120(4):1009-26.
92. Fukuta K, Saito K, Potparić Z. A comparison of single-stage versus gradual fronto-parietal advancement in terms of extradural dead space and bone deposition. *British journal of plastic surgery*. 1998;51(3):169-75.
93. Chen NT, Glowacki J, Bucky LP, -zhou Hong H, Kim W-K, Yaremchuk MJ. The Roles of Revascularization and Resorption on Endurance of Craniofacial Onlay Bone Grafts in the Rabbit. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1994;93(4):714-22.
94. Zins JE, Whitaker LA. Membranous versus endochondral bone: implications for craniofacial reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1983;72(6):778-84.
95. Buchman SR, Ozaki W. The ultrastructure and resorptive pattern of cancellous onlay bone grafts in the craniofacial skeleton. *Annals of plastic surgery*. 1999;43(1):49-56.
96. Hobar CP, Masson JA, Wilson R, Zerwekh J. The importance of the dura in craniofacial surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 1996;98(2):217-25.
97. Paige KT, Vega SJ, Kelly CP, Bartlett SP, Zakai E, Jawad AF, et al. Age-dependent closure of bony defects after frontal orbital advancement. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;118(4):977-84.
98. Aalami OO, Nacamuli RP, Lenton KA, Cowan CM, Fang TD, Fong KD, et al. Applications of a mouse model of calvarial healing: differences in regenerative abilities of juveniles and adults. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;114(3):713-20.
99. Greenwald JA, Mehrara BJ, Spector JA, Chin GS, Steinbrech DS, Saadeh PB, et al. Biomolecular Mechanisms of Calvarial Bone Induction: Immature versus Mature Dura Mater. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;105(4):1382-92.

100. Barone CM, Ferder M, Jimenez DF, Grossman L, Hall C, Strauch B, et al. Distraction of the frontal bone outside the cranial plane: a rabbit model. *Journal of Craniofacial Surgery*. 1993;4(3):177-81.
101. Kramer F-J, Mueller M, Rahmstorf M, Swennen G, Dempf R, Schierle H. Ortho-and heterotopic bone grafts in bifocal transport osteogenesis for craniofacial reconstruction—an experimental study in sheep. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(6):575-83.
102. Müller M-C, Kramer F-J, Swennen G, Rahmsdorf M, Haupt C, Van Griensven M, et al. A comparison of two types of free bone grafts as transport discs in segmental distraction for reconstruction of calvarial bone defects: an experimental study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2004;124(10):665-74.
103. Guo P, Zeng J-J, Zhou N. Nonvascular transport distraction osteogenesis in bone formation and regeneration. Is it an accidental phenomenon? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015;43(1):21-7.
104. Zeng J, Guo P, Zhou N, Xie Q, Liao F. Treatment of large bone defects with a novel biological transport disc in non-vascular transport distraction osteogenesis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;45(5):670-7.
105. Guo P, Zhou N, Lu X, Huang X-P, Jiang X-F, Wang Y. Dynamic Analysis of New Bone Obtained by Nonvascular Transport Distraction Osteogenesis in Canines. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;74(1):151-61.
106. Zandi M, Dehghan A, Saleh M, Hoseini SRS. Osteodistraction of mandibles with a small bone defect at the planned osteotomy site: a histological pilot study in dogs. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(5):e204-e9.
107. Kronig OD, Kronig SA, Van Adrichem LN. Intracranial Volume Measured and Correlated to Cephalic Index in Syndromic and Nonsyndromic Anterior Brachycephaly. *Annals of Plastic Surgery*. 2021;87(5):575-9.

108. Rottgers SA, Syed HR, Jodeh DS, Jeelani Y, Yang E, Meara JG, et al. Craniometric analysis of endoscopic suturectomy for bilateral coronal craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;143(1):183-96.
109. Zhang RS, Lin LO, Hoppe IC, Swanson JW, Bartlett SP, Taylor JA. Perioperative outcomes of secondary frontal orbital advancement after posterior vault distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019;30(2):503-7.

