



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

**ÇOCUK GENETİK KLİNİĞİMİZDE 2000-2023 YILLARI ARASINDA
TAKİP ETTİĞİMİZ MARFAN SENDROMU TANILI VE
MARFANOİD HASTALARIN KLİNİK İZLEMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ**

Dr. Ahmet Fatih Uslu

UZMANLIK TEZİ

İstanbul 2023





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

**ÇOCUK GENETİK KLİNİĞİMİZDE 2000-2023 YILLARI ARASINDA
TAKİP ETTİĞİMİZ MARFAN SENDROMU TANILI VE
MARFANOİD HASTALARIN KLİNİK İZLEMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ**

Dr. Ahmet Fatih Uslu

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Huriye Nursel ELÇİOĞLU

İstanbul 2023

TEŞEKKÜR

Eğitimime büyük katkısı olduğunu düşündüğüm ve tez aşamam süresince de sabrını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Huriye Nursel Elçioğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın'ın ve çocuk kardiyoloji bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Figen Akalın'a

Asistanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteklerini esirgemeyen eğitim danışmanı hocam Prof. Dr. M. Nilüfer Yalındağ Öztürk'e

Tez yazım süresince her konuda yardım eden Dr. Funda Atash'a ve Dr. Şule Arıcı'ya

Bugünlere gelmemde sayısız desteği ve emeği olup beni destekleyen annem, babam ve kardeşime,

Bu uzun ve çoğu zaman zorlu geçen eğitim sürecinde tüm desteğini ve sevgisini sürekli bana hissettiren en iyi arkadaşım ve biricik eşim Ceylan Yanar Uslu'ya sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet Fatih Uslu

İstanbul

İÇİNDEKİLER

Contents

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENELBİLGİLER.....	11
2.1 MARFAN SENDROMU TANIMI VE TARİHÇESİ.....	11
2.2 MARFAN SENDROMU HASTALIĞI’NIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	11
2.3. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ TANI KRİTERLERİ.....	12
2.4. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ FENOTİPİK BENZER HASTALIKLARLA AYIRICI TANISI	21
2.4.1. MARFAN SENDROMU FENOTİPİK (ALLELİK) VARYANTLARI	23
2.5. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ GENETİĞİ (MFS, OMIM 154700)	24
2.6. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ PATOGENEZİ.....	25
2.7. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ KLİNİK BULGULARI	27
2.7.1. Büyüme ve Gelişme ile İlgili Bulgular	27
2.7.2. Marfan Sendromlu Hastalarda İskelet Sistemi Değişiklikleri	31
2.7.3. Oküler Sistem	41
2.7.4. Kardiyovasküler Sistem	42
2.7.5. Pulmonar Sistem – Spontan Pnömotoraks	44
2.7.6. Cilt Tutulumu – Stria	44
2.7.7. Dural Ektazi	45
2.7.8. Psikososyal Gelişim	46
2.7.9. Yenidoğan Marfan Sendromu	46

2.8. MARFAN SENDROMU RADYOLOJİK BULGULARI	47
2.9. MARFAN SENDROMU TAKİP VE TEDAVİ	49
2.9.1. Takip.....	49
2.9.2.Marfan Sendromu’nda Prenatal ve Preimplantasyon genetik danışmanlık	51
2.9.4. Tedavi.....	54
3. MATERYAL-METOT.....	55
3.1. MATERYAL.....	55
3.2. METOD	56
3.2.1. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	56
3.2.2. İstatistiksel Analiz.....	59
4. BULGULAR.....	60
4.1. GENETİK ANALİZ SONUÇLARI	66
ÖZEL VAKA HASTALAR – KLİNİK RAPORLAR	77
5. TARTIŞMA.....	81
6.SONUÇ.....	91
7. KAYNAKÇA.....	95
8.EKLER.....	102

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Marfan sendromu Ghent Kriterleri (1996).....	18
Tablo 2. Marfan Sendromu ve Marfanoid çocuklarda izlem rehberi (100).	53
Tablo 3. Bireysel özellikler.....	61
Tablo 4. Antropometrik ölçümler	62
Tablo 5. Hasta gruplarında antropometrik ölçümlerin karşılaştırması	63
Tablo 6. Ghent skoru ve fiziksel özelliklerin dağılımı	64
Tablo 7. Diğer özellikler ve tanımlar.....	65
Tablo 8. Kardiyolojik tedaviler	66
Tablo 9. Marfan hastalarında varyant klasifikasyonu ve mutasyon statüsü.....	67
Tablo 10. Genetik sonuçlar	68
Tablo 11. Genetik sonuçlar ve klinik bulgular	71
Tablo 12. Genetik sonuçlar ve Ghent skoru (Marfan grubu)	73
Tablo 13. Genetik sonuçlar ve klinik bulgular (Marfanoid habitus grubu)	75
Tablo 14. Literatürdeki Diğer Çalışmalarla Karşılaştırma	89

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Revize edilmiş Ghent nozolojisi 2010 (4).....	20
Şekil 2.FBN1 Geni (18).....	25
Şekil 3. Marfan sendromlu hastalarda başparmak işareti	29
Şekil 4. Marfan sendromlu hastalarda el-bilek işareti	29
Şekil 5.Marfan sendromlu hastalarda araknodaktili -1.....	30
Şekil 6.Marfan sendromlu hastalarda araknodaktili -2.....	30
Şekil 7.Marfan sendromlu hastalarda ektus excavatum.....	32
Şekil 8.Marfan sendromlu hastalarda pektus karinatum-1	33
Şekil 9.Marfan sendromlu hastalarda pektus karinatum-2	33
Şekil 10.Marfan sendromlu hastalarda skolyoz-1	35
Şekil 11.Marfan sendromlu hastalarda skolyoz-2/ Öne eğilme Testi	35
Şekil 12.Marfan sendromunda Hindfoot ve Pes Planus deformiteleri.(49).....	38
Şekil 13.Marfan Sendrom Yüz Bulguları (56).	40
Şekil 14. Marfan sendromunda strialar	45
Şekil 15. Marfan Sendromu El-bilek Grafisi.....	47
Şekil 16.Marfan Sendromu Dural Ektazi(95). Marfan sendromlu bir hastanın dura ektazisinin 10 yıllık klinik ve görüntüleme takibi.	48
Şekil 17. Normal Pelvis ve Asetabular Protrüsyon (49).....	49
Şekil 18. Beighton Skorlaması	58

KISALTMALAR LİSTESİ

AIS:	Adolesan idiyopatik skolyoz
ARK:	Arkadaşları
BMP:	Bone Morfogenetik Proteini
BMD:	Kemik Mineral Yoğunluğu (Bone Mineral Density)
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CDNA:	Tamamlayıcı DNA
CB:	Kalsiyum Binding (Bağlayıcı)
DEXA:	Çift Enerjili X Işını Absorpsiyometri
ECM:	Ekstraselüler Matrix
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
EMG:	Elektromiyografi
FBN1-2:	Fibrillin-1- 2
KB:	Kilobayt
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
LDS1:	Loeys-Dietz Sendromu
MFS:	Marfan Sendromu
MLPA:	Multipleks Ligasyona bağlı Prob Amplifikasyon
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OMIM:	Online Mendelian Inheritance in Man
ÖRN:	Örneğin
PC:	Pektus Karinatum
PE:	Pektus Excavatum
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TGFB:	Transforming Growth Faktör-Beta
TGFBR:	Transforming Growth Faktör-Beta Reseptör
USG:	Ultrasonografi
VKI:	Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Çocuk Genetik Kliniğimizde 2000-2023 yılları arasında takip ettiğimiz Marfan sendrom tanılı ve marfanoid hastalarının klinik izlemlerinin değerlendirilmesi ve Genetik Danışma verilmesi

Amaç: Çalışmamızda Marfan sendromu tanılı ve marfanoid habitus nedeniyle takip edilen hastaların klinik, radyolojik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi, takiplerinde dikkat edilmesi gereken durumların belirlenmesi ve genetik danışmanlık sağlanması planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız 2000-2023 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda Marfan sendromu ve Marfanoid habitus tanısı ile takip edilen hastaların 2010 Revize Ghent Kriterleri'ne göre retrospektif/prospektif olarak değerlendirilmesi, kontrolü gereken hastaların gerekli tetkiklerinin ve değerlendirmelerin yapılması şeklinde planlanmıştır. Çalışmaya daha önceden genetik tetkikleri yapılmış veya marfanoid fenotip nedeni ile takibe alınmış, çoğunluğu pediatrik yaş aralığında 69 hasta dahil edilmiştir. Hastaların eski tetkik ve görüntüleme sonuçları, hasta dosyaları ve hastane bilgi sisteminden alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 69 pediatrik yaş grubunda hasta retrospektif/prospektif olarak değerlendirildi, hastalar Marfan grubu (n=41) ve marfanoidler (n=28) olarak 2 ana gruba ayrıldı. Marfan hastaların ortalama takip süresi 5,6 yıl iken, marfanoid grubunki 4,3 yıldır. Marfan grubunda Ghent skoru 7'nin üzerinde olanların oranı %85,4 (n=35)'tir ve Marfanoid habitus grubunda %17,9'dur (n=5). Çalışmamızda Marfan grubunda en sık görülen bulgular sırasıyla; üst/alt ekstremité oranı düşüklüğü (<0,85) (n=31, %93,9), bilek ve baş parmak işareti varlığı (n=36, %87,8) ve yüz bulguları varlığı (3/5) (n=29, %70,7)'dir. Marfanoid habitus grubunda en sık görülen bulgular ise sırasıyla; üst/alt ekstremité oranı düşüklüğü (<0,85) (n=25, %92,6), pektus excavatum veya göğüs asimetrisi (n=15, %53,6), skolyoz veya torakolumbar kifoz (n=15, %53,6) ve bilek ve baş parmak işareti varlığıdır (n=13, %46,4). Marfan grubunda aort dilatasyonu (Z skoru>2) oranı %48,8 (n=20), marfanoid habitus grubunda %3,6 (n=1)'tir. Marfan grubunda lens dislokasyonu %43,9 (n=18),

marfanoid habitus grubunda %7,1 (n=2)'tir. Lens dislokasyonu Marfan grubunda %43,9 (n=18), marfanoid habitus grubunda %7,1 (n=2) olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada 2000-2023 yılları arasında kliniğimizde takip edilen hastalar, 2010 Revize Ghent Kriterleri'ne göre Marfan sendromu ve marfanoid habituslu olmak üzere 2 gruba ayrılmış olup, veriler birbiriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca alışmamızdaki Marfan grubundaki hastalar literatürdeki diğer çalışmalardaki hastalarla karşılaştırılmıştır. Marfan sendromu çok geniş spektrumda klinik fenotipte ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden tanı koyma ve genetik tetkik çalışılması kararı esnasında zorluklar yaşanabilmektedir. Tanı, hem klinik hem de genetik çalışmanın ortaklaşa yapılması ile konmaktadır. 2010 Revize Ghent kriterleri ve sistemik puanlama klinisyenin karar verme sürecinde önemli bir mihenk taşı olmuştur. Yaptığımız alışma sonucunda 2000- 2023 yılları arasında kliniğimizde takip edilen Marfan hastaların klinik ve genetik özelliklerinin sonuçları büyük oranda literatürdeki bilgilerle ve alışmalar uyumlu sonuca ulaşmıştır.

Anahtar Kelimeler: Marfan Sendromu, *FBN1* mutasyonu, lens subluksasyonu, aort dilatasyonu, mitral valve prolapsusu, klinik takip

ABSTRACT

Evaluation of the clinical follow-ups and genetic counseling of Marfan syndrome and Marfanoid patients that we followed in our clinic of pediatric genetic between 2000-2023

Objective: In our study, it was planned to evaluate the clinical, radiological and genetic characteristics of patients who followed for Marfan syndrome and Marfanoid habitus, to determine the conditions that should be considered in their follow-up, and to provide genetic counseling.

Material and method: Our study was planned as a retrospective/prospective evaluation of the patients who were followed up with the diagnosis of Marfan syndrome and Marfanoid habitus in the Department of Pediatric Genetics of Marmara University Pendik Training and Research Hospital between 2000-2023 according to 2010 Revised Ghent Criteria, and the patients who need control were called and necessary examinations and evaluations were made. A total of 69 patients who are mostly pediatric aged, who had previously undergone genetic tests or had previously followed up due to Marfanoid phenotype, were included in the study. The previous examination and imaging results of the patients were obtained from the patient files and hospital information system.

Results: In our study, 69 pediatric patients were evaluated retrospectively/prospectively. The patients were divided into 2 main groups as Marfan group (n=41) and marfanoids (n=28). The mean follow-up period of the Marfan patients is 5.6 years, while that of the marfanoid group is 4.3 years. The rate of those with a Ghent score above 7 in the Marfan group is 85.4% (n=35) and 17.9% (n=5) in the Marfanoid habitus group. In our study, the most common findings in the Marfan group are respectively; low upper/lower extremity ratio (<0.85) (n=31, 93.9%), presence of wrist and thumb sign (n=36, 87.8%) and presence of facial findings (3/5) (n=29, 70.7%). The most common findings in the Marfanoid habitus group are respectively; low upper/lower extremity ratio (<0.85) (n=25, 92.6%), pectus excavatum or chest asymmetry (n=15, 53.6%), scoliosis or thoracolumbar kyphosis (n=15, 53%), and the presence of wrist and thumb sign (n=13, 46.4%). The rate of aortic dilatation (Z score >2) was 48.8% (n=20) in the Marfan group and 3.6% (n=1) in the marfanoid

habitus group. Lens dislocation was found to be 43.9% (n=18) in the Marfan group and 7.1% (n=2) in the marfanoid habitus group.

Conclusion: In this study, the patients followed up in our clinic between 2000-2023 were divided into 2 groups as Marfan syndrome and marfanoid habitus according to the 2010 Revised Ghent Criteria, and the data were compared with each other. In addition, the patients in the Marfan group in our study were compared with the patients in other studies in the literature. Marfan syndrome can occur in a wide spectrum of clinical phenotypes. Therefore, difficulties may be experienced during the decision to make a diagnosis and to study genetic testing. Diagnosis is made by joint performance of both clinical and genetic studies. The 2010 Revised Ghent criteria and systemic scoring have been an important touchstone in the clinician's decision-making process. As a result of our study, the results of the clinical and genetic characteristics of Marfan patients followed in our clinic between 2000 and 2023 have reached a conclusion that is largely compatible with the information in the literature and studies.

Keywords: Marfan syndrome, *FBN1* mutasyonu, lens subluxation, aort dilatation, mitral valve prolapse, clinical follow-up

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Marfan sendromu (MFS, OMIM 154700) elastinopati grubundan kalıtsal bir bağ doku hastalığı olup klinik tablosu çok değişkendir ve başlıca kalp, göz ve kas iskelet sistemleri etkilenmektedir. MFS panetiktir, otozomal dominant kalıtılır ve penetransı tamdır. MFS insidansı 1/5000-1/10 000 olup diğer tek gen hastalıklarına kıyasla daha sık görülmektedir. Olguların %75'i aileseldir, %25'inde ise MFS spontan mutasyonla de novo oluşmuştur ve ebeveynden kalıtım yoktur. Hastalık ilk kez 1896'da, Fransız Dr. Antonie Marfan tarafından bir kız çocuğunda tarif edilmiştir. Bu tanımlamadan yaklaşık 100 yıl sonra (1991), hastalığın etyolojisinde kromozom 15q21.1'de yer alan fibrillin-1 (*FBN1*) genindeki pleotropik mutasyonların neden olduğu bulunmuştur. *FBN1* bağ dokusunda ekstrasellüler matrikste bulunan elastin proteinin bir komponentidir. Bunların oluşturduğu Elastik lifler doku homeostazına sitokin salınımı düzenleyerek katkıda bulunur.

Marfan sendromu (MFS), yumuşak bağ dokunun sistemik bir hastalığıdır. MFS kliniğinde birçok organ sistemi tutulmuştur. Gözde; lens dislokasyonu, erken ve ciddi miyopi, retinal yapışıklık, iskelette; kemiklerde aşırı büyüme, pektus deformiteleri, skolyoz, eklem laksitesi, deri ve zarlarda strialar, tekrarlayan herniler, dural ektazi, akciğerlerde; pnömotoraks, KOAH ve en önemlisi kalp ve damar tutulumu; aort kök dilatasyonu, aort kapağında miksomatöz değişiklikler, aort diseksiyonu, konjestif kalp hastalığıdır. MFS otozomal dominant kalıtsal olup genellikle ekstrasellüler matriks proteini Fibrillin-1 kodlayan *FBN1* geninin heterozigot mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Fibrillin-1 postnatal yaşamda elastik fibrillerin devamlılığı için gereklidir. *FBN1* haploetersizliği sonucunda, başlıca kardiyovasküler problemlerden sorumlu tutulan, TGF beta sinyal bozukluğu, disregulasyonu ve sitokin salınımı oluşur. *FBN1* geninde domain özgü bazı mutasyonlar MFS fenotipinden farklı, Fibrillinopatiler olarak gruplanan nadir sendromlara neden olurlar.

Bu çalışmada amacımız Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından takip edilen Marfan Sendromu tanılı ve marfanoid hastaların klinik izlemleri ve takip edilmesi gereken parametrelerin değerlendirilmesi ve uygun genetik danışmanın verilmesi olarak belirlendi.

2. GENELBİLGİLER

2.1 MARFAN SENDROMU TANIMI VE TARİHÇESİ

Marfan Sendromu, ilk olarak Paris'li bir pediatrist olan Bernard-Jean Marfan (1858- 1942) tarafından beş buçuk yaşında bir kız çocuğunda gözlediği; uzun bacaklar, eklemlerdeki hiperekstansiyon yeteneği, adale atrofisi ve anormal uzun baş (dolikosefali), ince-uzun parmaklar şeklindeki değişiklikleri 1896'da yayınlandı. Marfan bu fenotipi dolikohistenomelik olarak diye isimlendirdi (1).

Achard, 1902'de on sekiz yaşında bir kız çocuğunda bu belirtilerin yanında özellikle uzun parmaklar dikkatini çektiği için bu belirtiyeye araknodaktili ismini verdi. Marfan'ın hastalığı tanımlamasından tam 16 yıl sonra Salle, bir bebek hastanın doğuştan, fenotipi itibarıyla sendromun tüm özelliklerine sahip olduğunu, 2,5 yaşında öldüğünü gördü. Yapılan otopside aorta ve triküspit kapaktaki değişimleri vurguladı ve ilk defa sendromun kardiyak açıdan bulgularına dikkati çekti. Aort kökü dilatasyonu ve diseksiyonlu aort anevrizması, mitral kapak değişiklikleri ilk defa etraflı bir şekilde Baer ve ark. Etter ve Glover tarafından yayınlandı. 1914'te ilk kez Borger göz anomalilerine dikkat çekti (1).

Daha sonraları sendromun çeşitli sistemlerde görülen anormallikleri ve sendromun diğer yönlerini inceleyen birçok yayın yapıldı.

2.2 MARFAN SENDROMU HASTALIĞI'NIN EPİDEMİYOLOJİSİ

MFS insidansı 1/5000-1/10 000'dir ve diğer tek gen hastalıklarıyla karşılaştırıldığında daha fazla görülmektedir. Vakaların %75'i familialdir, %25'inde MFS spontan mutasyon sonucu de novo olarak oluşmuştur ve aile üyelerinden kalıtım yoktur. Olguların cinsiyeti veya etnisitesi arasında farklılık göstermez. Klinik penetransı tamdır, kuşaklar arasında taşınırken hastalığın bulguları ağırlaşmaz. Olguların %75'i ailevidir. Aile içinde etkilenmiş bireylerin klinik bulguları birbirinden farklı olabilir.

2.3. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ TANI KRİTERLERİ

Tanı klinik bulgulara ve aile öyküsüne dayanır. Bununla birlikte, çok değişken klinik tablonun bir sonucu olarak, teşhisi koymak zor olabilir. Tanıya yardımcı olmak için majör ve/veya minör klinik bulgulara dayanan uluslararası tanı kriterleri (Ghent kriterleri) oluşturulmuştur. Marfan sendromunun (MFS) tanısı zordur ve uluslararası kriterler önerilmiştir. 1996 Ghent kriterleri dünya çapında kabul edildi, ancak 2010 yılında MFS için yeni tanı kriterleri yayınlandı ve aort kökü anevrizması ve ektopi lentis'e daha fazla ağırlık verildi.

Marfan sendromunu (MFS) teşhis etme kriterleri, genetik ve patofizyolojik özelliklerini anlamamızın artmasıyla birlikte, hastalığın ilk kez tanınmasından bu yana önemli ölçüde gelişmiştir (2, 3). Akut aort diseksiyonu ve ilerleyici kalp kapak hastalığı riskini azaltmak için etkilenen bireylerin düzenli bir incelemeye dahil edilmesini sağlamak için tanıyı zamanında yapmak esastır. Hastalığı benzer özelliklere sahip diğer bozukluklar olan Loeys-Dietz Sendromu ve vasküler (tip 4) Ehlers-Danlos Sendromu'ndan ayırt etmek de MFS'nin kesin olmayan bireylerde yanlış tanısından kaçınmak için önemlidir.

Buna göre, 2010 yılında en son revize edilen Ghent nazolojisinde MFS'nin kardiyovasküler belirtilerinin ve *FBNI*'deki patojenik mutasyonların tanımlanmasının önemi vurgulanmaktadır. Aort kökü dilatasyonu ve ektopi lentis, MFS'nin iki temel klinik özelliğidir, ancak kendi başlarına tanıyı doğrulamak için yetersizdirler. Bunun yerine, revize Ghent skorlamasında açıklandığı gibi, bir aile MFS öyküsünün (bilinen veya tahmin edilen) varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırılan özelliklerin bir kombinasyonu kullanılarak tanı konur.

Bu skora MFS'nin kas ve iskelet özelliklerini içerir. Sistemik skor da dahil olmak üzere mevcut tanı kriterlerinin 2010'da tanıtıldığını kabul etmek önemlidir. Bu nedenle bu değişiklikten önceki MFS literatürü modası geçmiş olmuştur. Bu derlemeyle ilgili olarak dural ektazi gibi önceden aort anevrizması ile karşılaştırılabilir majör kriterler olarak görülen bazı kas ve iskelet sistemi kriterleri, şimdi tanı sürecinde daha küçük bir role indirgenmiştir ve göreceli olarak spesifik olmamalarını yansıtmaktadır (4). Yüksek kemerli damak ve fitiklar gibi daha önceki

tanı algoritmalarında rol oynayan diğer özellikler, faydalı klinik özellikler listesinden tamamen kaybolmuştur.

Sonuç olarak, teşhis kılavuzlarında beş ana değişiklik önerilmiştir (4). MFS'nin iki ana özelliğine, aort kökü anevrizması/diseksiyonuna ve ektopi lentis'e daha fazla ağırlık verilir. MFS'nin diğer tüm kardiyovasküler ve oküler belirtileri ve iskelet, dura, deri ve akciğerler gibi diğer organ sistemlerindeki bulgular, aort hastalığının varlığına veya yokluğuna bağlı olarak tanıya rehberlik eden bir sistemik skora katkıda bulunur veya ektopi lentis; *FBN1* ve diğer ilgili genler (örneğin *TGFBR1* ve 2) için moleküler genetik taramaya daha belirgin bir rol verilir.

Özellikle, 1996 Ghent kriterleri, çocuklarda tanıyı bazen zorlaştırmış veya *FBN1* mutasyonlarına ikincil klinik tabloların çeşitliliğini gerçekleştiren bazı klinik belirtilerin yaşa bağlı doğasını yeterince hesaba katmamıştır (5). Ayrıca, 1996 Ghent kriterleri, yeterince doğrulanmamış tanısal eşiklere sahip fiziksel belirtileri (örn. düz taban ve pulmoner arter dilatasyonu veya sistematik olarak taranmayan belirtileri (örn. dural ektazi) içermektedir (6). Yeni bir nozolojinin tanıtılmasının ana nedeni, MFS tanısını yükseltmek için kişisel veya aile öyküsünde aort dilatasyonu varlığının zorunlu olmamasıydı. Gerçekten de doktorlar 'MFS' teşhisini kardiyovasküler riskle ilişkilendirir. Somut kardiyovasküler risk kanıtı olmayan hastalarda MFS'yi teşhis etmenin zararlı olduğu yargısına varılmıştır, çünkü özellikle Amerika Birleşik Devletleri gibi bazı ülkelerde hastaların sigorta yardımlarına veya kariyer fırsatlarına erişimini kısıtlayabilir. Diğer endişeler, sık tıbbi bakım, anksiyete veya durumsal depresyon, temelsiz evlilik veya üreme kararları, sağlık yararlarının kaybı veya çocukluk döneminde özellikle önemli bir sorun olan egzersiz kısıtlamasıyla ilişkili psikososyal damgalamaya neden olabilir.

Aşağıda eski ve yeni Ghent skorlamaları eklenmiştir.

Marfan sendromunun teşhisi için Ghent kriterleri (1996) (7)

İskelet

Majör (aşağıdaki belirtilerden en az 4'ünün varlığı)

- Pektus karinatum
- Ameliyat gerektiren pektus excavatum
- Azalmış üst-alt segment oranı <0.85 veya artmış kulaç boyu-yükseklik oranı >1.05
- Bilek ve başparmak işaretleri
- $>20^\circ$ skolyoz veya spondilolistezis
- Dirseklerde azalmış ekstansiyon ($<170^\circ$)
- Pes planusa neden olan medial malleolusun mediale yer değiştirmesi
- Herhangi bir derecede protrusio asetabula (radyografilerde tespit edilmiştir)

Minor

- Orta şiddette pektus excavatum
- Eklem hipermobilitesi
- Dişlerin kalabalık olduğu yüksek kemerli damak
- Yüz görünümü (dolikosefali, malar hipoplazi, enoftalmi, retrognati, aşağı eğimli palpebral fissürler)

Katılım: en az 2 majör kriter veya 1 majör ve 2 minör

Oküler

Major

- Ektopia lentis

Minor

- Anormal derecede düz kornea (keratometri ile ölçüldüğü üzere)
- Kürenin artan eksenel uzunluğu (ultrason ile ölçüldüğü üzere)
- Miyozisin azalmasına neden olan hipoplastik iris veya hipoplastik siliyer kas

Katılım: en az 2 küçük kriter

Kardiyovasküler

Major

- Aort yetersizliği olan veya olmayan ve en azından Valsalva sinüslerini içeren çıkan aort dilatasyonu
- Çıkan aort diseksiyonu

Minor

- Mitral kapak yetersizliği olan veya olmayan mitral kapak prolapsusu
- 40 yaşın altında valvüler veya periferik pulmoner stenoz yokluğunda ana pulmoner arterin dilatasyonu
- 40 yaşın altında mitral halkanın kalsifikasyonu
- 50 yaşın altında inen torasik veya abdominal aortanın dilatasyonu veya diseksiyonu

Katılım: en az 1 minor kriter

Pulmoner

Minor (yalnızca)

- Spontan pnömotoraks
- Apikal kabarcıklar (akciğer röntgeni ile tespit edilir)

Katılım: en az 1 minor kriter

Deri ve bütünlük

Minor (yalnızca)

- Belirgin kilo değışiklikleri, hamilelik veya tekrarlayan stres ile ilişkili olmayan stria atrofika (çatlak izleri)
- Tekrarlayan veya insizyonel fıtıklar

Katılım: en az 1 minor kriter

Dura

Major

- CT veya MRI ile lumbosakral dural ektazi

Katılım: 1 major kriter

Aile/genetik

Major

- Teşhis kriterlerini bağımsız olarak karşılayan birinci derece akraba
- Marfan sendromuna neden olduğu bilinen *FBN1* mutasyonunun varlığı

- *FBN1* çevresinde haplotipin varlığı kalıtsaldır ve ailede teşhis edilmiş Marfan sendromu ile kesin olarak ilişkilidir

Katılım: en az 1 major kriter

Teşhis kriterleri yorumu

İndeks durumu için:

- Aile/genetik öykü katkıda bulunamıyorsa, en az 2 farklı organ sisteminde majör kriter ve üçüncü bir organ sisteminde tutulum
- Başkalarında Marfan sendromuna neden olduğu bilinen bir mutasyon saptanırsa, bir organ sisteminde bir majör kriter ve ikinci bir organ sisteminde tutulum

İndeks vakanın bir akrabası için:

- Aile öyküsünde bir majör kriterin ve bir organ sisteminde bir majör kriterin varlığı ve ikinci bir organ sisteminin tutulumu

Tablo 1. Marfan sendromu Ghent Kriterleri (1996)

Sistem	Majör kriterler	Minör kriterler
Aile öyküsü	Ebeveyn, çocuk ya da kardeşte bağımsız MFS tanısı	Yok
Genetik	<i>FBN1</i> mutasyonu <i>FBN1</i> ile ilişkili mutasyon	Yok
Kardiyovasküler	- Aort kökü dilatasyonu - Çıkan aortun diseksiyonu	En az 1 Minör kriter gereklidir - Mitral valve prolapsusu, - Mitral kapağın kalsifikasyonu (<40 yaş) - Pulmoner arterin dilatasyonu - İnen aortanın dilatasyonu/diseksiyonu
Oküler	Lens ektopisi	En az 2 minör gereklidir: - Düz kornea - Uzun küre - Miyopi
İskelet sistemi Etkilenmiş sayılması için 2 majör veya 1 majör ve 2 minör bulgu mevcut olmalıdır	Bunların en az dördü bir arada: - Cerrahi gerektiren pektus excavatum (kunduracı göğsü) - Pektus karinatum - Pes planus - Pozitif bilek ya da baş parmak işareti - Skolyoz (> 20°) ya da spondilolistezis - Kulaç-boy oranı>1.05, - Protrüzyo asetabuli - Dirsek ekstansiyonunun kaybolması (< 170°)	- Orta dereceli pektus excavatum - Yüksek arklı damak - Tipik yüz özellikleri - Eklem hipermobilitesi
Akciğer	En az 1 minor kriter gereklidir.	- Spontan pnömotoraks - Apikal büller
Cilt	En az 1 minor kriter gereklidir.	- Strialar - Tekrarlayan yada insizyonel fıtıklar
Merkezi sinir sistemi	Lumbosakral dural ektazi	

Revize edilmiş Ghent nozolojisi 2010

Aile hikayesi yokluğunda

- 1) Aort kökü çapı (Z skoru $\geq$ 2) ve ektopia lentis = MFS*
- 2) Aort kökü çapı (Z skoru $\geq$ 2) ve *FBN1* mutasyonu =MFS
- 3) Aort kökü çapı (Z skoru $\geq$ 2) ve sistemik skor $\geq$ 7 puan ise =MFS*
- 4) Ektopia lentis ve *FBN1* mutasyonu aort kökü genişlemesi ile birlikte ise=MFS

Aile hikayesi varlığında

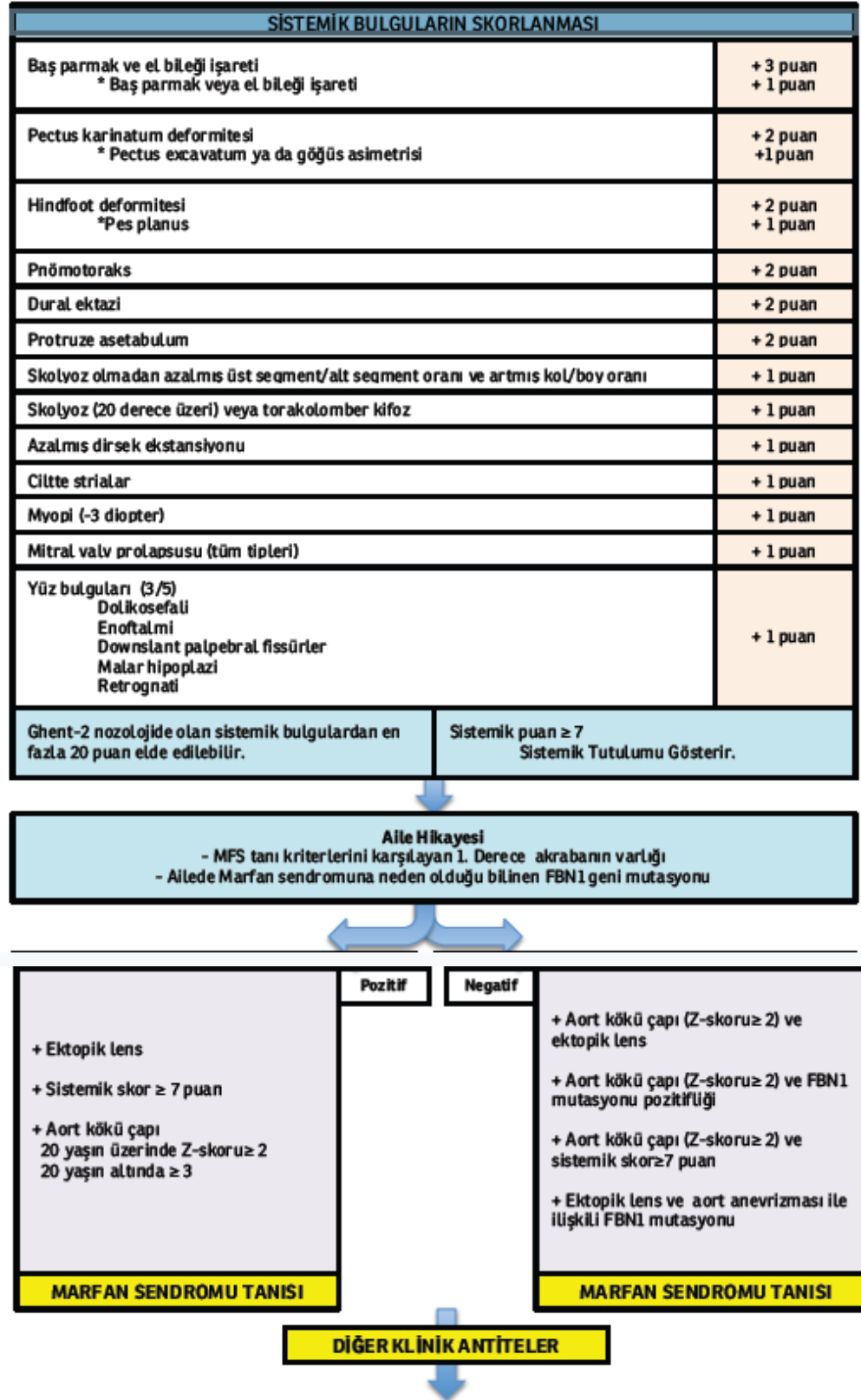
- 5) Ektopia lentis ve pozitif aile hikayesi =MFS
- 6) Sistemik skor $\geq$ 7 puan ve pozitif aile hikayesi: MFS*
- 7) Aort kökü çapı (Z skoru $\geq$ 2 / 20 yaş üzeri, $\geq$ 3 /20 yaş altı) = MFS*

*Dikkat edilmesi gereken: (Shprintzen-Goldberg sendromu, Loey Dietz sendromu ve vasküler tip Ehlers Danlos sendromuna özgün klinik özellikler yokluğunda dahi) *FBN1* den sonra sırasıyla *TGFBR1/2*, kollajen biyokimyası ve *COL3A1* testi endikedir. Zaman içinde başka testler eklenebilir.

MFS sistemik özelliklerinin skorlanması: (maksimum 20 puan, $\geq$ 7 puan sistemik tutumu gösterir)

- 1) Bilek ve başparmak işareti: 3 puan (bilek veya başparmak işareti: 1 puan)
- 2) Pektus karinatum deformitesi: 2 puan (pektus excavatum veya göğüs asimetrisi: 1 puan)
- 3) Hindfoot (arka ayak) deformitesi: 2 puan (pes planus: 1 puan)
- 4) Üst segment/alt segment oranı azalmış, Kulaç/boy oranı artmış ve ciddi skolyoz yok: 1 puan
- 5) Azalmış dirsek ekstansiyonu: 1 puan
- 6) Skolyoz veya torakolomber kifoz: 1 puan
- 7) Asetabulum protrüzyonu: 2 puan
- 8) Dural ektazi: 2 puan
- 9) 5 yüz bulgusundan 3'ünün olması: 1 puan (dolikosefali, enoftalmi, açıklığı aşağı bakan palpebral fissürler, malar hipoplazi, retrognati)
- 10) Ciltte strialar: 1 puan
- 11) Pnömotoraks: 2 puan
- 12) Mitral kapak prolapsusu (tüm tipleri): 1 puan
- 13) Miyopi $\geq$ 3 dioptri olması: 1 puan

Şekil 1. Revize edilmiş Ghent nozolojisi 2010 (4).



Kaynak: Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010;47(7):476-485.79

2.4. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ FENOTİPİK BENZER HASTALIKLARLA AYIRICI TANISI

Özellikle çocuk hastalarda, MFS tanısı koymaya çalışan klinisyen hekim birçok ikilem ve zorlukla karşılaşmaktadır. Çocuk hastalarda pek çok klinik özellik, yaşa bağımlıdır ve zaman içinde gelişim göstererek ortaya çıkmaktadır. Başlangıç muayenesinde klinik özellikleri henüz karşılamayan ancak MFS şüphesi ile takibe alınan bir çocuk, yıllar sürebilecek bir takip sürecinden sonra ancak kesin MFS tanısı alabilir. Kuşkulu MFS tanısı ile klinik takip altında olan bir hastada, alternatif olarak, zaman içinde MFS'ye benzer fenotipik özellikleri olan fakat farklı bir hastalığın tanısı da konulabilir. Bu fenotiplerin bir takımı *FBN1* geni ile ilişkilidir. Bir grup ise *TGFBR-1*, *TGFBR-2*, Fibrillin-2 (*FBN2*) veya diğer ECM protein genleriyle ilişkilidir.

MFS ile örtüşen fenotipik özellikleri olan fakat *FBN1* geni ile ilişkili olmayan ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer genetik sendromların ortak yönleri;

Aort anevrizması: LDS, arteriyel kıvrılma sendromu, ailevi torasik aort anevrizması, biküspid aort kapağı, vasküler EDS (8)

Lens ektopisi: Homosistinüri, Ektopik lens sendromu, Weill-Marchesani sendromu, Stickler sendromu

İskelet sistemi bulguları: Shpritzten Goldberg sendromu, Konjenital kontraktürel araknodaktili (LDS, MASS, MVPS) 'dir.

MFS fenotipine benzer *FBN1* den bağımsız fakat *TGFB* ile ilişkili genetik sendromlar:

Loeys-Dietz sendromu (LDS1): (MIM 609192) Otozomal dominant (OD) hastalık. Paradoksal TGFB sinyal artışına neden olan *TGFBR2* ve *TGFBR1* geni fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanır. Bulguları arasında Kalp-damar ve iskelet özellikleri, araknodaktili, pektus deformitesi, arterlerde kıvrımlaşma, kraniofasial özellikler, entellektüel bozulma yer alır (8).

Biküspid Aortik Valve (MIM 604381): Bilinmiyor OD? Asendan aortanın dilatasyonu ve diseksiyonu. Diğer organ sistemleri tutulmamıştır.(8)

Ailevi torasik anevrizma ve diseksiyonu (MIM 132900): OD. *MYH11* mutasyonu saptanmıştır. Torasik anevrizma ve diseksiyonu görülür, diğer sistemler nadiren tutulur.(8)

Anevrizma- osteoartrit sendromu (LDS3, MIM 613795): OD, sorumlu gen *SMAD3*. Fenotip: Erken osteoartrit bulguları, dissekan osteokondrit yanında LDS benzer dismorfî, arterial kıvrılmalar ve aort anevrizması karakteristikleridir.

Beals sendromu (MIM 12105): Konjenital kontraktürel araknodaktili, TGF Beta ilişkili marfanoid hastalıklardandır. Araknodaktili, eklemlerde konjenital kontraktürler, progresif skolyoz, buruşuk kulaklar karakteristiktir. Sendrom OD kalıtılır, Fibrillin-2 (*FBN2*) geninin mutasyonundan kaynaklanır. Sorumlu proteini, fibrillin-1 ile oldukça homologtur.

Ehlers-Danlos tip 4-Ateriel/ vasküler ES (MIM 130050): Kollajen (*COL3A1*), OD. Fenotip: Büyük arterlerin rüptürü, artmış cilt fragilitesi, ince şeffaf cilt ve barsak rüptürü.

Camurati-Engelman sendromu (MIM 131300): radyolojik olarak uzun kemiklerde ve kraniyumda hiperostoz ile karakterizedir. Eklem kontraktürleri, proksimal kas zayıflığı, bacak ağrısı, geniş tabanlı, paytak yürüyüş ve bazen marfanoid habitus tariflenmiştir. Hastalık *TGFB1* geninin dominant negatif etkili mutasyonlarından kaynaklanır.

Shprintzen-Goldberg sendromu (MIM 182212): OD, Hastalar hem Marfan hem LDS sendromunun bazı özelliklerini gösterir. Kraniosinoztoz ve mental retardasyon vardır. İlişkili gen TGFB baskılayıcı, *SKI* geni olup de novo fonksiyon kaybı mutasyonları sorumludur.

Stickler sendromu (MIM 108300): Kollajenler (*COL11A1*, *COL11A2*, *COL2A1*) OD. Fenotip: Eklem gevşekliği, göz küreside aksiyel uzama, ileri miyopi, yarık damak.

Homosistinüri (MIM 236200): Sistationin beta sentaz enzim eksikliğinden kaynaklanır. Kalıtımı OR Fenotip: Lens subluksasyonu, skolyoz, diğer iskelet özellikleri, venöz tromboz.

2.4.1. MARFAN SENDROMU FENOTİPİK (ALLELİK) VARYANTLARI

Fenotip açısından MFS'ye tam benzemeyen fakat moleküler yönden fibrillin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan Marfan geninin allelik hastalıklarına topluca fibrillinopatiler denmektedir.

MFS tanı kriterlerini karşılamayan ama *FBN1* genine ait mutasyonlarla oluşan genetik hastalıklara *FBN1* allelik genetik tablolar, fibrillinopatiler denmektedir.

FİBRİLLINOPATİLER

Ailevi MVP sendromu (MIM 157700): *FBN1* OD MVP, diğer organ sistemleri tutulmamış.

Ailevi lens ektopisi (MIM 129600): *FBN1* OD Lens subluksasyonu dışında bulgusu yok.

Ailevi Marfan benzeri (marfanoid) habitus (OMIM 154705): *FBN1* OD? İskelet özellikleri mevcut, diğer organ sistemleri tutulmamıştır.

MASS fenotipi (OMIM 604308): *FBN1* kaynaklı, otozomal dominant kalıtmıdır. Miyopi, MVP, aort kökü dilatasyonu ve MFS iskelet bulguları MASS fenotipi ile örtüşmektedir.

Acromikrik displazi (MIM 102370): iskelet displazisidir. Cücelik, ekstremitelerde belirgin kısıklık vardır. OD kalıtlıdır, *FBN1* (TGF bağlanma bölgesi TB5 domain mutasyonları).

Geleofizik displazi (MIM 614185, 231050): Fenotip: Cücelik, ekstremitelerde kısıklık, eklem kontraktürleri, deri sertleşmesi, valvüler kalınlaşma ve mutlu yüz ifadesi. Genetik heterojenite ve farklı kalıtım kalıpları mevcuttur. OD-*FBN1*, OR-*ADAMTSL2*.

Weill Marchesani sendromu (MIM 608328, 277600, 614819): nadir kalıtsal bir bağ doku hastalığı olup kısa boy, brakiodaktili, eklem sertlikleri, artmış kas kütlesi ve özel göz patolojileri; mikrosferofaki, lens ektopisi, ciddi miyopi'ye glokom ile karakterizedir. Genetik heterojenite ve farklı kalıtım kalıpları mevcuttur. OD- *FBN1*, OR-*ADAMTSL10*, OR- *ADAMTSL17*, OR-*LTB2* geni.

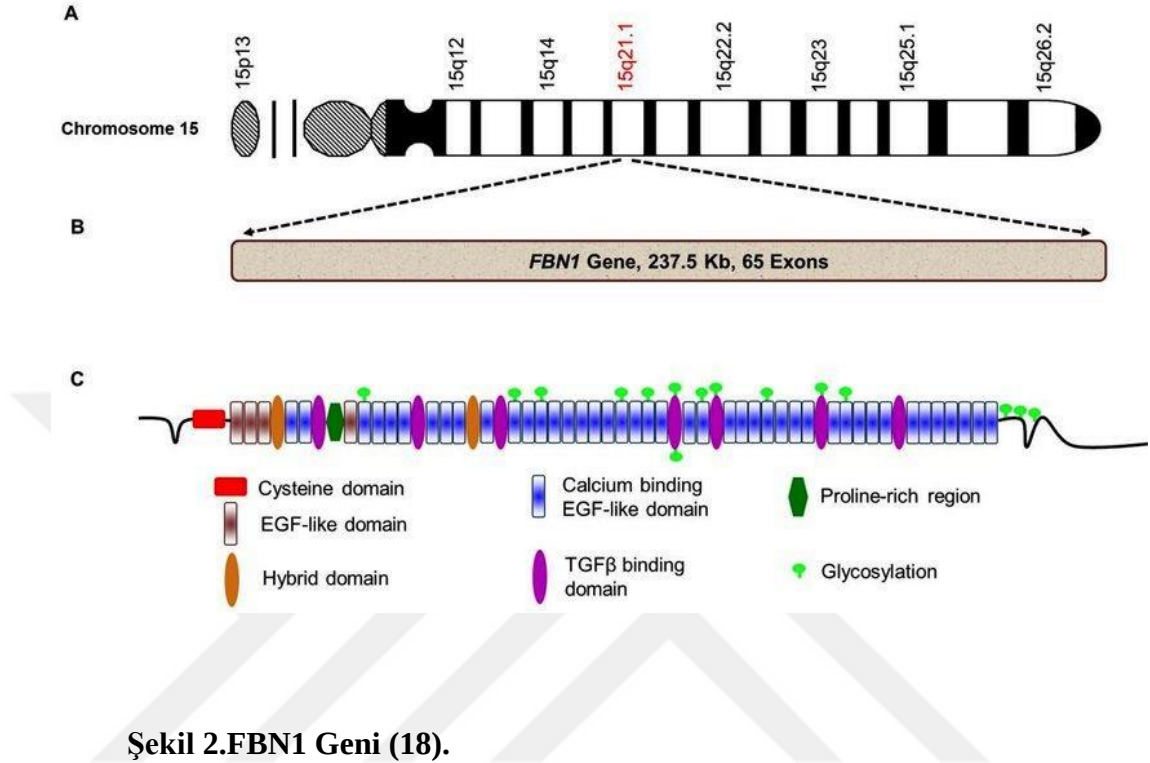
Sert Deri Sendromu (MIM 184900): konjenital sklerodermanın bir formu olup ağır dermal fibroz, kısa boy ve eklem kontraktürleri ile karakterize OD kalıtlı *FBN1*(TB4 domain) hastalığıdır.

2.5. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ GENETİĞİ (MFS, OMIM 154700)

FBN1, 15q21.1 kromozomunda bulunur ve 66 ekzondan oluşur. 10 Kb'lik bir mRNA'ya kopyalanır ve daha sonra çok sayıda sistein tekrarına sahip 2.871 amino asit uzunluğunda bir protein olan *FBN1*'e çevrilir. *FBN1*, bir hücre dışı matris (ECM) glikoproteini ve 10-12 nanometre çapında mikro liflerin yapısal bir bileşenidir ve 47 epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri modül, 7 TGF- β -bağlayıcı protein benzeri alan ve 43 kalsiyum bağlayıcı (cb) EGF konsensüs dizilerine sahip EGF benzeri modüller içerir. *FBN1*, yük taşıyan yapılar için destek ve protein çökmesi için bir yapı iskelesi sağlayan, elastik veya elastik olmayan bağ dokulardaki elastik liflerin önemli bir bileşenidir (9-11). Bununla birlikte, homozigot ve heterozigot bir mutant fare modelinde, *FBN1*'in birincil rolünün, elastik matrisi birleştirmek değil, doku homeostazını korumak olduğu gösterilmiştir (12).

MFS'li hastalarda bugüne kadar 2.499 (%73,09) nokta mutasyonu ve 51 (%1,66) büyük yeniden-düzenleme (rearrengement) dahil olmak üzere toplam 3.077 *FBN1* mutasyonu bildirilmiştir. *FBN1*'in yanlış anlamlı (missense) mutasyonları vakaların %53-56,1'ini, kesik varyantlar (truncated) %33-36,8'ini, intronik varyantlar %7,1-13'ünü ve büyük genomik yeniden düzenlemeler (rearrengement) %1,8-2,9'unu oluşturur (13, 14). *FBN1* mutasyonları neredeyse tüm gende meydana gelir ve belirgin bir toplanma alanı ve periyodiklik yoktur. Bu mutasyonun tekrarlanabilirliği ~%12'dir. Ekzon mutasyonları, MFS'li hastalarda ekzon bölgelerinin çoğunda bulunabilirken, ekzon 45 ve 57 daha az temsil edilir ve ekzon 13, 26, 27, 28 ve 43 daha fazla temsil edilir (15). Bununla birlikte, Groth ve arkadaşları, MFS'li hastalardaki toplam varyant sayısının (MFS fenotip skoru hesaplanarak teşhis edilir) kayıtlı tüm varyantların yalnızca %35,8'ini oluşturduğunu bildirmiştir (16). Bazı veri tabanlarının varyantların yanlış yorumlanmış sonuçlarını içerdiğini ve bu nedenle

yalnızca belirli mutasyonla ilgili bilgi aramak için bir referans olarak düşünülmesi gerektiğini öne sürdüler (17).



Şekil 2.FBN1 Geni (18).

2.6. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ PATOGENEZİ

MFS de Klinik heterojenite olduğu gibi genetik heterojenite de mevcuttur. Bugün için sendrom 4 gen ile ilişkilendirilmiştir: *FBN1*, *FBN2*, *TGFBR1* ve *TGFBR2*.

MFS hastaların %90'ında bağ dokusunun elastikiyetini ve stabilliğini sağlayan yapısal bir mikrofibril proteini olan Fibrillin-1 (*FBN1*) geninde mutasyon vardır. *FBN1* geni, 15. kromozom lokalize (15q21.1) 65 ekzonlu 230 kb'lık büyük bir genidir. *FBN1* geninin 60 domaini olup bunun 47'si Epidermal growth faktör gen özelliklerine benzer ve kalsiyum bağlar. Bu matriks proteini elastik ve nonelastik dokularda yaygın olarak bulunur. *FBN1* mutasyonu sonucunda ya yetersiz ya da anormal fibrilin protein üretilir. Fonksiyonel haplo yetmezlik mekanizması Marfan sendromunun başlıca nedenidir. *FBN1* genindeki başlıca mutasyon kategorileri; prematür terminasyon

kodonlu ve in frame mutasyonlardır. Bunlardan üçte ikisi missense mutasyondur ve sıklıkla sistein substitisyonudur. Nonsense mutasyonlar %10, küçük insersiyonlar, delesyonlar ve duplikasyonlar ise %13 kadardır.

FBN1 geninde mutasyon tarama ve cDNA sekans analizi ile yaklaşık olarak mutasyonların %70-93 kadarı saptanabilir. Dizi analizinde ya da mutasyon taramasında herhangi bir mutasyon saptanmaz ise MLPA ile geniş delesyon analizi yapılır. MFS'da genotip fenotip korelasyonu bulunamamıştır, sadece en ağır fenotip olan hızlı ilerleyen MFS ait mutasyonların genellikle *FBN1* geninin 24–32 ekzonları arasında kümелendiği belgelenmiştir. Diğer *FBN1* mutasyonlarında ise intra ve inter familiyal fenotipik farklılıklar gözlenmiştir.

FBN1 dışında, transforming growth faktör beta reseptör-*(TGFB1)*–2 mutasyonları ve kromozom 5'de yer alan fibrillin 2- (*FBN2*) genindeki mutasyonlar da klasik MFS'ye sebep olabilmektedir. MFS hastaların %10 kadarında *TGFB1* geninde mutasyon tanımlanmıştır. *TGFB2* ise oküler bulguların görülmediği daha hafif seyreden MFS tip 2 (MFS-2) ile ilişkilendirilmiştir

Marfan sendromunun hücrel fizyopatolojisi, ekstrasellüler matrikste (ECM) artmış transforming growth faktor beta (TGFB) sinyallerinin disfonksiyonu ve sitokin salınımının artması ile ilişkilidir. TGFB, yapısal olarak hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozda görevli bir proteindir. TGFB'nin inaktif (latent) formu, Fibrillin 1'le birlikte bağ dokusu ekstrasellüler matriksinde doğal bir denge oluşturur. Marfan sendromunda ise ECM'de Fibrillin1 proteinin kaybıyla (haploetersizlik) latent TGFB bağlanması da azalır ve serbest kalan aktif TGFB' den sinyal artışı başlar. Bunun sonucunda elastik lifler parçalanıp miktarları azalır. Normalde elastik lifler sitokin salınımını koordine ederek doku homeostazına katkıda bulunur, ancak parçalanması durumunda sitokinlerin de artmasıyla bağ dokusunun fonksiyonu daha da bozulur, olay kısır döngüye girer. Fibrillin-1 protein miktarının yetersizliğinden tetiklenen TGFB disfonksiyonunun, aort kök dilatasyonundan, valvüler kapak kalınlaşmalarından, amfizem ve kas hipotonisitesinden sorumlu olduğu, MFS'li fare deneyi çalışmalarından anlaşılmıştır. Serbest TGFB ortamda fibrillin-1 yoksa, aktive olur ve dokuya zarar verir. Ortama TGFB nötralize edici

antikorun verilmesi ise, elastik fibrillerin parçalanmasını önlemekte ve dokular korunmaktadır.

TGFB sinyalleri iskelet büyümesi için de gereklidir. Fibrilinler (1 ve 2) kemik formasyonu ve homeostazisinde, lokal TGFB ve BMP (Bone morfogenetik protein) moleküllerinin salınımını dengeleyerek ve osteogenesis sırasında TGFB'nin bioyararlanımını sınırlayarak, pozitif regülatör rol oynar. Kemik yıkımında ise negatif regülasyonda rolü vardır. MFS'de kemikler aşırı büyür. Boy uzar, araknodaktili görülür. Kostalardaki aşırı büyüme ise pektus deformitesine, sıklıkla pektus karinatuma yol açar. Fibrillin'in konnektif dokuda koagülasyon, trombosit adezyonu ve immün bariyer görevleri de bulunmaktadır.

2.7. MARFAN SENDROMU HASTALIĞININ KLİNİK BULGULARI

2.7.1. Büyüme ve Gelişme ile İlgili Bulgular

MFS tanılı hastalarda çoğunlukla büyüme, uzun kemiklerin normalinden çok fazla linear büyümesi ile karakterize olmaktadır. Tipik olarak, MFS'li bireylerin birçoğu yaşına göre daha uzundur ancak etkilenen her bireyin popülasyon standartlarına göre daha uzun olmadığı belirtilmelidir, ancak tipik olarak aileleri için muhtemel beklentiden daha uzundurlar (MFS'li bireyler hariç) (19). Ortalama olarak, en sonunda ulaşılan boy, erkeklerde 191.3 ± 9 cm (75 inç) ve kadınlarda $175.4 \pm 8,2$ cm (69 inç) 'dir.

MFS'li hastalarda tübüler kemiklerin büyümesi çok hızlanır ve bu da orantısız özellikler ve görüntüye neden olur. Ekstremiteler genellikle vücut gövdesi ile karşılaştırıldığında dolikohistenomeliktir (yani orantısız bir şekilde uzundur), bu da gövde üst-alt segmenti ve kulaç-yükseklik oranlarının değişmesine sebebiyet verir. Kulaç-boy oranı çocuklukta neredeyse sabittir, ancak üst-alt segment oranı büyümeyle sürekli değişir. Bu tür ölçümlerin kullanışında ırksal, cinsiyet ve yaşa ait farklılıklar mutlaka dikkate alınmalıdır. Benzer bir şekilde, el ve parmakların tübüler kemikleri daha hızlı uzar, ancak avuç içleri orantılı olarak parmaklara göre daha geniş

değildir, bu yüzden bu hastalarda başparmak ve bilek işaretleri muayenesi yapıldığında görece araknodaktili ile sonuçlanır.

Yağ doku ve kas kütlesi de etkilenmektedir. MFS'li bireyler, yeterli kalori alsalar bile çoğu zaman kas kütleleri ve yağ depolarında yetersizlik görülür. Ağırlıkları, genellikle yaşa göre persentil eğrisinin yüzde 50'nin altındadır (19). Marfan sendromlu hastalarda bilişsel ve kognitif yetenekler genellikle genel popülasyonla aynı ortalamadadır, zeka geriliği beklenmez. Bununla birlikte, göz ve görme problemleri ve altta yatan diğer tıbbi problemler öğrenmeyi negatif yönde etkileyebilir. Benzer şekilde, birçok MFS'li hastada, eğitimi etkileyebilen dikkatsizlik veya zayıf konsantrasyon olarak kendini gösterebilen kronik yorgunluk bulguları bildirmektedir (20). Yorgunluğun etiyolojisi değişmekle beraber, kısmen altta yatan kronik durum, β -blokör gibi tedavi ajanları, uyku bozukluğu (örneğin uyku apnesi) ve/veya ortostatik intolerans gibi durumlar olabilir (21).



Şekil 3. Marfan sendromlu hastalarda başparmak işareti



Şekil 4. Marfan sendromlu hastalarda el-bilek işareti



Şekil 5.Marfan sendromlu hastalarda araknodaktili -1



Şekil 6.Marfan sendromlu hastalarda araknodaktili -2

2.7.2. Marfan Sendromlu Hastalarda İskelet Sistemi Değişiklikleri

PEKTUS DEĞİŞİKLİKLERİ

MFS’de iskelet sistemi tutulumu kemik büyümesinin aşırılaşması ile karakterizedir. Aşırı büyüme, doğumda da fark edilebilir veya hızlı büyüme çağında daha hızlı büyüme eğilimi gösteren küçük çocuklarda ortaya çıkabilir ve bu gibi zamanlarda daha yakından izlemeyi gerektirir. Kostaların aşırı ve hızlı büyümesi sternumu içe (pektus excavatum) veya dışa doğru (pektus carinatum) itebilir.

Göğüs duvarı deformitesi vakaların %70'ine kadar ortaya çıkabilir ve genellikle ergenlik çağındaki hızlı büyüme dönemlerinde daha belirgin hale gelir (22-24). Deformiteler arasında ya pektus karinatum (PC) (klasik olarak bir teknenin omurgasını taklit eden ancak genellikle ‘güvercin sandığı’ olarak anılan bir çıkıntı) ya da pektus excavatum (PE) (sternumun çökmesi, huni sandığı olarak da alınır) bulunur. Mevcut literatürün çoğunluğu PE’ye odaklansa da PC’nin Marfan sendromu hastaları arasında PE’den daha yaygın olan göğüs duvarı anormalliği olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (4, 24). Revize Ghent Skorlaması yapılırken PC’nin bulunmasına 2 puan verilirken, PE veya daha düşük dereceli göğüs asimetrisi sistemik puana 1 puan katkıda bulunur (4). Bu, PC’nin MFS için tanısal olarak PE’den daha spesifik olduğu düşünüldüğü gerçeğini vurgular.

MFS’li hastaların ortalama üçte ikisinde, genç bireyler tarafından genellikle rahatsız edici bir fiziksel nitelik olarak algılanan PE gelişir (25). Pektus deformitesi ileri boyutlu olabilir ve aşırı durumlarda akciğer fonksiyonlarını kısıtlayabilir ve bu durumda cerrahi müdahale gerektirebilir (26). PE ayrıca, egzersiz sırasında kardiyak fonksiyon üzerinde zararlı ve kısıtlayıcı bir etkiye neden olabilir ve göğüs deformitesi genellikle aort kökü replasmanı için yapılan kardiyak cerrahiden önce onarılır (27). Pektus deformitesi genellikle 10 yaşından önce ortaya çıkar, ancak ergenlik dönemindeki büyüme atağı sırasında giderek kötüleşebilir.

Fizyolojik kötü etkinin minimal olduğu veya hiç olmadığı durumlarda bile, göğüs deformitesi genellikle bireyler üzerinde önemli bir psikolojik etkiye sahiptir ve olumsuz bir benlik imajı ve özgüven eksikliği ile sonuçlanabilir. Giysilerin altına gizlemek daha zor olduğu için bu etki özellikle PC’li bireyler için sorunlu olabilir (24, 28). Hastalar yaşam kaliteleri üzerinde önemli bir etkisi olabilecek, toplum içinde

soyunma konusunda alay ve isteksizlik bildirmektedir (28, 29). MFS hastalarının kardiyovasküler hastalıkları bağlamında göğüs duvarı deformitelerini nasıl algıladıkları, mevcut literatürde yeterince ele alınmayan bir alandır.

Birçok MFS hastası, yalnızca algılanan bir kozmetik kusur temelinde müdahale arar. Bu muhtemelen tedavi için en yaygın nedendir, ancak son derece semptomatik olan (örneğin nefes darlığı) veya pulmoner ve/veya kardiyovasküler fonksiyon üzerinde bir etkinin olduğu ciddi vakalarda da müdahale endikedir. Hastanın yaşı, iskelet olgunluk evresi yüksekliği, göğüs ön duvarının esnekliği gibi faktörler dikkate alınmalıdır.



Şekil 7. Marfan sendromlu hastalarda ectus excavatum



Şekil 8.Marfan sendromlu hastalarda pektus karinatum-1



Şekil 9.Marfan sendromlu hastalarda pektus karinatum-2

SKOLYOZ VE OMURGA DEFORMİTELERİ

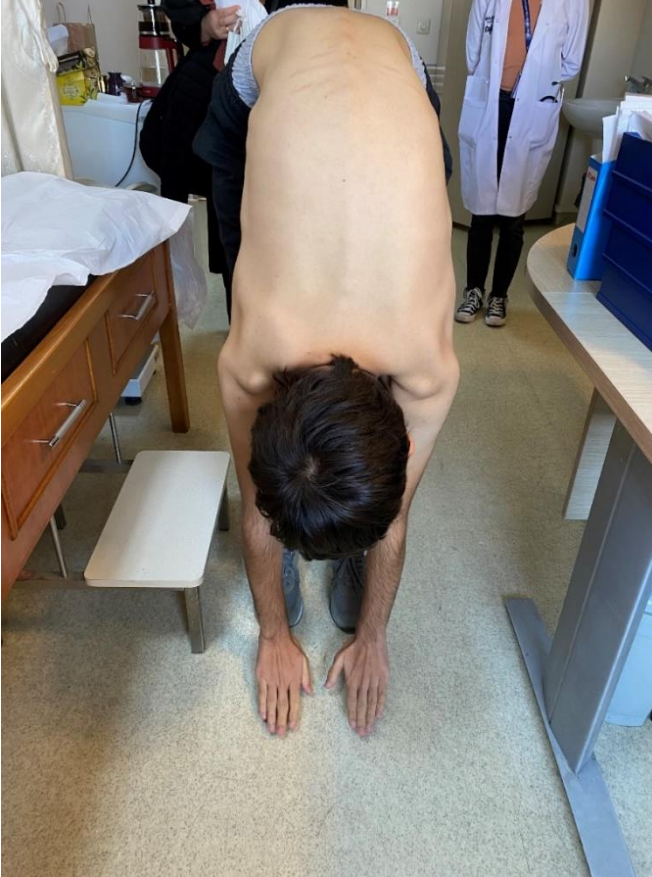
Skolyoz, aksiyal rotasyon ve vertebral gövde kaması ile birlikte omurganın lateral deviasyonundan oluşur. MFS'nin daha şiddetli ve çarpıcı iskelet bulgularından biri olabilir. Torakolomber kifoz da bir spinal bulgu olabilir. Skolyoz, $>10^\circ$ lik bir açıyı önemli kabul eden Cobb yöntemi kullanılarak tanımlandığı üzere, MFS hastalarının %50'sinden fazlasını etkiler (30, 31). Bununla birlikte, 2010 Ghent nosolojisi, MFS'deki skolyozun, özgülülüğü artırmak için $>20^\circ$ lik bir açı olarak tanımlanması gerektiğini önermektedir. Genel popülasyonda MFS skolyozunu adolesan idiyopatik skolyoz (AIS) ile karşılaştırırken, dikkate alınması gereken birkaç önemli fark vardır. Özellikle, MFS hastalarında, deformitenin şiddetinin artmasıyla ilişkili olabilecek daha erken bir başlangıç yaşı vardır. MFS hastalarında eğri paterninde de farklılıklar vardır ve daha yüksek oranda çift torasik ve üçlü majör eğrilik vardır (32, 33). Ek olarak, MFS'de hiper kifoz ($>50^\circ$) için artan bir eğilim vardır. AIS'de ise skolyoza daha çok hipo kifoz eşlik eder. AIS kadınlarda daha sık görülürken, MFS hastalarında skolyoz eşit cinsiyet oranına sahiptir.

Skolyoz, MFS'li bireylerin yarısından fazlasında görülür hafif veya şiddetli olabilir ve atipik olarak ilerleyici olabilir (34, 35). Yıllık aralıklarla öne eğilme testi (Şekil 11) kullanılarak bir ortopedist tarafından yakın takip tercih edilir, çünkü şiddetine göre omurganın cerrahi stabilizasyonu gerekebilir (36).

Omurga eğriliği 30° 'den az olanların uzun süreli prognozu mükemmeldir. Belirgin progresyon sıklıkla spinal eğrilikleri 50° 'den fazla olanlarda görülür. Skolyozun ilerlemesi yetişkinlikte de ortaya çıkabilir. Torasik kifoz da yaygındır ve postural veya kemik aşırı büyümesinin ve bağ gevşekliğinin (örneğin, kifoskolyoz) başka bir komplikasyonu olabilir. Postür eğitimi ve kor güçlendirme ile eklem stabilizasyonu faydalı olabilir, ancak bu popülasyonda skolyoz tedavisi için kanıtlanmamıştır. Tedavi edilmeyen omurga deformiteleri kronik sırt ağrısına ve kısıtlayıcı akciğer hastalığına yol açabilir. Omurga deformitesinin düzeltilmesi, idiyopatik deformiteye göre komplikasyonlara daha yatkındır ve Marfan sendromlu hastaların tedavisinde biraz deneyime sahip kişiler tarafından yapılmalıdır (37).



Şekil 10.Marfan sendromlu hastalarda skolyoz-1



Şekil 11.Marfan sendromlu hastalarda skolyoz-2/ Öne eğilme Testi

ASETABULUM PROTRUSYONU

Marfan sendromlu bazı hastalarda pelvisin asetabulumu anormal derecede derin olabilir (protrusio asetabuli) ve pelvik veya üst bacak ağrısına yol açabilir. Protrusio asetabuli yaygın olarak MFS'da görülür (38), ancak sendroma özgü değildir ve bir dizi inflamatuvar, enfeksiyöz, neoplastik, metabolik, genetik, ve travmatik durumlarda da görülür (39). MFS'de protrusio asetabuli çoğu zaman asemptomatiktir ve cerrahi operasyon nadiren endikedir (40).

Protrusio asetabuli, asetabulumun medial duvarının femur başının kademeli olarak pelvik boşluğa doğru göç etmesine izin veren bir deformitedir. Protrusio asetabuli'yi ölçmek için birkaç farklı tanım ve yöntem mevcuttur. Bu sebepten ötürü MFS'deki prevalansı için %16'lardan %77,4'e kadar oldukça geniş bir tahmin aralığına neden olmuştur. Bu belirsizlik nedeniyle, bu problemin mevcut literatürden MFS hastaları üzerindeki etkisini değerlendirmek zorlaşmaktadır (41-45). Normal klinik uygulamalarda protrusio asetabuli tanısı için çoğu zaman düz grafi kullanılır. Tanı için görüntülemelerde asetabular hattın, ilioiskial hattın (Kohler hattı olarak da adlandırılır) medialinde yer aldığı görülmeye çalışılır (Şekil 17).

Yakın zamana kadar, ön-arka pelvik radyografiler, protrusio asetabuli'yi tanımlamak için kullanılan tek yöntemdi. Lundby ve arkadaşları tarafından bildirilen yeni bir yöntem, protrusio değerlendirmeleri yapılmadan önce pelvik eğimin düzeltilebildiği BT taramasını kullanır (46, 47). Bu yöntem, MFS hastalarında protrusio sıklığına ilişkin çok yüksek tahminler ortaya koymaktadır (43, 47). Potansiyel faydalarına rağmen, özellikle yazarlar, çalışmalarına dahil edilen bir kişide, MFS'nin protrusio asetabuli tanısında BT kullanılması şüpheli görünmektedir. Ayrıca, protrusio'nun MFS'de tanıya yardımcı olarak kullanımı, düz radyografik değerlendirmeden geliştirilmiştir. Ek radyasyon maruziyeti için açık bir klinik gerekçe olmadıkça, genç hastaları tamamen tanı amaçlı ekstra riske maruz bırakmak şüpheli görünmektedir.

AZALMIŞ DİRSEK EKSTANSİYONU

MFS'li bazı kişilerde dirseğin hareket yeteneğinde azalma görülürken, diğer eklemlerde bağ dokuda gevşeklik görülebilir. Genç hastalarda eklem gevşekliği daha belirgin olabilir ancak nadiren de motor gecikmelerine yol açabilir. Gerçek eklem çıkıkları oldukça nadirdir. Eklem gevşekliği, kas yorgunluklarına ve aşırı kullanım ağrısı ve yaralanmasına neden olabilir (48). Daha tipik olarak, bu tür hastalar kötü yazma becerileri sergilerler ve uzun süreli kullanımda el ağrısı/yorgunluğu şikayetleri olur.

Fiziksel ve/veya mesleki terapi, eklem stabilizasyon egzersizleri, duruş desteği, eğitim, alternatif stratejiler (örneğin, not almak için bir dizüstü bilgisayar kullanımı) ve gerekirse destek/dinlenme atelleri kullanarak bu eklem gevşekliği sorunlarını çözebilir.

AYAK MALFORMASYONLARI

MFS için Ghent sistemik skoru hesaplanırken el ve ayak deformitelerine verilen ağırlık, fenotipik olarak bu özelliklerin önemini yansıtmaktadır. Ayaklarda, hindfoot (arka ayak) deformitesi görülebilirken, genel popülasyonda nispeten yaygın olduğu düşünülen basit pes planus (düz taban) da sıkça görülebilir. MFS'de görülen ayak deformiteleri, yani arka ayak (hindfoot) deformitesi veya basit düz tabanlık (pes planus) (Şekil 13), hastalığın diğer yönleri kadar geniş çapta çalışılmamıştır, ancak hastalar için problemli olabilir.



Şekil 12. Marfan sendromunda Hindfoot ve Pes Planus deformiteleri.(49)

A. Sol ayakta hafif valgus arka ayak deformitesi (topuğun Aşil tendonuna hizalanmasına ve görünür 5. parmağa dikkat edin).

B. Başka bir hastada medial ayak kavisi (düztabanlık) kaybı olan uzun ince ayaklar (sağdaki resim)

1998 yılında Lindsey ve ark. MFS'li hastalarda ayak malformasyonlarını araştırdı ve kontrol gruplarıyla karşılaştırdığında ayakların fonksiyonunda anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaştı (50). Ayrıca, MFS'li hastaların, kontrol gruplarına göre daha uzun ve daha dar ayakları vardı. Bu anatomik farklılık ön ayağa göre topuktan daha fazla ağırlık taşımaya sebep oluyordu (50). MFS'de ayak deformitelerinin sebebi olan mekanizma genellikle bağ dokusu gevşekliğine atfedilir, ancak literatürde bunu tam olarak destekleyecek hiçbir kanıt yoktur. Yukarıda belirtilen çalışmaların hiçbiri gevşeklik ve ayak deformiteleri arasında bir ilişki bulamamıştır (50, 51). Ağrıyan ayaklar, MFS'de ayak deformitesinin yaygın bir klinik belirtisidir ve genellikle çökmüş medial arkı destekleyen ortezlere yanıt verirler. MFS hastalarının uzun ve dar ayaklarına uyumlu ayakkabı bulmasını zorlaştırabilir (50).

KRANİYOFASYAL BULGULAR

MFS'nin bulgularından biri olarak kabul gören yüz özellikleri de sistemik skor hesaplanırken dahil edilir. Bunlar toplamda 5 adettir: dolikosefali (nispeten daha uzun kafatası), enoftalmi (kemik yörüngesine göre, anormal şekilde retro-pozisyonlu göz küreleri), aşağı eğimli palpebral fissürler (dış palpebral fissür, iç olanın seviyesinin altında oturur), malar hipoplazi (az gelişmiş elmacık kemiği) ve retrognati (alt çene, üst çenenin gerisinde pozisyonlanmış). Herhangi bir hastanın 1 puan alabilmesi için listelenen beş özellikten en az üçüne sahip olması gerekmektedir. Bir vaka-kontrol

alışmasında retrognati ve aşağı eğik palpebral fissürler MFS popölasyonunda en yaygın yüz özellikleridir ve bu diğer çalışmalar tarafından destekleniyor (52-54).

MFS tespitinde yüz özelliklerinin klinik faydası, pek tabi olarak muayene eden klinisyenin klinik deneyimine bağlıdır. Deneyimli klinisyenlerin MFS’li hastalar ve kontrol grupları arasında yaklaşık %70’lik bir doğruluk oranıyla ayırımın farkına varabildiğini, ancak MFS hastalarla klinik maruziyeti yetersiz olanların aynı keskinliğe ulaşmasının daha zor olduğu bildirilmiştir (55). Aynı çalışmada, ilerleyen yaşla birlikte surat özelliklerindeki farklılıklar da tespit edilmiştir ve bu yüzden yaşın klinisyen MFS’yi tanıma yeteneği üzerinde etkisi vardır. Klinisyen doktorlar, ocuk hastalarda yüz özelliklerini fark etmek için 0-10 yaş grubu hastalarda çok daha yüksek doğruluk, özgülölük ve duyarlılık gösterdiği için daha yaygın bir klinik kullanıma işaret eder.

Ayrıca, yüz özellikleri genellikle olduğa değişkendir ve ilerleyen yaşla birlikte giderek değişebilir. Ek olarak, bu yüz özellikleri Marfan Sendromu’nun varlığına karşı çok hassas değildir (55). Damak genellikle olduğa kemerli ve daralmıştır.

Dİş VE ÇENE

MFS’li hastalarda tipik olarak oromaxillofasiyal anomaliler yaygın olarak bulunur. oğunluğuunda uzun bir yüz, malar hipoplazi, mikrognati ve yüksek kemerli damak bulunur. Çoğu zaman, bu anomaliler önemli diş çarpıklığına ve dişlerde dizilim bozukluğuuna neden olurlar. Rutin diş bakımı önerilmekle birlikte, MFS’li birçok birey, çarpık görünümlün yanı sıra aynı zaman da uygun oklüzyon için ortodontiye ihtiyaç duymaktadır. Palatal genişleme ve/veya mandibular distraksiyon gibi oral ve maksillofasiyal müdahaleler de endike olabilir.



Şekil 13. Marfan Sendrom Yüz Bulguları (56).

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE KIRILMA RİSKİ

MFS'li hastalarda bel ve kalçada azalmış kemik yoğunluğu belgelenmiştir (57, 58). Ancak bu kemik kaybının etiyolojisi kesin belirlenememiştir ve hala spekülatiftir, kemik kırılma oranlarında anlamlı bir yükseklik görülmemiştir.

MFS ile kemik mineral yoğunluğu (BMD) arasındaki ilişki uzun zamandır tartışılmaktadır. İlk olarak osteopeni 1990'da Magid ve ark. tarafından tanımlanmış ve genellenmiştir, ancak sonraki çalışmalarda sonuçlar çelişkili olmuştur (57-67). MFS'li hastalarda KMY'nin azaldığına dair bazı kanıtlar var gibi görünmekle birlikte,

bu problemin klinik önemi tam olarak açıklanamamıştır. MFS’de KMY’nin azaldığını gösteren çalışmalarda, bilek, femur boynu, kalça ve lomber omurga dahil olmak üzere özellikle bazı bölgelerin değerlendirilmesiyle kanıtlat gelmektedir. Skolyoz ve dural ektazinin potansiyel etkilerinden dolayı eş zamanlı olarak lomber omurgayı değerlendirmek kafa karıştırıcı olabilir diye düşünülmektedir ve faydası konusunda tartışmalar vardır (60-63). Hastaların özellikleri de çalışılan gruplar arasında büyük farklılıklar gösterir, bu yüzden net veriler elde edilememiştir. Ancak cinsiyet hem erkek hem kadın hastalar azalmış KMY’den etkilenmiş gibi görüldüğü için çelişkili sonuçların kaynağı değildir (62, 63).

Çalışmalar, DEXA taramalarını yorumlayabilmek amacıyla düzeltme tekniklerini kullanmış ve çocuklarda BMD’ye özellikle odaklanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, düşük BMD’nin genç yaştan itibaren mevcut olabileceğine dair bazı kanıtlar sunulmuştur (61, 64, 65, 68). Çocuk hastalarda BMD ölçümüne, DEXA taraması yapılarak yaklaşılmalı ve birçok potansiyel değişkenin karıştırıcı etkisi nedeniyle özel dikkatle yorumlanmaya çalışılmalıdır (69). Mevcutta MFS’de yaş ile birlikte BMD’yi çalışan hiçbir boylamsal çalışma yoktur (70).

2.7.3. Oküler Sistem

Miyopi MFS’li hastalarda en sık görülen oküler problemidir ve sıklıkla çocuklukta ortaya çıkar hızla ilerler (71). Merceğin yer değiştirmesi (ektopia lentis) MFS’nin ayırt edici bir özelliğidir, ancak MFS’li her bireyde görülmez etkilenen bireylerin yaklaşık %60’ında görülür. Tek bir gözde veya her ikisinde birden görülebilir (72). Genellikle 10 yaşından önce ortaya çıkar. En güvenilir şekilde tam pupilla dilatasyonu sonrası bir yarık lamba (slit-lamb) muayenesine göre teşhis edilir.

Göz küresi genellikle normalden uzundur ve kornea düz veya koni şekline benzer olabilir (keratokonus). MFS’li kişilerde, tipik olarak yetişkinlikte ortaya çıkan retina dekolmanı, glokom ve erken katarakt oluşumu riski bulunmaktadır. Görüntüde ışık çakmaları (fotopsi) ve yeni başlayan uçuşan cisimler görüntüsü, retina dekolmanından önce görülebilen arka vitroz dekolmanının semptomlarıdır (73, 74). Ani başlangıçlı görme semptomları olan her hastada retina dekolmanı akla gelmelidir ve bu hastalar acil olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Çoğu retina

dekolmanı başarılı bir şekilde tamir edilebilir, ancak optimum görsel iyileşmenin anahtarı erken teşhis ve hızlı tedavidir.

MFS'li hastalar, Marfan sendromlu hastaların kliniğine aşına bir göz doktoru tarafından en az yılda bir kez lens subluksasyonu için muayeneleri ve değerlendirmeleri yapılmalı, ayrıca da glokom ve katarakt evaluasyonu açısından da yakından takip edilmelidir. Göz sorunları yalnızca düzeltici lenslerle genellikle yeterince kontrol edilebilir. Ambliyopi riski taşıyan küçük çocuklarda dikkatli olunmalıdır, bu hastalarda görsel düzeltme zorunludur. Lens çıkığı klinik bir zorluk oluşturabilir. MFS'li hastalarda lensin süperior olarak sublukse olması tipiktir. Lens sublukse iken aynı zamanda hala görsel eksen içinde ise önemli lentiküler astigmatizmaya neden olabilir ve bu durumda güçlü astigmatik gözlük düzeltmesi gerekebilir.

2.7.4. Kardiyovasküler Sistem

MFS'li hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler sistemdir. Kardiyovasküler bulgular arasında aort damarında dilatasyon, aort kapak yetmezliği, aort damar duvarı yırtılması ve yırtılmasına yatkınlık, regürjitasyonlu veya regürjitasyonsuz mitral kapağın prolapsusu, triküspit kapak prolapsusu ve proksimal pulmoner arterde genişleme yer alır (75).

MFS'deki aort genişlemesi zamanla progrese olma eğilimindedir ve vakaların önemli çoğunluğu 18 yaşından daha önce kendini gösterir. Aortta genişleme, seviye olarak tipik olarak Valsalva sinüslerinde gerçekleşir, ancak aortun başka bir kısmında da dilatasyon görülebilir. Histolojik incelemede aorta bakıldığında, elastin içeriğinin kaybı ve bu nedenle amorf matriks bileşimlerinin progresif olarak birikmesiyle birlikte elastik liflerin parçalanması görülmektedir. Bu görüntüye “kistik medial nekroz” adı verilir, ancak MFS'yi aort anevrizmasının diğer nedenlerinden kesin olarak ayırmaz ve bu nedenle sadece bir tanımlama olarak kullanılır, MFS'ye patognomik bir özellik değildir.

Aort damar dilatasyonunun başlangıç zamanı ve ilerlemesindeki hızı hastaya göre oldukça yüksek değişkenlik gösterebilir. Anevrizma genişledikçe aort anulusu

çok fazla büyür ve gerilir ve bu da sekonder olarak aort yetersizliğine yol açabilir. Kapaklardaki disfonksiyon, sekonder olarak sol ventrikül genişlemesine ve kalp yetmezliğine ve sonuç olarak da hastada volüm yüklenmesine yol açabilir. Mitral kapağın prolapsusu MFS'li küçük çocuklarda gerçekten de kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedeni konjestif kalp yetmezliğidir (76).

Yetişkin hastalarda maksimal aort boyutu yaklaşık olarak 5.0 cm'ye eriştiğinde önemli bir aort diseksiyonu riski doğar, ancak kadın hastalarda 4,5 cm'de de yırtılma belgelenmiştir.36 Erken çocukluk döneminde ise neyse ki aort diseksiyonu oldukça nadirdir. Ani başlangıçlı aort diseksiyonu çoğunlukla çok şiddetli göğüs ağrısı olarak ortaya çıkar. Ancak solgunluk, parestezi, nabızsızlık ve felce de neden olabilir. Extremiteler arasında kan basıncı farkı da diseksiyon belirtisi olabilir.

MFS teşhisi konan tüm bireylerin, sendrom konusunda tecrübeli bir kardiyoloji doktoru tarafından izlenmesi önerilir. Tanısal olarak ekokardiyogram çekilmelidir. İlerleme düşünülüyorsa, progresyon oranını değerlendirmek için çoğunlukla 6 ayda bir ekokardiyogram tekrarlanır (77). Eğer aort boyutları küçük ise (yetişkinlerde <4,5 cm) ve aort genişleme oranları yüksek değil ise (yılda <0,5 cm) yılda bir ekokardiyogram yapılması yeterlidir. Ancak aort kökü ölçülürken, yaş ve vücut boyutu gibi değişkenler dikkate alınarak yorumlanmalıdır (78). Bunun için normogramlar Ulusal Marfan Vakfı'ndan temin edilebilir.

Sıklıkla tedavi olarak beta-blokörler gibi damar duvarlarındaki hemodinamik yükü ve stresi azaltabilen ilaçlar reçete edilir (77). Kesin tanı almayan hastalar bile, herhangi bir yaşta ilerleyici aort kökü genişlemesi fark edilirse tedavi verilmesi düşünülmelidir (79). Maksimal egzersiz ile veya ajitasyon sonrası kalp tepe atım hızının küçük çocuklarda 110/dk vuruştan yüksek olması veya daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde 100/dk vuruştan fazla olması istenmez ve altında tutularak etki etmesi için tedavi dozunun titre edilmesi düşünülmelidir. Beta blokörleri tolere edemeyen hastalarda (örneğin astımı, depresyonu, yorgunluğu olan kişiler) verapamil yaygın olarak kullanılır (80), ancak son zamanlarda kalsiyum kanal blokörleri ve artan aort komplikasyonları riski hakkında endişeler dile getirilmiştir (81).

2.7.5. Pulmonar Sistem – Spontan Pnömotoraks

MFS’de karşılaşılan akciğer problemleri spontan pnömotoraks, azalmış pulmoner rezervler ve obstrüktif uyku apnesidir. MFS’li yenidoğanlarda, amfizematöz akciğer hastalığı tek tip olarak mevcut olabilir ve ayrıca "klasik" MFS’li hastaların yaklaşık %10-15’inde görülür.

MFS’li hastaların %4-15’inde akciğer bülleri gelişebilir, özellikle üst lobları tutsa da akciğerlerin yüzeyinde spontan olarak herhangi bir bölgede de gelişebilir (82). Büller daha sonrasında spontan pnömotoraksa yatkınlık oluşturabilir. Pnömotoraks semptomları olarak ani başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı ve/veya siyanoz akla gelmelidir. Aile bireylerinde geçirilmiş spontan pnömotoraks öyküsü varsa, hastaların özellikle dirence karşı nefes almaktan (mesela bir enstrüman çalmak), tüp ile dalış sporlarından veya yüksek irtifa sporlarından (paraşütle atlama, dağcılık vs.) kaçınması önerilir.

Obstrüktif uyku apnesi, MFS’li hastalarda yaygın olarak görülebilmektedir (83). Yüksek damağa sahip olması, olası glossoptozise eşlik eden mikrognati ve laringotrakeomalazi gibi kraniyofasiyal anormalliklere sekonder olarak ortaya çıkabilen artmış nazal direnç, entübasyon sırasında ve anestezide zorluklara ve dirence neden olabilir (84). Uyku apnesi, MFS’li ergenler ve yetişkinliğin erken dönemlerinde yeterince anlaşılamayabilir. MFS’de yaygın görülen ve kısmen de olsa uyku apnesi suçlanabilen semptomlar yorgunluk ve enerji kaybının yanı sıra bozulmuş hafıza ve bilişsel yeteneklerdir. Yorgunluk, uyku süresinin kısalması, dinlendirici olmayan uyku ve horlama gibi belirtiler her ziyarette gözden geçirilmelidir. Gerekirse resmi bir uyku değerlendirmesi düşünülmelidir

2.7.6. Cilt Tutulumu – Stria

MFS’li hastaların yaklaşık %66’ ında ciltte strialar (çatlaklar) oluşur (57). Strialar genellikle, kasık ve aksiller bölgede veya alt sırt civarında yer alır. Bu çatlaklar MFS’de görülen çok hızlı büyümenin işaretleridir ve çoğunlukla büyüme eksenlerine diktir.

MFS’li hastalar bağ dokudaki kusurlar nedeniyle fitik riski altındadır. Birçok hastada görülen kasık fıtıkları cerrahi onarım gerektirebilir. Aynı zamanda, geçirilmiş cerrahi kesi bölgesinde tekrarlayan fıtıklar görülmesi durumunda Marfan sendromu açısından ipucu veren bir bulgu olabilir.



Şekil 14. Marfan sendromunda strialar

2.7.7. Dural Ektazi

MFS’li çoğu hastada sıklıkla lumbosakral bölgede dural kese gerilir, bu gerilim de dural ektazi denen duranın genişlemesi ile sonuçlanır (85). Bu problem kemik erozyonuna ve bölgeden geçen sinirlerin sıkışmasına neden olabilir. Semptomları bel, kalça ve bacağın proksimalinde ağrıya sebep olabilmekle birlikte diz üstü ve altında güçsüzlük ve uyuşukluğa yol açabilir (86). Ancak çoğu hastada dural ektazi herhangi bir semptoma neden olmaz (87).

Ektazili hastalarda dural kesede aşırı beyin omurilik sıvısı birikmesi veya keseden dışarı sızması, postural hipotansiyona ve düşük basınca sekonder baş ağrılarına yol açabilir (88, 89). Şiddetli dural ektazi durumlarında spinal şant veya medikal tedavi denenebilir. Duranın cerrahi onarımını gerektiren vakalardan sonra postop komplikasyonlar gerçekleşebilir. Bunlar arasında bos sızıntısı ve nüks sayılabilir. Dural ektazi tespiti için, görüntüleme tercihi olarak MRI veya bilgisayarlı tomografi taraması tercih edilmektedir. (Şekil 16)

2.7.8. Psikososyal Gelişim

MFS her bireyi farklı etkiler. MFS'nin günlük yapılan aktivitelerde ve yaşam kalitesi algısında önemli etkileri vardır. 13 yaşından büyük MFS'li bireylerin çoğu 2 küçük vaka serisinde olumlu bir genel benlik imajı bildirmiştir (90, 91). MFS'den etkilenen hastaların çoğu network kurma ve akran ilişkilerinden yararlanmaktadır. Ulusal Marfan Vakfı (www.marfan.org), tıbbi tavsiyelerin yanı sıra bağlantı kurmak için önemli bir ABD kaynağıdır. Çoğu ülkede benzer kuruluşlar vardır.

Ancak 13 yaşından büyük hastalarla yapılan vaka serisinde bireyler olumlu benlik imajı sergileseler de MFS'li hastalarda sık tıbbi bakım, anksiyete veya durumsal depresyon, temelsiz evlilik veya üreme kararları, sağlık yararlarının kaybı veya çocukluk döneminde özellikle önemli bir sorun olan egzersiz kısıtlamasıyla ilişkili psikososyal damgalama görülebilir.

2.7.9. Yenidoğan Marfan Sendromu

Yenidoğanda MFS, bir fibrillinopatide görülen en şiddetli bozukluktur. Bulguları klasik MFS ile önemli ölçüde örtüşür, ancak çok daha şiddetli halidir. Yenidoğan MFS'li bebek hastalarda görülen komplikasyonlar uzun ve buruşmuş kulaklar, yaşlı görünen bir yüz, ektopia lentis, genişlemiş kornealar, belirgin göğüs deformiteleri, ayakların büyük olması, ekstremitelerde araknodaktili ve vücutta görülen kontraktürlerdir (92). Solunum yetmezliği yaygındır bunun nedeni anormal derecede esnek göğüs duvarına sahip olmalarıdır ve akciğerlerde de amfizematöz değişikliklere

neden olabilir. MFS'li yenidoğanlarda pulmoner tutulumu ek olarak kardiyak anormallikler de çok şiddetlidir. Polivalvüler (doğumla birlikte birden çok kapak tutulumu görülebilir) displazi ve aortta genişleme görülebilir. Mitral kapağın şiddetli yetersizliğine sekonder kalp yetmezliği nedeniyle yaşamın bir senesi içinde mortalite oranı yüksektir (93). Neredeyse tüm hızlı ilerleyen MFS vakaları sporadiktir ve FBN1'in 24 ila 32 ekzonlarında kümelenen mutasyonlarla ilişkilidir.

2.8. MARFAN SENDROMU RADYOLOJİK BULGULARI

ARAKNODAKTİLİ

Araknodaktili (Revize Ghent nozolojisine dahil değildir), MFS fenotipinin uzun, ince el ve ayak parmaklarını ifade eder ve birçok şekilde değerlendirilebilir. Tarihsel olarak, metakarpal indeks, ortalama uzunluk bölü genişlik oranını anlamak için ellerin radyografilerinden hesaplanmıştır (94). Ancak bu oranın oldukça nonspesifiktir.

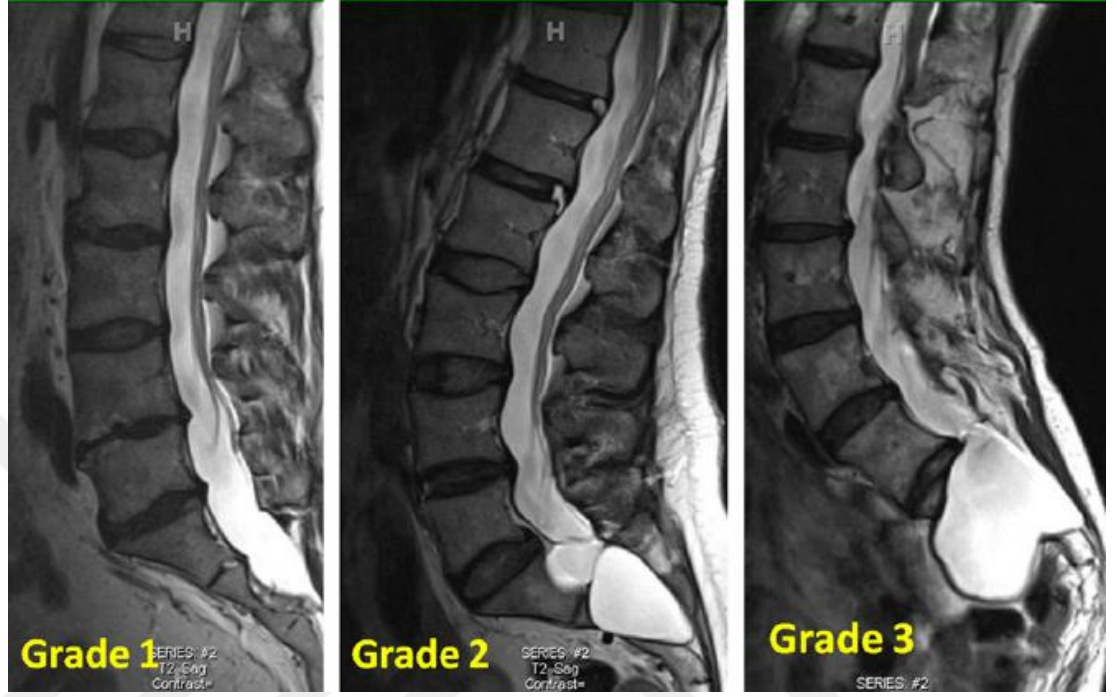


Şekil 15. Marfan Sendromu El-bilek Grafisi

Metakarpallar diğer kemiklere göre daha uzundur.

DURAL EKTAZİ

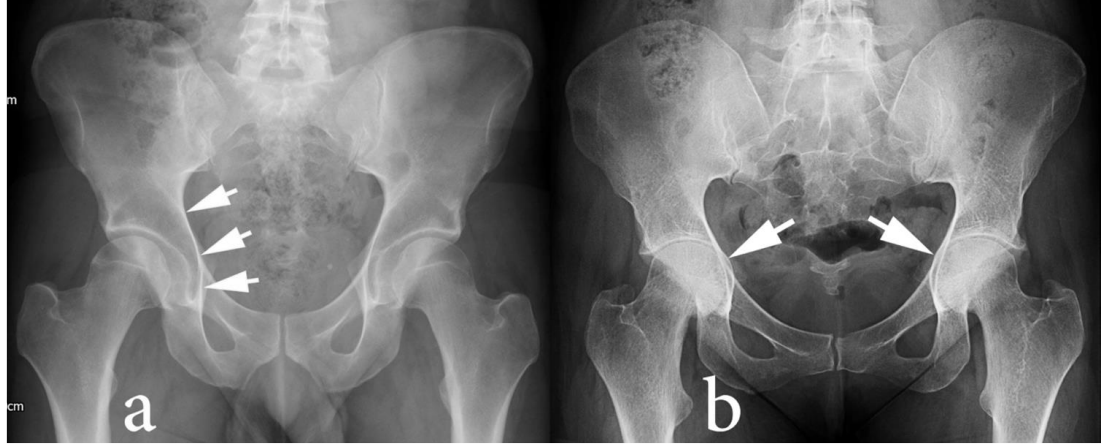
Lumbosakral omurgadaki dural ektazi, Marfan sendromunun bir özelliğidir ve bel ağrısı ve cerrahi komplikasyonlarla ilişkilidir, ancak doğal seyri bilinmemektedir.



Şekil 16. Marfan Sendromu Dural Ektazi(95). Marfan sendromlu bir hastanın dura ektazisinin 10 yıllık klinik ve görüntüleme takibi.

ASETABULUM PROTRÜSYONU

Marfan sendromlu bazı hastalarda pelvisin asetabulumu anormal derecede derin olabilir (protrusio asetabuli) ve pelvik veya üst bacak ağrısına yol açabilir. Protrusio asetabuli yaygın olarak MFS’da görülür (38).



Şekil 17. Normal Pelvis ve Asetabular Protrusyon (49).

A: Normal görünüm. İlioischial çizgi oklarla gösterilmiştir.

B: Protrusio Asetabuli. Asetabulum ve femur başının intrapelvik yer değiştirmesi, femur başları (oklar) ilioischial hattın medialinden çıkıntı yapar

2.9. MARFAN SENDROMU TAKİP VE TEDAVİ

2.9.1. Takip

Marfan sendromu, birçok farklı organ sistemini etkileyen ve multidisipliner bir yaklaşım kullanılarak tedavi edilen sistemik, kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. MFS hastaların takibi çocuk genetik uzmanı, çocuk kardiyoloğu, oftalmolog, ortopedist, kalp damar ve göğüs cerrahisinin, çocuk psikiyatristinin ve beyin cerrahisinin de içinde bulunduğu çok merkezli birimlerde multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmalıdır. MFS'li bireyler her zaman MFS'nin bütün bulgularını tanı anında göstermeyebilirler.

İlk görüşmede MFS'li hastanın aile öyküsü sorgulanır. Daha sonrasında hastalığın belirtileri ve temel fiziksel parametreler (ağırlık, boy, baş çevresi, kulaç/boy oranı, üst/alt segment oranı, kan basıncı) bakılır.

Ortopedik muayenede, postür ve alt ve üst gövde uzunluğu, kulaç ve boy uzunlukları, göğüs deformiteleri, el ve ayak deformiteleri, dirsek ekstansiyonu, yüz bulguları, kalça ve yürüyüş asetabular protrüsyon açısından değerlendirilir. Asimetri varlığında, skolyoz, kifoz için, yürüyüş bozukluğunda ve kalça ağrısında asetabulum protrüsyonu açısından ve bel ağrısı tarifleyen hastalarda radyolojik görüntüleme kullanılabilir. Her hastaya pelvis grafisi çekilir. Bel ağrısı tarifleyen hastalarda spinal

MRI çekimi yapılmalı ve dural ektazi açısından araştırılmalıdır. Gerekli durumda beyin cerrahisi değerlendirmesi istenmelidir. Yıllık iskelet sistemi değerlendirmesi omurga odaklı olmalıdır. Gerekli olduğu durumda ortoopedist değerlendirmesi önerilir.

Marfan sendromlu olguların %90'ında kardiyovasküler tutulum mevcuttur ve ekokardiyografik takip MFS konusunda tecrübeli bir kardiyolog tarafından yapılmalıdır. Marfan hastalarının %60'ında aort kökü dilatasyonu, %91 mitral valve prolapsusu ve %23'ünde aort regürjitasyonu saptanır. Dilatasyon aortanın tipik olarak Valsalva sinüsleri düzeyindedir. Olguların yaklaşık %5'inde ise torasik aort anevrizması saptanmıştır. Aort kökü dilatasyonunda, aort diseksiyonu tehlikesi vardır. Tedavisiz olgularda yaşam normal popülasyona göre %30-40 daha kısalmıştır. Takibe alınan hastalar yılda bir kardiyoloji açısından görülmesi önerilmekle beraber klinik gereklilik durumunda kardiyologlar tarafından kontrol süresi kısaltılabilir.

Görme problemleri açısından en az yılda bir kez oftalmolog kontrolü önerilir. Görme problemleri çoğunlukla gözlük ile kontrol edilebilir. Lens dislokasyonu özellikle lens tamamen mobil ise ya da görüş kısıtlanıyor ise cerrahi müdahale gerekebilir ve göz hekimleri tarafından yapay lens implantasyonu yapılabilir. Ambliyopi açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle genç bireylerde refraksiyon ve vizüel korreksiyon işlemleri geç kalınmadan erken dönemde yapılmalıdır.

PNömotoraks, rekürren bir problem olabilir. Kesin tedavi ya pulmoner kabarcığın cerrahi olarak çıkartılması veya plörodezidir. Herniler cerrahiye rağmen tekrarlama eğiliminde olabilir.

FBN1'in moleküler analizi yapılması, izole ektopik lens ya da izole major iskelet tutulumu olan ve hayat boyu aort boyutları ve kardiyolojik açıdan takip edilmesi gereken bireylerde ve bunların akrabalarında intrafamilial variabilite nedeniyle oldukça önemlidir

Yıllık kontrollerde hastanın, uyku düzeni, okul başarısı, konsantrasyonu, dikkat dağınıklığı ve sosyal etkileşim hakkında sorular sorulmalıdır. Herhangi bir sorun tespitinde, ayrıntılı değerlendirme için yönlendirme yapılmalıdır. En uygun

yönlendirme, belirlenen sorunlara bağlı olacaktır, bu yönlendirme eğitim/klinik psikoloğu, aile terapisi veya bir çocuk psikiyatri doktoru olabilir.

2.9.2.Marfan Sendromu'nda Prenatal ve Preimplantasyon genetik danışmanlık

Marfan sendromu, otozomal dominant bir şekilde kalıtılır. Marfan sendromlu bireylerin yaklaşık %75'inin etkilenen bir ebeveyni vardır; yaklaşık %25'i de novo *FBN1* patojenik varyantına sahiptir. Marfan sendromlu bir bireyin her çocuğunun, patojenik varyantı ve bozukluğu miras alma şansı %50'dir. Etkilenen bir aile üyesinde *FBN1* patojenik varyantı tanımlandıktan sonra, yüksek riskli bir gebelik için doğum öncesi testler ve implantasyon öncesi genetik testler mümkündür (96). Bu yüzden ailelere MFS ile ilgili olarak prenatal danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Bu sürecin yönetimi birkaç farklı senaryo içerebilir.

1. MFS'de genetik kusurun kalıtımla geçme riski, otozomal dominant (OD) kalıtımla uyumlu olarak %50'dir. Çoğu zaman, anne baba adayları, gelecek nesildeki deformasyonun ciddiyeti konusunda ciddi endişe duyarlar. Marfan fenotipinin değişkenliği yüksektir ancak etkilenen aile üyeleri arasında daha benzerdir, bu da genetik kusurun fenotipten büyük ölçüde sorumlu olduğunu düşündüren bir bulgudur. Klasik MFS olan çoğu insanın, hızlı ilerleyen MFS gibi çok daha şiddetli bir fenotipe sahip çocukları yoktur (97). MFS'li kadınlarda gebeliğin olası sıkıntılı sonuçlarının da farkında olunmalıdır. Aort kökü çapı 4,5 cm'den büyük olan kadınlar, hamilelikten kaçınmalı veya hamile kalmadan önce elektif aort greftlemesi yaptırmalıdır (98). Aortu 5.0 cm'den küçük olan kadın hastalarda dahi aort diseksiyonu veya yırtılması meydana gelmiştir ve bu yüzden hem fetüsün ve bebek hem de anne adayının morbidite ve mortalitesine neden olabilir.

2. MFS'li bir çocuğun anne ve babasının sonraki gebeliklerde MFS'nin tekrarlama riski bulunmaktadır. Kısacası, ebeveynlerden biri MFS'li ise (tekrarlama riski %50'dir) veya her iki ebeveyn de etkilenmemiş olabilir ve bu nedenle, düşük düzeyde bir germline mozaikliğine sahip olma olasılığı çok düşüktür (beklenen nüksetme riski %2-3). MFS'li bir çocuğun ebeveynlerinde tanınmayan sendromun yüksek oranda tekrar ortaya çıkması nedeniyle, her iki ebeveynin de kendi kişisel risklerinin yanı sıra sonraki gebelik risklerini belirlemek için daha fazla değerlendirmeye tabi tutulması önerilmektedir.

3. Bebek bekleyen bir çift, doğum öncesi ultrasonografi veya hatta fetal MRG ile keşfedilen hızlı ilerleyen MFS'nin ilgili özelliklerine sahip bir fetusa sahip olabilir. Ultrasonografi görüntüleri alışılmadık derecede uzun uzuvları ve konjenital kalp hastalıklarını içerebilir ve çoğunlukla son trimesterde saptanır (99). Amniyosentez ile *FBN1* mutasyonu genetik testler yapılabilir. MFS tanısını doğrulamak ve *FBN1*'deki tipik olarak yenidoğan MFS'siyle daha fazla ilişkili olabilecek, fetüsün surveyini düşüren spesifik mutasyonları ortaya çıkarmak için yararlı olabilir.

2.9.3.Genetik danışmanlık

Genç bir bireyde görülen uzun ve ince vücut yapısı, uzun eklemler, araknodaktili, pektus deformiteleri ve bazen skolyoz ve pozitif aile hikayesi MFS'nin tanısında yol gösterici olabilir. MFS'den şüphelenildiğinde, iyi bir aile öyküsü alınmalı ve her probandın risk altındaki yakınlarını belirlemek için en az 3 kuşağı içeren bir soy ağacı çizilmeledir. Marfan Sendromlu hastaların genelde %75'inin etkilenmiş bir ebeveyni vardır. Bu nedenle anne/baba da ayrıntılı muayene edilmelidir. Otozomal dominant kalıtım nedeniyle tekrarlama riski sonraki jenerasyon için %50'dir. MFS'de spontan mutasyon sıklığı %25 kabul edildiğinden pedigride hasta bir bireyin saptanamaması hastalığı dışlamaz. Ailede hastalığa neden olan özgün mutasyonun bilinmesi halinde prenatal tanı yapılabilir.

Tablo 2. Marfan Sendromu ve Marfanoid çocuklarda izlem rehberi (100).

	Tanı Anı (İlk muayene)	İnfant, 0 - 1 yaş	Erken çocukluk, 1-5 yaş	Geç çocukluk, 5 yaş - puberte 6-12 yaş	Adölesan ve genç yetişkinlik (postpubertal) 13-18 yaş	19-22 yaş
Kardiyak Muayene^b	X	Her ziyarette	Her ziyarette	Her ziyarette	Yıllık	Yıllık
Ekokardiyografi	X	X ^b	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Yıllık
Göz Muayenesi	X	X ^b	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Yıllık
Muskoloketal sistem muayenesi^b	X					
Skolyoz klinik izlemi	X	Her ziyarette	Yıllık	Her 6 ayda 1	Her 6 ayda 1	Yıllık
Eklemler gevşekliliği	X	Her ziyarette	Yıllık	Her 6 ayda 1	Her 6 ayda 1	
Pektus deformitesi	X	Her ziyarette	Yıllık	Her 6 ayda 1	Her 6 ayda 1	
Kemik yaşı				X ^c		
Teşhisi gözden geçirme	X	PRN	PRN	PRN ^d	PRN ^d	PRN ^d
Aile üyelerini inceleme	X	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN
Destek grubu bilgilendirmesi	X	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN
Genetik Danışmanlık	X				X ^e	X ^e
Yaşam tarzı değişikliği^f				X ^f	X ^f	X ^f
Transition					Planları tartışın	Geçiş başlatın

X gerçekleştirileceğini gösterir.

Birçok sistem, gelişimsel olarak uygun aşamalarda düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

PRN: Pro re nata, "koşullarda" veya "durum ortaya çıktıkça"

a Hızlı büyüme dönemleri daha yakın denetim gerektirir.

- b Muayenede anormal sonuçlar varsa, daha sık değerlendirilir.
- c Ergenlik öncesi dönemde kemik yaşı tayini. Kemik yaşı ile boy yaşı arasında büyük fark varsa hormonal tedavi düşünülebilir.
- d Aort diseksiyonu, görme değişiklikleri ve pnömotoraks gibi potansiyel katastrofik olayların semptomlarını gözden geçirin.
- e Üreme ve gebelik risklerini tartışın.
- f Fiziksel aktivite kısıtlamalarını/yaşam tarzı değişikliklerini gözden geçirin.

2.9.4. Tedavi

MFS'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bulgulara göre semptomatik tedavi uygulanır. MFS'li bireyler her zaman MFS'nin bütün bulgularını tanı anında göstermeyebilirler. *FBN1*'in moleküler analizi yapılması, izole ektopik lens ya da izole major iskelet tutulumu olan ve hayat boyu aort boyutları ve kardiyolojik açıdan takip edilmesi gereken bireylerde ve bunların akrabalarında intrafamiliar variabilite nedeniyle oldukça önemlidir. MFS hastaların takibi kardiyolog, oftalmolog, ortopedist, kalp damar, göğüs cerrahisinin ve genetik uzmanın da içinde bulunduğu çok merkezli birimlerde multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmalıdır. Görme problemleri genellikle gözlük ile kontrol edilebilir. Lens dislokasyonu özellikle lens tamamen mobil ya da görüş kısıtlanıyor ise cerrahi müdahaleyi gerektirir ve yapay lens implante edilebilir. Ambliyopi için dikkatli olunmalıdır. Refraksiyon ve vizüel korreksiyon işlemleri özellikle genç bireylerde erkenden yapılmalıdır. Pnömotoraks rekürren bir problem olabilir. Kesin tedavi ya pulmoner kabarcığın cerrahi olarak çıkartılması veya plörodezidir. Herniler cerrahiye rağmen tekrarlama eğiliminde olabilir.

3. MATERYAL-METOT

3.1. MATERYAL

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik bölümüne 2000-2023 yılları arasında başvuran, Marfan sendromu Revize Ghent (2010) tanı kriterlerini karşılayan 0-18 yaş aralığındaki Marfan sendromu tanılı veya marfanoid fenotipe sahip olan 69 hasta dahil edilmiştir. Tedavilerine dış merkezlerde devam eden ya da tedavi sırasında hastalık dışı nedenlerle kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi üzerinden toplanmıştır.

Hastaların dosyalarından cinsiyet, yaş, akraba evliliği, ailede MFS öyküsü olup olmadığı, Revize Ghent Tanı Skorlaması (2010) kriterlerini taşıyıp taşımadığı, vücut ağırlığı ve persentili, boy ve persentili, diğer antropometrik özellikleri, Beighton skorlamaları, kardiyolojik muayene sonuçları, kardiyolojik tedavi alıp almadıkları, göz muayenesi sonuçları ve daha önceden *FBN1* mutasyon analizi yapılmış genetik test sonuçları kaydedildi. Daha sonra tüm olgulara randevu verilerek bildirilen tarihlerde Çocuk Genetik Polikliniğinde muayene edildi.

Hastaların polikliniğe başvuruları esnasında dosyalarındaki öykü ile ilgili eksik bilgiler tamamlandı, fizik muayeneleri yeniden yapıldı, eksik olan radyolojik incelemeler giderildi. Görüşmeler tercihen çocuğun bakımını üstlenen ebeveynler ile yüz yüze olacak şekilde yapılarak daha sonra tüm çalışma sonuçları analiz edildi.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.07.2022 tarihinde, 795 proje numarası ile onay alındı.

3.2. METOD

3.2.1. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Marfan sendromu tanılı veya marfanoid habitusu olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastalar randevu ile kontrole çağrıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, beden kitle indeksi, baş çevresi) kaydedildi. Demografik veriler dışında aşağıda verilmekte olan klinik özellikler kaydedildi:

Akraba evliliği: Anne ile baba arasında akrabalık durumu ve aynı köyden olup olmadığı sorgulanıp kaydedildi. Marfan sendromu tanısı alan veya marfanoid habitusa sahip başka aile bireyi olup olmadığı açısından hastaların aile öyküsü incelendi. Üç jenerasyonu içeren soy ağaçları çizildi. Tariflenen hastalar işaretlendi. Klinik muayeneleri yapılarak Revize Ghent Skorları prospektif olarak hesaplandı.

Klinik muayenede;

Bilek ve başparmak işareti varlığı: Elde, bilek ve başparmak işaretleri birbirini tamamlar, aynı anda bulunduğu 3 puan, yalnızca biri bulunduğu 1 puan alır.

Göğüs deformiteleri: Fizik muayene ile hastalar göğüs deformiteleri açısından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir. Pektus karinatum varlığında 2 puan, pektus excavatum veya göğüs asimetrisi bulunduğu 1 puan almışlardır.

Ayak deformiteleri: Fizik muayene ile hastalar ayak deformiteleri açısından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir. Hindfoot (Arka ayak) deformitesi varlığında 2 puan, düz taban bulunduğu 1 puan almışlardır.

Spontan pnömotoraks öyküsü: Fizik muayene için çağrılan hastalar spontan pnömotoraks öyküsü açısından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir. Varlığında 2 puan almışlardır.

Dural ektazi: Özellikle bel ağrısı şikayeti tarifleyen her hastaya Spinal MRI çekilerek dural ektazi varlığı olup olmadığı gösterilmeye çalışılmıştır. Varlığında 2 puan almışlardır.

Protusio Asetbolum: Tüm hastalardan lomber grafiler çekilerek görüntüler değerlendirilmiştir. Varlığında 2 puan almışlardır.

Skolyoz veya torakolombar kifoz: Fizik muayene ile hastalar skolyoz ve kifoz açısından değerlendirilmiş olup, şüpheli olgular mutlaka grafi ile değerlendirilmiştir. Bulgu saptanan tüm hastalar ortopedi ve beyin sinir cerrahisine de konsulte edilmişlerdir. Bulgu saptanan hastalar 1 puan almışlardır.

Azalmış dirsek extansiyonu: Fizik muayene ile hastalar Azalmış dirsek extansiyonu açısından değerlendirilmiş olup, bulgu varlığında hastalar 1 puan almışlardır.

3/5 Yüz bulguları: Fizik muayene ile hastalar Marfan sendromu tanı kriterleri olan 5 adet yüz bulgusu varlığı (dolikosefali, enoftalmi, aşağı eğilimli palpebral fissürler, malar hipoplazi, retrognati) açısından değerlendirilmiş olup, en az 3 adet yüz bulgusu saptanan hastalar 1 puan almışlardır.

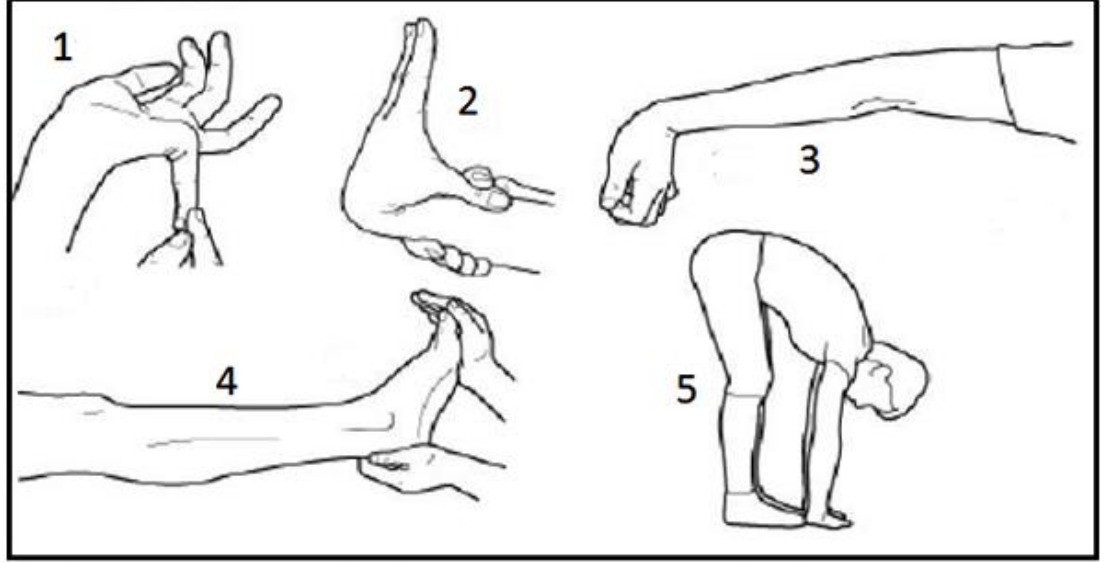
Ciltte strialar: Fizik muayene ile hastalar ciltlerinde stria varlığı açısından değerlendirilmiş olup, bulgu varlığında hastalar 1 puan almışlardır.

Ciddi miyopi: Tüm hastalar göz hastalıkları doktorlarına konsulte edilmiş olup, bulgu varlığında hastalar 1 puan almışlardır.

Mitral valve prolapsusu: Tüm hastalar çocuk kardiyoloji hastalıkları doktorlarına konsulte edilmiş ve eko yapılmış olup, bulgu varlığında hastalar 1 puan almışlardır.

Diğer bulgular: Tüm hastalar Revise Ghent skorlaması dışındaki malformasyonlar açısından da detaylı fizik muayeneden geçirilmişlerdir. Bulguları olan hastaların verileri kaydedilmiştir.

Beighton skorlaması: Beighton skoru, beş manevranın uygulanması ile puanlanan ve toplam dokuz puan içeren kolay bir skorlama yöntemidir. Bu manevralardan dördü pozitifse hastada hipermobilitenin bulunduğu düşünülür. İlk dört madde tüm ekstremitelerde simetrik olarak değerlendirilir ve yapılabilen her hareket için bir puan verilir. Sadece beşinci madde bir puan olarak değerlendirilir. Daha sonra alınan tüm puanlar toplanır ve toplamda dokuz puan üzerinden değerlendirme yapılır. 4 adet retrospektif olarak çalışmaya katılan hasta çalışmaya katılamamış olup diğer tüm hastaların Beighton skorlaması fizik muayene ile saptanarak veriler kaydedilmiştir.



Şekil 18. Beighton Skorlaması

Vücut ağırlığı ve persentili: Hastaların vücut ağırlığı kilogram cinsinden ölçülmüş ve yaşa göre ağırlık persentilleri kaydedilmiştir.

Boy ve persentili: Hastaların boyları santimetre cinsinden ölçülmüş ve yaşa göre boy persentilleri kaydedilmiştir.

Kardiyolojik değerlendirme (Aort dilatasyonu ve aort malformasyonu): Tüm olgular fizik muayene, telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları ile değerlendirildi. Bu değerlendirmeler çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Aort malformasyonu olan hastaların verileri kaydedildi.

Kardiyolojik tedavi: Tüm hastaların kardiyolojik olarak tedavi görüp görmediği bilgileri hastalardan temin edilmiş ve buna göre de veriler kaydedilmiştir.

Lens subluksasyonu: Tüm hastalar göz hastalıkları doktoruna konsulte edilmiş olup, hem lens hem de MFS'de görülen diğer göz bulguları açısından taranmıştır. Bulgu varlığında hasta bilgileri kaydedilmiştir.

Genetik Test Sonuçları: Hastaların moleküler genetik *FBN1* geni test sonuçları değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Hastaların boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri aynı hekim tarafından aynı ekipmanlar ile ölçüldü. Hastalar çıplak olarak tartıldı. İki yaşın üzerindeki boy ve kilo ölçülürken topuklar sırt ve baş boy ölçere değecek şekilde ve baş tam karşıya bakacak

şekilde ölçüldü, 2 yaşın altındaki hastaların boyu baş kısmı sabit ve ayak kısmı hareketli sert zemine monte edilen boy ölçerle iki kişinin yardımı ile çocuk sabitlenerek ölçüldü. Baş çevresi ölçülürken mezura, arkada oksipital çıkıntı, yanlarda parietal bölgelerden ve önde ise supraorbital çizgiden geçen bir hat üzerine yerleştirilerek ölçüm yapıldı. Elde edilen veriler, Prof. Dr. Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için oluşturulmuş persentil eğrileri ile birlikte, Türk çocukları için baş persentil eğrisi 2 yaşa kadar mevcut olduğu için, iki yaş üstünde ise DSÖ'nün uluslararası kullanım için önerdiği baş persentil eğrileri kullanılarak değerlendirildi.

3.2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 23 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar Marfan ve Marfanoid habitus hastaları olarak iki gruba ayrılmıştır. Grupların; bireysel özellikleri (cinsiyet, yaş, tanı yaşı, takip süresi, anne-baba arasında akrabalık varlığı, ailede etkilenmiş birey bulunma durumu), antropometrik ölçümleri, hastalık ile ilgili fiziksel özellikleri ve skorları, genetik özellikleri ve aldıkları tedaviler sayı (n), oran (%), ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en düşük değer – en yüksek değer) değerleri ile tablolarda sunulmuştur. Katılımcıların yaş ortalamaları, çocuk grubu (18 ve altı yaşındakiler) ve yetişkin grubu (18 yaşın üzerindeki) şeklinde iki gruba ayrılarak ayrıca hesaplanmıştır. Antropometrik ölçümlerle ilgili persentil değerleri; <3p, 3-10p, 10-25p, 25-50p, 50-75p, 75-95p ve >95p şeklinde yedi gruba ayrılarak gösterilmiştir. Hastaların mutasyon statüsü sıklıkları ise tüm hastaların dahil edildiği klinik değerlendirmeye göre ve sonucu çıkan 29 hasta içerisindeki sıklığa göre olmak üzere iki ayrı şekilde hesaplanmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile histogram grafikleri kullanılarak incelenmiştir. Hasta gruplarının (marfan-marfanoid habitus); antropometrik ölçümleri, Ghent skorları, klinik bulguları ve aldıkları tedavilerin karşılaştırmasında sayısal verilerde Mann-Whitney U testi, kategorik verilerde ise ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın bireysel özellikleri Tablo 3’de sunulmuştur. Marfan sendromu olan 41 hastanın %68,3’ü erkektir (n=28). Yaşı 18 ve altında olan hastaların yaş ortalaması 12,88 yıl iken yaşı 18’in üzerinde olan hastaların yaş ortalaması 32 yıldır (18 yaş üzerinde çalışmaya eklenen tüm hastalar familial geçişli hastaların aile bireyleridir. Çalışmamız pediatrik popülasyonla yapılmıştır). Hastaların tanı yaşı ortalaması 13 yıl, takip süresi ortalaması 5,6 yıldır. Anne-baba arasında akrabalık olan hastaların oranı %26,8 (n=11), ailesinde etkilenmiş birey olan hastaların oranı %36,6’dır (n=15).

Marfanoid habitus varlığı nedeniyle çalışmaya dahil edilen 28 hastanın 22’si erkektir (%78,6). Yaşı 18 ve altında olanların yaş ortalaması 12,91 yıl iken yaşı 18’in üzerinde olan hastaların yaş ortalaması 22 yıldır. (18 yaş üzerinde çalışmaya eklenen tüm hastalar familial geçişli hastaların aile bireyleridir). Hastaların tanı yaşı ortalaması 13,02 yıl, takip süresi ortalaması 4,29 yıldır. Anne-baba arasında akrabalık olan hastaların oranı %32,1 (n=9), ailesinde etkilenmiş birey olan hastaların oranı %7,1’dir (n=2) (Tablo 3).

Kliniğimizde çalışmaya katılan Marfan hastaların %36,6’nın (n=15) birinci derece akrabasında Marfan sendromu tanısı vardır, marfanoid grupta ise bu oran %7.1 (n=2) olarak saptanmıştır. Marfan grubunda, Marfanoid habitus grubuna kıyasla ailede etkilenmiş birey varlığı oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p=0,005).

Tablo 3. Bireysel özellikler

	Marfan (n=41)	Marfanoid (n=28)
Cinsiyet		
Erkek	28 (68,3)	22 (78,6)
Kız	13 (31,7)	6 (21,4)
Yaş (yıl) ^a	12,88 ± 5,40 / 15,0 (0,3-18,0)	12,91 ± 4,91 / 15,0 (1,5-17,0)
Yaş (yıl) ^b	32,00 ± 10,32 / 27,5 (21,0-55,0)	22,00 ± 2,63 / 21,5 (19,0-28,0)
Tanı yaşı (yıl)*	13,01 ± 9,35 / 12,0 (0,3-42,0)	13,02 ± 4,22 / 14,5 (1,5-18,0)
Takip süresi (yıl)*	5,63 ± 5,36 / 4,0 (1,0-20,0)	4,29 ± 3,74 / 3,5 (1,0-15,0)
Anne baba arasında akrabalık varlığı	11 (26,8)	9 (32,1)
Ailede etkilenmiş birey varlığı** (p=0,005).	15 (36,6)	2 (7,1)
*Ortalama ± standart sapma / Ortanca (en düşük-en yüksek değerler), **p=0,005		
^a 18 yaş ve altındakiler, ^b 18 yaşın üstündekiler		

Hastaların kilo persentilleri incelendiğinde Marfan ve Marfanoid habitus hastalarında persentil gruplarına birbirine yakın oranlarda dağılım görülmektedir (Tablo 4). En sık dağılım Marfan grubunda 10-25 persentil (n=8, %19,5), Marfanoid habitus grubunda 3-10 persentil (n=6, %21,4) seviyesindedir. Marfan hastalarının çoğunluğu; boy persentilinde >95p (n=29, %48,8), BMİ persentilinde <3p (n=14, %37,8), baş çevresi persentilinde 75-95p (n=12, %29,3) grubunda yer almaktadır. Marfanoid habitus hastalarının çoğunluğu; boy persentilinde >95p (n=11, %39,3), BMİ persentilinde <3p (n=12, %44,4), baş çevresi persentilinde 25-50p (n=9, %32,1) grubundadır (Tablo 4).

Kilo SD ortalaması Marfan grubunda 0,1 ± 2,0, Marfanoid habitus grubunda -0,3 ± 1,7, boy SD ortalaması Marfan grubunda 1,8 ± 2,1, Marfanoid habitus grubunda 1,5 ± 2,5, BMİ SDS ortalaması Marfan grubunda -1,4 ± 2,8, Marfanoid habitus grubunda -1,3 ± 1,6, baş çevresi SDS ortalaması Marfan grubunda 0,1 ± 1,1, Marfanoid habitus grubunda -0,7 ± 1,6 olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Antropometrik ölçümler

	Marfan (n=41)	Marfanoid (n=28)
Kilo persentil		
<3p	4 (9,8)	4 (14,3)
3-10p	4 (9,8)	6 (21,4)
10-25p	8 (19,5)	3 (10,7)
25-50p	5 (12,2)	5 (17,9)
50-75p	7 (17,1)	5 (17,9)
75-95p	6 (14,6)	2 (7,1)
>95p	7 (17,1)	3 (10,7)
Kilo SD*	0,1 ± 2,0 / 0,1 (-5,1- 4,5)	-0,3 ± 1,7 / -0,5 (-2,5- 4,6)
Boy persentil		
<3p	1 (2,4)	0 (0,0)
3-10p	0 (0,0)	2 (7,1)
10-25p	0 (0,0)	0 (0,0)
25-50p	3 (7,3)	5 (17,9)
50-75p	4 (9,8)	5 (17,9)
75-95p	13 (31,7)	5 (17,9)
>95p	20 (48,8)	11 (39,3)
Boy SD*	1,8 ± 2,1 / 1,4 (-3,0- 10,6)	1,5 ± 2,5 / 0,9 (-1,3- 11,9)
BMİ persentil		
<3p	14 (37,8)	12 (44,4)
3-10p	7 (18,9)	1 (3,7)
10-25p	4 (10,8)	5 (18,5)
25-50p	4 (10,8)	2 (7,4)
50-75p	4 (10,8)	3 (11,1)
75-95p	2 (5,4)	3 (11,1)
>95p	2 (5,4)	1 (3,7)
BMİ SDS*	-1,4 ± 2,8 / -1,5 (-15,5- 2,3)	-1,3 ± 1,6 / -1,2 (-4,4- 2,2)
Baş çevresi persentil		
<3p	1 (2,4)	3 (10,7)
3-10p	3 (7,3)	6 (21,4)

10-25p	5 (12,2)	4 (14,3)
25-50p	9 (22,0)	9 (32,1)
50-75p	9 (22,0)	2 (7,1)
75-95p	12 (29,3)	2 (7,1)
>95p	2 (4,9)	2 (7,1)
Baş çevresi SDS*	0,1 ± 1,1 / 0,2 (-3,0- 4,0)	-0,7 ± 1,6 / -0,6 (-5,4- 2,9)
*Ortalama ± standart sapma / Ortanca (en düşük-en yüksek değerler)		

Marfan hastalarında boy persentil düzeyi >75 olanların oranı (%80,5, n=33) marfanoid habitus hastalarından (%57,2, n=16) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,037). Baş çevresi persentil ortalaması marfan grubunda (28,6 ± 34,5), marfanoid habitus grubundan (25,9 ± 32,1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,011). Kilo ve BMİ persentil değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 5. Hasta gruplarında antropometrik ölçümlerin karşılaştırması

	Marfan	Marfanoid	p değeri
	n (%)	n (%)	
Kilo >50p	20 (48,8)	10 (35,7)	0,282 ^a
Boy >75p	33 (80,5)	16 (57,2)	0,037^a
BMİ >50p	12 (21,6)	8 (25,9)	0,688 ^a
Baş çevresi persentil, (ortalama ± SS)	28,6 ± 34,5	25,9 ± 32,1	0,011^b
^a Ki-kare testi, ^b Mann-Whitney U testi SS: Standart sapma			

Hastaların Ghent skorları ve hastalık ile ilişkili fiziksel bulgularının görülme sıklıkları Tablo 6’te gösterilmiştir. Ghent skoru ortalaması Marfan grubunda 9,1, Marfanoid habitus grubunda 4,8 olarak bulunmuştur (p<0,001), istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ghent skoru 7 ve

üzerinde olanların oranı Marfan grubunda %85,4 (n=35), Marfanoid habitus grubunda %17,9'dur (n=5) (p<0,001), istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Marfan grubunda en sık görülen bulgular sırasıyla; üst/alt ekstremite oranı düşüklüğü (<0,85) (n=31, %93,9), bilek ve baş parmak işareti varlığı (n=36, %87,8), yüz bulguları varlığı (3/5) (n=29, %70,7), mitral kapak prolapsusu (n=28, %68,3) ve plain foot deformitesidir (n=28, %68,3). Marfanoid habitus grubunda en sık görülen bulgular ise sırasıyla; üst/alt ekstremite oranı düşüklüğü (<0,85) (n=25, %92,6), pektus excavatum veya göğüs asimetrisi (n=15, %53,6), skolyoz veya torakolumbar kifoz (n=15, %53,6) ve bilek ve baş parmak işareti varlığıdır (n=13, %46,4). Marfan hasta grubunda; bilek ve baş parmak işareti, hindfoot deformitesi, plain foot deformitesi, yüz bulguları, ciltte stria ve mitral kapak prolapsusu sıklığı Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla; p<0,001, p=0,010, p<0,001, p=0,002, p=0,021 ve p=0,003).

Tablo 6. Ghent skoru ve fiziksel özelliklerin dağılımı

	Marfan (n=41)	Marfanoid (n=28)	p değeri
Ghent skoru*	9,1 ± 2,8 / 9,0 (3-16)	4,8 ± 2,1 / 5,0 (0-9)	<0,001^a
Ghent skoru ≥7	35 (85,4)	5 (17,9)	<0,001^b
Bilek ve baş parmak işareti	36 (87,8)	13 (46,4)	<0,001^b
Bilek veya baş parmak işareti	4 (9,8)	5 (17,9)	0,469 ^c
Pektus karinatum deformitesi	18 (43,9)	6 (21,4)	0,054 ^b
Pektus excavatum veya göğüs asimetrisi	13 (31,7)	15 (53,6)	0,069 ^b
Hindfoot deformitesi	18 (43,9)	4 (14,3)	0,010^b
Plain foot deformitesi	28 (68,3)	3 (10,7)	<0,001^b
Spontan pnömotoraks	0 (0,0)	1 (3,6)	0,406 ^c
Dural ektazi	2 (4,9)	0 (0,0)	0,511 ^c
Acetabulum protrüzyonu	3 (7,3)	0 (0,0)	0,266 ^c

Skolyoz veya torakolumbar kifoz	27 (65,9)	15 (53,6)	0,305 ^b
Azalmış dirsek ekstansiyonu	7 (17,1)	1 (3,6)	0,130 ^c
3/5 yüz bulguları	29 (70,7)	9 (32,1)	0,002^b
Ciltte stria	20 (48,8)	6 (21,4)	0,021^b
Ağır miyopi	17 (41,5)	7 (25,0)	0,159 ^b
Mitral kapak prolapsusu	28 (68,3)	9 (32,1)	0,003^b
Üst/alt ekstremitte oranı <0,85	31 (93,9)	25 (92,6)	0,999 ^c
Kulaç/boy oranı >1,05	11 (32,4)	4 (14,8)	0,114 ^b
Üst/alt ekstremitte oranı <0,85 ve Kulaç/boy oranı >1,05	11 (33,3)	4 (14,8)	0,099 ^b
*Ortalama ± standart sapma /Ortanca (en düşük-en yüksek değerler)			
^a Mann-Whitney U testi, ^b Ki-kare testi, ^c Fisher'in kesin testi			

Çalışmada incelenen diğer fiziksel özelliklerin görülme sıklıkları değerlendirildiğinde, Marfan grubunda; aort dilatasyonu (Z skoru $\geq$ 2) %48,8 (n=20), ektopi lentis %43,9 (n=18) oranında görülmüştür. Marfanoid habitus grubunda ise ektopi lentis sıklığı %7,1 (n=2), aort dilatasyonu (Z skoru $\geq$ 2) sıklığı %3,6'dır (n=1). Aort dilatasyonu ve ektopi lentis görülme oranları Marfan grubunda Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (sırasıyla; p<0,001 ve p=0,001). Beighton skoru ortalama değerleri Marfan grubunda 1,94, Marfanoid habitus grubunda 1,50 olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 7).

Tablo 7. Diğer özellikler ve tanılar

	Marfan	Marfanoid	p değeri
Aort dilatasyonu (Z skoru $\geq$ 2)	20 (48,8)	1 (3,6)	<0,001^a
Ektopi lentis	18 (43,9)	2 (7,1)	0,001^a
Beighton skoru	1,94 ± 2,76	1,50 ± 2,40	0,514 ^b
^a Ki-kare testi, ^b Mann-Whitney U testi			

Katılımcıların aldıkları kardiyolojik tedaviler Tablo 8’da sunulmuştur. Marfan hastalarının %43,9’u (n=18) tedavi alırken en sık kullanılan ilaç grupları; beta blokör (n=14, %34,1), anjiyotensin reseptör blokörü (n=4, %9,8) ve ASA’dır (n=3, %7,3). Marfanoid habitus grubunda 3 hasta (%10,7) kardiyolojik tedavi almaktadır. Marfan grubunda kardiyolojik tedavi alan hastaların oranı marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p=0,003).

Tablo 8. Kardiyolojik tedaviler

	Marfan	Marfanoid	p değeri
Tedavi alma durumu	18 (43,9)	3 (10,7)	0,003*
Beta blokör	14 (34,1)	0 (0,0)	
Anjiyotensin reseptör blokörü	4 (9,8)	1 (3,6)	
ASA	3 (7,3)	0 (0,0)	
ACE inhibitörü	2 (4,9)	1 (3,6)	
Diüretik	1 (2,4)	1 (3,6)	
Antikoagülan	1 (2,4)	0 (0,0)	
Flekainid	1 (2,4)	0 (0,0)	
Statin	1 (2,4)	0 (0,0)	
Tikagrelor	1 (2,4)	0 (0,0)	
Digoksin	0 (0,0)	1 (3,6)	
*Ki-kare testi			

4.1. GENETİK ANALİZ SONUÇLARI

Hastaların varyant sınıflamaları yapılırken ClinVar veri bankalarına göre genetik sonuçları not edilmiş olup daha sonrasında ortaya çıkan varyantların patojenitesi yeni ACMG (American College of Medical Genetics) kılavuzuna göre ayrıca düzenlenmiştir (Tablo 10) (101).

Marfan hastalarının yaklaşık yarısının varyant klasifikasyonu sonucu patojenik (n=18, %52,9) olarak bulunmuştur. Yedi hasta (%20,6) muhtemel patojenik, 5 hasta

(%14,7) normal ve 3 hasta (%11,8) VUS grubundadır (Tablo 9). Mutasyon statüsü, tüm hastalar incelemeye alındığında; 25 hasta (%61,0) de novo, 16 hasta (%29,0) familial olarak değerlendirilmiştir. Mutasyon statüsü sonucu bulunan hastalar (n=29) içerisinde ise 16 hasta (%55,2) de novo, 13 hasta (%44,8) familial grubunda değerlendirilmiştir.

Tablo 9. Marfan hastalarında varyant klasifikasyonu ve mutasyon statüsü

	n (%)
Varyant klasifikasyonu (n=34)	
Normal	5 (14,7)
Benign	1 (2,9)
VUS	3 (8,8)
Muhtemel patojenik	7 (20,6)
Patojenik	18 (52,9)
Mutasyon statüsü - klinik (n=41)	
De novo	25 (61,0)
Familial	16 (39,0)
Mutasyon statüsü – sonucu olanlar (n=29)	
De novo	16 (55,2)
Familial	13 (44,8)

Tablo 10. Genetik sonuçlar

No	D. No	Yaş	Aile öyküsü	Exon- Intron	FBN1 VARYANTLARI	Varyant sınıflaması (ClinVar)	Varyant sınıflaması (ACMG)	Mutasyon statüsü
1	4290	7	-	17. Exon	c.2131 T>C (p.Cys711Arg) Heterozigot	Patojenik	Patojenik (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5)	De novo
2	3541	16	-	9.Exon	c.1042C>T (p.Gln348*) Heterozigot	Patojenik	Patojenik (PVS, PM2, PP5)	De novo
3	3927	9	-	23.Exon	c.2737G>A (p.Glu913LYS) Heterozigot	Muhtemel Patojenik	Patojenik (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5)	De novo
4	2851	12	-	57. Exon	c.7014delC (p.Cys2339Alafs*59) Heterozigot	Muhtemel Patojenik	Muhtemel Patojenik (PVS1, PM2)	De novo
5	4157	17	+	56.Exon	c.6866delG, p.C2289Lfs*1 heterozigot	Patojenik	Muhtemel Patojenik (PVS1, PM2)	Familial
6	2928	15	-	13.Exon	c.1693C>T (p.R565*) heterozigot	Patojenik	Patojenik (PVS1, PM2, PP5)	De novo
7	1507	18	-	6.Exon	c.640G>A (p.Gly214Ser) heterozigot	Patojenik	Patojenik (PM1, PM2, PP2, PP3, PP5)	De novo
8	4405A	7	+	32.Exon	c.4022A>C p (.Asn134Thr)heterozigot	Muhtemel Patojenik	Muhtemel Patojenik (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5)	Familial
9	4405B	32	+	32.Exon	c.4022A>C (p.Asn134Thr)heterozigot	Muhtemel Patojenik	Muhtemel Patojenik (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5)	Familial
10	663	24	-	49.Exon	c.6069_6080del12nt (p.Cys2024_Gly2027del) heterozigot	Muhtemel Patojenik	Muhtemel Patojenik (PM1, PM2, PM4)	De novo
11	205/ 1	34	+	43. Exon	c.541G>C A (p.Cys1806Ser) heterozigot	Patojenik	Muhtemel Patojenik (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3)	Familial
12	205/3	55	+	43. Exon	c.541G>C A (p.Cys1806Ser) heterozigot	Patojenik	Muhtemel Patojenik (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3)	Familial

13	205/2	27	+	43. Exon	c.541G>C A (p.Cys1806Ser) heterozigot	Patojenik	Muhtemel Patojenik (PM1,PM2,PM5,PP2,PP3)	Familial
14	205/4	48	+	43. Exon	c.541G>C A (p.Cys1806Ser) heterozigot # 25	Patojenik	Muhtemel Patojenik (PM1,PM2,PM5,PP2,PP3)	Familial
15	1120-A	42	+	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	Patojenik	Patojenik (PM1,PM2,PM5,PP2,PP3,PP5)	Familial
16	1120-B	27	+	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	Patojenik	Patojenik (PM1,PM2,PM5,PP2,PP3,PP5)	Familial
17	1120-C	7	+	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	Patojenik	Patojenik (PM1,PM2,PM5,PP2,PP3,PP5)	Familial
18	4326	4	+	Sonuç takibi				
19	4374	21	-	27.Exon	c.3442C>G(p.Pro1148Ala heterozigot + c.1875T>C(p.Asn625Asn) heterozigot	Benign	Benign (PP2,BS2,BP6,BA1)	De novo
20	2435A	21	+	Normal	MLPA Var	Normal		
21	2435B	50	+	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Normal		
22	4376	16	-	6.Exon	c.660_661delCT (p.Cys221*fs*1) heterozigot	Patojenik	Patojenik (PVS1,PM2,PP5)	De novo
23	664	26	-	57.Exon	FBN1.c.7063dupA (p.R2355KfX12)heterozigot + TGFBR2:c.1062C>T(p.L354L)heterozigot (Benign)	Muhtemel Patojenik	FBN1:Muhtemel Patojenik (PVS1,PM2)	De novo
24	696-2	35	-	25.Exon(Mozaik)	c.3116G>A,p.C1039Y heterozigot	Patojenik	Patojenik (PM2,PP2,PP3,PP5)	Familial
25	696	4	+	25.Exon(Neoantal)	c.3116G>A,p.C1039Y heterozigot (Patojenik) + c.639C>T,p.V213V heterozigot (Muhtemel Benign) - TGFBI ve TGFBI2 negatif	Patojenik	Patojenik (PM2,PP2,PP3,PP5)	Familial
26	181	0,3	-	25.Exon(Neoantal)	c.3095G>A p.Cys1032Tyr heterozigot	Patojenik	Patojenik (PM2,PM5,PP2,PP3,PP5)	De novo

27	1500	18	-	46.Exon	c.5726T>C(p.I1909T) Heterozigot	Patojenik	Patojenik (PM1,PM2,PP2,PP3,PP5)	De novo
28	4074	15	-	62.Exon	c.7768T>G p.Cys2590Gly heterozigot	Muhtemel Patojenik	Muhtemel Patojenik (PM1,PM2,PM5,PP2,PP3)	De novo
29	4339	16	-	Sonuç takibi FBN1 gen analizi				
30	4387	28	-	Sonuç takibi FBN1 gen analizi				
31	4404	15	-	Sonuç takibi FBN1 gen analizi				
32	2435	26	-	Sonuç takibi (Henüz hasta tetkik vermemiş)				
33	983	32	+	Intron	c.6037+2T>C (48736736 A>G) heterozigot	Patojenik (franklin)	Patojenik (PVS1,PM2,PP5)	Familial
34	4141	15	-	58.Exon	c.7204+7C>G Heterozigot	VUS - Muhtemel benign (franklin)	Muhtemel benign (PM2,BP4,BP6)	De novo
35	4023	17	-	20.Exon	NM_00138 c.2502T>A (p.Ser834Ser) rs754372754	VUS - Muhtemel benign (franklin)	Muhtemel benign (PM2,BP6,BP7)	De novo
36	360	27	-	21. Intron	c.2678-70C>G homozigot	VUS	VUS (PM2,BP7)	De novo
37	2850	21	-	Normal (Tüm Exon ve komşuluğundaki intron bölgeleri)		Normal		
38	3732A	15	-	Normal (Tüm Exon ve komşuluğundaki intron bölgeleri)		Normal		
39	4386	18	-	Normal	Sadece FBN1 çalışılmış- MLPA Yok	Normal		
40	4156	17	-	Sonuç takibi				
41	3060	18	-	Sonuç takibi				

Tablo 11. Genetik sonuçlar ve klinik bulgular

No	D.No	Exon- Intron	FBN1 VARYANTLARI	Ghent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	4290	17. Exon	c.2131 T>C (p.Cys711Arg) Heterozigot	10	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+
2	3541	9.Exon	c.1042C>T (p.Gln348*) Heterozigot	9	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-
3	3927	23.Exon	c.2737G>A (p.Glu913LYS) Heterozigot	8	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+
4	2851	57. Exon	c.7014delC (p.Cys2339Alafs*59) Heterozigot	3	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+
5	4157	56.Exon	c.6866delG, p.C2289Lfs*1 heterozigot	12	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
6	2928	13.Exon	c.1693C>T (p.R565*) heterozigot	15	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-
7	1507	6.Exon	c.640G>A (p.Gly214Ser) heterozigot	11	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+
8	4405A	32.Exon	c.4022A>C p (.Asn134Thr)heterozigot	8	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
9	4405B	32.Exon	c.4022A>C (p.Asn134Thr)heterozigot	14	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
10	663	49.Exon	c.6069_6086del12nt (p.Cys2024_Gly2027del) heterozigot	9	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+
11	205/ 1	43. Exon	c.541G>C A (p.Cys1806Ser) heterozigot	10	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+		+	+
12	205/3	43. Exon	c.541G>C A (p.Cys1806Ser) heterozigot	7	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+		+	+
13	205/2	43. Exon	c.541G>C A (p.Cys1806Ser) heterozigot	9	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+		-	+	
14	205/4	43. Exon	c.541G>C A (p.Cys1806Ser) heterozigot	7	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+		-	+	
15	1120-A	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	8	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+
16	1120-B	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	11	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+
17	1120-C	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	6	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
18	4326	Sonuç takibi		10	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
19	4374	27.Exon	c.3442C>G(p.Pro1148Ala heterozigot + c.1875T>C(p.Asn625Asn) heterozigot	8	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-
20	2435A	Normal	MLPA Var	9	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-
21	2435B	Çalışılmadı	Çalışılmadı	7	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-
22	4376	6.Exon	c.660_661delCT (p.Cys221*fs*1) heterozigot	11	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-
23	664	57.Exon	FBN1:c.7063dupA (p.R2355Kfx12)heterozigot + TGFB2:c.1062C>T(p.L354L)heterozigot (Benign)	10	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-
24	696-2	25.Exon(Mozaik)	c.3116G>A,p.C1039Y heterozigot	4	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-		-	-

25	696	25.Exon(Neoantal)	c.3116G>A,p.C1039Y heterozigot (Patojenik) + c.639C>T,p.V213V heterozigot (Muhtemel Benign) - TGFB1 ve TFGFB2 negatif	10	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+		+	-
26	181	25.Exon(Neoantal)	c.3095G>A p.Cys1032Tyr heterozigot	6	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+		+	+
27	1500	46.Exon	c.5726T>C(p.I1909T) Heterozigot	16	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
28	4074	62.Exon	c.7768T>G p.Cys2590Gly heterozigot	7	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	
29	4339	Sonuç takibi FBN1 gen analizi		10	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-
30	4387	Sonuç takibi FBN1 gen analizi		14	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-
31	4404	Sonuç takibi FBN1 gen analizi		13	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-
32	2435	Sonuç takibi (Henüz hasta tetkik vermemiş)		9	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-
33	983	Intron	c.6037+2T>C (48736736 A>G) heterozigot	7	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+		-	+
34	4141	58.Exon	c.7204+7C>G Heterozigot	7	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
35	4023	20.Exon	NM_00138 c.2502T>A (p.Ser834Ser) rs754372754	10	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
36	360	21. Intron	c.2678-70C>G homozigot	6	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+
37	2850	Normal (Tüm Exon ve komşuluğundaki intron bölgeleri)		9	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-
38	3732A	Normal (Tüm Exon ve komşuluğundaki intron bölgeleri)		9	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
39	4386	Normal	Sadece FBN1 çalışılmış- MLPA Yok	6	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-
40	4156	Sonuç takibi		9	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
41	3060	Sonuç takibi		11	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-

Tablo 12. Genetik sonuçlar ve Ghent skoru (Marfan grubu)

No	Yaş	Aile öyküsü	Exon- Intron	FBN1 VARYANTLARI	Varyant sınıflaması (ClinVar)	Mutasyon statüsü	A. D. (ZScr >2)	Lens Sub.	Ghent skoru
1	4290	-	17. Exon	p.Cys711Arg(c.2131 T>C) Heterozigot	Patojenik	De novo	+	+	10
2	3541	-	9.Exon	c.1042C>T (p.Gln348*) Heterozigot	Patojenik	De novo	+	-	9
3	3927	-	23.Exon	c.2737G>A (p.Glu913LYS) Heterozigot	Muhtemel Patojenik	De novo	+	+	8
4	2851	-	57. Exon	p.Cys2339Alafs*59 (c.7014delC) Heterozigot	Muhtemel Patojenik	De novo	+	+	3
5	4157	+	56.Exon	c.6866delG, p.C2289Lfs*1 heterozigot	Patojenik	Familial	-	-	12
6	2928	-	13.Exon	p.R565*(c.1693C>T) heterozigot	Patojenik	De novo	+	-	15
7	1507	-	6.Exon	p.Gly214Ser(c.640G>A) heterozigot	Patojenik	De novo	-	+	11
8	4405 A	+	32.Exon	p.Asn134Thr(c.4022A>C)heterozigot	Muhtemel Patojenik	Familial	+	+	8
9	4405 B	+	32.Exon	p.Asn134Thr(c.4022A>C)heterozigot	Muhtemel Patojenik	Familial	+	+	14
10	663	-	49.Exon	p.Cys2024_Gly2027del(c.6069_6080del12nt) heterozigot	Muhtemel Patojenik	De novo	+	+	9
11	205/ 1	+	43. Exon	Nükleotide:G5417C Aminoacid:C1806S Protein domain: cbEGF-like # 25	Patojenik	Familial	+	+	10
12	205/ 3	+	43. Exon	Nükleotide:G5417C Aminoacid:C1806S Protein domain: cbEGF-like # 25	Patojenik	Familial	+	+	7
13	205/ 2	+	43. Exon	Nükleotide:G5417C Aminoacid:C1806S Protein domain: cbEGF-like # 25	Patojenik	Familial	-	+	9
14	205/ 4	+	43. Exon	Nükleotide:G5417C Aminoacid:C1806S Protein domain: cbEGF-like # 25	Patojenik	Familial	-	+	7
15	1120 -A	+	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	Patojenik	Familial	-	+	8
16	1120 -B	+	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	Patojenik	Familial	-	+	11
17	1120 -C	+	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	Patojenik	Familial	-	+	6
18	4326	+	Sonuç takibi				-	-	10
19	4374	-	27.Exon	c.3442C>G(p.Pro1148Ala heterozigot + c.1875T>C(p.Asn625Asn) heterozigot	Benign	De novo	+	-	8

20	2435 A	+	Normal	MLPA Var	Normal		+	-	9
21	2435 B	+	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Normal		-	-	7
22	4376	-	6.Exon	p.Cys221*fs*1 (c.660_661delCT) heterozigot	Patojenik	De novo	-	-	11
23	664	-	57.Exon	FBN1:c.7063dupA (p.R2355KfX12)heterozigot + TGFB2:c.1062C>T(p.L354L)heterozigot (Benign)	Muhtemel Patojenik	De novo	-	-	10
24	696- 2	-	25.Exon(Mozaik)	c.3116G>A,p.C1039Y heterozigot	Patojenik	Familial	-	-	4
25	696	+	25.Exon(Neoantal)	c.3116G>A,p.C1039Y heterozigot (Patojenik) + c.639C>T,p.V213V heterozigot (Muhtemel Benign) - TGFB1 ve TGFB2 negatif	Patojenik	Familial	+	-	10
26	181	-	25.Exon(Neoantal)	c.3095G>A p.Cys1032Tyr heterozigot	Patojenik	De novo	+	+	6
27	1500	-	46.Exon	c.5726T>C(p.I1909T) Heterozigot	Patojenik	De novo	-	+	16
28	4074	-	62.Exon	c.7768T>G p.Cys2590Gly heterozigot	Muhtemel Patojenik	De novo	-	-	7
29	4339	-	Sonuç takibi FBN1 gen analizi				+	-	10
30	4387	-	Sonuç takibi FBN1 gen analizi				+	-	14
31	4404	-	Sonuç takibi FBN1 gen analizi				+	-	13
32	2435	-	Sonuç takibi (Henüz hasta tetkik vermemiş)				+	-	9
33	983	+	Intron	c.6037+2T>C (48736736 A>G) heterozigot	Patojenik (franklin)	Familial	-	+	7
34	4141	-	58.Exon	c.7204+7C>G Heterozigot	VUS - Muhtemel benign (franklin)	De novo	-	-	7
35	4023	-	20.Exon	NM_00138 c.2502T>A (p.Ser834Ser) rs754372754	VUS - Muhtemel benign (franklin)	De novo	-	-	10
36	360	-	21. Intron	c.2678-70C>G homozigot	VUS	De novo	+	+	6
37	2850	-	Normal (Tüm Exon ve komşuluğundaki intron bölgeleri)		Normal		-	-	9

38	3732 A	-	Normal (Tüm Exon ve komşuluğundaki intron bölgeleri)		Normal		-	-	9
39	4386	-	Normal	Sadece FBN1 çalışılmış- MLPA Yok	Normal		+	-	6
40	4156	-	Sonuç takibi				-	-	9
41	3060	-	Sonuç takibi				-	-	11
A. D. Aort dilatasyonu, Lens Sub.: Lens sublüksasyonu									

Tablo 13. Genetik sonuçlar ve klinik bulgular (Marfanoid habitus grubu)

No	Yaş	Exon- Intron	FBN1 VARYANTLARI	Ghent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
42	4340	Sonuç takibi		9,00	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
43	2915	Normal	1.2. ve 3. Basamak FBN1 Gen Analizi negatif saptanmış	8,00	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
44	2771	Normal	FBN1 Delesyon/Duplikasyon Analizi 1-65 Ekzonlar MLPA = Negatif sonuçlanmıştır.	3,00	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
45	3584	Normal	MLPA yapılmış.	6,00	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
46	2772	Normal	1.2.3.4.5. ve 6. Basamak FBN1 Gen Analizi negatif saptanmış.	6,00	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
47	3188	Normal (Tüm Exon ve komşuluğundaki intron bölgeleri)		3,00	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	2507	Normal	MLPA Çalışılmadı	3,00	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
49	3468A	Normal	MLPA Çalışılmadı	8,00	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
50	3468B	Çalışılmadı		6,00	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
51	4302	Normal	MLPA Çalışılmadı	3,00	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+
52	4385	Normal	MLPA Çalışılmadı	5,00	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
53	4375	Sonuç takibi		7,00	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
54	3689	Sonuç takibi		3,00	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
55	4403	Gönderildi (Kollejenopati - fibrillonopati paneli)		4,00	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-

56	3771	Sonuç takibi		5,00	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-
57	4327	Sonuç takibi		6,00	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-
58	1993	Çalışılmadı	Çalışılmadı	4,00	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
59	2524	Çalışılmadı	Çalışılmadı	6,00	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	2852	Çalışılmadı	Çalışılmadı	,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	4105	Sonuç takibi		4,00	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	4146	Gönderilmedi(FBN1) - NSD1 negatif		5,00	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
63	4347	Gönderilmedi		6,00	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
64	4378	Gönderilmedi	MLPA Çalışılmadı	4,00	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
65	1796	Gönderilmedi(puan düşük)		6,00	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
66	3412	Gönderilmedi(puan düşük)		3,00	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
67	1070	Çalışılmadı		7,00	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
68	3733	Exon15	c.1948C>T (p.Arg650Cys) heterozigot	3,00	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-
69	1120D	Gönderildi		2,00	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1: Bilek ve Baş Parmak İşareti, 2: Bilek veya Baş Parmak İşareti, 3: Pektus Karinatum Deformitesi, 4: Pektus Excavatum Veya Göğüs Asimetrisi, 5: Hindfoot Deformitesi, 6: Plain Foot Deformitesi, 7: Spontan Pnömotorax, 8: Dural Ektazi, 9: Acetabulum Protrüzyonu, 10: Skolyoz veya Torakolumbar Kifoz, 11: Azalmış Dirsek Extansiyonu, 12: 3/5 Yüz Bulguları, 13: Ciltte Stria, 14: Ağır Miyopi, 15: Mithral Valve Prolapsusu, 16: Azalmış Üst/Alt Ekstremitte Oranı Ve Artmış Kulaç/Boy Oranı, 17: Aort dilatasyonu, 18: Ektopi lentis veya lens dislokasyonu																						

ÖZEL VAKA HASTALAR – KLİNİK RAPORLAR

VAKA 1 – HIZLI İLERLEYEN MARFAN (102) (D.NO:181)

3 aylık erkek bebek, emmede azalma ve ekstremitelerde deformite şikayetleri ile kliniğimize taşikardi ve kardiyak üfürüm varlığı eşliğinde başvurdu. Öyküde bebeğin akraba evliliği (2. derece kuzen) olan bir aileden 4.cü doğum sonucu olduğu öğrenildi. Ailenin daha öncesinde sadece 1 sağlıklı kız çocuğu bulunmaktaydı, ayrıca 1 adet sebebi bilinmeyen ölü doğum ve 1 adet ilk trimester düşük mevcuttu (102).

Hasta olaysız bir doğum süreci ardından term olarak normal vajinal spontan doğum ile doğmuş, doğum kilosu 3265 gram olan bebek doğum anında hafif mekonyum aspirasyonuna ve hipoksiye maruz kalmış. Doğum sonrası siyanotik olarak değerlendirilen hasta, yaşamının ilk saatlerinden itibaren kuvöze alınmış, 2 gün boyunca oksijen ve antibiyotik tedavisi almış. Doğum anında ellerde fleksiyon kontraktürleri ve hastanın uzun parmakları fark edilmiş. Emme gücü fark edilmiş ve emme sürecinde bebekte hızlı yorulma görülmüş.

3 aylık hastanın fizik muayenesinde boyunda aşırı uzama dikkat çekmekteydi, boyu 66 cm (>97 p), kilosu 4950 gram (10-25 p), baş çevresi 40.5 cm (75-90 p) ve ön fontaneli 4 x 3 cm boyutlarındaydı. Dolikosefali, yaşlı görünüm, fazla gevşek bir cilt, derin yerleşimli gözler, mobile lensler ve aşağı yerleşimli palpebral fissür gibi dismorfik yüz bulguları mevcuttu. Filtrumu uzundu, dudakları inceydi ve bu haliyle balık ağız benzeri görüntüsü mevcuttu. Retromikrognati ve yüksek dar damak dikkat çekiyordu. Kardiyak oskültasyonda apikal bölgede 3/6 sistolik üfürüm ve klik sesi duyuluyordu. Dinlenme anında taşikardi ve takipne mevcuttu. Ateşi olmamasına rağmen kalp tepe atımı 185/dk, solunum sayısı 52/ dk idi. Periferel nabızları palpabl idi. Elllerinde ve ayak parmaklarında araknodaktili mevcuttu, bilekler, dirsekler, kalçalar, dizler ve ayak bileklerinde hipermobilitate ve parmak eklemlerinde fleksiyon kontraktürleri vardı. Her 2 ayakta da pes eqinovalgus, kalkeneovalgus ve talus deformiteleri görülmüyordu.

Göz muayenesinde bilateral enoftalmi, yatay nistagmus, mavi sklera, hafif megalokornea, normal ön kamara, hipoplastik irisler ve çıplak gözle dahi fark

edilebilen bilateral lens subluksasyonu saptandı. Fundus muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal laboratuvar tetkikleri, plasma ve idrar aminoasitleri çalışıldı, sonuçlar doğal sınırlardaydı ve homosistünüri ekarte edildi. Abdominal usg sonucunda sol böbreğin inferior kutbunda 3 mm ölçütünde renal kalkülüs saptandı.

EKG’de aks normal QRS ile uyumluydu ve normal sağ ventriküler hipertrofi mevcuttu. Eko’da sağ atriumda ve ventrikülde büyüme görüldü. Sol atriuma doğru büyümüş atrial septal anevrizma ve küçük 5mm’lik bir atrial septel defekt saptandı. Hem mitral hem de triküspit kapaklarda ciddi şekilde prolapsus saptandı. Aort kökü dilateydi ve valsava sinüs seviyesinde yaklaşık 2.3 cm boyutlarındaydı. Aortik akış normaldi ve aortik kapak yeterliydi.

Hastada *FBN1* gen analizi çalışılması yapıldı. Tetkik sonucunda 25. exonda bulunan 3095 no’lu nükleotitteki guaninin adenozine dönmesiyle (c.3095G>A, p.Cys1032Tyr heterozigot) oluşan heterozigot bir mutasyon saptanmıştır. Bu değişiklik fibrillin-1 sentezinde fonksiyon kaybına neden olarak fibrillin proteininin yapısında bozulmalara neden olur. Ailenin diğer fertlerinde bu mutasyon saptanmadı, taze mutasyon olması nedeniyle baskın negatif etkiye sahip olduğu görüldü.

Hasta dijitalize edildi, diüretik ve beta bloker tedavisi başlandı. Hasta 4 aylık kadarken kalp yetmezliği ve alt sonulum yolu enfeksiyonu nedeni ile ex oldu.

Hızlı ilerleyen Marfan sendromu benzersiz klinik bulgular ve mutasyonlara sahiptir. Tüm neoantal Marfan sendromlu hastalar daha ağır bulgulara sahiptir ve bulgular çok hızlı ilerler. *FBN1* genindeki mutasyonlar 24.-32. exonlarda gerçekleşir ancak bununla birlikte bu exonlardaki her mutasyon hızlı ilerleyen Marfan sendromuna neden olmaz, klasik marfan sendromu da bu exonlardaki mutasyon sonucu görülebilir. Bu vaka 25. exonda de novo G3095A missense mutasyonu taşımaktadır. Bu özel mutasyon öncesinde hızlı ilerleyen Marfan olarak literatürde tanımlanmıştır. Bu da aşırı kötü prognozu ve hastadaki ağır bulguları desteklemektedir. Ailede bu mutasyonlar saptanmamıştır, bu da %25’lik sporadik kısma dahil olduğunu göstermektedir. Bu ağır klinik prezentasyon de novo vakaların familial vakalara göre daha ağır etkilendiği gözlemi desteklemektedir.

VAKA 2 – HOMOZİGOT VUS MARFAN (D.NO:360)

7 yaşındayken marfanoid habitus nedeni ile daha önce 1 kez çocuk genetik hastalıklarına başvuran 27 yaşındaki takipsiz hasta arşivden taranarak kontrole çağrıldı. Öyküde hastanın akraba evliliği (1. derece kuzen) olan bir aileye mensup 20 yaşındaki anneden c/s ile 40 haftalık ve 2800 gram olarak, ilk doğum sonucu olduğu öğrenildi. Soy ağacında etkilenmiş herhangi bir vaka bulunmamaktaydı. Kendisinden 1 yaş küçük sağlıklı bir kız kardeşi mevcut.

Hastanın 3 yaşındayken inguinal herni nedeni ile opere olduğu, 7 yaşındayken okula başladığı ve okulda görme problemi yaşadığı, öğretmeni tarafından fark edilen hastanın göz doktoruna başvurduğu öğrenildi. Yapılan göz muayenesinde bilateral lens subluksasyonu fark edilmiş ve hasta opere olmuş. Diş bozukluğu nedeni ile 12 yaşında ortodonti tedavisi görmüş. Hasta 22 yaşında sağ gözünde lens subluksasyonunun tekrar etmesi nedeni ile tekrar opere olmuş. Hasta güncel olarak şiddetli bacak ağrısı nedeni ile nörolojiye başvurmuş ve EMG çekimi yapılmış. EMG sonucunda duysal ve motor liflerin etkilendiği aksonal ağırlıklı polinöropati varlığı saptanmış. Charcoth Marrie Tooth hastalığı açısından genetik tetkik edilmiş ancak sonuç negatif gelmiş, hastanın sonuçları tekrar erişkin nörolojiye gösterme planı mevcut.

27 yaşındaki hastanın fizik muayenesinde yalnızca bilek işareti mevcuttu, başparmak işareti bulgusu saptanmadı. Pektus ekskavatum veya karinatum deformitesi bulunmamaktaydı. Hastanın ayaklarında hindfoot deformitesi yoktu ancak düz taban deformitesi ve aynı zamanda halux valgusu mevcuttu. Spontan pnömotorax, dural ektazi ve asetabular protrüsyon deformiteleri bulunmamaktaydı. Belirgin skolyozu mevcuttu. Dirsek ekstansiyonu normal olan hastanın MFS'ye ait yüz bulguları da bulunmamaktaydı. Hızlı uzama nedeniyle sırt ve bel kısmında strialar mevcuttu.

Hasta göz hastalıklarından ektopia lentis ve ağır miyopi nedeni ile takipli. Detaylı anamnez alınan hastanın daha önce hiç kardiyoloji muayenesine gitmediği anlaşıldı. Önce çocuk kardiyoloji daha sonrasında ise yaşı nedeni ile erişkin kardiyoloji tarafından muayene edilen ve ekosu yapılanın hastada mitral kapak prolapsusu, biküspit aort kapağı, hafif atrial yetmezlik, hafif mitral yetmezlik ve aort

dilatasyonu, aort kökü çapı (Z skoru $\geq$ 2) olarak saptandı. Hastaya beta bloker tedavisi başlandı.

Hastadan ve ailesinden *FBN1* gen analizi kliniğimize ilk başvurduğunda çalışılmıştı. Hastanın anne ve babasında 21. intronda 2678. kodonda sisteinin guanine dönmesiyle (c.2678-70C>G heterozigot) oluşan bir mutasyon saptanmış. Literatürde bu mutasyon hem ClinVar hem de Franklin'de VUS (önemi bilinmeyen varyant) olarak bildirilmiş. Anne ve babada yapılan fizik muayenede revize Ghent puanı skoru sıfır olarak saptandı. Aile kardiyolojiye yönlendirildi, anne ve babada Marfan veya başka bir genetik hastalık açısından anlamlı bir kardiyak defekt saptanmadı. Ancak 1. Derece kuzen olan anne ve babanın ilk çocuğu olarak dünyaya gelen hastamızda heterozigot olan bu mutasyon homozigot olarak görülmüş olup Marfan benzeri kliniğe sebep olmuştur. Revize Ghent skoru 6/20 olan hastada aile öyküsü bulunmamaktadır, ancak hastada hem hem aort kökü çapı (Z skoru $\geq$ 2) olması hem de lens subluksasyonu görülmesi nedeni ile vaka 2010 Revize Ghent Tanı Kriterlerini karşılamaktadır ve çalışmaya da Marfan grubunda alınmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 69 ağırlıklı pediatrik yaş grubunda hasta retrospektif/prospektif olarak değerlendirildi, hastalar Marfan grubu (n=41) ve marfanoidler (n=28) olarak 2 ana gruba ayrıldı. Marfan grubunda tanı yaşları 0-18 yaş arasında olan hastaların median tanı yaşı 12 yıl olarak saptandı. En erken tanı alan hastamız 4 aylık iken en geç tanı alan hastamız 42 yaşında tanı almıştır. Çalışmaya katılan 1-18 yaş Marfan grubundaki hastaların ortalama yaşı 12,88 , ortalama yaşı ise 15'tir (familiar hastaların 18 yaş üstü aile bireyleri hariç tutularak hesaplanmıştır). Gezdirici ve arkadaşlarının 2021 yılında 76 hasta ile yaptıkları çalışmada Marfan sendromu hastaların tanı yaşları 4 ay ile 45 yıl arasında değişmekte olup, Marfan sendromu genetik sonucu patojenik olan 18 yaş altı hastalarda ortalama tanı yaşı 9,69 yıl olarak saptanmıştır (103). Vanem ve arkadaşları 2019 yılında bir çalışma yayınlamış olup, çalışmaya 18 yaş üstü hastaları 10 yıl ara ile klinik olarak değerlendirmiştir. 46 hastanın katıldığı bu çalışmada erkek ve kadın hastaların median yaş değerleri belirtilmiş olup, median yaş değeri erkek hastalarda 45, bayan hastalarda 51'dir (104). Çalışmaya tanı yaşları dahil edilmemiştir. Bombardieri ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmaya ise 103 hasta katılmış olup, hastaların ortalama yaş değeri 23'tür. Çalışmaya katılan en küçük hasta 1 yaşında iken en büyük hasta ise 75 yaşındadır (105). Bizim kliniğimizde yapılan çalışmada takip edilen hastaların ortalama tanı yaşı özellikle pediatrik hasta grubu ile daha ayrıntılı bilgi veren Gezdirici ve arkadaşlarının çalışması ve literatür ile yakın sonuçlar vermiştir.

Çalışmamıza dahil edilen Marfan grubu hastaların 28 tanesi erkek (%68,3), 13 tanesi kızdı (%31,7). Çalışmamızda kız/erkek oranı 0,46 bulunmuştur. Genellikle Marfan sendromu hastalığında cinsiyetler arası eşit dağılım izlenmektedir. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında 38 pediatrik hastanın 17 tanesi kız, 21 tanesinin erkek olduğu belirtilmiş olup kız/erkek oranı 0,80 olarak saptanmıştır (103). Vanem ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında Marfan sendromu tanılı 46 hastanın 13 tanesi (%28) erkek, 33 tanesi kızdır (%72). Kız/erkek oranı 2,75 olarak saptanmıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada 54 erkek (%52), 49 kız Marfan hastası vardır ve kız/erkek oranı 0,94 saptanmıştır (105). Bizim kliniğimizdeki Marfan tanılı hastaların kız/erkek oranı literatür ile karşılaştırıldığında

erkek hastaların daha yoğun olduğu görülmüştür ancak diğer çalışmalarda da cinsiyet oranları çeşitlilik göstermektedir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan Marfan hastalarında boy persentil düzeyi >75 olanların oranı (%80,5, n=33) marfanoid habitus hastalarından (%57,2, n=16) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,037). Baş çevresi persentil ortalaması marfan grubunda ($28,6 \pm 34,5$), marfanoid habitus grubundan ($25,9 \pm 32,1$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,011). Kilo ve BMI persentil değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim kliniğimizde takip edilen hastalarda gözlenen boy uzunluğunun yüksek persentillerde görülmesi oranı literatürdeki genel bilgilerle ile benzerlik göstermektedir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan Marfan hastaların %36,6'nın (n=15) birinci derece akrabasında Marfan sendromu tanısı vardır, marfanoid grupta ise bu oran %7.1 (n=2) olarak saptanmıştır. Marfan grubunda, Marfanoid habitus grubuna kıyasla ailede etkilenmiş birey varlığı oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p=0,005). Bombardieri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %40'ının (n=41) birinci derece akrabasında Marfan sendromu tanısı vardır (105). Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise %15,8 (n=6) birinci derece akrabasında Marfan sendromu tanısı bulunmaktadır (103). Bizim kliniğimizdeki Marfan tanılı hastaların sonucu Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasının sonucu ile yakın sonuç vermiştir ancak literatürde %75 oran ile familial geçiş, de novo mutasyonlardan daha yaygındır ve literatür ile benzerlik göstermemiştir. Bu durumun ortaya çıkmasında familial geçişli olduğu halde eksik veriler nedeniyle dahil edilemeyen veya çalışmaya katılmayı kabul etmeyen çok sayıda hastanın varlığı da hesaba katılmalıdır.

Kliniğimizde çalışmaya katılan Marfan hastalar grubunda aort dilatasyonu (Z skoru ≥ 2) oranı %48,8 (n=20)'tir. Aort dilatasyonu görülme oranları Marfan grubunda Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p<0,001). Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise %52,6 (n=20) hasta aort dilatasyonu kriterlerini karşılamaktadır (103). Vanem ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları çalışma 2 aşamalı olup 10 yıl boyunca hayatta kalan takipli hastaların 2009 ve 2019 yılındaki klinik verilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada 2009 yılında hastaların %72 (n=33), 2019 yılında ise aynı hasta grubunun %93 (n=43)'ü aort

dilatasyonu kriterlerini karşılamıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında %48 (n=49) hasta aort dilatasyonu kriterlerine uygundur (105). Çalışmamız Vanem ve arkadaşlarının çalışması dışındaki literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir. Sonuçlardaki farklılık Vanem ve arkadaşlarının çalışmayı çok daha ileri yaştaki hastalarla yapmış olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Vanem'in erişkin hastalarla yaptığı bu çalışmada 10 yıl içerisindeki kardiyak değişim anlamlı ($p<0.05$) sonuçlanmıştır.

Kliniğimizde çalışmaya katılan Marfan hastalarda lens dislokasyonu mevcutluğu %43,9 (n=18)'tür. Ektopi lentis görülme oranları Marfan grubunda Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p=0,001$). Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %26,3'ünde (n=10) ektopi lentis mevcuttur (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların 2009 yılında %66 (n=29) ve 2019 yılında %70'inde (n=31) lens dislokasyonu görülmüştür (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %28'inde (n=29) lens dislokasyonu saptanmıştır (105). Vanem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 yıl içinde 3 hastada daha ektopi lentis görülse de ortaya anlamlı bir sonuç çıkmamıştır ($p>0.05$) (104). Çalışmamız ve literatürdeki diğer kaynaklarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır, literatürde değişken oranda sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Ghent skoru ortalaması Marfan grubunda 9,1, Marfanoid habitus grubunda 4,8 ($p<0,001$), istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ghent skoru 7 ve üzerinde olanların oranı Marfan grubunda %85,4 (n=35), Marfanoid habitus grubunda %17,9'dur (n=5) ($p<0,001$), istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Marfan hasta grubunda; bilek ve baş parmak işareti, hindfoot deformitesi, plain foot deformitesi, yüz bulguları, ciltte stria ve mitral kapak prolapsusu sıklığı Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,010$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,021$ ve $p=0,003$). Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında revize Ghent skoru 7'nin üzerinde olanların oranı %78,9 (n=30)'tir (103). Mean veya median değer belirtilmemiştir. Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında median revize Ghent skoru değeri 5,0 (0-18) iken revize Ghent skoru

7'nin üzerinde olanların oranı %39 (n=40)'tur (105). Bizim kliniğimizde takip edilen hastalar literatürde önemli olan ≥ 7 puan eşiğini yüksek oranda karşılamıştır.

Kliniğimizde çalışmaya katılan Marfan hastalarda bilek ve baş parmak işareti %87,8 (n=36) olarak saptanmıştır. Marfan grubunda bilek veya baş parmak işareti ise %9,8'tir (n=4). Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %52,6'sında (n=20) bilek ve baş parmak işareti, %26,3'ünde (n=10) bilek veya baş parmak işareti görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında hem 2009 hem de 2019 yılında hastaların %24'ünde (n=11) bilek ve baş parmak işareti görülmüştür, bu çalışmada el veya bilek işareti pozitif olan hastalar hakkında veri yoktur (104). Bombardieri ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada Marfan hastalarının %25'inde (n=26) bilek ve baş parmak işareti, %17'sinde (n=17) bilek veya baş parmak işareti görülmüştür (105). Bizim kliniğimizde takip edilen hastalarda el ve bilek işareti pozitifliği literatürdeki diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda çıkmıştır. Kliniğimizde ve literatürdeki diğer çalışmaların büyük çoğunluğunda el veya bilek işareti izole olarak her iki bulgu birden bulunan hastalara göre daha az oranda bulunmaktadır.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda pektus karinatum deformitesi %43,9 (n=18), pektus ekscavatum veya göğüs asimetrisi deformitesi ise %31,7 (n=13) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %31,6'sında (n=12) pektus karinatum deformitesi, %60,5'inde (n=23) pektus ekscavatum veya göğüs asimetrisi deformitesi bulunmuştur (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da pektus karinatum oranı %65 (n=30) iken 2019 yılında ise %67 (n=31) olarak saptanmıştır, bu çalışmada pektus ekscavatum veya göğüs asimetrisi deformitesi oranları gösterilmemiştir (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %19'unda (n=20) pektus karinatum deformitesi, %32'sinde (n=33) pektus ekscavatum veya göğüs asimetrisi deformitesi bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızla literatürdeki diğer kaynaklarda farklı ve çeşitli sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ancak pektus karinatum deformitesi literatüre uygun olarak pektus excavatuma göre daha az oranda görülmektedir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda hindfoot deformitesi %43,9 (n=18) iken, plain foot deformitesi ise %68,3 (n=28) oranında bulunmuştur. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların

%50'sinde (n=19) hindfoot deformitesi görülmüşken, plain foot deformitesi ise %86 (n=31) oranında bulunmuştur (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da pes planus oranı %33 (n=15) iken 2019 yılında ise %63 (n=29) olarak saptanmıştır, bu çalışmada hindfoot deformitesi oranları gösterilmemiştir (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %52'sinde (n=54) pes planus veya pes valgus deformitesi görülmüş olup hindfoot deformitesi hakkında net veriler verilmemiştir (105). Literatürde çeşitli farklı sonuçlar olsa da çalışmaların büyük çoğunluğunda bizim çalışmamızda olduğu gibi plain foot deformitesinin oranı %50'nin üstünde görülmüştür. Hindfoot deformitesi daha nadir görülse de daha özgündür.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda spontan pnömotoraks (n=0, %0) olarak görülmüştür. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %2,6'sında (n=1) spontan pnömotoraks öyküsü vardır (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da spontan pnömotoraks görülme oranı %4 (n=2) iken 2019 yılında aynı şekilde %4 (n=2) olarak saptanmıştır, yani 10 yıllık süreçte mevcut hastalarda yeni bir spontan pnömotoraks durumu yaşanmamıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının yalnızca %3'ünde (n=3) spontan pnömotoraks görülmüştür (105). Çalışmamızda bir hasta 3 kez pektus düzeltme operasyonu geçirmiş olup her operasyon sonrasında pnömotorax olmuştur ancak spontan olmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Kliniğimizdeki çalışmanın sonuçları literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir. Spontan pnömotorax en nadir görülen Ghent skoru puan kriterlerinden biridir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda dural ektazi %4,9 (n=2) oranında saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %5,3'ünde (n=2) dural ektazi görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da dural ektazi oranı %89 (n=41) iken 2019 yılında ise %98 (n=45) olarak saptanmıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %13'ünde (n=13) dural ektazi saptanmıştır (105). Kliniğimizdeki çalışmanın sonuçları literatürdeki diğer çalışmalarla özellikle pediatrik hastalarla çalışan Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer sonuçlar vermiştir, Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında oranların yüksek çıkmış olması diğer çalışmalardan

ayırışmıştır, sonuçlardaki farklılık ileri yaş grubu hastalar ile yapılmış bir çalışma olmasından kaynaklanmış olabilir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda asetabulum protrüzyonu %7,3 (n=3) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %13,2'sinde (n=5) asetabulum protrüzyonu görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da asetabulum protrüzyonu oranı %76 (n=35) iken 2019 yılında ise %71 (n=31) olarak saptanmıştır, 2 hasta takip sürecinde kalça operasyonu olmuştur (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %6'sında (n=6) asetabulum protrüzyonu saptanmıştır (105). Kliniğimizdeki çalışmanın sonuçları literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir. Vanem ve arkadaşlarının çalışması sonuçlar itibariyle diğer çalışmalardan ayrılmıştır. Asetabulum protrüzyonu daha nadir görülen Ghent skoru puan kriterlerinden biridir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda skolyoz veya torakolumbar kifoz %65,9 (n=27) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %81,6'sında (n=31) skolyoz veya torakolumbar kifoz görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da skolyoz oranı %25 (n=11) iken 2019 yılında ise %33 (n=15) olarak saptanmıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %51'inde (n=53) skolyoz saptanmıştır (105). Literatürde çeşitli farklı sonuçlar olsa da çalışmaların büyük çoğunluğunda bizim çalışmamızda olduğu gibi skolyozun oranı %50'nin üstünde olduğu görülmüştür. Skolyoz en sık görülen Ghent skoru puan kriterlerinden biridir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda azalmış dirsek ekstansiyonu oranı %17,1 (n=7) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %13,2'sinde (n=5) azalmış dirsek ekstansiyonu görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da azalmış dirsek ekstansiyonu oranı %30 (n=14) iken 2019 yılında ise %24 (n=11) olarak saptanmıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %8'inde (n=8) azalmış dirsek ekstansiyonu saptanmıştır (105). Kliniğimizdeki çalışmanın sonuçları literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir, tüm çalışmalarda

oran %30 altında kalmıştır. Azalmış dirsek ekstansiyonu daha az görülen Ghent skoru puan kriterlerinden biridir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda 3/5 adet yüz bulguları görülme oranı %70,7 (n=29) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %84,2'sinde (n=32) 3/5 adet yüz bulguları görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da 3/5 adet yüz bulguları görülme oranı %96 (n=44) iken 2019 yılında ise %100 (n=46) olarak saptanmıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %8'inde (n=8) azalmış dirsek ekstansiyonu saptanmıştır (105). Çalışmamızda 3/5 adet yüz bulguları literatürdeki diğer çalışmaların çoğunluğuyla benzer şekilde yüksek oranda saptanmış olup Bombardieri ve arkadaşlarının çalışması daha düşük yüzdesel sonucu ile diğer çalışmalardan ayırmıştır.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda ciltte stria oranı %48,8 (n=20) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %28,9'unda (n=11) ciltte strialar görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da ciltte stria görülme oranı %76 (n=35) iken 2019 yılında aynı şekilde %76 (n=35) olarak saptanmıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %21'inde (n=22) ciltte strialar saptanmıştır (105). Ciltte stria bulguları literatürdeki çalışmalarda çok geniş bir sonuç skalasına yayılmıştır. Kliniğimizdeki çalışmada diğer çalışmalara göre farklı bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda ağır miyopi oranı %41,5 (n=17) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %50'sinde (n=19) ağır miyopi görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında ağır miyopi oranları hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında ağır miyopi oranları hakkında bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki oran literatürdeki diğer çalışmaya benzer sonuç vermiştir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda mitral kapak prolapsusu oranı %68,3 (n=28) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %63,2'sinde (n=24) mitral kapak prolapsusu görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında 2009'da mitral kapak

prolapsusu görülme oranı %11 (n=5) iken 2019 yılında ise %13 (n=6) olarak saptanmıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında Marfan hastalarının %62'sinde (n=64) mitral kapak prolapsusu saptanmıştır (105). Çalışmamızdaki oran literatürdeki diğer çalışmaya benzer sonuç vermiştir, ancak Vanem ve arkadaşlarının çalışması diğer çalışmalardan ayrılmıştır.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda üst/alt ekstremitte oranı <0,85 %93,9 (n=31), kulaç/boy oranı >1,05 %32,4 (n=11), hem kulaç/boy oranı >1,05 hem de üst/alt ekstremitte oranı <0,85 (n=11, %33,3) olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %5,3'ünde (n=2) hem kulaç/boy oranı >1,05 hem de üst/alt ekstremitte oranı <0,85 olarak görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında her iki şartı birden taşıyan hastaları hesaplamamış, literatürden farklı olarak kulaç/boy oranı >1,05 veya üst/alt ekstremitte oranı <0,85'i hesaplayarak 2019 yılında sonucu %46 (n=21) olarak saptamıştır (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında ise izole olarak sadece kulaç/boy oranı >1,05 olan hastaların oranı çalışılmış olup, sonuçlar %2 (n=2) olarak bulunmuştur (105). Kliniğimizdeki çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar çok geniş bir skalada farklı sonuçlar elde etmiştir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan hastalarının yaklaşık yarısının varyant klasifikasyonu sonucu patojenik %52,9 (n=18) , hastaların %20,6'si (n=7) muhtemel patojenik olarak saptanmıştır. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %64'ünde (n=49) varyant klasifikasyonu sonucu patojenik veya muhtemel patojenik olarak görülmüştür (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında sadece hastaların %100'ü patojenik veya muhtemel patojenik genetik sonuçlara sahiptir (104). Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında ise %66,9'unda (n=69) varyant klasifikasyonu sonucu patojenik veya muhtemel patojenik olarak görülmüştür (105).

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan grubunda mutasyon statüsü sonucu bulunan hastalar (n=29) içerisinde ise %55,2 (n=16) de novo, %44,8 (n=13) familial grubunda değerlendirilmiştir. Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 yaş altı hastaların %84,2'i (n=32) de novo, %15,8'i (n=6) ise familial olarak değerlendirilmiştir (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında de novo/familial mutasyon oranları hakkında bilgi bulunmamaktadır (104). Bombardieri ve

arkadaşlarının çalışmasında hastaların %57'si (n=39) de novo, %43'ü (n=30) ise familial olarak değerlendirilmiştir (105). Literatürde aslında MFS'de familial geçiş %75 de novo mutasyonların oranı ise %25'tir. Ancak çeşitli çalışmalarda bu oran farklılıklar göstermiştir. Kliniğimizdeki çalışmada hemen hemen eşit dağılım olsa da familial hastaların içerisinde çalışmaya katılmayı reddedenlerin olması veya retrospektif olarak dosyalarında eksik bilgiler olması nedeni ile bir kısmının çalışmaya eklenememesi bu sonucun çıkmasında etkili olmuş nedenler olarak sayılabilir.

Kliniğimizde çalışmaya katılan hastalarda Marfan hastalarının %43,9'u (n=18) kardiyolojik tedavi almaktadır. Çalışmamızda Marfan hastalarında en sık kullanılan kardiyolojik ilaç grupları; beta blokör %34,1 (n=14) ve anjiyotensin reseptör blokörü %9,8 (n=4)'tir. Marfan grubunda kardiyolojik tedavi alan hastaların oranı marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p=0,003). Gezdirici ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların aldıkları kardiyolojik tedavileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (103). Vanem ve arkadaşlarının çalışmasında sırasıyla 2009 ve 2019 yıllarında tedavi alan hastaların oranı %48 (n=22) ve %76'dır (n=35) (104). 10 yıl içerisinde çalışmaya katılan hastaların kardiyak medikal tedavi alma oranları anlamlı şekilde yükselmiştir (p<0.05) . Hastaların aldıkları kardiyolojik tedavileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bombardieri ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada hastaların hastalarının %64'ü (n=66) kardiyolojik tedavi almaktadır. Bombardieri ve arkadaşlarının çalışmasında en sık kullanılan kardiyolojik ilaç grupları; anjiyotensin reseptör blokörü %43 (n=44) ve beta blokör %39 (n=40) ve ACE inhibitörleri %13'tür (n=14) (105). En çok kullanılan tedavi ajanı literatürdeki farklı çalışmalarda farklı olarak sonuçlanabilmektedir.

Tablo 14. Literatürdeki Diğer Çalışmalarla Karşılaştırma

		Gezdirici (2021)	Vanem (2009)	Vanem (2019)	Bombardieri (2020)	Literatür ile Uyum
Tanı yaşı (yıl)	13,0 ± 9,3	9,69	X	23,0	23	+
Cinsiyet (erkek)	%68,3	%55	%28	%28	%52	-

Mutasyon durumu (de novo)	%61,0	%15,8	X	X	%40	-
Ektopi lentis veya lens dislokasyonu	%43,9	%26,3	%66	%70	%28	+
Aortik malformasyon	%48,8	%52,6	%72	%93	%48	-
Ghent skoru ≥ 7	%85,4	%78,9	X	X	%39	+
Bilek ve baş parmak işareti	%87,8	%52,6	%24	%24	%25	-
Bilek veya baş parmak işareti	%9,8	%26,3	X	X	%17	+
Pektus karinatum deformitesi	%43,9	%31,6	%65	%67	%19	-
Pektus excavatum veya göğüs asimetrisi	%31,7	%60,5	X	X	%32	-
Hindfoot deformitesi	%43,9	%50	X	X	X	+
Plain foot deformitesi	%68,3	%86	%33	%63	%52	+
Spontan pnömotoraks	%0,0	%2,6	%4	%4	%3	+
Dural ektazi	%4,9	%5,3	%89	%98	%13	+
Acetabulum protrüzyonu	%7,3	%13,2	%76	%71	%6	+
Skolyoz veya torakolumbar kifoz	%65,9	%81,6	%25	%33	%51	+
Azalmış dirsek extansiyonu	%17,1	%13,2	%30	%24	%8	+
3/5 yüz bulguları	%70,7	%84,2	%96	%100	%8	+
Ciltte stria	%48,8	%28,9	%76	%76	%21	-
Ağır miyopi	%41,5	%50	X	X	X	+
Mithral valve prolapsusu	%68,3	%63,2	%11	%13	%62	+
Azalmış üst/alt ekstremitte ve artmış kulaç/boy	%33,3	%5,3	X	X	X	-

X=yeterli veri yoktur.

6.SONUÇ

Marfan sendromu çok geniş spektrumda klinik fenotipte ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden tanı koyma ve genetik tetkik çalışılması kararı esnasında zorluklar yaşanabilmektedir. Tanı, hem klinik hem de genetik çalışmanın ortaklaşa yapılması ile konmaktadır. 2010 Revize Ghent kriterleri ve sistemik puanlama klinisyenin karar verme sürecinde önemli bir mihenk taşı olmuştur. Çalışmamızda Ghent skoru ortalaması Marfan grubunda 9,1, Marfanoid habitus grubunda 4,8 olarak bulunmuştur ($p<0,001$), istatistiksel olarak Marfan grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ghent skoru 7 ve üzerinde olanların oranı Marfan grubunda %85,4 ($n=35$), Marfanoid habitus grubunda %17,9'dur ($n=5$) ($p<0,001$), istatistiksel olarak Marfan grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamız Marfan ile marfanoid grupları ayırarak Revize Ghent skorlarındaki sistemik skorlama açısından bulguları karşılaştırmıştır ve Marfan hasta grubunda; bilek ve baş parmak işareti, hindfoot deformitesi, plain foot deformitesi, yüz bulguları, ciltte stria ve mitral kapak prolapsusu sıklığı Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,010$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,021$ ve $p=0,003$). Aort dilatasyonu ve ektopi lentis görülme oranları Marfan grubunda Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,001$). Beighton skoru ortalama değerleri Marfan grubunda 1,94, Marfanoid habitus grubunda 1,50 olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Yaptığımız çalışma sonucunda 2000- 2023 yılları arasında kliniğimizde takip edilen Marfan hastaların klinik ve genetik özelliklerinin sonuçları büyük oranda literatürdeki bilgilerle ve çalışmalar uyumlu sonuca ulaşmıştır.

- 1) Çalışmaya 69 hasta dahil edilmiştir.
- 2) Çalışmaya katılan 1-18 yaş Marfan hastaların median tanı yaşı 12'tir.
- 3) Çalışmaya katılan Marfan hastaların 13 (%31,7) tanesi kız, 28 (%68,3) tanesi erkektir. Kız/erkek oranı 0,46'dir.
- 4) Çalışmaya katılan Marfanoid hastaların 6 (%21,4) tanesi kız, 22 (%78,6) tanesi erkektir. Kız/erkek oranı 0,27'dir.
- 5) Marfan hastaların %26,8'inde ($n=11$) anne-baba arasında akrabalık vardır.

- 6) Marfanoid hastaların %32,1'inde (n=9) anne-baba arasında akrabalık vardır.
- 7) Marfan hastaların %36,6'nın (n=15) birinci derece akrabasında Marfan sendromu tanısı vardır.
- 8) Marfan hastaların ortalama takip süresi 5,6 yıldır.
- 9) Marfanoid hastaların ortalama takip süresi 4,3 yıldır.
- 10) Hastaların kilo persentilleri incelendiğinde Marfan ve Marfanoid habitus hastalarında persentil gruplarına birbirine yakın oranlarda dağılım görülmektedir. En sık dağılım Marfan grubunda 10-25 persentil (n=8, %19,5), Marfanoid habitus grubunda 3-10 persentil (n=6, %21,4) seviyesindedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,282).
- 11) Marfan hastalarının çoğunluğu boy persentilinde >95p (n=29, %48,8)'tir. Marfanoid habitus hastalarının çoğunluğu boy persentilinde >95p (n=11, %39,3)'tir. Marfan hastalarında boy persentil düzeyi >75 olanların oranı marfanoid habitus hastalarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,037).
- 12) Marfan hastalarının çoğunluğu BMİ persentilinde <3p (n=14, %37,8)'tir. Marfanoid habitus hastalarının çoğunluğu BMİ persentilinde <3p (n=12, %44,4)'tir. BMİ persentil değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,688).
- 13) Marfan hastalarının çoğunluğu baş çevresi persentilinde 75-95p (n=12, %29,3)'tir. Marfanoid habitus hastalarının çoğunluğu baş çevresi persentilinde 25-50p (n=9, %32,1)'tir. Baş çevresi persentil ortalaması marfan grubunda marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,011).
- 14) Marfan grubunda kilo SD ortalaması 0,1'tir.
- 15) Marfanoid habitus grubunda kilo SD ortalaması 0,3'tir.
- 16) Marfan grubunda boy SD ortalaması 1,8'tir.
- 17) Marfanoid habitus grubunda boy SD ortalaması 1,5'tir.
- 18) Marfan grubunda BMİ SDS ortalaması -1,4'tir.
- 19) Marfanoid habitus grubunda BMİ SDS ortalaması -1,3'tir.
- 20) Marfan grubunda baş çevresi SDS ortalaması 0,1'tir.
- 21) Marfanoid habitus grubunda baş çevresi SDS ortalaması -0,7'tir.

- 22) Marfan grubunda aort dilatasyonu (Z skoru ≥ 2) oranı %48,8 (n=20), marfanoid habitus grubunda %3,6 (n=1)'tir. Aort dilatasyonu görülme oranları Marfan grubunda Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p < 0,001$).
- 23) Marfan grubunda lens dislokasyonu %43,9 (n=18), marfanoid habitus grubunda %7,1 (n=2)'tir. Ektopi lentis görülme oranları Marfan grubunda Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p = 0,001$).
- 24) Ghent skoru ortalaması Marfan grubunda 9,1, marfanoid habitus grubunda 4,8 olarak bulunmuştur. Marfan grubunda sonuç istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).
- 25) Marfan grubunda Ghent skoru 7'nin üzerinde olanların oranı %85,4 (n=35)'tir. Marfanoid habitus grubunda Ghent skoru 7'nin üzerinde olanların oranı %17,9'dur (n=5). Marfan grubunda sonuç istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).
- 26) Marfan grubunda en sık görülen bulgular sırasıyla; üst/alt ekstremitte oranı düşüklüğü ($< 0,85$) (n=31, %93,9), bilek ve baş parmak işareti varlığı (n=36, %87,8) ve yüz bulguları varlığı (3/5) (n=29, %70,7)'dir.
- 27) Marfanoid habitus grubunda en sık görülen bulgular ise sırasıyla; üst/alt ekstremitte oranı düşüklüğü ($< 0,85$) (n=25, %92,6), pektus excavatum veya göğüs asimetrisi (n=15, %53,6), skolyoz veya torakolumbar kifoz (n=15, %53,6) ve bilek ve baş parmak işareti varlığıdır (n=13, %46,4).
- 28) Marfan grubunda bilek ve baş parmak işareti oranı (n=36, %87,8) iken marfanoid grupta (n=23, %46,4)'tir.
- 29) Marfan grubunda bilek veya baş parmak işareti oranı (n=4, %9,8) iken marfanoid grupta (n=5, %17,9)'tir.
- 30) Marfan grubunda pektus karinatum deformitesi oranı (n=18, %43,9) iken marfanoid grupta (n=6, %21,4)'tir.
- 31) Marfan grubunda pektus ekscavatum veya göğüs asimetrisi deformitesi oranı (n=13, %31,7) iken marfanoid grupta (n=15, %53,6)'tir.
- 32) Marfan grubunda hindfoot deformitesi oranı (n=18, %43,9) iken marfanoid grupta (n=4, %14,3)'tir.

- 33) Marfan grubunda plain foot deformitesi oranı (n=28, %68,3) iken marfanoid grupta (n=3, %10,7)'tir.
- 34) Marfan grubunda spontan pnömotoraks (n=0, %0) iken marfanoid grupta (n=1, %3,6)'tir.
- 35) Marfan grubunda dural ektazi oranı (n=2, %4,9) iken marfanoid grupta (n=0, %0)'tir.
- 36) Marfan grubunda acetabulum protrüzyonu oranı (n=3, %7,3) iken marfanoid grupta (n=0, %0)'tir.
- 37) Marfan grubunda skolyoz veya torakolumbar kifoz oranı (n=27, %65,9) iken marfanoid grupta (n=15, %53,6)'tir.
- 38) Marfan grubunda azalmış dirsek ekstansiyonu oranı (n=7, %17,1) iken marfanoid grupta (n=1, %3,6)'tir.
- 39) Marfan grubunda 3/5 yüz bulguları oranı (n=29, %70,7) iken marfanoid grupta (n=9, %32,1)'tir.
- 40) Marfan grubunda ciltte stria oranı (n=20, %48,8) iken marfanoid grupta (n=6, %21,4)'tir.
- 41) Marfan grubunda ağır miyopi oranı (n=17, %41,5) iken marfanoid grupta (n=7, %25)'tir.
- 42) Marfan grubunda mitral kapak prolapsusu oranı (n=28, %68,3) iken marfanoid grupta (n=9, %32,1)'tir.
- 43) Marfan grubunda üst/alt ekstremitte oranı $<0,85$ (n=31, %93,9) iken marfanoid grupta (n=25, %92,6)'tir.
- 44) Marfan grubunda kulaç/boy oranı $>1,05$ (n=11, %32,4) iken marfanoid grupta (n=4, %14,8)'tir.
- 45) Marfan grubunda hem kulaç/boy oranı $>1,05$ hem de üst/alt ekstremitte oranı $<0,85$ (n=11, %33,3) iken marfanoid grupta (n=4, %14,8)'tir.
- 46) Marfan hasta grubunda; bilek ve baş parmak işareti, hindfoot deformitesi, plain foot deformitesi, yüz bulguları, ciltte stria ve mitral kapak prolapsusu sıklığı Marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,010$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,021$ ve $p=0,003$).
- 47) Marfan hastalarının yaklaşık yarısının varyant klasifikasyonu sonucu patojenik (n=18, %52,9) olarak bulunmuştur.

- 48) Marfan grubunda n=7 hasta (%20,6) muhtemel patojenik, n=5 hasta (%14,7) normal ve n=3 hasta (%8,8) VUS grubundadır.
- 49) Marfan grubunda mutasyon statüsü, klinik olarak tüm hastalar incelemeye alındığında; n=25 hasta (%61,0) de novo, n=16 hasta (%29,0) familial olarak değerlendirilmiştir.
- 50) Marfan grubunda sadece mutasyon statüsü sonucu bulunan hastalar (n=29) içerisinde ise n=16 (%55,2) de novo, n=13 (%44,8) familial grubunda değerlendirilmiştir.
- 51) Beighton skoru ortalama değerleri Marfan grubunda 1,94 , Marfanoid habitus grubunda 1,50 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
- 52) Marfan hastalarının %43,9'u (n=18) kardiyolojik tedavi alırken marfanoid habitus grubunda 3 hasta (%10,7) kardiyolojik tedavi almaktadır. Marfan grubunda kardiyolojik tedavi alan hastaların oranı marfanoid habitus grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p=0,003).
- 53) Marfan hastalarında en sık kullanılan kardiyolojik ilaç grupları; beta blokör (n=14, %34,1), anjiyotensin reseptör blokörü (n=4, %9,8) ve ASA'dır (n=3, %7,3).

7. KAYNAKÇA

1. . Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 5 (4) :557-567 1988.
2. Beighton Pd, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. American journal of medical genetics. 1988;29(3):581-94.
3. Haddon C, Lewis J. Early ear development in the embryo of the zebrafish, Danio rerio. Journal of Comparative Neurology. 1996;365(1):113-28.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Journal of medical genetics. 2010;47(7):476-85.
5. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Bérout G, Callewaert BL, Child AH, Stheneur C, et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. Pediatrics. 2009;123(1):391-8.

6. De Backer J, Loeys B, Devos D, Dietz H, De Sutter J, De Paepe A. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genetics in Medicine*. 2006;8(7):401-8.
7. (De Paepe A ve ark. *AJMGN*-.)
8. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(8):788-98.
9. Biery NJ, Eldadah ZA, Moore CS, Stetten G, Spencer F, Dietz HC. Revised Genomic Organization of FBN1 and Significance for Regulated Gene Expression. *Genomics*. 1999;56(1):70-7.
10. Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F, R. Lynch J, Sykes B, Pangilinan T, et al. Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Human molecular genetics*. 1993;2(7):961-8.
11. Corson GM, Chalberg SC, Dietz HC, Charbonneau NL, Sakai LY. Fibrillin binds calcium and is coded by cDNAs that reveal a multidomain structure and alternatively spliced exons at the 5' end. *Genomics*. 1993;17(2):476-84.
12. Pereira L, Andrikopoulos K, Tian J, Lee SY, Keene DR, Ono R, et al. Targetting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome. *Nature genetics*. 1997;17(2):218-22.
13. Yang H, Ma Y, Luo M, Zhao K, Zhang Y, Zhu G, et al. Identification of gross deletions in FBN1 gene by MLPA. *Human Genomics*. 2018;12:1-7.
14. Becerra-Muñoz VM, Gómez-Doblas JJ, Porras-Martín C, Such-Martínez M, Crespo-Leiro MG, Barriales-Villa R, et al. The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13:1-9.
15. Collod-Bérout G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Human mutation*. 2003;22(3):199-208.
16. Groth KA, Von Kodolitsch Y, Kutsche K, Gaustadnes M, Thorsen K, Andersen NH, et al. Evaluating the quality of Marfan genotype-phenotype correlations in existing FBN1 databases. *Genetics in Medicine*. 2017;19(7):772-7.
17. Groth KA, Gaustadnes M, Thorsen K, Østergaard JR, Jensen UB, Gravholt CH, et al. Difficulties in diagnosing Marfan syndrome using current FBN1 databases. *Genetics in Medicine*. 2016;18(1):98-102.
18. Matkar PN, Chen HH, Leong-Poi H, Singh KK. Overview of Marfan Syndrome: knowns and unknowns. *Journal of Controversies in Biomedical Research*. 2015;1(1):51-66.
19. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *American journal of medical genetics*. 2002;109(2):100-15.
20. Rand-Hendriksen S, Sørensen I, Holmström H, Andersson S, Finset A. Fatigue, cognitive functioning and psychological distress in Marfan syndrome, a pilot study. *Psychology, health & medicine*. 2007;12(3):305-13.
21. van Dijk N, Boer MC, Mulder BJ, van Montfrans GA, Wieling W. Is fatigue in Marfan syndrome related to orthostatic intolerance? *Clinical autonomic research*. 2008;18:187-93.
22. Fraser S, Child A, Hunt I. Pectus updates and special considerations in Marfan syndrome. *Pediatric Reports*. 2018;9(4):7277.

23. De Maio F, Fichera A, De Luna V, Mancini F, Caterini R. Orthopaedic aspects of Marfan syndrome: the experience of a referral center for diagnosis of rare diseases. *Advances in Orthopedics*. 2016;2016.
24. Desmarais TJ, Keller MS. Pectus carinatum. *Current opinion in pediatrics*. 2013;25(3):375-81.
25. Scherer L, Arn PH, Dressel DA, Pyeritz RM, Haller Jr JA. Surgical management of children and young adults with Marfan syndrome and pectus excavatum. *Journal of pediatric surgery*. 1988;23(12):1169-72.
26. Lawson ML, Mellins RB, Paulson JF, Shamberger RC, Oldham K, Azizkhan RG, et al. Increasing severity of pectus excavatum is associated with reduced pulmonary function. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(2):256-61. e2.
27. Lesbo M, Tang M, Nielsen HH, Frøkiær J, Lundorf E, Pilegaard HK, et al. Compromised cardiac function in exercising teenagers with pectus excavatum. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2011;13(4):377-80.
28. Steinmann C, Krille S, Mueller A, Weber P, Reingruber B, Martin A. Pectus excavatum and pectus carinatum patients suffer from lower quality of life and impaired body image: a control group comparison of psychological characteristics prior to surgical correction. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;40(5):1138-45.
29. Ji Y, Liu W, Chen S, Xu B, Tang Y, Wang X, et al. Assessment of psychosocial functioning and its risk factors in children with pectus excavatum. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011;9(1):1-8.
30. De Loubresse CG, Mullins M, Moura B, Marmorat J-L, Piriou P, Judet T. Spinal and pelvic parameters in Marfan's syndrome and their relevance to surgical planning. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 2006;88(4):515-9.
31. Tallroth K, Malmivaara A, Laitinen M-L, Savolainen A, Harilainen A. Lumbar spine in Marfan syndrome. *Skeletal radiology*. 1995;24:337-40.
32. Sponseller PD, Bhimani M, Solacoff D, Dormans JP. Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome. *Spine*. 2000;25(18):2350-4.
33. Birch JG, Herring JA. Spinal deformity in Marfan syndrome. *Journal of pediatric orthopedics*. 1987;7(5):546-52.
34. Sponseller PD, Hobbs W, Riley 3rd L, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *JBJS*. 1995;77(6):867-76.
35. Glard Y, Launay F, Edgard-Rosa G, Collignon P, Jouve J-L, Bollini G. Scoliotic curve patterns in patients with Marfan syndrome. *Journal of children's orthopaedics*. 2008;2(3):211-6.
36. eV MH, Wirth T. Manifestation des Marfan-Syndroms am muskuloskelettalen System. *Das Marfan-Syndrom*. 2017:111-20.
37. Shirley ED, Sponseller PD Marfan syndrome *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(9):572–581.
38. Lundby R, Kirkhus E, Rand-Hendriksen S, Hald J, Pripp AH, Smith HJ CT of the hips in the investigation of protrusio acetabuli in Marfan syndrome A case control study *Eur Radiol* 2011;21(7):1485–1491.
39. Dunlop CC, Jones CW, Maffulli N Protrusio acetabuli *Bull Hosp Jt Dis* 2005;62(3–4): 105–114.
40. Sponseller PD, Jones KB, Ahn NU, Erkula G, Foran JR, Dietz HC III Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: age-related prevalence and associated hip function *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(3):486–495.
41. Yule SR, Hobson EE, Dean JC, Gilbert FJ. Protrusio acetabuli in Marfan's syndrome. *Clinical radiology*. 1999;54(2):95-7.

42. Sponseller PD, Jones KB, Ahn NU, Erkula G, Foran JR, Dietz III HC. Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: age-related prevalence and associated hip function. *JBJS*. 2006;88(3):486-95.
43. Chun KJ, Yang JH, Jang SY, Lee SH, Gwag HB, Chung T-Y, et al. Analysis of protrusio acetabuli using a CT-based diagnostic method in Korean patients with Marfan syndrome: Prevalence and association with other manifestations. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(9):1260-5.
44. Do T, Giampietro PF, Burke SW, Davis JG, Raggio C, Schneider R, et al. The incidence of protrusio acetabuli in Marfan's syndrome and its relationship to bone mineral density. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2000;20(6):718-21.
45. Van de Velde S, Fillman R, Yandow S. Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: indication for surgery in skeletally immature Marfan patients. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2005;25(5):603-6.
46. Richards P, Pattison J, Belcher J, Decann R, Anderson S, Wynn-Jones C. A new tilt on pelvic radiographs: a pilot study. *Skeletal radiology*. 2009;38:113-22.
47. Lundby R, Kirkhus E, Rand-Hendriksen S, Hald J, Pripp AH, Smith H-J. CT of the hips in the investigation of protrusio acetabuli in Marfan syndrome. A case control study. *European radiology*. 2011;21:1485-91.
48. Bird HA. Joint hypermobility. *Musculoskeletal Care*. 2007;5(1):4-19.
49. Pollock L, Ridout A, Teh J, Nnadi C, Stavroulias D, Pitcher A, et al. The musculoskeletal manifestations of Marfan syndrome: diagnosis, impact, and management. *Current Rheumatology Reports*. 2021;23(11):81.
50. Lindsey JM, Michelson JD, MacWilliams BA, Sponseller PD, Miller NH. The foot in Marfan syndrome: clinical findings and weight-distribution patterns. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1998;18(6):755-9.
51. Tareco JM, Miller NH, MacWilliams BA, Michelson JD. Defining flatfoot. *Foot & Ankle International*. 1999;20(7):456-60.
52. De Coster P, Pauw GD, Martens L, De Paepe A. Craniofacial structure in Marfan syndrome: a cephalometric study. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2004;131(3):240-8.
53. Docimo R, Maturo P, D'Auria F, Grego S, Costacurta M, Perugia C, et al. Association between oro-facial defects and systemic alterations in children affected by Marfan syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(4):700.
54. Johnson CM, Spruiell B, Wiesen C, Pimenta LA, Vann W, Frazier-Bowers SA. Craniofacial characterization of Marfan syndrome. *Orthodontics & craniofacial research*. 2019;22:56-61.
55. Ting BL, Mathur D, Loeys BL, Dietz III HC, Sponseller PD. The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome. *Journal of children's orthopaedics*. 2010;4(6):545-51.
56. Tinkle BT, Lacro RV, Burke LW, GENETICS CO. Health Supervision for Children and Adolescents With Marfan Syndrome. *Pediatrics*. 2023;151(4):e2023061450.
57. Giampietro PF, Peterson M, Schneider R, Davis JG, Raggio C, Myers E, et al. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *Osteoporosis international*. 2003;14:559-63.
58. Moura B, Tubach F, Sulpice M, Boileau C, Jondeau G, Muti C, et al. Bone mineral density in Marfan syndrome. A large case-control study. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):733-5.

59. Magid D, Pyeritz RE, Fishman EK. Musculoskeletal manifestations of the Marfan syndrome: radiologic features. *American Journal of Roentgenology*. 1990;155(1):99-104.
60. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *The American journal of medicine*. 1993;95(6):568-72.
61. Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10(10):1550-5.
62. Le Parc J, Plantin P, Jondeau G, Goldschild M, Albert M, Boileau C. Bone mineral density in sixty adult patients with Marfan syndrome. *Osteoporosis international*. 1999;10:475-9.
63. Carter N, Duncan E, Wordsworth P. Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. *Rheumatology*. 2000;39(3):307-9.
64. Grover M, Brunetti-Pierri N, Belmont J, Phan K, Tran A, Shypailo RJ, et al. Assessment of bone mineral status in children with Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012;158(9):2221-4.
65. Trifirò G, Marelli S, Viecca M, Mora S, Pini A. Areal bone mineral density in children and adolescents with Marfan syndrome: evidence of an evolving problem. *Bone*. 2015;73:176-80.
66. Gray J, Bridges A, Mole P, Pringle T, Boxer M, Paterson C. Osteoporosis and the Marfan syndrome. *Postgraduate medical journal*. 1993;69(811):373-5.
67. Tobias J, Dalzell N, Child A. Assessment of bone mineral density in women with Marfan syndrome. *Rheumatology*. 1995;34(6):516-9.
68. Trifirò G, Mora S, Marelli S, Luzi L, Pini A. Increased fracture rate in children and adolescents with Marfan syndrome. *Bone*. 2020;135:115333.
69. Fewtrell M. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88(9):795-8.
70. von Kodolitsch Y, Demolder A, Girdauskas E, Kaemmerer H, Kornhuber K, Muino Mosquera L, et al. Features of Marfan syndrome not listed in the Ghent nosology—the dark side of the disease. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2019;17(12):883-915.
71. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Survey of ophthalmology*. 2006;51(6):561-75.
72. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1981;79:684.
73. Kang HK, Luff A. Management of retinal detachment: a guide for non-ophthalmologists. *Bmj*. 2008;336(7655):1235-40.
74. Hollands H, Johnson D, Brox AC, Almeida D, Simel DL, Sharma S. Acute-onset floaters and flashes: is this patient at risk for retinal detachment? *Jama*. 2009;302(20):2243-9.
75. Graham A, Williams A. Marfan's syndrome and the Heart. *Arch. Dis. Children*. 2007;92:351-6.
76. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *The American journal of cardiology*. 1983;52(3):353-8.
77. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7(5):266-76.

78. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *The American journal of cardiology*. 1989;64(8):507-12.
79. Sharkey AM. Cardiovascular management of Marfan syndrome in the young. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2006;8(5):396-402.
80. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology*. 1999;83(9):1364-8.
81. Kroner BL, Tolunay HE, Basson CT, Pyeritz RE, Holmes KW, Maslen CL, et al. The national registry of genetically triggered thoracic aortic aneurysms and cardiovascular conditions (GenTAC): results from phase I and scientific opportunities in phase II. *American heart journal*. 2011;162(4):627-32. e1.
82. Wood J, Bellamy D, Child A, Citron K. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax*. 1984;39(10):780-4.
83. Kohler M, Blair E, Risby P, Nickol AH, Wordsworth P, Forfar C, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. *Thorax*. 2009;64(2):162-6.
84. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Sullivan CE. Relationship between craniofacial abnormalities and sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome. *Chest*. 2001;120(5):1455-60.
85. Rand-Hendriksen S, Lundby R, Tjeldhorn L, Andersen K, Offstad J, Semb SO, et al. Prevalence data on all Ghent features in a cross-sectional study of 87 adults with proven Marfan syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2009;17(10):1222-30.
86. Foran JR, Pyeritz RE, Dietz HC, Sponseller PD. Characterization of the symptoms associated with dural ectasia in the Marfan patient. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;134(1):58-65.
87. Nallamshetty L, Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty HS, Rose PS, Buchowski JM, et al. Dural ectasia and back pain: review of the literature and case report. *Clinical Spine Surgery*. 2002;15(4):326-9.
88. Milledge J, Ades L, Cooper M, Jaumees A, Onikul E. Severe spontaneous intracranial hypotension and Marfan syndrome in an adolescent. *Journal of paediatrics and child health*. 2005;41(1-2):68-71.
89. Rosser T, Finkel J, Vezina G, Majd M. Postural headache in a child with Marfan syndrome: case report and review of the literature. *Journal of child neurology*. 2005;20(2):153-5.
90. De Bie S, De Paepe A, Delvaux I, Davies S, Hennekam RC. Marfan syndrome in Europe. *Public Health Genomics*. 2004;7(4):216-25.
91. Fusar-Poli P, Klersy C, Stramesi F, Callegari A, Arbustini E, Politi P. Determinants of quality of life in Marfan syndrome. *Psychosomatics*. 2008;49(3):243-8.
92. Sutherell J, Zarate Y, Tinkle BT, Markham LW, Cripe LH, Hyland JC, et al. Novel fibrillin 1 mutation in a case of neonatal Marfan syndrome: the increasing importance of early recognition. *Congenital Heart Disease*. 2007;2(5):342-6.
93. Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, Rockenmacher S, Van Praagh R. Two-dimensional and Doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. *The American journal of cardiology*. 1990;65(18):1230-7.
94. Sinclair R, Kitchen A, Turner R. The Marfan syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1960;29(1):19-46.

95. Mesfin A, Ahn NU, Carrino JA, Sponseller PD. Ten-year clinical and imaging follow-up of dural ectasia in adults with Marfan syndrome. *The Spine Journal*. 2013;13(1):62-7.
96. Dietz H. FBN1-related Marfan syndrome. 2022.
97. Tekin M, Cengiz FB, Ayberkin E, Kendirli T, Fitoz S, Tutar E, et al. Familial neonatal Marfan syndrome due to parental mosaicism of a missense mutation in the FBN1 gene. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143(8):875-80.
98. Volach V, Elami A, Gilon D, Pollak A, Ginosar Y, Ezra Y. Pregnancy in Marfan syndrome after aortic root replacement: a case report and review of the literature. *Congenital Heart Disease*. 2006;1(4):184-8.
99. Burke L, Pyeritz R, Milunsky A. Prenatal diagnosis of connective tissue disorders. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis*. 1998;4:612-34.
100. Care RP. Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics*. 2013;132(4):e1059-e72.
101. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*. 2015;17(5):405-23.
102. Elcioglu N, Akalin F, Elcioglu M, Comeglio P, Child AH. Neonatal Marfan syndrome caused by an exon 25 mutation of the fibrillin-1 gene. *Genetic Counseling (Geneva, Switzerland)*. 2004;15(2):219-25.
103. Gezdirici A, Teralı K, Gülec EY, Bornauun H, Dogan M, Eröz R. An integrated clinical and molecular study of a cohort of Turkish patients with Marfan syndrome harboring known and novel FBN1 variants. *Journal of Human Genetics*. 2021;66(7):647-57.
104. Vanem TT, Böker T, Sandvik GF, Kirkhus E, Smith HJ, Andersen K, et al. Marfan syndrome: Evolving organ manifestations—A 10-year follow-up study. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2020;182(2):397-408.
105. Bombardieri E, Rohrbach M, Greutmann M, Matyas G, Weber R, Radulovic J, et al. Marfan syndrome and related connective tissue disorders in the current era in Switzerland in 103 patients: Medical and surgical management and impact of genetic testing. *Swiss Medical Weekly*. 2020;150:w20189.

8.EKLER

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Hastamız,

Sayın Anne ve Baba,

Sizi “Kliniğimizde 2000-2023 yılları arasında takip ettiğimiz Marfan Sendromu tanılı ve Marfanoid fenotipteki hastalarının klinik genetik izlemlerinin değerlendirilmesi ve genetik danışmanlık verilmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği olarak bu çalışmamızda amacımızı Marfan Sendromu tanılı ve Marfanoid fenotipteki hastalarda klinik seyrinin değerlendirilmesi olarak planladık. Çalışma kapsamında çocuğunuzun sadece dosyasındaki bilgiler taranarak eski sistemik muayene, tetkik ve görüntüleme kayıtlarına bakılacaktır. Bundan dolayı herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Ortalama 60 hasta ile bu çalışma planlanmıştır. Çalışma süresi 9 aydır.

Hastaya alternatif bir tedavi uygulanmayacaktır.

Çalışmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz.

Araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırmadan çıkartılabiliyorsunuz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığınız ile ilgili tedavinizde bir aksama olmayacaktır.

Araştırma için yapılacak herhangi bir parasal harcama yoktur, olsa dahi siz herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ayrıca size bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma sırasında çocuğunuza herhangi bir test

uygulanmayacaktır. Çalışmaya katılmayı reddetmeniz durumunda da polikliniğimizdeki normal izlemine devam edilecektir.

Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Sayın Dr.Ahmet Fatih Uslu tarafından Marmara üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

ÇOCUKLAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sevgili,

Benim adım

“Marfan sendromu tanılı ve marfanoid habitusa sahip hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalarda hastalıkla ilgili bir hesaplama yöntemi (Revize Ghent skorlarması) kullanılarak klinik takip yapmak ve danışmanlık vermektir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu yeni bilgiler, senin iyileşmene de yardımcı olabilir, senin de bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan; seni sadece muayene edeceğiz ve bilgileri not edeceğiz. Ayrıca akciğer filmi de çekilmesi gerekebilir.

Bu araştırmanın sonuçları, senin gibi Marfan sendromu veya marfanoid habitusa sahip olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu sonuçları, başka doktorlarla da paylaşacağız; ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmada aramızda olmak için, karar vermeden önce; anne ve babanla da konuşmalı, onlara danışmalısın. Biz zaten anne ve babana bu araştırmadan bahsedeceğiz; onların izinlerini alacağız. Anne ve baban “tamam” deseler bile; önemli olan, senin kararın. Sen, araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile, sonradan vazgeçebilirsiniz; bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da, doktor abi/ablalar, muayene ve diğer işlemlerde, önceden olduğu gibi, sana gene çok iyi davranacaklar.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları günün her saatinde, istediğin zaman (hatta gece bile), beni cep telefonumdan arayıp sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun Adı, Soyadı:

Çocuğun imzası ve tarih:

Velisinin Adı, Soyadı:

Velisinin imzası ve tarih:

Açıklamaları Yapan Hekimin Adı, Soyadı, unvanı, cep tel: Asist. Dr. Ahmet Fatih
USLU 05321596934

İmza:

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Erişkin)

Pediyatrik Onam Formu

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Hasta (Çocuk /Mental özürlü) Adı-Soyadı , Adresi (varsa telefon no., faks no,...) , imzası

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin adı-soyadı (Anne,baba veya kanuni vasisi), adresi (varsa telefon no., faks no,...) imzası

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Çocuk/Mental özürlü)

Pediyatrik Onam Formu

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Hasta (Çocuk /Mental özürlü) Adı-Soyadı , Adresi (varsa telefon no., faks no,...) , imzası

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin adı-soyadı (Anne,baba veya kanuni vasisi), adresi (varsa telefon no., faks no,...) imzası

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

TAKİP FORMU

Protokol No :

Tarih:

Adı Soyadı:

Cinsiyet:

Adres :

Telefon 1)

2)

Doğum Tarihi:

Yaş:

Doğum Yeri:

Başvuru Tarihi:

Tanı Tarihi:

Aile Anamnezi:

Annede Düşük:

Ölü Doğum:

Ailede Başka Kalıtsal Hastalık:

Ailede Benzer Vaka:

Anne Baba Aynı Köyden Mi:

Akrabalık Derecesi:

Baba Anamnezi:

Doğum Tarihi/Yaş:

Sağlık Durumu:

Doğum Yeri:

Anne Anamnezi

Doğum Tarihi/Yaş:

Sağlık Durumu:

Doğum Yeri:

Özgeçmiş:

Antenatal: Enfeksiyon:

2'-3' Test, Ogtt:

Gebelikte Kanama, Düşük Tehdidi:

Gebelik Süresi:

Doğum Şekli:

Komplikasyonlar:

Doğumda:

Kilo:

Boy:

Bç:

Psikomotor Gelişim:

Gülme:

Baş Tutma:

Oturma:

Yürüme:

Diş:

Kardeş/Arkadaş Geçimi:

Davranış.

Geçirdiği Hastalıklar:

Hastaneye Yatış:

Operasyon:

Sık Hastalık Geçirme:

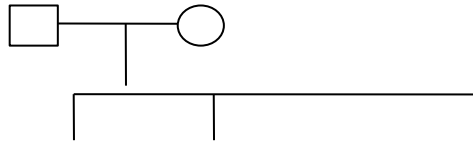
İshal:

Uyku Sorunları:

Ailede Benzer Hastalık Öyküsü:

Ailede Genetik Hastalık:

Aile Ağacı



Fizik Muayene:

Ağırlık:

Boy:

Baş Çevresi:

Genel Görünüm:

Boy Kısalığı

Toraks Kısalığı

Ekstremiteler Kısalığı

Obesite

Baş Şekli:

Büyükklüğü:

Fontanel:

Saçlar

Kaşlar:

Alın:

Yüz Şekli:

Gözler

Burun:

Kulak:

Ağız

Boyun:

Toraks

Akciğerler

Kalp:

Batın

Karaciğer

Boyutu

Kıvamı

Dalak:

Boyutu

Kıvamı

Herni:

Dış Genital Organlar:

Sekonder Sex Karakterleri

Vertebra:

Üst Ekstremiteler:

Alt Ekstremiteler :

Nörolojik Muayene:

Genetik Test Sonucu:

İskelet sistemi muayenesi:

Kardiyolojik muayene:

Kan basıncı :

Dental muayene:

Kemik dansitesi:

Göz muayenesi:

Görüntülemeler

Hasta Dökümleri

No	Yaş	Exon- Intron	FBN1 VARYANTLARI	Ghent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	7	17. Exon	p.Cys711Arg(c.2131 T>C) Heterozigot	10	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+
2	16	9.Exon	c.1042C>T (p.Gln348*) Heterozigot	9	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-
3	9	23.Exon	c.2737G>A (p.Glu913LYS) Heterozigot	8	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+
4	12	57. Exon	p.Cys2339Alafs*59 (c.7014delC) Heterozigot	3	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+
5	17	56.Exon	c.6866delG, p.C2289Lfs*1 heterozigot	12	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
6	15	13.Exon	p.R565*(c.1693C>T) heterozigot	15	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-
7	18	6.Exon	p.Gly214Ser(c.640G>A) heterozigot	11	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+
8	7	32.Exon	p.Asn134Thr(c.4022A>C)heterozigot	8	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
9	32	32.Exon	p.Asn134Thr(c.4022A>C)heterozigot	14	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
10	24	49.Exon	p.Cys2024_Gly2027del(c.6069_6080del12nt) heterozigot	9	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+
11	34	43. Exon	Nükleotide:G5417C Aminoacid:C1806S Protein domain: cbEGF-like # 25	10	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+
12	55	43. Exon	Nükleotide:G5417C Aminoacid:C1806S Protein domain: cbEGF-like # 25	7	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+
13	27	43. Exon	Nükleotide:G5417C Aminoacid:C1806S Protein domain: cbEGF-like # 25	9	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+
14	48	43. Exon	Nükleotide:G5417C Aminoacid:C1806S Protein domain: cbEGF-like # 25	7	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+
15	42	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	8	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+
16	27	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	11	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+
17	7	37.Exon	c.4588C>T (p.R1530C) Heterozigot	6	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
18	4	Sonuç takibi		10	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
19	21	27.Exon	c.3442C>G(p.Pro1148Ala heterozigot + c.1875T>C(p.Asn625Asn) heterozigot	8	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-
20	21	Normal	MLPA Var	9	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-
21	50	Çalışılmadı	Çalışılmadı	7	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-
22	16	6.Exon	p.Cys221*fs*1 (c.660_661delCT) heterozigot	11	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-
23	26	57.Exon	FBN1:c.7063dupA (p.R2355KfX12)heterozigot + TGFBR2:c.1062C>T(p.L354L)heterozigot (Benign)	10	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-

47	21	Normal (Tüm Exon ve komşuluğundaki intron bölgeleri)		3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	24	Normal	MLPA Çalışılmadı	3	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
49	17	Normal	MLPA Çalışılmadı	8	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
50	12	Çalışılmadı		6	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
51	7	Normal	MLPA Çalışılmadı	3	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+
52	20	Normal	MLPA Çalışılmadı	5	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
53	15	Sonuç takibi		7	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
54	16	Sonuç takibi		3	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
55	20	Gönderildi (Kollejenopati - fibrillonopati paneli)		4	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-
56	5	Sonuç takibi		5	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-
57	15	Sonuç takibi		6	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-
58	20	Çalışılmadı	Çalışılmadı	4	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+		-	-	-
59	25	Çalışılmadı	Çalışılmadı	6	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	22	Çalışılmadı	Çalışılmadı	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	17	Sonuç takibi		4	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
62	19	Gönderilmedi(FBN1) - NSD1 negatif		5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
63	17	Gönderilmedi		6	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
64	17	Gönderilmedi	MLPA Çalışılmadı	4	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
65	28	Gönderilmedi(puan düşük)		6	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
66	15	Gönderilmedi(puan düşük)		3	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
67	16	Çalışılmadı		7	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-
68	8	Exon15	c.1948C>T (p.Arg650Cys) heterozigot	3	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-
69	2	Gönderildi		2	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

1: Bilek ve Baş Parmak İşareti, 2: Bilek veya Baş Parmak İşareti, 3: Pektus Karinatum Deformitesi, 4: Pektus Excavatum Veya Göğüs Asimetrisi, 5: Hindfoot Deformitesi, 6: Plain Foot Deformitesi, 7: Spontan Pnömotorax, 8: Dural Ektazi, 9: Acetabulum Protrüzyonu, 10: Skolyoz veya Torakolumbar Kifoz, 11: Azalmış Dirsek Extansiyonu, 12: 3/5 Yüz Bulguları, 13: Ciltte Stria, 14: Ağır Miyopi, 15: Mithral Valve Prolapsusu, 16: Azalmış Üst/Alt Ekstremitte Oranı Ve Artmış Kulaç/Boy Oranı, 17: Aort dilatasyonu, 18: Ektopi lentis veya lens dislokasyonu

