

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PRENATAL DÖNEMDE EKSTREMİTE KISALIĞI SAPTANAN
FETÜSLERİN TANISAL DAĞILIMI VE POSTNATAL
DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Ayça Burcu KAHRAMAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2018

TC.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PRENATAL DÖNEMDE EKSTREMİTE KISALIĞI SAPTANAN
FETÜSLERİN TANISAL DAĞILIMI VE POSTNATAL
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Ayça Burcu KAHRAMAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, desteğini, esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığımız süreçte bana yardımcı olan Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı çalışanlarına ve yandal uzmanımıza teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim canım ailem, ağabeyim Alper Buğra'ya ve sevgili eşim Oğuzhan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayça Burcu KAHRAMAN
Ankara, 2018

ÖZET

KAHRAMAN A.B., Prenatal dönemde ekstremitte kısalığı saptanan fetüslerin tanısal dağılımı ve postnatal değerlendirmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018 İskeletin genetik hastalıkları kemik ve/veya kıkırdığın gelişim ve büyümesinin etkilendiği genellikle yapısal protein, metabolik yolak ve büyüme plağındaki regülasyon bozukluklarından kaynaklanan klinik ve genetik etiyoloji açısından oldukça heterojen bir grup hastalıktan oluşur. Bu grup içerisinde osteokondrodisplaziler (iskelet displazileri) önemli bir yere sahiptir. İskelet displazilerinde doğru tanının zamanında konulması bu hastalıklara eşlik edebilecek çeşitli morbiditelerin önlenmesinde ve tekrar eden gebelik kayıpları yaşayan ailelere yol gösterilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Bu çalışmada prenatal dönemde yapılan rutin ultrasonografide kısa ekstremitte saptanan 115 hastanın demografik, maternal/paternal, prenatal ve natal özellikleri ile postnatal tanısal dağılımı ve izlem süreçleri değerlendirildi. Bu hastaların 11'i postnatal dönemde değerlendirilemediği için 104 hasta analize alındı. 104 hastanın 19' una (%18.2) tıbbi terminasyon yapıldığı, 12' sinin (% 11.6) izleminde eksitus olduğu, 73'ünün (%70.2) ise hayatta olduğu saptandı Tanısal dağılım açısından değerlendirildiğinde; hastaların (n=104), 79'unda (% 75,9) iskeletin genetik hastalıkları, 8'inde (%7.6) kromozom hastalığı, 2'sinin (%1.9) sendromik olduğu ve 8 hastaya (%7,6) tanı konulamadığı saptandı. Bunun yanısıra 7 hastanın (%6.7) ise postnatal değerlendirmelerinin normal olduğu ve herhangi bir kısalık saptanmadığı görüldü. İskeletin genetik hastalıkları olan hasta grubunda Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2015 sınıflamasına göre en sık FGFR3 grubu (n=30, %39), ikinci sırada tip 2 kollajen grubu (n=8, %10.4) üçüncü sırada osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubundan (n=6, %7.8) olduğu saptandı. Çalışma sırasında değerlendirilen 5 hastaya yeni tanı koyuldu ve iskeletin genetik hastalıkları grubuna dahil edildi. Sonuç olarak iskeletin genetik hastalıkları prenatal dönemde kısa ekstremitte bulgusu saptanan hastalarda sık rastlanan bir bulgudur. Prenatal dönemde uzun kemik ölçümlerinde kısalık saptanan fetuslar, öncelikle iskelet displazileri açısından değerlendirilmeli ve etiyolojide kromozom hastalıkları veya bazı tek gen hastalıklarının olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanısıra prenatal dönemde yapılan ultrasonografinin yanlış pozitif oranı da mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: iskeletin genetik hastalıkları, iskelet displazisi, kısa femur, prenatal ultrasonografi

ABSTRACT

KAHRAMAN A.B., Diagnostic distribution and postnatal evaluation of prenatally detected short extremity Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, 2018. Genetic disorders of the skeleton are clinically and etiologically heterogeneous group of disorders which are caused by the development and growth of bone or cartilaginous tissues due to the, various structural disorders, metabolic pathways and regulatory disorders of the growth plate. Osteochondrodysplasia (skeletal dysplasia) holds an important and distinctive place within this group. The timely and accurate diagnosis of the skeletal dysplasia may prevent significant morbidities that accompany these disorders, and also provide important contributions and counseling to families with habituel abortus/repetitive pregnancy losses. In this study demographic, maternal / paternal, prenatal, natal characteristics, postnatal diagnostic distribution and follow-up processes of 115 patients with a diagnosis of short extremity in routine prenatal ultrasonography were evaluated. Totally, 104 patients were analyzed because 11 patients weren't evaluated in the postnatal period. Of the 104 patients, 19 (18.2%) were autopsied, 12 (11.6%) died during the follow-up and 73 (70.2 %) were alive. Diagnostic distribution of 104 patients; (75.9%) were skeletal genetic diseases, 8 (7.6%) were chromosomal disease, 7 (6.7%) were normal, 2 (1.9%) were syndromic and 8 (%7.6) were without any diagnosis, respectively. According to 2015 Nosology and Classification of 77 patients in the skeleton genetic disorders group, 30 patients (%39.0) were in Group 1 FGFR3 chondrodysplasia, 8 patients (%10.4) were in Group 2 collagen type 2 and 6 patients (%7.8) were in Group 25 osteogenesis imperfecta and decreased bone density. During the study 5 new patients were newly diagnosed and included in the group of skeletal disorders. As a result, genetic disorder of the skeleton are common among the fetuses with short extremity finding in the prenatal period. Skeletal dysplasia should be suspected especially when short femur is seen prenatally. Fetuses with shortness of long bone measurements should be evaluated at a specialized tertiary center for the diagnosis of skeletal dysplasia. Additionally, false positive rate of the fetal ultrasonography should be taken in the consideration.

Key words: genetic disorders of the skeleton, skeletal dysplasia, short femur, prenatal ultrasonography

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İskelet Sistemi Embriyolojisi	3
2.2. İskeletin Genetik Hastalıkları	5
2.2.1. Grup 1: FGFR3 Kondrodisplazi Grubu	6
2.2.2. Grup 2: Tip 2 Kollajen Grup	8
2.2.3. Grup 3: Kollajen tip 11	9
2.2.4. Grup 4: Sulfasyon bozuklukları	9
2.2.5. Grup 8: TRPV4	10
2.2.6. Grup 9: İskelet Tutulumunun Ön Planda Olduğu Siliopatiler	11
2.2.7. Grup 10: Multiple epifizyeal displazi ve psödoakondroplazi grup	12
2.2.8. Grup 11: Metafizyeal Displazi	13
2.2.9. Grup 12: Spondilo-epi-metafizyeal displazi	13
2.2.10. Grup15: Akromelik Displazi	14
2.2.11. Grup 16: Akromezomelik Displazi	14
2.2.12. Grup18: Kampomelik Displazi	15
2.2.13. Grup 19: Slender Kemik Displazileri	15
2.2.14.Grup20: <i>Multiple</i> eklem dislokasyonları	15
2.2.15. Grup 21: Kondrodisplazi Punktata	16
2.2.16. Grup 25: Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi	16
2.2.17. Grup 37:Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olmadığı grup)	17
2.2.18. Grup 39: Limb hipoplazi/redüksiyon defektleri	18

2.2.19. Proksimal Fokal Femoral Yetersizlik	19
2.2.20. Lethal İskelet displazisi, Tip Al-Gazali	19
2.3 İskeletin Genetik Hastalıklarında Patofizyoloji	19
2.4 İnsidans	21
2.5 İskeletin Genetik Hastalıklarında Klinik ve Radyolojik Yaklaşım	21
2.6 İskeletin Genetik Hastalıklarında Prenatal Tanı	22
2.6.1 Prenatal Ultrasonografi	23
2.6.2 Girişimsel Yöntemler	26
2.7 Genetik Danışma	27
3. HASTALAR VE YÖNTEM	28
3.1 Hastalar	28
3.2 Yöntem	28
3.2.1 Dahil edilme kriterleri	29
3.2.2 Dışlama kriterleri	29
3.3 İstatistiksel Yöntemler	29
4. BULGULAR	30
4.1 Demografik bulgular	31
4.1.1 Hastaların Başvuru Bölgesine Göre Coğrafik Dağılım	32
4.1.2 Hastaların Parental Akralılık ilişkisi	33
4.2 Tanıların Dağılımı	34
4.2.1 Tanısı Olmayan Hastalar	35
4.2.2 İskeletin Genetik Hastalıklarında Tanıların Dağılımı	35
4.2.3 Kromozomal Hastalıklarda Tanıların Dağılımı	37
4.3 Prenatal ve Natal Dönem Özellikleri	37
4.4 Maternal Hastalık ve İlaç Kullanımı Öyküsü	39
4.5 Hastaların Güncel Değerlendirilmesi ve Yeni Tanı Alan Hastalar	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
EKLER	
EK-1. Genetik İskelet Hastalıklarının Sınıflandırması-Nozoloji 2015 revizyonu	
EK-2. İskeletin Genetik Hastalıklarında Moleküler- Patogenetik Klasifikasyon	

- EK- 3. İskelet Sisteminde Yaygın Görülen Anormal Ultrasonografi Bulguları ve Ayırıcı Tanılar
- EK- 4. İskeletin Genetik Hastalıkları Çalışma Formu
- EK- 5. Hastaların Genel Özellikleri
- EK- 6. Eksitus olan Hastaların Özellikleri
- EK-7. Otopsi ve Tıbbi Terminasyon Yapılan Hastaların Genel Özellikleri
- EK-8. Prenatal USG’de ekstremitte kısalığına eşlik eden diğer bulguları olan hastalar ve tanıları
- EK-9. İskeletin genetik hastalıkları grubundaki “düşük doğum ağırlığı” olan hastalar, intrauterin büyüme eğrisi özelliği, tanılar
- EK-10. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Veliye Yönelik Aydınlatılmış Onam Formu
- EK-11. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu

KISALTMALAR

A/S	: Amniyosentez
AGA	: Appropriate for gestational age
CVS	: Koryon villus örneklemesi
PA	: Posteroanterior
FGFR 3	: Fibroblast büyüme faktörü 3
KDP	: Kondrodisplazi punktata
LGA	: Large for gestational age
MED	: Multip epifizyeal displazi
MPS	: Mukopolisakkaridozis
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
OI	: Osteogenezis imperfekta
SEDC	: Spondiloepifizyeal displazi konjenita
SMD	: Spondilometafizyeal displazi
SE(M)D	: Spondilo-epi-(meta)fizyeal displazi
SGA	: Small for gestational age
SP	: Sporadik
US	: Ultrasonografi
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
ISDS	: <i>International Skeletal Dysplasia Society</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Hasta Dağılımı	31
4.2. Tüm hastaların ve iskeletin genetik hastalıkları grubunun başvuru bölgelerine göre dağılımı	33
4.3. Tüm hastaların ve iskeletin genetik hastalıkları grubunun akrabalık ilişkisi	34
4.4. Tanısal Dağılım	34
4.5. Tanı Yöntemleri	35
4.6. Kromozomal hastalıkların tanısal dağılımı	37



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Embriyolojik gelişim, gestasyonel hafta ve ilgili defektlerin ultrasonografik görünümleri	5
2.2. Psödoakondroplazi ve akondroplazi arasındaki Farklar	13
2.3. Doğumdaki yaygın görülen iskelet displazileri (10.000 de sıklık)	21
2.4. Kısa femurun ultrasonografik bulgulara göre sınıflandırması	26
4.1. Demografik bulgular	32
4.2. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2015 sınıflamasına göre hastalık grupları dağılımı	36
4.3. Prenatal Dönem Özellikleri	38
4.4. Prenatal ve Natal Dönem Özellikleri	38
4.5. Maternal Hastalık ve İlaç Kullanım Öyküsü, Postnatal Tanı	39
4.6. Bulgular, Klinik Tanı, Nozoloji Grubu	40

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İskeletin genetik hastalıkları kemik ve/veya kıkırdağın gelişim ve büyümesinin etkilendiği genellikle yapısal protein, metabolik yolak ve büyüme plağındaki regülasyon bozukluklarından kaynaklanan klinik ve genetik etiyoloji açısından oldukça heterojen bir grup hastalıktan oluşur (1). Bu grup içerisinde osteokondrodisplaziler (iskelet displazileri) önemli bir yere sahiptir. İskelet displazilerinde doğru tanının zamanında konulması bu hastalıklara eşlik edebilecek çeşitli morbiditelerin önlenmesinde ve tekrar eden gebelik kayıpları yaşayan ailelere yol gösterilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır.

Görüntüleme yöntemleri ve moleküler testlerde yaşanan önemli gelişmeler ile birlikte iskelet displazilerinin prenatal dönemde tanınabilirliğinde hızlı bir artış olmuştur (2). Prenatal dönemde ölümcül olan iskelet displazilerinin pek çoğu fetal ultrasonografi (USG) ile saptanabilmektedir. İki veya üç boyutlu USG'nin kullanıma girmesi ile anormal iskelet elemanlarını tespit etmek kolaylaşmış hatta ayırıcı tanı yapmak mümkün olmuştur. Bununla beraber prenatal iskelet displazisi tanısı bu konudaki deneyim azlığı nedeni ile üçüncü trimester ya da doğuma kadar gecikebilmektedir (2).

Ultrasonografinin obstetrik ve jinekolojide kullanımı ilk olarak 1955 yılında başlamıştır ve bununla birlikte fetal ultrasonografi ile prenatal tanı fetal tıpta yeni bir uğraş alanı haline gelmiştir. Fetal iskeleti ve özellikle iskelet displazilerini değerlendirmek için oldukça önemli bir parametre olan femur uzunluğu ölçümü ise ilk olarak 1973 yılında yapılmaya başlanmıştır. Fetal ultrasonografi pratiğinde en önemli belirleyici parametre letal-nonletal ayrımı yapabilmektir. Bugün rutin ultrasonografi ile iskelet displazilerinin doğru prenatal teşhisi %40'a yaklaşmaktadır (3-5). Eğer fetal ultrasonografi sırasında iskelet displazisi şüphesi uyanmışsa öncelikle mevcut durumun letal olma olasılığı mutlaka ayırt edilmeli ve aile iskelet displazileri konusunda tecrübe sahibi bir merkeze yönlendirilmelidir.

Ultrasonografide yapılan ölçümler 5 persentil veya -2 standart sapma (SS) altında ise iskelet displazilerinden şüphelenilir. Gebeliğin sıklıkla daha ileri haftalarında saptanan iskelet displazilerinin daha hafif bir klinik ile seyredeceği öngörülür ve bu hastalarda genellikle ağır solunum sıkıntısı beklenmez (2). Bu tür iskelet displazilerinde büyüme eğrileri 20. gebelik haftasına kadar normal giderken

üçüncü trimesterde birden düşme gösterir. Bunun nedeni bu hastalıkların çoğunun en çok üçüncü trimesterde aktif olan endokondral ossifikasyon defektlerinden kaynaklanmasıdır (6).

Prenatal dönemde en sık saptanan iskelet sistemi anomalileri arasında tanatoforik displazi, akondroplazi, akondrogezezis ve osteogenezis imperfekta sayılabilir. Bununla beraber trizomi 21, trizomi 18, trizomi 13 gibi kromozom hastalıklarında da iskelet sistemi ile ilgili bulgular görülebilmektedir (7). Prenatal saptanmış tüm iskelet displazili fetüslerin klinik, radyolojik ve mümkünse otopsi ile incelenmeleri (kıkırdak ve kemik histolojisi, patolojik bulgular) gerekir ve moleküler testlere yönelik biyolojik materyal (genomik DNA, fibroblast kültürü) elde edilmesi oldukça kritiktir. İndeks vaka ile beraber ebeveynlerin de DNA örnekleri mutlaka alınmalıdır (2).

Literatür bilgilerine göre prenatal dönemde saptanan kısa ekstremite bulgusunun postnatal değerlendirmelerinin tanısal verileri ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu durum prenatal tanı sürecini ve eşlere verilen genetik danışmanlığı zorlaştırmaktadır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi üçüncü basamak bir referans merkezidir. İskelet Displazi Kayıt Sistemi ilk kez Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda 2005 yılında oluşturulmuştur ve o tarihten itibaren belirli aralıklarla güncellenmesine devam edilmiştir. Bu kayıt sisteminde bugüne kadar yaklaşık 800 hasta kayıt edilmiştir ve hastaların büyük çoğunluğunun takiplerine devam edilmektedir. Bu çalışmanın amacı; prenatal dönemde yapılan rutin ultrasonografide kısa ekstremite bulgusu saptanan fetüslerin demografik, parental, prenatal ve natal özellikleri ile postnatal tanısal dağılımlarını incelemek, son bir yıl içinde değerlendirmesi olmayan vakaları güncel şekilde değerlendirmek ve tanısı olmayan vakaların tanısal değerlendirmelerini tekrar etmektir. Yurtdışından yapılan az sayıdaki çalışmanın dışında Türkiye'den yapılan bu tür bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda literatüre bu kapsamda katkı yapılması hedeflenen amaçlar arasında yer almaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İskelet Sistemi Embriyolojisi

Kas-iskelet sistemi; tendon, bağ, kas, kıkırdak ve kemikten oluşur. Lineer büyüme, hareket sırasında mekanik destek, kan ve mineral depolama ve hayati organların korunması gibi fonksiyonları vardır. İnsan iskeleti 206 kemikten; 126 appendiküler kemik, 74 aksiyel kemik ve altı kemikçikten oluşan bir organdır. Aksiyel iskelet; kafatası, omurga, kaburga, göğüs kafesi, omuz ve pelvisi, apendiküler iskelet; ekstremiteleri oluşturur (8) Her iki iskelet sistemi de mezoderm ve nöral crestten gelişir. Paraksiyel mezoderm nöral tüpün her iki yanında somit adı verilen yapıları oluşturur. Somitler daha sonra ventral bölgede sklerotom ve dorsolateral bölgede dermomiyotom oluşturacak şekilde farklılaşırlar. Gestasyonel dördüncü hafta sonunda sklerotom hücreleri, gevşek bir doku olan mezenkim veya embriyonik bağ dokuyu meydana getirir. Mezenkimal hücreler göç ederek çok farklı yollarla farklı hücrelere dönüşebilir. Fibroblast, osteoblast ve kondroblastlar bu şekilde oluşurlar (9).

Mezenkimal hücreler kemik dokusuna dönüşecek bölgelerde endokondral ve intramembranöz ossifikasyon olmak üzere iki farklı tipte mekanizma ile hücresel kondensasyona uğrar. Endokondral ossifikasyonda mezenkimal hücreler hiyalin kıkırdak modellerini oluştururarak gövde ve ekstremiteler kemiklerinin oluşmasını sağlarlar. Kraniumun yassı kemikleri, klavikulanın bazı kısımları ve pubik kemik intramembranöz ossifikasyon ile meydana gelirler. Somatik mezodermdeki hücrelerden pelvis, omuz bölgesi kemikleri ve ekstremitelerin uzun kemikleri gelişir (10).

Normal embriyolojik süreç birkaç nedenden dolayı bozulabilir veya modifiye edilebilir ve bu hasarın meydana geldiği gebelik yaşı, oluşan kusurun türünü ve yaygınlığını belirler (8). Hasar ne kadar erken başlarsa defekt o kadar fazla olur. Limb redüksiyon defektleri vasküler mekanizmalar ile oluşur. Koryon villus örnekleme sinin 10. gebelik haftasından önce yapılmamasının sebebi budur (11). İskelet anomalisi yapan teratojenlere örnek olarak talidomid, varfarin, misoprostol, fenitoin ve sodyum valproate verilebilir. Kokain ve alkol tüketiminin de ekstremiteler kusurlarına yol açtığını bildiren raporlar vardır (12).

Embriyonik fazın 18. gününden, 54-60. günlere kadar olan dönemde organogenezin ana basamakları oluşur. Dokuların hızlı differansiye oldukları bu dönem en duyarlı dönemdir, oluşan hasarlar geri dönüşümsüzdür ve genellikle major yapısal anomalilere yol açarlar. Teratojenlerin ve travmanın yanı sıra genetik mutasyonlar da iskelet komponentinin anormal yapılanmasından sorumludur. Örneğin, 4. kromozomdaki FGFR3 (fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3) genindeki mutasyon tanatoforik displazi, akondroplazi, hipokondroplazi; T-box genlerindeki mutasyonlar Holt-Oram sendromu ve Cousin sendromuna neden olurlar (8).

Herhangi bir anomaliyi belirlemeden önce, normal ve anormal iskeleti ultrasonografide ayırt edebilmek gereklidir. Embriyoloji bilgisi ultrasonografik gözlemlerin doğru bir şekilde yapılmasını kolaylaştırır ve tarama testlerinin zamanlamasını bildirmeye yardımcı olur. İskelet anormalisi tanısı konulduktan sonra ise, prenatal tanının uzun vadeli hedefi, ailelere etiyoloji ve tekrarlama riskleri konusunda tavsiyeler vermek olmalıdır.

Embriyolojik gelişim, gestasyon haftası, ultrasonografik görünüm ve defekt ilişkisi Tablo 2.1’de görülmektedir. Belirtilen haftalar ile konsepsiyonel dönem arasında iki hafta kadar fark olabileceği unutulmamalıdır (8).

Tablo 2.1. Embriyolojik gelişim, gestasyonel hafta ve ilgili defektlerin ultrasonografik görünümü

Gestasyon haftası	CRL (mm)	İskelet	Ekstremité	Ultrasonografik görünüm	Defekt
6	3-4	Mezenkim	Ekstremité tomurcuğu belirir. Apikal ektodermal sırt oluşur.		<i>Ameli</i>
7	5-9	Mezenkim	El ve ayak plakaları gelişir.		<i>Meromeli</i>
8	10-15	Kıkırdak	Parmak ışınları oluşur.		<i>Meromeli</i> <i>Sindaktili</i>
9	16-23	Ossifikasyon başlar	Klavikula, alt çene ve maksilla kemikleşir.	Mandibula klavikula	<i>Sindaktili</i>
10	24-32		Parmaklar ayrılır. Uzun kemikler ossifiye olurlar.	Maksilla, humerus, Radius, ulna, femur, tibia, fibula, oksipital kemik	
11	33-42		Temel fetal şablon tamamlanır. Endokondral ossifikasyon başlar.	Terminal parmak kemikleri, ilium, skapula, kaburgalar	
12	43-54			Vertebra, el parmakları, metakarpalar	
13	55-68			Metatarslar, kafa tabanı	

*CRL: *Crown rump length*

2.2. İskeletin Genetik Hastalıkları

İskeletin genetik hastalıkları kemik ve/veya kıkırdakın gelişim ve büyümesinin etkilendiği genellikle yapısal protein, metabolik yolak ve büyüme plağındaki regülasyon bozukluklarından kaynaklanan klinik ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup hastalıktan oluşur (1). Özellikle prenatal başlangıçlı iskelet displazilerinin çoğu, pulmoner yetmezlik veya diğer iç organ anomalileri nedeniyle ölümle sonuçlanır.

Uluslararası İskelet Displazi Derneği (*International Skeletal Dysplasia Society- ISDS*) tarafından 2015 yılında yayımlanan nozoloji ve sınıflamaya göre (EK-1) iskeletin genetik hastalıkları; klinik, radyolojik ve moleküler kriterlere göre 42 grup altında incelenen, 364 gen defektinden en az birinin etken olarak gösterildiği 456 antiteden oluşur (1). Aşağıda bu sınıflandırmaya göre bazı hastalık örnekleri verilmiştir.

2.2.1. Grup 1. FGFR3 Kondrodisplazi Grubu

Akondroplazi

İskelet displazileri arasında en sık görülenidir. İnsidansı 0.5-1.5:10.000'dir (13). İleri paternal yaş ile görülme sıklığı artış gösterir. Otozomal dominant geçişli akondroplazinin *letal* homozigot formu, *non-letal* heterozigot formu ve gelişimsel gecikme ve akantozis nigrikans ile karakterize, ciddi seyirli (*Severe Akondrodisplazi Developmental Delay Akantozis Nigrikans- SADDAN*) formu söz konusu olabilir. Tüm tipleri, iskelet displazilerinden aynı ailede bulunan tanatoforik displazi ve hipokondroplazide de olduğu gibi 4. kromozom üzerinde yer alan *FGFR3* genindeki mutasyon sonucu gelişir. Sıklıkla görülen *G1138A* ve *G1138C* mutasyonları *FGFR3* aktivitesini azaltır. Homozigot formu 2. trimester erken döneminde prenatal olarak saptanabilir. Heterozigot formda ise 2. trimester taraması normal olduğundan, doğuma kadar farkedilmeyebilir. Uzun kemiklerin büyüme profili yaklaşık 25. haftaya kadar normaldir. Bu nedenle ikinci trimesterde tanı konulmaya veya tanının dışlanmasına uygun bir tanı formu değildir. Gebeliğin geç dönemlerinde polihidramnion olması tanı için bir ipucu oluşturabilir.

Ultrasonografik bulgular; homozigot formda daha erken dönemde tespit edilir. İkinci trimester taramasında mikromeli, kısa kosta ve torasik hipoplazi saptanabilir. Heterozigot formda uzun kemiklerde özellikle proksimal femurda rizomeli görülür. Heterozigot formların 1/3'ünde femurda mid-diafizyeal eğrilik olur. Omurganın orta hat sagittal görünümünde normal lomber lordoz görünümünün tersi bir görüntü vardır. Fetal profilde *frontal bossing* ve *trident* el görünümü vardır. Baş çevresi ventriküler genişlemeden dolayı büyük olabilir. Tüm tipler için prenatal moleküler çalışmalar yapılabilir. *FGFR3* mutasyonlarını tanımlamak için ilk üç aylık dönemde DNA testi yapılabilir. Maternal kandan *cell free* fetal DNA gibi girişimsel olmayan yöntemler ile güvenilir ve doğru sonuçlar alınabileceğini gösteren çalışmalar vardır. İlk üç aylık dönemde terminasyonu sağlayabilmek adına bu yöntem faydalıdır (14).

Prognoz açısından değerlendirildiğinde; homozigot form ölümcüldür. *SADDAN* formda, diğer problemlerin yanında gelişimsel gecikme de olur. Vakaların büyük çoğunluğu heterozigot mutasyon taşır. Yaşam süresi ve zeka normaldir. Erişkin boyu ortalama 120 cm'dir.

Akondroplazili bireylerin yaklaşık %5-10 oranında infantil dönemde ciddi problemler görülebilir. Santral apne nedeniyle (%2-5 risk) ani ölüm sendromu, çoğunlukla ilk iki yıl içinde belirgin hale gelen hidrocefali, kraniyoservikal instabilite (anestezi uygulaması sırasında önemlidir), restriktif pulmoner hastalık, torakolomber kifoz, spinal kanal stenozu gibi ciddi problemler olabilir (13, 15, 16).

Tanatoforik Displazi

Letal iskelet displazileri arasında en sık görülen iskelet displazilerinden biridir. İnsidansı 0.2-0.5:10.000'dir. Ekstremiteler çok belirgin olarak kısadır. Neonatal dönemde solunum yetmezliğine yol açabilecek ölçüde dar toraks olur. Baş çevresi göreceli olarak büyük olup, geniş alın ve basık burun köprüsü bulguları vardır. Temporal lob anomalileri eşlik edebilir. Prenatal dönemde bu bulgular USG ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilebilir, moleküler DNA çalışmaları ile doğrulama yapılabilir. Tekrar riski düşüktür ancak gonadal mozaizm her zaman düşünülmelidir. Tanatoforik displazi tip 1 ve Tanatoforik displazi tip 2 olmak üzere iki tipi vardır (17, 18).

Ultrasonografik bulgular: Tip 1 Tanatoforik Displazi'de bükülmüş femur (telefon alıcısı görüntüsü) ve kraniyosinositoz (hafif) olur. Brakidaktili, kısa kosta, torasik hipoplazi, belirgin karın görünümü ve platispondili bulguları vardır. Fasiyal özellikleri arasında; *frontal bossing*, basık burun köprüsü ve belirgin göz yer alır. Kafatası, hem USG hem de MRG'de saptanabilen, anormal ve derin transvers sulkuslu temporal lob bulgusu ve megalensefali ile anormal yonca yaprağı şeklinde olabilir. Polihidramnios sık görülür.

Tip 2 Tanatoforik Displazi: Kraniyosinositoz (ciddi) olur. Mikromeli derecesi daha az olduğundan uzun kemiklerin karakteristik bükülmüş kemik görünümü belirgin değildir. Kısa kosta ve hipoplazik toraks görünümü vardır. Yonca yaprağı şeklinde kafatası şekil bozukluğu ve temporal lob anomalisi görülebilir. Her iki tip tanatoforik displazide de pulmoner hipoplazi nedeniyle in-utero veya neonatal dönemde genellikle ölümle sonuçlanır (8).

Hipokondroplazi

Orantısız boy kısalığı, kısa ekstremiteler, rölatif makrosefali ve lomber lordoz ile karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren sık görülen bir iskelet displazisidir.

İnsidansı 1.3:10.000'dir. Otozomal dominant kalıtım görülür. Psödoakondrodisplazi, tanatoforik displazi ve akondroplaziye benzer klinik bulguları vardır. Hipokondroplazinin birçok klinik özelliği erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaz, sonraki yaşlarda belirti verir. Bu durum hipokondroplazinin klinik ve radyografik verilere dayanarak erken teşhis edilmesini zorlaştırır (19, 20).

2.2.2. Grup2: Tip 2 Kollajen Grup

Moleküler tekniklerin ilerlemesi ile iskelet displazilerinin etiopatogenezi daha iyi anlaşılmaktadır. Tip II kollajeni kodlayan *COL2A1* genindeki mutasyonların neden olduğu klinik durumlar, akondrogezezis tip II, hipokondrogezezis, spondiloepifizyal displazisi konjenita, Kniest displazisi, Stickler artrooftalmopati ve hafif dominant spondiloartropati içerir. Bu hastalıklar kendi aralarında bir spektrum oluştururlar. Sıklıkla otozomal dominant kalıtım söz konusudur (21).

Akondrogezezis

Sıklıkla abortus veya neonatal dönemde ölüm ile sonuçlanır. İnsidansı 0,25:10.000'dir. Ciddi ekstremité kısalığı, rölatif makrosefali, kısa boyun, kısa gövde ve belirgin karın bulguları vardır. Fasial özellikleri arasında; yassı burun köprüsü, kısa burun ve *anteverted* burun delikleri yer alır. Genetik etiyoloji açısından heterojendir. Otozomal dominant veya otozomal resesif kalıtılabilir.

Tip IA, IB, II olmak üzere üç formu vardır. Tip I'de ciddi derecede ekstremité kısalığı ve kosta kırığı olması ayırt edici bulgulardır. Tip IA, 5. kromozom, Tip IB, 14. kromozom üzerindeki defekt nedeniyle oluşur. Her iki tip de otozomal resesif geçişlidir. Tip II, 12. kromozom üzerindeki *COL2A1* ve *SLC26A2* genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir ve otozomal dominant kalıtım gösterir. Klinik pratikte en çok karşılaşılan tip II'dir. Tip I'e göre; kafatası, pelvis ve vertebra ossifikasyonu daha yetersizdir (8).

Ultrasonografik bulgular arasında; ilk trimesterde fark edilen psödohidrops, nukkal kalınlaşmada artış, generalize ödem, şiddetli mikromeli, vertebra ve kafatasında ossifikasyonlar görülür (22). Metafizyeal düzensizlikler her iki tipte de görülebilir.

In utero tanısal testler kapsamında DNA dizi analizi için koryon villus örnekleme yapılabilir. Ancak klinik tanının doğrulanması terminasyon materyalinin histopatolojik incelemesiyle mümkün olmaktadır (8).

Spondiloepifizyal Displazi Congenita

Nadir görülen, otozomal dominant kalıtılan osteokondrodizplazidir. İlk olarak 1966'da Sprider ve Wiedemann tarafından tanımlanmıştır. İnsidansı 3.4: 1.000.000'dir (23). En belirgin özellikleri kısa gövdeli şiddetli boy kısalığı, odontoid hipoplazi, servikal subluksasyon, skolyoz, kifoz, lumbar lordoz, koksa vara, genu valgum, clubfoot, pes planus ve metafizyeal değişikliklerdir. İskelet dışı anormallikler arasında; orta yüz hipoplazi, sensorinöral işitme kaybı, oküler komplikasyonlar, yarık damak ve mikrognati görülür. *COL2A1* genindeki mutasyonlara bağlı olarak oluşur (19).

2.2.3. Grup 3: Kollajen tip 11

Stickler Sendromu

İskeletin Genetik Hastalıkları Nozoloji ve Sınıflandırmasına göre Grup 3 Kollajen tip 11 grubunda yer almaktadır. Stickler sendromu, karakteristik yüz bulguları, göz anormallikleri, işitme kaybı ve eklem problemleri ile karakterize olan kalıtsal bağ dokusu hastalıkları grubudur. Klinik ve genetik etiyoloji açısından heterojendir. Otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösterebilir. Semptom ve bulguları değişkendir. Yüksek miyopi, orta yüz hipoplazi ve erken yaşta artrit görülmesi önemli özellikleridir. Zeka normaldir. Patojenik varyantlarına göre 3 alt tipi vardır. Stickler Sendromu tip 1'de *COL2A1* mutasyonu, Stickler Sendromu tip 2'de *COL11A1* mutasyonu ve Stickler Sendromu tip 3'de *COL11A2* mutasyonu söz konusudur. Stickler Sendromu tip 2'de yüksek derecede retinal dekolman riski, hafif ve orta derece sensorinöral işitme kaybı vardır (19).

2.2.4. Grup 4: Sulfasyon bozuklukları

Brakiolmia (otozomal resesif)

Brakiolmia (Yunanca: kısa gövde), kısa gövdeli ve orantısız boy kısalığı yapan bir iskelet displazisidir. Hastalar sırt ağrısı ile başvurabilirler. Brakiolmianın 4 tipi

vardır (24). Otozomal dominant veya otozomal resesif (*PAPSS2* gen mutasyonu) geçiş gösterebilir. İskeletin Genetik Hastalıkları Nozoloji ve Sınıflandırmasına göre tip 1 ve tip 4 otozomal resesif kalıtılan tip Grup 4 Sulfasyon bozuklukları grubu'nda yer alır. Kifoskolyoz, diş anomalileri (oligodonti, enamel hipoplazi, amelogenezis imperfekta) ve korneal opasite vardır. Radyolojik anomaliler genellikle aksiyal iskelet sisteminde olur. Platispondili, intervertebral disk aralıklarında daralma, gecikmiş epifizyeal ve karpal ossifikasyon bulguları vardır. Erişkin boy 138-159 cm arasındadır (25, 26).

2.2.5. Grup 8: *TRPV4*

Metotropik Displazi

İskeletin Genetik Hastalıkları Nozoloji ve Sınıflandırmasına göre Grup 8 *TRPV4* içerisinde yer alır. İnfantil dönemde; doğum boyu normal olup uzun gövde, kısa ekstremiteler şeklinde orantısızlık, dar göğüs kafesi ve eklem hipermobilitesi bulguları görülebilir. Çocukluk döneminde ve erişkin dönemde; progresif kifoskolyoz, deforme göğüs kafesi, kısa gövdeli boy kısalığı ve parmak eklemlerinde hiperekstansibilite bulguları görülür. Prenatal tanı 20. haftada mümkün olabilir. Otozomal dominant kalıtım gösterir. Nöromusküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen hücreye kalsiyum girişini sağlayan kanal reseptör protein kodlayan *TRPV4* genindeki mutasyon sonucu oluşur. İnfantil dönemdeki mortalite, dar toraks sonucu oluşan solunum yetersizliği nedeniyle gerçekleşir. İlerleyici kifoskolyoz ile spinal stenoz oluşabilir. Erişkin boyu 110-145 cm arasındadır (19, 25).

Brakiolmia (otozomal dominant)

Brakiolmia klinik, radyolojik ve genetik farklılıklar gösterebilir. Otozomal dominant (*TRPV4*) kalıtım gösteren formu grup 8 içerisinde yer alır. *TRPV4* ile ilişkili iskelet displazilerindeki gibi benzer şekilde jeneralize platispondili görünümü olur. OD brakiolmianın tanısı için anahtar nokta proksimal femurda hafif metafizik değişiklikler olmasına rağmen, vertebrada metafizeal veya epifizyeal anormallikler olmaksızın uniform platispondili, vertebra pediküllerinin anteroposterior görünümünde “*overfaced* pedikül” varlığıdır (27). İskelet değişiklikleri infant dönemde belirgin olmayabilir. Ancak ilerleyen yaşla daha belirgin hale geldikçe daha

büyük çocuklarda veya adolesanlarda fark edilebilir hale gelir (27). OD brakiolmia'da vertebral değişiklikler yavaş ilerleyen lezyonlardır (24, 28-31).

2.2.6. Grup 9: İskelet Tutulumunun Ön Planda Olduğu Siliopatiler

Kısa kosta- Polidaktili sendromu

Otozomal resesif geçişli *lethal* iskelet displazilerine önemli bir örnektir. Kısa kosta, kısa ekstremite, polidaktili ve major organ malformasyonları ile karakterizedir. En az 4 tipi vardır ve tamamı lethaldir. Farklı alt tiplerin bulguları arasında klinik örtüşme görülebilir. Değişken ekspressivite vardır (8).

Tip 1 (Saldino-Noonan): Belirgin karın, asit, dar toraks, ürogenital defekt ve konjenital kalp hastalığı yaygındır.

Tip 2 (Majewski): Yarık damak-dudak ve göreceli olarak normal pelvik yapı ve uzun kemikler vardır ancak tibianın şekli ovaldir. Etkilenmiş infantlarda şüpheli genitalya olabilir.

Tip 3 (Verma- Maumoff): Oldukça kısa kosta ve ekstremite vardır. Tip 1 ile benzer klinik özellikleri vardır.

Tip 4 (Beemer-Langer): Hidrosefali gibi beyin anomalileri ve makrosefali görülür.

Ultrasonografi bulguları: Mikromeli, kısa kosta, belirgin karın, kistik böbrek anomalileri, kraniyal anomaliler ve genital anomaliler dört tipte de görülebilir. Tanı fenotipik bulgulara, terminasyon materyalinden histopatolojik veya moleküler incelemelere göre yapılır (8). Ailede daha önce etkilenmiş ve genetik mutasyonu tespit edilmiş birey olması durumunda prenatal dönemde “kısa kosta polidaktili sendromu” genlerine yönelik DNA dizi analizi yapılabilir.

Jeune Asfiktik Torasik Distrofi

Otozomal resesif geçişlidir. Kısa kosta, dar toraks, mikromeli, brakidaktili ve bazen polidaktili bulguları olur. Prognozu ciddi morbidite ile seyreden hafif formlardan *letal* formlara kadar değişkendir. İskelet anormalliklerine ilave olarak hepatobiliyer, renal ve göz anomalileri oluşabilir.

Ultrasonografik bulgular arasında; 2. trimesterde saptanan mikromeli, kısa kosta, dar toraks ve brakidaktili yer alır. Proksimal femoral epifizin prematür

ossifikasyonu vakaların yaklaşık % 65’inde görülür. Riskli ailelerde ilk trimesterde bu bulgulara özellikle dikkat edilmelidir.

Ailede daha önce etkilenmiş ve genetik mutasyonu tespit edilmiş birey varsa prenatal genetik test planlanabilir. *Letal* formları için *in- utero* veya doğumdan sonraki iki yıl içinde ölüm beklenir. *Non letal* formların prognozu iç organlardaki malformasyonlara bağlıdır. Major ölüm sebebi renal komplikasyonlarına bağlıdır. Vakaların %15’inde retinitis pigmentosa görülür. İskelet anormalliklerinin görülme sıklığı ile iç organlardaki malformasyonlar arasında bir korelasyon yoktur (32, 33).

Ellis Van Creveld endromu:

Nadir görülen otozomal resesif geçiş gösteren bir sendromdur. Kısa kosta, post-aksiyal polidaktili (elin ulnar kenarında ekstra parmak), kısa boy, kardiyak defekt, displastik tırnak ve diş anomalileri görülür. Zeka normaldir. Etiyolojide 4. kromozomun kısa kolunda *EVC 1* ve *EVC 2* olmak üzere iki farklı gen tanımlanmıştır.

Ultrasonografide 2. trimesterin erken döneminde saptanan uzun kemiklerde kısalık bulgusu vardır. Diğer kısa kosta displazilerinden ayırt etmede özellikle üst ekstremitedeki belirgin postaksiyel polidaktili bulgusu önemlidir. Vakaların yaklaşık %60’ında özellikle atriyal septal defekt olmak üzere konjenital kalp hastalığı bulunur. Baş çevresi normaldir. Ailede daha önce etkilenmiş ve genetik mutasyonu tespit edilmiş birey varsa prenatal genetik test planlanabilir. Prognoz ekspressivite değişkenliğine bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir. Neonatal veya infantil dönemde kardiyak veya pulmoner komplikasyonlara bağlı ölüm gerçekleşebilir. Infantil dönemden sonra hayatta kalan bireylerde morbidite; kardiyo pulmoner hastalıklara eşlik eden diş problemleri ve spinal stenoza bağlıdır. Bilişsel ve mental gelişim normaldir (34).

2.2.7. Grup 10: Multiple epifizyeal displazi ve psödoakondroplazi grup

Psödoakondroplazi

Doğumda boy uzunlukları ve yüz bulguları normaldir. Çoğunlukla öne çıkan özelliği yürüyüşe başlarken farkedilen paytak yürümedir. Tipik olarak, büyüme oranı standart büyüme eğrisinin yaklaşık iki yıl altındadır ve orta dereceden şiddetli dereceye kadar orantısız kısalığa yol açar. Özellikle alt ekstremitelerin büyük

eklemlerinde eklem ağrısı yaygındır. Psödoakondroplazi olan bireylerin yaklaşık % 50' sinde kalça protezi ameliyatı gerekir (35). Psödoakondroplazinin tanısı klinik bulgular ve radyografik özellikler temelinde yapılabilir. *COMP* geninde heterozigot bir patojenik varyantın tanımlanması, klinik özellikler yetersiz ise tanı için anlamlıdır(36). Otozomal dominant kalıtılır. Ailede patojenik varyant biliniyorsa, prenatal test mümkündür (37).

Tablo 2.2. Psödoakondroplazi ve akondroplazi arasındaki Farklar

Psödoakondroplazi	Akondroplazi
Kafatası: Normal: “Achondroplasia with normal face”	Kafatası : Anormal
Vertebra: Platispondili+	Vertebra: Platispondili -
İnterpediküler mesafe normal	İnterpediküler mesafe lumbal bölgede azalmış
Epifiz ve metafizler anormal	Sadece Metafizler anormal
Trident hand ve şampanya bardağı pelvis yok	var

2.2.8. Grup 11: Metafizyeal Displazi

Schmid Metafizyeal Displazi

İskeletin Genetik Hastalıkları Nozoloji ve Sınıflandırmasına göre Grup 11 metafizyeal displazi grubunda yer alır. Metafizyeal kondrodizplaziler arasında en sık görülen tiptir. Otozomal dominant kalıtılır. İskelet değişiklikleri hastalar yürümeye başladıktan sonra ve özellikle 3-5 yaşlarında ağırlık artışıyla beraber gelişir. Çoğunlukla proksimal femur etkilenmiştir. Buna bağlı olarak koksa vara ve genu valgum bulguları görülebilir. 6. kromozomda *COL10A1* genindeki mutasyon sonucu oluşur. Bacak ağrısı, eklem ağrısı, kalça deformitesi, lumbal lordoz ve paytak yürüyüş görülür. D-vitamini eksikliğine bağlı rikets ile karıştırılmamalıdır (38).

2.2.9. Grup 12: Spondilo-epi-metafizyeal displazi

Dyggve-Melchior-Clausen sendromu (DMC):

Nadir görülen, otozomal resesif geçişli iskelet displazisidir. X'e bağlı kalıtım nadiren görülebilir (2). Mikrosefali ve zihinsel yetersizlik görülür. Bugüne kadar 100

vaka bildirilmiştir. Kısa gövde, kalça ekleminde parsiyel dislokasyon ve genu varum bulguları olabilir. Bazı vakalarda servikal instabilite, spinal kord kompresyonu ve paralizi olduğu bildirilmiştir. *DYN* genindeki mutasyon sonucu oluşur (19).

Spondiloepifizyal Displazi Tarda, X-Linked:

Kısa gövdeli boy kısalığı, hafif orta dereceli sternal protrüzyon, geniş toraks ve dar pelvis bulguları görülür. Erişkin yaşlarda diz ve kalçada osteoartritik tip ağrı olabilir. Kısa boy ve sırt ağrısı ile sıklıkla 6-12 yaşlarında tanı alırlar. Erişkin boyu 125-157 cm arasında değişir. X kromozomunun kısa kolunda *SEDL* genindeki mutasyon sonucu oluşur. Ortopedik takip önemlidir (19, 25).

2.2.10. Grup15: Akromelik Displazi

Akromikrik Displazi:

Fibrilin 1'i kodlayan *FBN1* genindeki mutasyon ile oluşur. Başlıca klinik bulguları arasında; kısa boy, dismorfik yüz bulguları, basık burun köprüsü, bülböz burun, brakidaktili, eklem hareketlerinde kısıtlılık, üst solunum yolu enfeksiyonlarında artış, miyopi ve konjenital kalp hastalığı yer alır. Kemik yaşı geridir. Otozomal dominant kalıtılır. Erişkin boyu 115-140 cm arasındadır (19).

2.2.11. Grup 16: Akromezomelik Displazi

Akromezomelik Displazi, Maroteaux tip:

Daha çok üst ekstremitayı etkileyen akromelik ve mezomelik kısalık, radial baş dislokasyonu, belirgin topuk, rölatif makrosefali, eklem laksitesi, orta yüz hipoplazisi, basık burun köprüsü ve küçük burun bulguları görülmektedir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Natriüretik peptid B reseptörünü etkileyen *NPR2* genindeki mutasyon sonucu oluşur. Bu mutasyon endokondral kemik gelişimini sağlayan C- tip natriüretik peptidin bağlanmasını engeller. Zihinsel gelişim normaldir. Motor gelişim basamakları rölatif makrosefali ve kısa ekstremita nedeniyle gecikebilir. Erişkin boyu 94-123 cm arasında değişir. Psödohipoparatiroidizm ve psödoakandroplaziden ayırt edilmelidir (19).

2.2.12. Grup18: Kampomelik Displazi

Stuve-Wiedeman Sendromu:

İlk defa 1971’de tanımlanmıştır. 5. Kromozomun kısa kolundaki *LIFR* (Leukemia Inhibitor Receptor) genindeki mutasyona bağlı olarak oluşur. Neonatal dönemde mortalitesi yüksektir. Klinik seyrinde hipertermi epizodları, respiratuvar problemler, beslenme ve yutma güçlükleri görülür. En sık ölüm nedeni malign hipertermi ve respiratuvar güçlüklerdir. Uzun kemiklerde prenatal dönemde eğrilik, kısalık, metafizyeal genişleme ve düzensizlik ayırt edici radyolojik bulgularıdır (39).

2.2.13. Grup 19: Slender Kemik Displazileri

3M sendromu:

3M sendromunun tipik klinik özellikleri arasında; prenatal ve postnatal ağır büyüme geriliği, tipik yüz bulguları, iskelet anomalileri, orantılı boy kısalığı, rölatif makrosefali yer alır. Zeka normaldir. Prenatal ve postnatal ağır büyüme geriliği önemli bir klinik özelliktir. Organ malformasyonları genelde beklenmez. Etiyolojisi mikrotübül dinamiğinin düzenlenmesi ile ilgili olan 3M Kompleksi’nde meydana gelen mutasyonlardır. Vakalardan *CUL7*, *OBSL1* veya *CCDC8* homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar sorumludur. Bugüne kadar literatürde 3M sendromlu yaklaşık 200 hasta bildirilmiştir (40, 41).

2.2.14. Grup20: *Multiple* eklem dislokasyonları

Desbuquois displazisi:

Orantısız boy kısalığı, eklem laksitesi ve dislokasyonlar ile karakterize otozomal resesif geçişli bir durum olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak prenatal ve postnatal büyüme geriliği, yarı damak, belirgin göz, az gelişmiş orta yüz ile karakterizedir. Radyolojik bulgularda çoklu eklem dislokasyonları, proksimal femurda “İngiliz anahtarı” görünümü, ilerlemiş karpal ve tarsal kemik yaşı, delta falanks ya da bifid baş parmak ve falangeal dislokasyonlar görülür. Hastalar tipik el bulgularının varlığına göre iki subgrupta sınıflandırılmıştır. 2010’da üçüncü bir subgrup olarak; ilerlemiş karpal kemik yaşı, bir ya da tüm metakarpallerin aksesuar osifikasyon merkezi içermeyen kısalığı “*Kim varyantı*” olarak önerilmiştir. 10 hastada 2009 yılında

CANT1 mutasyonu tip 1 fenotipinde gösterilmiştir. Tip 2 fenotipi ayrıca *XYLT1* mutasyonu ile de ilişkilidir (42, 43).

2.2.15. Grup 21: Kondrodisplazi Punktata

Kondrodisplazi Punktata:

Tüm uzun kemiklerde kısalık, *epifizyeal stippling* ve orta yüz hipoplazisi bulguları vardır. Uzun kemik epifizlerinde ve paravertebral bölgede kırıkdaalarda anormal ve erken ossifikasyon ile karakterize punktata kalsifikasyonlar vardır. Fetal ultrasonografide uzun kemiklerde metafiz ve epifizyeal düzensizlik olduğunda tanıdan şüphe edilmelidir. Bir çok tipi vardır; kalıtım şekline, ekspresivite değişkenliğine ve altta yatan nedene göre (warfarin embriyopatisi) değişkenlik göstermektedir (8).

2.2.16. Grup 25: Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi

Osteogenezis İmperfekta:

Kırıkda ve kollajen sentezi ile ilgili gen defektleri nedeni ile kaynaklanan kemik kırılabilirliği ve kırıklara yatkınlıkta artış ile karakterize bir durumdur. İnsidansı 0.4/10000 doğumda bir şeklindedir (37). 1979'ta Sillence tarafından 4 tip olarak sınıflandırılmıştır. Prenatal tanıda amaç ölümcül olan tip 2'yi ölümcül olmayan tiplerden ayırmaktır. Ayırım gestasyonel yaşa, aile öyküsüne, kırıkların sayısı ve dağılımına ve genetik analize bağlı olarak yapılır.

Osteogenezis imperfekta tip 2, *in utero* olarak en çok tanı alan osteokondrodisplazilerdendir. Hem birinci hem ikinci trimester taramalarında ekstremitte uzun kemikleri kısadır, kırıklar görülebilir. Kafa tabanı normalde izlenmeyen beyin hemisferinin görülmesine izin verecek şekilde az ossifiye olmuştur. Bu nedenle kompresyon oluşturmaya yatkındır. Bulgular simetriktir. Osteogenezis imperfekta tip 1 genel olarak ikinci trimester taramasında normaldir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde asimetrik uzun kemik kırıkları gelişebilir. Osteogenezis imperfekta tip 3 ve 4 ikinci trimester taramasında alt ekstremitteyi üst ekstremiteden daha çok etkileyen çoklu asimetrik uzun kemik kırıkları ile karakterizedir. Ailedeki indeks vakanın moleküler tanısı bilindiği takdirde genetik testler önerilebilir. Etkilenen bireylerin % 95'inden fazlasında, bilinen OI genlerinde tanımlanabilen bir

kusur vardır, % 90 oranında *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlardan oluşur (44).

Tip-2’de genellikle doğumu takiben 24 saat içinde ölüm gerçekleşir. Tip-1 hafif formdur. Uzun dönemde işitme kaybı oluşabilir. Tip-3 ilerleyici formdur. Ciddi kifoskolyoz ve torasik deformiteden kaynaklanan solunum komplikasyonları nedeniyle yaşam beklentisi az olur. Prenatal tespit edilen osteogenezis imperfekta olgularında doğum şekli ve neonatal sonuçları ile ilgili yapılan bir derlemede; sezaryan ile doğumun lethal olmayan formlardaki bebeklerde doğumda kırık oranlarını azaltmadığı ve lethal olanlarda sağ kalımı uzatmadığı gösterilmiştir (45).

Linkeropati Grubu:

Çok nadir görülürler. Proteoglikanlardaki tetrasakkarit bağlarını meydana getiren enzimlerin eksikliği sonucu oluşur. Kısa boy, radyo-ulnar sinostoz, azalmış kemik yoğunluğu, konjenital kontraktürler, dislokasyonlar, eklem gevşekliliği, konjenital kalp defektleri ve hafif gelişimsel gecikme gibi üst üste gelen bulgular ile karakterizedir. Spondilo-oküler sendrom, ilk olarak oküler ve vertebral anomalili hastalarda Schmidt tarafından klinik olarak tanımlanan linkeropatilerden biridir (46, 47).

2.2.17. Grup 37:Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olmadığı grup)

Catel- Manzke sendromu:

Catel-Manzke sendromu, *Pierre Robin* sekansının, dijital anormalliklerle ilişkisi ile karakterize nadir bir genetik bozukluktur. İlk kez 1961’de, yarı damak, glossopitozis, mikrognati ve bilateral klinodaktiliye yol açan işaret parmağının proksimal falanksının tabanında bir aksesuar ossifikasyon merkezi olan 6 haftalık bir bebekte bildiren Catel tarafından tanımlanmıştır. 1966 yılında, Manzke aynı hasta hakkında ek bildiriler yapmıştır, birden çok ossifikasyon merkezinin farklı bir hiperpalangizm olduğunu belirtmiştir. *TGDS* geninde homozigot ya da *compound* heterozigot patojenik varyantlarının *Catel-Manzke* Sendromu’na sebep olabileceği keşfedilmiştir (48, 49).

2.2.18. Grup 39: Limb hipoplazi/redüksiyon defektleri

Limb Redüksiyon Defektleri:

Limb redüksiyon defektlerinin insidansı 6-8:10.000 dir. Populasyon çalışmalarına göre erkek cinsiyette 2:1 oranında daha fazla görülmektedir. Üst ekstremitelerde alt ekstremiteye göre iki kat daha fazla anomali gözükür. Diğer organ anomalileri kardiyak, genitoüriner, santral sinir sistemi anomalileri (%50-%60) genetik sendromlar (%23) ve anöploidiler (%6) özellikle tirizomi 18 ile beraber görülebirlirler. Prognoz defektin genişliğine ve ciddiyete bağlıdır. Limb redüksiyon defekti hayatın ilk yılı içinde eşlik eden anomaliler nedeniyle % 12.9 mortal seyredir. En sık anomali femur ve radiusta görülür (50, 51).

Femur-Fibula-Ulna sendromu:

Femur, fibula defektleri ve üst extremitenin ulnar tarafı ile ilgili malformasyonlar görülür. Lethal değildir. Sporadik görülür ve rekürrens riski düşüktür. Üst ekstremiteler alt ekstremiteye göre daha sık etkilenir. Alt ekstremitte defektleri üst ekstremitte defektlerinin kontralateralinde olabilir. Genellikle sağ üst ekstremitte etkilenir. Erkeklerde bir miktar daha sık görülür. Visseral organlarda anomalinin olmaması ayırıcı tanıda önemli anahtar noktadır (52).

Fokomeli:

Bir tanıdan ziyade defektif gelişimi tanımlayan bir terminolojidir. Kol ve bacakların defektif gelişimi söz konusudur. El ayaklar gövdeye yakın şekilde oluşmaktadır. Teratojenite (antikonvülsan-misoprostol) ile veya sendromik (*Roberts- SC fokomeli*) olarak meydana gelebilirler. Kraniofasial anomaliler, prenatal ve postnatal büyüme geriliği gibi değişken klinik varyasyonlarla da gözükabilir. Sıklıkla neonatal dönemde kaybedilirler (12).

TAR sendromu:

Trombositopeni ve bilateral radius yokluğu ile karakterizedir. Otozomal resesif geçişlidir. Vakaların %30'unda kardiyak defekt olur. En sık görülenler ventriküler septal defekt ve Fallot Tetralojisidir. Antepartum intrakraniyal hemoraji riskini önlemek amacıyla antenatal platelet transfüzyonu verilebilir (53).

2.2.19. Proksimal Fokal Femoral Yetersizlik

İskeletin Genetik Hastalıkları Nozoloji ve Sınıflandırmasına göre tanımlanmış hastalıklar arasında değildir. Çok nadir görülen bir konjenital anomalidir. İnsidansı 0.11 -0.2:10.000'dir. Femurun proksimal kısmının gelişimsel anomalisidir. Bilateral veya unilateral olabilir. *Clubfoot* ve fibula yokluğu gibi kemik anomalileri %30-60 oranında eşlik edebilir. Kromozomal anomalilerle ilişkisi yoktur. İzole veya genetik sendromlarla birlikte görülebilir. Zeka düzeyi normaldir. Etiyolojide özellikle maternal diabet, 4. ve 8. haftada talidomid maruziyeti, viral enfeksiyonlar, kimyasal toksisite, radyasyon maruziyeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (54-56).

2.2.20. Lethal İskelet displazisi, Tip Al-Gazali

İskeletin Genetik Hastalıkları Nozoloji ve Sınıflandırmasına göre tanımlanmış hastalıklar arasında değildir. Karakteristik fenotipik özellikleri arasında; brakisefali, yassı yüz, hipertelorizm, düşük kulak, hipertrikozis, hipoplastik toraks, kısa ekstremite ve brakidaktili yer alır. Ayırt edici diğer bulguları; fetal hidrops, artmış kemik dansitesi, kısa, geniş diafizlerdir. Geniş fontanel görülür, kafatası sklerotik görünümündedir ve belirgin parietal kemikler bulunur. 1996'da Al gazali ve arkadaşları tarafından rapor edilen vakada otozomal resesif patern izlenmiştir (57, 58).

2.3 İskeletin Genetik Hastalıklarında Patofizyoloji

İskelet displazilerinde mutasyonlar farklı mekanizmalar aracılığıyla etkilerini gösterirler. Mutasyonların önemli bir bölümü kıkırdak matriks proteinlerini kodlayan genlerde iki allelden birinin etkilendiği mutasyonlar şeklindedir. Mutant allelin kodladığı protein multimerik moleküllerin bir araya gelmesine ve işlevselliğine olumsuz etki eder. Tip 2 kollejenopati grubu konuyla ilgili iyi bir örnektir. Kollajen tip II, üç zincirden oluşan üçlü heliks yapıda bir moleküldür. *COL2A1* geni tarafından kodlanır. Normal ve mutant allellerden kodlanan zincirler üçlü heliksi oluşturmak için biraraya geldiklerinde çoğu molekül en az bir mutant zincir içerir (59).

Kollajen X' u içeren mutasyonlar biraz daha farklıdır. Zincir tanıma bölgesinden sorumlu olan kollajen tip X'da bir mutasyon olması durumunda zincirler bir araya gelip işlevsel bir kollajen molekül oluşturamazlar. Bunun sonucunda mutant zincirlerden hiçbirisi oluşmakta olan molekülün yapısı içine giremez. Mutant allelin ürünleri fonksiyonel değilken normal allelin ürünleri fonksiyon göstermede yetersiz

olurlar. Etkili olan genetik mekanizmadan bağımsız olarak mutasyonlar iskelet gelişimi ve lineer büyümeden sorumlu endokondral ossifikasyona zarar verirler. İskelet displazilerinde; endokondral ossifikasyonu gerçekleştirdiği anatomik yapıda, büyüme plağında bir çok morfolojik anomallikler meydana gelir (60).

Klinik ve radyolojik sınıflandırma dışında moleküler- patogenetik sınıflandırma yapmak oldukça heterojen bir grup olan iskelet displazilerini daha iyi anlamayı sağlar. Moleküler- patogenetik sınıflamaya göre iskeletin genetik hastaların yedi farklı grupta incelenmektedir (61). (Moleküler – patogenetik sınıflandırma EK-2’ de yer almaktadır)

Grup 1- Ekstrasellüler yapısal proteinlerde defekt olur. Bu grupta iyi tanımlanmış displazi aileleri yer alır. Kemik dokuyu oluşturan kollajen tip I, kırık dokuyu oluşturan kollajen tip 2, kollajen tip 9,10, 11 ve iki kollajen dışı protein ve aggrecan’ı kodlayan gen mutasyonları söz konusudur.

Grup 2- Metabolik yollardaki defektler (enzim, iyon kanalları, taşıyıcılar) vardır. İskelet gelişiminde yer alan mineralizasyon, asidifikasyon, sulfasyon yolları etkilenir. Bu grup ayrıca peroksizomal kolesterol biyosentezini etkileyen kondrodizplazi punktatanın oluşumuna sebep olan defektleri içerir.

Grup 3- Makromoleküllerin katlanması, işlenmesi, yıkımında defekt vardır. Bu grupta yer alan ana hastalık grubu lizozomal depo hastalıkları özellikle mukopolisakkaridozlardır. Kathepsin, sedlin, lizozomal enzimler, matriks metalloproteinaz 2 ile ilgili gen defektleri söz konusudur.

Grup 4- Hormon ve sinyal iletim mekanizmalarında defekt olur. Oldukça kompleks ve heterojen bir gruptur. Endokrin, parakrin, otokrin sinyal iletim sistemlerinde bozukluk görülür. Bazı mekanizmalar erişkin yaşa kadar fonksiyonel olup, bazıları da embriyonik dönemde kısıtlanmış olabilir. Vitamin- D3 sentezi, paratiroid hormon aksında bozukluklar sonucu oluşan hastalıkları içerir.

Grup 5- Nükleer protein ve transkripsiyon faktörlerinde defekt olur. Bu grup yolları değil direk proteinleri etkiler. Erken embriyogenez sırasında geçici süre eksprese edilen transkripsiyonel faktörlerdeki defektler sonucu oluşan dizostozların büyük çoğunluğu bu grupta yer alır.

Grup 6- Onkogen ve tümör suppressor genlerde oluşan defektleri içerir.

Grup 7- RNA ve DNA metabolizmasında oluşan defektleri içerir. Kıkırdak saç hipoplazisi bu grupta yer alır.

2.4 İnsidans

İskelet displazileri tek tek ele alındıklarında nadir görülen hastalıklar olmakla beraber grup olarak insidansı yaklaşık 1/5000 olarak bildirilmiştir (62). Ülkemiz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde iskelet displazisi görülme sıklığının literatürde bildirilenden çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Tablo 2.3’de doğumda yaygın görülen iskelet displazilerinin beş farklı araştırmaya göre 10.000’ de sıklık olarak insidansı gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Doğumdaki yaygın görülen iskelet displazileri (10.000 de sıklık)

İskelet Displazisi	Kaynaklar				
	1 (63)	2 (64)	3 (62)	4 (65)	5(66)
Tanatorik displazi	0.60	0.24	0.09	0.28	0.43
Akondroplazi	0.37	-	0.46	0.64	0.35
Akondrojenesis	0.23	0.09	0.03	0.28	-
Osteogenezis İmperfekta	0.18	0.18	0.43	0.64	0.79
Asfiktik Torasik Displazi	0.14	-	-	0.09	-
Kondroplazi Punktata	0.09	0.12	0.06	0.18	0.12
Diastrofik Displazi	-	-	0.03	0.09	-
Kampomelik Displazi	0.09	0.09	0.09	0.09	-
Kondroektodermal Displazi	0.05	-	-	-	-
Larsen Sendomu	0.05	-	-	-	-
Mezomelik Displazi (Langer)	0.05	-	-	-	-
Total iskelet displazisi	2.44	1.10	2.29	3.22	3.00

2.5 İskeletin Genetik Hastalıklarında Klinik ve Radyolojik Yaklaşım

İskelet displazileri sıklıkla orantısız boy kısalığına neden olurlar. Bir hekim iskelet displazisi şüphesi ile prenatal veya postnatal dönemde karşılaşabilir. Prenatal dönemde iskelet displazisi şüphesi varsa aile öyküsü , klinik ve radyolojik bulgular doğrultusunda moleküler testler planlanabilir. Yaş gruplarına göre değişen sistematik

yaklaşımlar geliştirmek faydalıdır. Yenidoğan bir bebeğe yaklaşımda, öncelikle bebeğin stabilize edilmesi, hayati fonksiyonlarının korunması, ardından fizik muayene yapılmalıdır. Doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, göğüs çevresi ölçümleri yapılmalıdır. Trakeaya özellikle dikkat edilmelidir (67). İskelet displazilerinin çoğunda trakea ile ilgili solunumu zorlaştıracak trakeal agenezis, konjenital stenozis, prematür kıkırdak kalsifikasyonları, kısa trakea, trakeomalazi, trakeaözafageal fistül olabilir (68).

Bununla birlikte osteogenezis imperketa ve hipofosfatazya gibi bazı iskelet displazilerinin orantılı boy kısalığına yol açabileceği unutulmamalıdır. Fizik muayenede orantısız kısalık hemen farkedilmeyebilir. Bu nedenle antropometrik ölçümler yapılmalıdır. Bu ölçümler kapsamında üst segment/ alt segment oranı, oturma yüksekliği ve kulaç mesafesi ölçülmelidir.

Ayrıntılı öykü ve fizik muayeneden sonra iskelet displazisi şüphesi varsa radyolojik değerlendirme için “genetik iskelet taraması”; kafa grafisi (AP ve lateral), vertebra grafisi (AP ve lateral), pelvis ve dört ekstremitte grafisi (AP), el- ayak grafisi (AP), yan diz grafisi (multiple epifizyeal displazi resesif şüphesi olması durumunda) tetkikleri istenmelidir (67).

2.6 İskeletin Genetik Hastalıklarında Prenatal Tanı

Görüntüleme yöntemleri ve moleküler testlerde elde edilen gelişmeler sonucunda, iskelet displazilerinin prenatal dönemde tanınabilirliği hızlı bir artış göstermiştir. Bununla birlikte prenatal tanı ebeveynlere reproduktif risklerini yönetme seçenekleri sağlar. Prenatal genetik testler; sitogenetik testler (kromozom düzeyinde değerlendirme) ve moleküler testleri (DNA düzeyinde mutasyon analizi) içermektedir. Perinatal dönemde ölümcül olan iskelet displazilerinin pek çoğu fetal USG ile saptanabilmektedir. Ultrasonografide lethal-nonlethal osteokondroplazi ayrımı yapmak, şüphe edilen displazinin tipini belirlemek, genetik sendromlardan, anöploidilerden veya büyüme geriliğinden ayırmak önemlidir (8).

Bugün prenatal tanı kapsamında kullanılmakta olan USG ve bazı maternal tarama testlerinin yanı sıra, maternal kan örneğinden bazı mendelyen hastalıkların test edildiği hücresiz DNA (*cell-free fetal DNA*) gibi girişimsel olmayan yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem özellikle kopya sayısı değişiklikleri olmak

üzere anöploidilerin tespit edilmesinde, *de novo* mutasyonların neden olduğu otozomal dominant kalıtım gösteren iskelet displazilerinin teşhisinde faydalıdır (2). Bu testler prenatal tanı sürecinde ve eşlere verilecek genetik danışmanlık sırasında kolaylık sağlayabileceği için önemlidir.

Fetal iskelet anomalileri, EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) 1980 – 2010 verilerine göre en sık görülen anomaliler içerisinde, kardiyovasküler ve üriner sistem anomalilerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (69). Prenatal tanıda en yaygın görülen iskelet anomalileri; *club foot/ talipes* 9.5:10.0000 doğumda, polidaktili 8.9: 10.000 doğumda, sindaktili 6.24: 10.000 doğumda, redüksiyon defektleri 6:10.000 doğumdur. İskelet displazilerini ultrasonografide düşündüren önemli bir bulgu ise kısa femurdur (69). Literatürde prenatal dönemde kısa femurun doğumda görülme sıklığıyla ilgili bir prevalans çalışması bulunmamaktadır. Fetal iskelet anomalilerinin tespiti, iskelet displazileri ve genetik sendromların habercisi olabileceğinden oldukça önemlidir.

2.6.1 Prenatal Ultrasonografi

Konjenital anomalilerin saptanması için fetüsün ikinci trimesterde ultrasonografi ile değerlendirilmesi birçok sağlık sisteminde standart haline gelmiştir (70, 71). Fetal iskelet, iki boyutlu ultrasonografi ile 14. haftadan itibaren kolaylıkla görselleştirilmektedir. Fetal femur ve humerus ölçümleri, orta trimester ultrasonografi değerlendirilmesinin temel parçasını oluşturmaktadır. İskelet anomalilerinde ultrasonografik değerlendirmenin ilk amacı, ölümcül olan, yaşamı sınırlandıran ya da önemli bir morbidite ile ilişkili olan anormal fetusları tanımlamaktır. Bu durumlarda terminasyon önerilebilir. İkinci amaç gebelik izlemi boyunca neonatal morbidite açısından riskleri belirlemek ve yenidoğan bakımı için yönetim planı yapmaktır (8).

Tüm uzun kemiklerin göreceli uzunluğunun normatif değerlerle karşılaştırılması, öncelikle rizomeli, mesomeli olup olmadığının belirlenmesi gereklidir. Uzun kemiklerin değerlendirilmesine ek olarak, değerlendirilmesi gereken ve hastalıkları ayırt etmekte yardımcı olabilen diğer ultrasonografi parametreleri de vardır. Fetal fasyal profil (*glabellar bossing*, burun köprüsünün basık olması, mikrognati), vertebra gövdelerinin yüzeyi, el ve ayakların görünümü önemli bulgulardır. Brakidaktili ve ekinovarus bulguları birçok prenatal başlangıçlı iskelet

displazisi belirtilerindendir. Femur boyu normal olsa bile eğrilik iskelet displazisine işaret edebilir; kampomelik displazi, *Meckel- Gruber* sendromu, proksimal femoral fokal yetersizliğin belirtisi olabilir (2, 8).

İkinci trimesterde (<24 hafta) 5. persentil veya -2 SD'den düşük femur veya humerus uzunluk ölçümleri gösteren herhangi bir fetüs, fetal iskeleti değerlendirme konusunda uzmanlaşmış bir merkezde değerlendirilmeli ve mutlaka genetik konsültasyonu istenmelidir (3) . Uzun kemik ölçümleri 2 persentil altında olan fetuslarda, özellikle baş çevresi 75 persentilden daha büyükse, iskelet displazisi yaşanması kuvvetle düşünülmelidir. Çoğu iskelet displazisinde bu baş-vücut uyumsuzluğu görülmektedir (2).

Femur uzunluğu ile karın çevresi oranı, dar toraks ve azalmış kemik dansitesi perinatal letalite tahmini için kullanılır. Lethalitenin en önemli sebebi dar göğüs kafesi ve pulmoner hipoplazidir. Göğüs çevresi/ abdomen çevresi <0.6 (17), femur uzunluğu/ abdomen çevresi <0.16 ise mortalite için artmış risk söz konusudur (18). İskelet anomalisinin non-lethal olmasıyla ilgili tahmin oranı % 90 civarındadır. Spesifik tanı koyma oranı % 65.8- 79.3 arasındadır. En yüksek tanı koyma oranı tanatoforik displazi %88, osteogenezis imperfektada % 89'dur. Eşlik eden diğer organ sistem anomalileri görüldüğünde, bu hastalıklarda morbidite ve mortalite oranı artar (25, 72).

Prenatal dönem iskelet displazisinde şüphe edilen fakat spesifik tanı konulamayan durumlarda en azından letalite faktörlerine bakılmalıdır. Letal iskelet displazisi prediktörleri; erken ve ağır seyreden uzun kemik kısalıkları, femur uzunluğu/ abdomen çevresi<0.16, göğüs çevresi/abdomen çevresi oranı <0.6, kısa kosta küçük göğüs duvarı, yüksek kardiyotorasik oran, bowing ve kırık varlığı şeklindedir (4).

Rutin ultrasonografik yaklaşımlarla iskelet displazisi tanısı % 40 oranında konulabilir (2). Yanlış tanı, rekürrens ve suboptimal tedavi yönetimine yol açar. Özellikle çok nadir görülen iskelet displazisi vakalarının tanı sürecinde, büyüme kıkırdağının otopsi ve histomorfolojik incelemesinin önemli rolü vardır. Birçok iskelet displazisi, önemli tekrarlama riski ile ilişkili olduğu için ailelere doku ve/veya DNA elde etmenin ve depolamanın kritik önemi anlatılmalıdır. İskelet anomalilerinde yaygın görülen anormal ultrasonografi bulguları ve ayırıcı tanıları EK-3'de gösterilmiştir.

Uluslararası İskelet Displazi Kayıt Sistemi'ne yönlendirilen prenatal ultrasonografide şüphe edilen 1500 iskelet displazili vakanın değerlendirildiği geniş bir analizde bu olguların % 85'i iskelet displazisi olarak doğrulanmıştır. Bu hastaların %20' sinde osteogenezis imperfekta tip 2, %11'inde tanatoforik displazi, %8.2' sinde akondrojenesis tip 2, %3.6'sında kampomelik displazi, %12' sinde genetik sendrom, %4.5' inde sınıflandırılmayan iskelet displazisi, %35.7'sinde diğer spesifik iskelet displazileri saptanmıştır; %5' inde ise anomali saptanmamıştır (73).

Prenatal Ultrasonografide Kısa Femur Bulgusu

Genetik polikliniğine yönlendirilme nedeni prenatal USG'de ekstremité kısalığı, özellikle femur kısalığı görülmesi nedeni ile bu bölümde femur kısalığından bahsedilecektir.

Kısa femur, femur boyunun 5 persentilin altında veya gestasyonel yaş için ortalama -2 standart sapmanın altında olmasıdır. Daha önceki yayınlara göre izole femur kısalığı büyüme geriliği için önemli bir risk faktörüdür. Kısa femur tespit edilen hastalarda kesin tanı üçte ikisinde iskelet displazisi, anöploidi, genetik sendrom iken üçte bir hastada ise tanı konulamamaktadır (74, 75).

Kısa femur ultrasonografik bulgulara göre üç gruba ayrılır. Her bir grup da kendi içinde lethal- nonlethal olarak ayrılmaktadır (8). Kısa femurun ultrasonografik bulgulara göre sınıflandırılması Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Grup 1: İzole kısa femur olup ek anomali eşlik etmeyen gruptur. Büyüme geriliği, anöploidi, proksimal fokal femoral yetersizlik (PFFD) veya normal olarak izlenebilir.

Grup 2: Kısa femur ve eşlik eden iskelet dışı anomalileri içeren gruptur. Bu grupta anöploidi riski önemli olduğu için fetal karyotipleme önemlidir. En sık görülen anomali Trizomi 18' dir. Bu gruptaki prognoz, bazı tanılar için normal yaşam süresiyle uyumlu iken bazı tanılar için lethal veya nörogelişimsel gecikme ile ilişkili olabilmektedir. Olası tanılar *Ellis-van Creveld* sendromu, kısa kosta polidaktili sendrom tip 2 , tanatoforik displazi ve kondrodisplazi punktatadır.

Grup 3: Kısa femur ve beraberinde iskelet anomalileri olan gruptur. Kemik modellemesi ve ossifikasyonda defekt söz konusu olabilmektedir. Ayrıca el, ayak, kosta anomalileri eşlik edebilmektedir. Bu grupta iskelet displazisi için yüksek oranda

risk mevcuttur. İskelet anomalileri 20. haftada aşıkara ise, uzun kemikler için biyometrik ölçümler 5 persentilin çok altındaysa, fetusun lethal bir iskelet displazisi olması çok kuvvetlidir. Örnek olarak; Osteogenezis İmpfekta tip 2, kısa kosta polidaktili sendromu olabilir. Non-lethal iskelet displazisi olarak da heterozigot akondroplazi verilebilir.

Tablo 2.4. Kısa femurun ultrasonografik bulgulara göre sınıflandırması

	Grup 1 İzole kısa femur	Grup 2 Kısa femur ve iskelet dışı bulgular	Grup 3 Kısa femur ve iskelet bulguları
Letal olmayan veya değişken	Büyüme geriliği Normal	-Ellis–van Creveld sendromu -Jarcho–Levin sendromu -Kondrodisplazi punktata	-Osteogenezis imperfekta tip 1,3 -Heterozigot akondroplazi -Jeune’nin Asfiktik torasik distrofisi -Hipofosfatazya -Kleidokranial displazi
Letal olmayan veya değişken	Proksimal fokal femoral yetersizlik	Femoral fasyal sendrom	-Proksimal fokal femoral yetersizlik -Femur- fibula-ulna sendromu
*Letal		-Tanatotropik displazi -Akondrojenesis -Kısa kaburga polidaktili sendromu, tip2 -Meckel- Gruber sendromu	-Osteogenezis imperfekta 2 -Kampomelik displazi -Jeune’nin Asfiktik torasik distrofisi -Homozigot akondroplazi -Kısa kaburga polidaktili sendromu 1,3 ve 4
*Letal	Trizomi 13,18 Triploidi	Trizomi 13,18 Triploidi	Hipofosfatazya

*Ciddi morbidite ile ilişkili, hayatın ilk yılında ölüm ile sonuçlanan durumlar

2.6.2 Girişimsel Yöntemler

Gestasyonel haftaya bağlı olarak koryonik villus örnekleme / amniyosentez/ kordosentez ile kromozom analizi veya moleküler analiz yapılabilir. Amniyosentez

genellikle gebeliğin 15-20. haftası arasında yapılır (76). Koryon villus örneklemesi 11-12. haftalarda yapılır (77). Kordosentez (perkutan umbilikal kan örneklemesi), 18. Gebelik haftasından sonra yapılmaktadır (78).

2.7 Genetik Danışma

Moleküler defekt, iyi bilinen iskelet displazilerinin neredeyse çoğunda belirlenmiştir. Daha önce etkilenmiş bireyin genetik tanısı moleküler olarak tespit edilmiş ise, rekürrens riski taşıyan aileler için moleküler analiz yapılabilir. Tartışmalı bir konu ise yeni bir dominant hastalık söz konusu olduğunda nispeten düşük germline mozaizm riski için invaziv prenatal testlerin yapılıp yapılmamasıdır (79). Her iki ebeveynde akondroplazi varsa, akondroplazi hastalarının % 97'sinde bilinen tanımlanabilir bir mutasyon olduğu için *FGFR3* dizi analizi gebelik esnasında planlanabilir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Ünitesi'ne Ocak 2007 - Ocak 2018 tarihleri arasında fetal ultrasonografide ekstremité kısalığı saptanarak yönlendirilen veya prenatal öyküsünde ekstremité kısalığı saptanmış olan 115 hasta dahil edildi. Hasta kayıtlarına Çocuk Genetik Ünitesi'nde 2005 yılından bu yana oluşturulan "İskelet Displazisi Kayıt Sistemi", Genetik Bilim Dalı Dosya Arşivi ve *Nucleus* veri tabanı enformasyon sistemi aracılığıyla ulaşıldı. Genetik Bilim Dalı Dosya Arşivindeki son 11 yıla ait 25. 968 dosyaya primer araştırmacı tarafından bakıldı. Bu değerlendirme kapsamında öykü, fizik muayene bulguları, radyolojik incelemeler ve moleküler analiz sonuçları kaydedildi. Türkiye'nin her bölgesinden hasta başvurusu alan, "İskelet Displazisi Kayıt Sistemi" olup referans merkezi olarak kabul edilen bir merkezde yapılmış olması sebebi ile hastaların başvuru bölgeleri de kaydedildi.

3.2 Yöntem

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 10.10.2017 tarih ve G0 17/ 821 sayılı karar numaralı yazısı ile onay alındı. Hastalar ile iletişime geçilerek klinik muayeneye davet edildi. Son bir yıl içerisinde klinik değerlendirmesi olan veya iletişime geçildiğinde sosyal, ekonomik nedenler ile klinik muayeneye gelemeyen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaları değerlendirme sırasında kullanılmak üzere bir veri formu oluşturuldu (EK- 4) Hastaların demografik özellikleri, maternal öyküde; maternal yaş, maternal hastalık, ekstremité kısalığının saptandığı gestasyonel hafta, gebelik kaybı hikayesi, folik asit veya multivitamin kullanımı, tarama testlerinin sonuçları, invaziv prenatal tanı testi (amniosentez, koryon villus örnekleme, kordosentez) yapılma öyküsü, natal öyküde; doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum boyu, soygemiş özelliklerinde; paternal yaş, eşler arasında akrabalık öyküsü ve derecesi ve postnatal tanıları kaydedildi. Hastaların tanıları Uluslararası İskelet Displazisi Derneği (International Skeletal Dysplasia Society- ISDS) tarafından yayımlanan 2015 sınıflamasına göre gruplandırıldı.

Düşük Doğum ağırlığı (DDA), doğum ağırlığı <2500 g olarak tanımlandı. İntrauterin büyümenin değerlendirilmesinde (SGA-AGA- LGA) Fenton ve arkadaşlarının preterm bebekler için hazırlamış olduğu ve hastanemiz yenidoğan yoğunbakım ünitesinde güncel olarak kullanılan büyüme eğrileri kullanıldı (80).

3.2.1 Dahil edilme kriterleri

Prenatal dönemde yapılan ultrasonografide ekstremitte kısalığı tespit edilmiş olmak.

3.2.2 Dışlama kriterleri

Prenatal dönemde yapılan ultrasonogarafide ekstremitte kısalığı tespit edildikten sonra postnatal değerlendirme olmaması

3.3 İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for SocialSciences) Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı olarak sunuldu. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

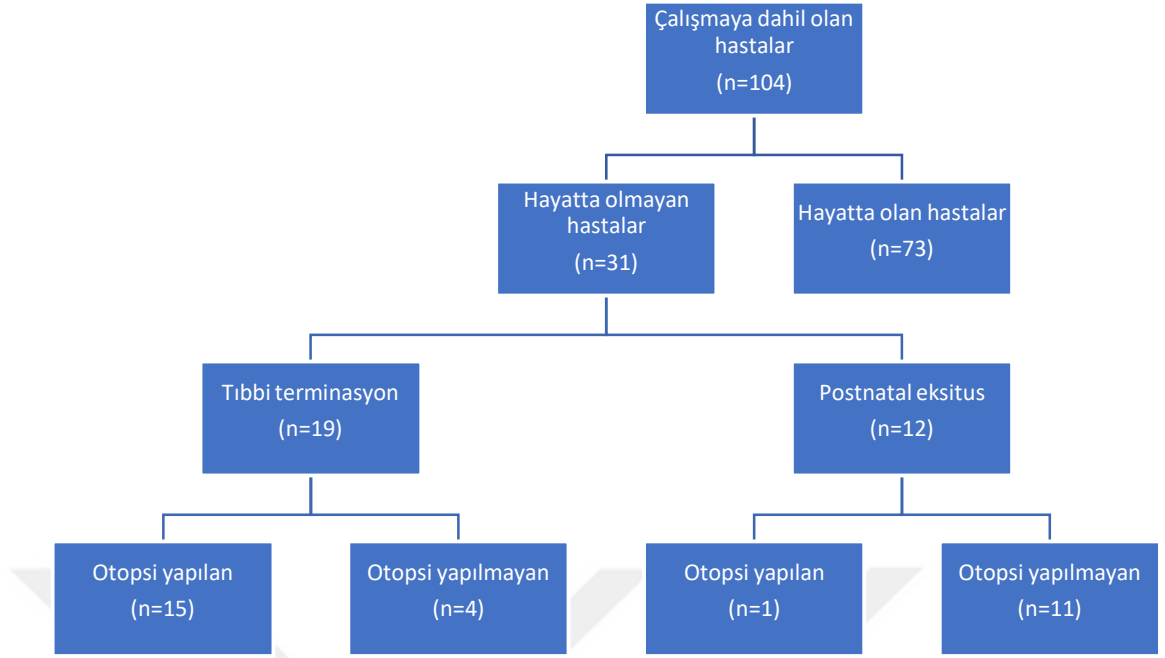
4. BULGULAR

Bu çalışma kapsamında Ocak 2007 - Ocak 2018 tarihleri arasında fetal ultrasonografide ekstremité kısalığı saptanan 115 hasta değerlendirildi. Hastalardan 10'u ile sadece telefon görüşmesi yapılarak sözel bilgi alındığı, postnatal değerlendirmeleri olmadığı için ve 1 hastaya iletişim bilgileri güncel olmaması nedeni ile ulaşılamadığı için toplam 11 hasta çalışma dışında tutuldu. Çalışma kapsamında 104 hasta analize dahil edildi.

Hastalar ile klinik muayeneye davet için iletişime geçildi ve 104 hasta içerisinde 73 hastanın hayatta olduğu saptandı. 35 hastanın poliklinik koşullarında güncel olarak anamnez, fizik muayene ve radyolojik değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların 19'unun son bir yıl içerisinde poliklinik kontrol muayenesi olduğu için tekrar muayeneye davet edilmedi. 19 hasta ise sosyal ve ekonomik nedenler ile muayeneye gelemedi.

104 hastanın 19'una (%18.2) tıbbi terminasyon yapıldığı, 12'sinin (% 11.6) izleminde eksitus olduğu, 73'ünün (%70.2) ise hayatta olduğu, bir hastaya (hasta no :81) eksitus olduktan sonra, 15 hastaya ise tıbbi terminasyon sonrası olmak üzere toplamda 16 hastaya otopsi yapıldığı saptandı (Şekil 4.1).

Tıbbi terminasyon, tıbbi terminasyon sonrası otopsi yapılan hastalar ve eksitus olan hastaların özellikleri EK-6 ve EK- 7' de verilmiştir.



Şekil 4.1. Hasta Dağılımı

4.1 Demografik bulgular

Tüm hastaların 51'i (%49.0) erkek, 46'sı (%44.2) kız olup, 7 (%6.7) hastanın cinsiyet kaydı bilgisine ulaşamadı. Hayatta olan 73 hastanın 33'ünün kız (%45.2), 40'ının erkek (%54.8) olduğu, hayatta olmayan 31 hastanın 11'inin erkek (%35.4), 13'ünün (%42) kız olduğu saptandı.

Hayatta olan hastaların yaş ortancası 78 ay (min:3 ay maks: 240 ay) olarak hesaplandı. İskeletin genetik hastalıkları grubunun şu anki yaş ortancası 82 ay (min: 5 ay maks: 240 ay) olarak hesaplandı. İskeletin genetik hastalıkları grubunun tanı alma yaş ortanca değeri 32 ay (min: 3 gün maks: 301 ay) olarak hesaplandı.

Tüm hastaların maternal yaş ortalaması 29,7 ($\pm 5,5$), paternal yaş ortalaması 33,9 ($\pm 5,8$) olarak saptandı (Tablo 4.1). İskeletin genetik hastalıkları grubunda olan hastaların maternal yaş ortalaması 29, 4 ($\pm 5,45$), paternal yaş ortalaması 33,4 ($\pm 5,7$) olarak hesaplandı. Akondroplazi tanılı olan hastaların paternal yaş ortalaması 36.2 ($\pm 5,17$) yıl olarak hesaplandı.

Akondroplazili hasta grubu ile iskeletin genetik hastalıkları grubunun paternal yaş ortalaması karşılaştırıldığında $p < 0,006$ değeri ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu hesaplandı.

Tıbbi terminasyon yapılan 18 hastanın, terminasyon haftası ortalaması 22,6 ($\pm$ 5,06) olarak saptandı. Postnatal dönemde eksitus olan hastaların eksitus olma yaşı ortancası 8 ay (min: 9 gün maks: 60 ay) olarak hesaplandı.

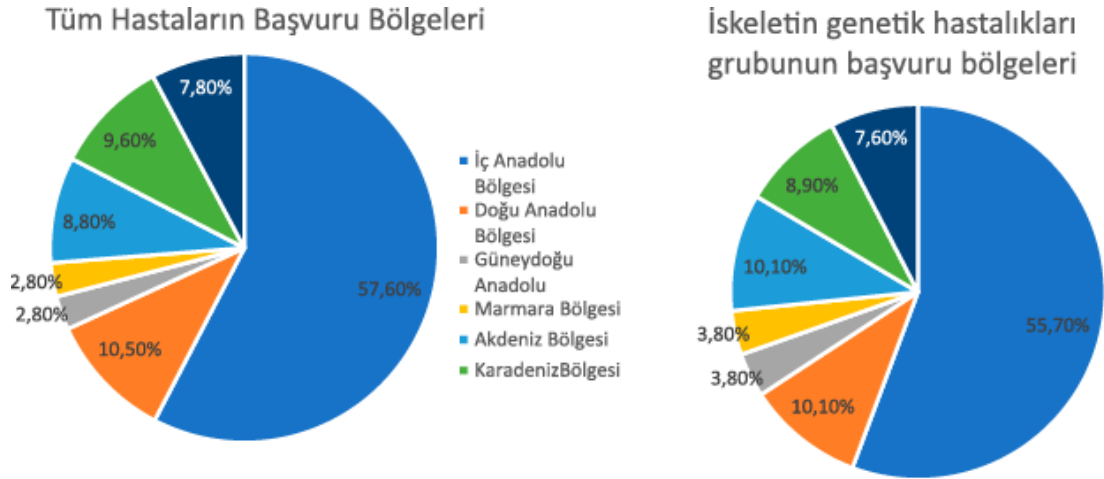
Tablo 4.1. Demografik bulgular

	Hayatta Olan	Hayatta Olmayan	Toplam
Cinsiyet n (%)			
Kız	33 (45.2)	13 (42)	46 (44.2)
Erkek	40 (54.8)	11 (35.4)	51 (49.0)
Ebeveyn ortalama yaş ($\pm$SD)			
Maternal	29.6 ($\pm$ 5.2)	31.0 ($\pm$ 6.4)	29.7 ($\pm$ 5.5)
Paternal	34.0 ($\pm$ 5.9)	33.8 ($\pm$ 5.5)	33.9 ($\pm$ 5.8)

4.1.1 Hastaların Başvuru Bölgesine Göre Coğrafi Dağılım

Çalışmaya dahil edilen 104 hasta başvuru bölgelerine göre değerlendirildiğinde, 60'ının (% 57.6) İç Anadolu Bölgesi'nden, 11'inin (%10.5) Doğu Anadolu Bölgesi'nden, 10'unun (% 9.6) Karadeniz Bölgesi'nden, 9'unun (% 8.8) Akdeniz Bölgesi'nden, 8'inin (% 7.8) Ege Bölgesi'nden, 3'ünün (%2.8) Marmara Bölgesi'nden, 3'ünün (%2.8) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden hastanemize başvurduğu öğrenildi.

İskeletin genetik hastalıkları grubu, başvuru bölgelerine göre değerlendirildiğinde, 44'ünün (%55.7) İç Anadolu Bölgesi'nden, 8'inin (%10.1) Doğu Anadolu Bölgesi'nden, 8 'inin (%10.1) Akdeniz Bölgesi'nden, 7'sinin (%8.9) Karadeniz Bölgesi'nden, 6'sının (%7.6) Ege Bölgesi'nden, 3'ünün (%3.8) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden, 3'ünün (%3.8) Marmara Bölgesi'nden hastanemize başvurduğu öğrenildi (Şekil 4.2).



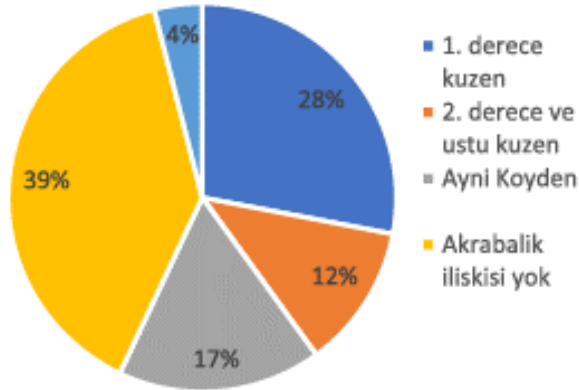
Şekil 4.2. Tüm hastaların ve iskeletin genetik hastalıkları grubunun başvuru bölgelerine göre dağılımı

4.1.2 Hastaların Parental Akrabalık ilişkisi

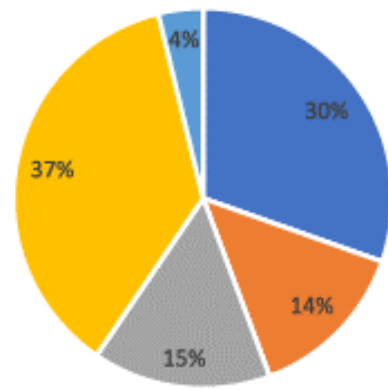
Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın eşler arasındaki akrabalık ilişkisi incelendiğinde; 41'inin (%39.4) akrabalık ilişkisinin olmadığı, 29'unun (%27.8) birinci derece kuzen, 12'sinin (%11.5) ikinci derece ve üstü kuzen ilişkisi olduğu, 18'inin (%17.3) aynı köyden olduğu, 4'ünün (%3.8) ise akrabalık ilişkisinin bilinmediği görüldü.

İskeletin genetik hastalıkları grubunda eşler arasındaki akrabalık ilişkisi incelendiğinde; 29'unun (%36.7) akrabalık ilişkisi olmadığı, 24'ünün (%30.4) birinci derece kuzen, 11'inin (%13.9) ikinci derece ve üstü kuzen ilişkisi olduğu, 12'sinin (%15.2) aynı köyden olduğu, 3'ünün (%3.8) ise akrabalık ilişkisinin bilinmediği görüldü (Şekil 4.3).

Tüm hastalar akrabalık ilişkisi



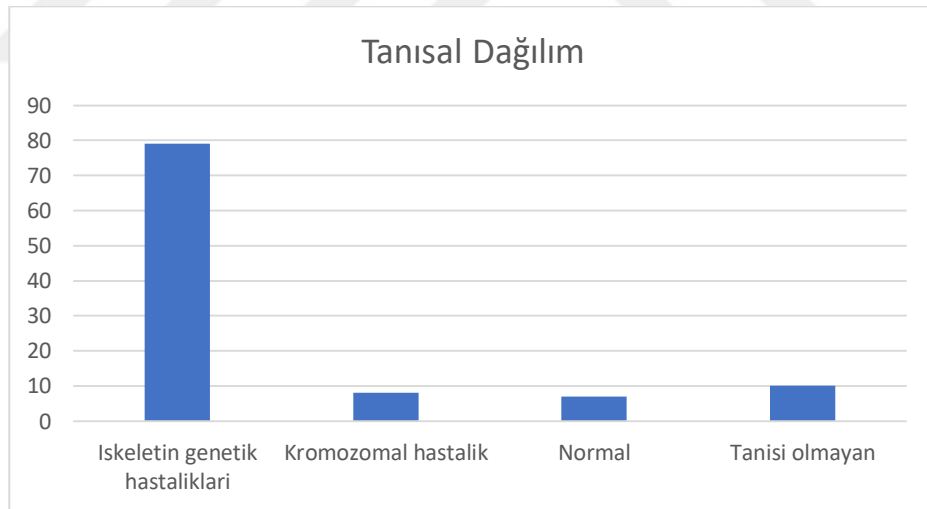
İskeletin genetik hastalıkları grubunun akrabalık ilişkisi



Şekil 4.3 Tüm hastaların ve iskeletin genetik hastalıkları grubunun akrabalık ilişkisi

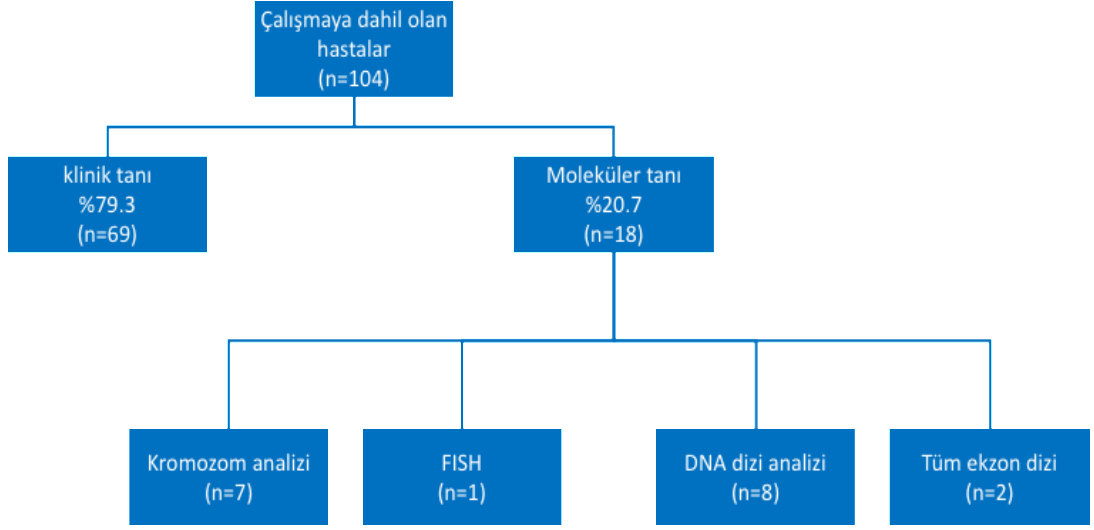
4.2 Tanıların Dağılımı

104 hasta tanısal dağılım açısından değerlendirildiğinde; 79'unun (% 75,9) iskeletin genetik hastalıkları, 8'inin (%7.6) kromozom hastalığı, 7'sinin (%6.7) normal, 10 hastanın (%9.6) ise tanısının olmadığı saptanmıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Tanısal Dağılım

104 hastanın 74'ü (%71.3) klinik tanı, 18'i (%17.3) moleküler tanı aldı. Moleküler tanı alan 18 hastanın 7'sine kromozom analizi, 1'ine FISH, 8'ine DNA dizi analizi, 2'sine tüm ekzon dizi analizi yapılmıştı.



Şekil 4.5. Tanı Yöntemleri

4.2.1 Tanısı Olmayan Hastalar

Tanısı olmayan 10 hastanın, 3'üne otopsi yapıldığı ve tanısının olmadığı, 1 hastanın anne karnında hastanemiz dışında eksitus olduğu, sonrasında otopsi yapılmadığı, 1 hastanın prenatal başvuru sırasında USG bulguları ile Jeune sendromu düşünüldüğü sonrasında şehir dışında olması nedeniyle takibe gelemediği, 3 hastanın perinatal dönemde hastanemiz dışında eksitus olduğu ve tanılarının olmadığı telefonla öğrenildi. 2 hasta (hasta no:19 ve hasta no:66) sendromik hasta olarak değerlendirilmiş olup, iskelet displazisi bulguları yoktu. Bu hastaların tanısız izlem süreçleri devam etmektedirler.

4.2.2 İskeletin Genetik Hastalıklarında Tanıların Dağılımı

104 hasta içerisinde, iskeletin genetik hastalığı grubunda 79 hasta tespit edildi. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği (International Skeletal Dysplasia Society- ISDS) - 2015 sınıflamasına göre hastalar gruplandırıldı (1). Fokal Femoral Yetersizlik ve *Letal skeletal* tip *al Gazali* tanılı 2 hasta (hasta no:50 ve hasta no:90) sınıflandırma dışındaydı. Diğer 77 hastanın 30'u (%39.0) ISDS 2015 sınıflamasına göre *FGFR3* kondrodizplazi grubu, 8'i (%10.4) Kollajen tip 2 grubu içerisinde, 6'sı (%7.8) osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu içerisinde yer almaktaydı (Tablo 4.2).

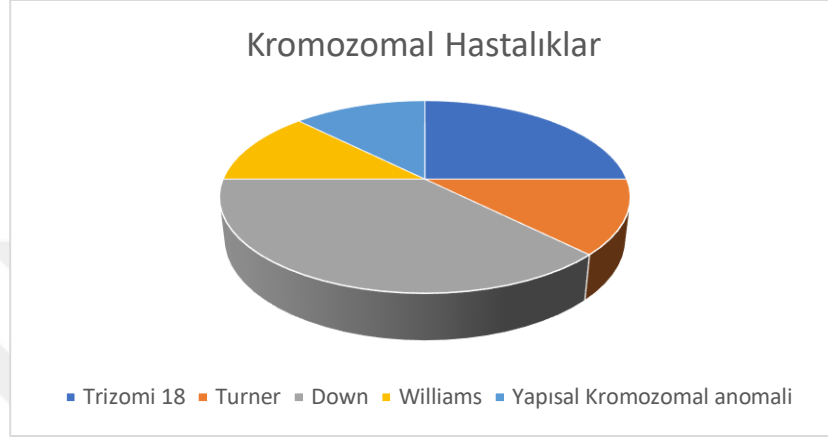
Tablo 4.2. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2015 sınıflamasına göre hastalık grupları dağılımı

Grup No	Nozoloji sınıfı	n (%)	Hastalık	n (%)
1	FGFR3 kondrodisplazi grubu	30 (39.0)	Akondroplazi	25 (32.5)
			Tanatoforik displazi	1 (1.3)
			Hipokondroplazi	4 (5.2)
2	Kollajen Tip 2 grubu	8 (10.4)	Spondiloepimetafizyal displazi congenita	4 (5.2)
			Akondrogezezis tip 2	1 (1.3)
			Diğer*	3
3	Kollajen Tip 11 grubu	1 (1.3)	Stickler Sendromu	1 (1.3)
4	Sülfasyon bozuklukları grubu	1 (1.3)	Brakiolmia	1 (1.3)
8	TRPV4 grubu	1 (1.3)	Metatropik Displazi	1 (1.3)
9	Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler	5 (6.5)	Jeune Sendromu	2 (2.6)
			Kısa kosta polidaktili , majewski	2 (2.6)
			Ellis-Van Creveld Sendromu	1 (1.3)
10	Multiple epifizyal displazi (MED) ve psödoakondroplaziler	1 (1.3)	Psödoakondroplazi	1 (1.3)
11	Metafizyal displazi	1 (1.3)	Schmid Metafizyal Displazi	1 (1.3)
12	Spondilo- epi- (meta)-fizyel displaziler	3 (3.9)	Dyggve-Melchior-Clausen Sendromu	1 (1.3)
			SED tarda	2 (2.6)
15	Akromelik displazi	2 (2.6)	Akrodizostozis	1 (1.3)
			Akromikrik displazi	1 (1.3)
16	Akromezomelik displazi	4 (5.2)	Akromezomelik displazi, Maroteaux tipi	4 (5.2)
18	Kampomelik displazi ve ilişkili hastalıklar	3 (3.9)	Stüve- Wiedeman Sendromu	3 (3.9)
19	Slender kemik displazi grubu	1 (1.3)	3M Sendromu	1 (1.3)
20	Multiple Eklem dislokasyonları ile karakterize grup	2 (2.6)	Desbuquois Sendromu	2 (2.6)
21	Kondrodisplazi Punktata Grubu	2 (2.6)	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata	2 (2.6)
25	Osteogenezis İmperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu	6 (7.8)	Osteogenezis İmperfekta tip 2	5 (6.5)
			Linkeropati	1 (1.3)
37	Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olmadığı grup)	1 (1.3)	Catel Manzke Sendromu	1 (1.3)
39	Limb hipoplazi redüksiyon defektleri	5 (6.5)	Fokomeli	1 (1.3)
			Femur- Fibula- Ulna Sendromu	2 (2.6)
			TAR Sendromu	1 (1.3)
			Holt- Oram Sendromu	1 (1.3)
			Toplam hasta sayısı	77

* Tip 2 kollajenopati grubundadır. Grup içi spesifik tanı için izlem aşamasında olan hastalardır. (hasta no 9- 33- 70)

4.2.3 Kromozomal Hastalıklarda Tanıların Dağılımı

Tespit edilen kromozomal hastalıklar arasındaki 8 hastadan, 3'ünün (%37.5) Down sendromu, 2'sinin (%25) trizomi 18, 1'inin (%12.5) Turner sendromu, 1'inin (% 12.5) yapısal kromozomal hastalık (46,XY,t (11; 19)(q 21; q13.1), 1'inin (%12.5) Williams sendromu olduğu saptandı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Kromozomal hastalıkların tanılmal dağılımı

4.3 Prenatal ve Natal Dönem Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın 41'inin (% 39.4) annesinde gebelik kaybı öyküsü olduğu, 28'inin (%41.7) annesinin gebelikte folik asit kullanımı olduğu, 47'sinin (%70.1) annesinin multivitamin kullanımını olduğu, 10'unun (%9,6) 2'li tarama testinin yüksek olduğu, 5'inin (%4,8) 3'lü tarama testinin yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.3).

Folik asit ve multivitamin tüketiminin intrauterin büyümeyi etkilediği bilinmek ile beraber, folik asit ve multivitamin kullanımı olan yeterli bir kontrol grubu olmadığından bu açıdan bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Tarama testi yüksekliği saptanan 15 hastanın , 7'sinde (%46.6) iskeletin genetik hastalığı, 7'sinde (%46,6) kromozomal hastalık olduğu, 1'inin ise (%6,6) normal olduğu tespit edildi.

İnvaziv prenatal tanı testi (amniosentez, CVS, kordosentez) yapılan 14 hasta vardı. 6 hastaya (%42.8) amniosentez, 8 hastaya (%57.1) kordosentez, bir hastaya (%6.2) ise CVS yapıldığı tespit edildi. Bu hastaların karyotip analizi normaldi.

İskeletin genetik hastalıkları açısından DNA dizi analizi yapılarak prenatal tanı alan hasta yoktu.

Tablo 4.3. Prenatal Dönem Özellikleri

Prenatal Dönem Özellikleri			
	Var	Yok	Toplam
Gebelik kaybı öyküsü	41 (%39)	63 (% 60.5)	104
Folik asit kullanımı öyküsü	28 (%41.7)	39 (%58.2)	67
Multivitamin kullanımı öyküsü	47 (%70.1)	20 (%29.8)	67
2'li tarama test yüksekliği	10 (%9,6)	94	104
3'lü tarama test yüksekliği	5 (% 4,8)	99	104

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın, 18'ine (%17.3) tıbbi terminasyon yapılmıştı. Doğumu gerçekleşen 86 hastanın 8'i (%9.3) prematüre, 78'si (%90.6) term bebek idi. Ekstremitte kısalığının saptandığı ortalama gestasyonel hafta 25,3 hafta (+5.3), ortalama doğum ağırlığı 2877 gr (+ 618), ortalama doğum boyu 46 cm (+ 4,8) olarak saptandı. Bu hastaların 19'unda (%24.6) düşük doğum ağırlığı saptandı (Tablo 4.4).Tüm hastalar intrauterin büyüme eğrilerine göre değerlendirildiğinde; 4'ü (%5.1) LGA, 14'ü (%17.7) SGA, 61'i (% 77.2) AGA olarak saptandı.

İskeletin genetik hastalıkları grubunun (n=79); % 17.7' sinde (n=14) düşük doğum ağırlığı saptandı. İnrauterin büyüme eğrilerine göre değerlendirildiğinde 3'ü (%4.8) LGA, 12' si (%19.4) SGA, 47'si (%75.8) AGA olarak hesaplandı (EK-9)

Tablo 4.4. Prenatal ve Natal Dönem Özellikleri

Prenatal ve Natal Dönem Özellikleri	
Ekstremitte kısalığının tespit edildiği gestasyon haftası (ortalama$\pm$SD)	25.3 ($\pm$ 5.3)
Prematür hasta (n)	8 (%9.3)
Term hasta (n)	78 (%90.6)
Doğum ağırlığı, gr, (ortalama+SD)	2877 ($\pm$ 618)
Düşük doğum ağırlığı (n)	19 (%24.6)
Doğum boyu, cm, (ortalama$\pm$SD)	46cm ($\pm$ 4.8)

4.4 Maternal Hastalık ve İlaç Kullanımı Öyküsü

Çalışmaya dahil edilen hastaların maternal hastalık ve gebelik sırasında ilaç kullanım öyküleri sorgulandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Maternal Hastalık ve İlaç Kullanım Öyküsü, Postnatal Tanı

Hasta No	Maternal hastalık öyküsü	Postnatal tanı	Gebelik sırasında ilaç kullanımı öyküsü
7	Trombofili	Akondroplazi	Enoksaparin, asetilsalisilik asit, folik asit
8	Akondroplazi	Akondroplazi	Yok
9	Osteoporoz	Tip2 kollajenopati	D- vit damla
10	Lumbar herni	Akondroplazi	Yok
16	Trombofili	Osteogenezis İmperfekta Tip 2	Enoksaparin, asetilsalisilik asit, folik asit
34	Diabetes Mellitus, hipertansiyon	Akondroplazi	Antihipertansif ilaç
59	Polikistik over sendromu	Jeune Sendromu	Yok
68	Polio sekeli	Psödoakondroplazi	Yok
101	Astım, migren	Trizomi 18	Yok

4.5 Hastaların Güncel Değerlendirilmesi ve Yeni Tanı Alan Hastalar

Üç senedir klinik takibe gelemeyen akondroplazi tanılı bir hastanın (hasta no: 31) öyküsünde özellikle motor gelişim basamaklarında belirgin gecikmesinin ve son zamanlarda hipotonisitesinde belirgin artış olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde derin tendon reflekslerinin artmış olduğu saptandı. Miyelopati ön tanısı ile Beyin Cerrahisi bölümüne konsülte edildi. İzlemede başka bir merkezde değerlendirildiği öğrenildi.

Uzun zamandır kontrole gelmeyen SED Konjenita tanısıyla takipli bir başka hastanın (hasta no : 25) klinik değerlendirmesi sırasında özellikle son zamanlarda yürüyüş bozukluğunun geliştiği ancak ortopedik bir değerlendirme yapılmadığı öğrenildi. Hastanın ortopedi bölümünden istenilen konsültasyonu sonrasında pelvise yönelik düzeltme operasyonu planlandı.

Bu çalışma kapsamında değerlendirilen ve öncesinde herhangi bir tanı olmadan izlemine devam edilen 5 hastaya (Hasta No 11- 21- 22- 23- 30) klinik ve radyografik bulguların değerlendirilmesinin ardından klinik tanı konuldu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bulgular, Klinik Tanı, Nozoloji Grubu

Hasta No	Bulgular	Tanı	Nozoloji Grup
11	9 yaş 4 ay, erkek, prenatal dönemde femur kısalığı saptandı. Fizik muayenede kısa gövde, pektus karinatum ve genu valgum bulguları var. Radyografik incelemede skolyoz, vertebra yükseklik kaybı, ossifikasyonda gerilik ve odontoid hipoplazi bulguları saptandı.	SED Konjenita	Grup 2 Tip2 kollajen grup
21	8 yaş 4 ay, erkek, prenatal dönemde femur kısalığı saptandı. Akrabalık öyküsü var. Fizik muayenede kısa gövde, pektus karinatum, skolyoz ve eklem laksitesi bulguları var. Radyografik incelemede vertebra korpuslarda belirgin yükseklik kaybı var	SED Tarda	Grup 12 Spondilo-epi- metafizyeal displaziler
22	1 yaş 7 ay, erkek, prenatal dönemde femur kısalığı saptandı. Fizik muayenede kısa gövde ve boyunda kısalık bulguları var. Soygeçmişte SED TARDA' lı kardeş öyküsü var. Radyografik incelemede belirgin patolojik bulgu saptanmadı.	SED Tarda	Grup 12 Spondilo-epi- metafizyeal displaziler
23	30 ay, erkek, prenatal dönemde femur kısalığı bulgusu saptandı. Genu varum deformitesi ve alt ekstremitede “bowing” bulgusu mevcut. Radyografik incelemede vertebra grafisi normal, metafizyal düzensizlik var. Serum biyokimya ve D-vit düzeyi normal.	Schmid Metafizyal Displazi	Grup 11 Metafizyeal displazi
30	10 yaş 1ay, erkek, prenatal dönemde ekstremitte kısalığı saptandı. Akrabalık öyküsü var. Fizik muayenede kısa gövde, skolyoz, eklem laksitesi ve pektus karinatum bulguları var. Radyografik incelemede vertebra korpuslarda yükseklik kaybı, kemik mineral dansitesinde azalma ve skolyoz bulguları var.	Linkeropati	Grup 25 Osteogenezis İmperfekta ve azalmış kemik dansitesi

5. TARTIŞMA

Perinatal dönemde letal seyirli olan iskelet displazilerinin pek çoğu fetal ultrasonografi ile saptanabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri ve moleküler testlerde elde edilen gelişmeler sonucunda, iskelet displazilerinin prenatal dönemde tanınabilirliği hızlı bir artış göstermiştir. Ultrasonografide *letal- nonletal* osteokondroplazi ayrımı yapmak, şüphe edilen displazinin tipini belirlemek, genetik sendromlardan, anöploidilerden veya büyüme geriliğinden ayırmak önemlidir (8). Kısa ekstremitte rutin fetal ultrasonografide sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Literatür bilgilerine göre prenatal ultrasonografide saptanan kısa ekstremitte ile ilişkili postnatal tanısal değerlendirmeler ile ilgili verilerde önemli bir eksiklik vardır.

Bu çalışmada, HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na Ocak 2007- Ocak 2018 tarihleri arasında başvurusu yapılan ve fetal ultrasonografide ekstremitte kısalığı saptanan 115 vaka değerlendirilmiştir. Aralıklı olarak güncellenen İskelet Displazisi Kayıt Sistemi ve Genetik Bilim Dalı dosya arşivinden hasta grubu oluşturulmuştur. Toplamda 11 hastanın postnatal klinik değerlendirilmesi yapılamadığı için analiz dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 104 hasta dahil edilmiştir. Prenatal dönemde yapılan rutin ultrasonografide kısa ekstremitte bulgusu saptanan fetüslerin demografik, parental, prenatal ve natal özellikleri ile postnatal tanısal dağılımları incelenmiştir.

Mathiesen ve arkadaşlarının yaptığı 2718 kısa femur bulgusunun değerlendirildiği geniş bir seriye göre ortalama anne yaşı $30,0 \pm 5,1$; femur kısalığının tespit edildiği gebelik haftası 20,1 hafta olarak bulunmuştur (7). Bu çalışmada ortalama anne yaşı $29,7 (\pm 5,5)$ yaş ve ekstremitte kısalığının tespit edilme zamanı ortalama 25,3 hafta olarak bulunmuştur.

Wilkie ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmaya göre ileri baba yaşı ile akondroplazi arasında ilişki vardır ve akondroplazi tanılı hastalarda ileri baba yaşı 35, 9- 37, 2 aralığında tespit edilmiştir (81). Çalışmamızda akondroplazi tanılı hastalarda ortalama baba yaşı 36,2 yaş olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, iskeletin genetik hastalıkları grubundaki hastaların başvuru bölgelerine göre dağılımında, en fazla İç Anadolu Bölgesi'nden başvuru olduğu saptanmıştır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi özellikle İç Anadolu Bölgesi olmak üzere Türkiye'nin dört bir yanından hasta başvurusunun

olduğu, aralarında iskeletin genetik hastalıklarının da yer aldığı nadir hastalıkların multidisipliner şekilde değerlendirilebildiği bir referans merkezidir. Bu nedenle hasta başvurularının akraba evliliği oranının yüksek olduğu, özellikle otozomal resesif kalıtım gösteren nadir hastalıkların daha sık görüldüğü Ankara'nın da içinde bulunduğu İç Anadolu Bölgesi il ve ilçelerinden yapılmış olması beklenen bir bulgudur. Bununla beraber, hasta başvurularının akraba evliliği oranının ülkemiz geneline göre daha yüksek olduğu Güneydoğu Anadolu bölgesi il ve ilçelerinden daha düşük oranda yapılmış olması, merkezimizin bölgeye uzak oluşu ve bölgenin sosyoekonomik imkanlarının kısıtlı olmasıyla ilişkili olabilir.

Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre ülkemizde akraba evliliği oranı % 23.2'dir (82). Bununla beraber özellikle otozomal resesif geçiş gösteren hastalıklarda ebeveynler arasındaki akraba evliliği oranı beklenen rakamların üzerinde olabilir. Çalışmamızda ebeveynler arasında akrabalık oranı % 39.3 olarak genel toplum ortalamasının üzerindedir.

Ultrasonografik olarak saptanan kısa femur bulgusu normalin varyantı olabileceği gibi iskelet displazileri ve/veya kromozomal anomaliler ile de ilişkili olabilir. Plasental yetmezliğin kısa femura neden olabileceği de bilinmektedir. Böyle bir durumda uterin arter ve doppler incelemeleri faydalı olabilir. Papageorghiou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vakaların %13'ünde prenatal USG'de femur kısalığı tespit edilmiş, bununla beraber bu hastaların yapılan postnatal değerlendirmelerinde sağlıklı oldukları saptanmıştır (73). Bu çalışmada da vakaların %7'sinde prenatal dönemde kısa ekstremité bulgusu tespit edilse de yapılan postnatal değerlendirmede normal fizik muayene bulguları saptanmıştır. Bu durum prenatal dönemde yapılan ultrasonografide gerçekleştirilen yanlış ölçümlerle ilişkili olabilir. Bu nedenle prenatal dönemde USG ile saptanan kısa ekstremité bulgusu ile ilgili olarak yanlış pozitif oran mutlaka akılda tutulmalıdır.

Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2015 sınıflandırmasına göre hastalıklar sınıflandırıldığında, çalışmamızda en sık görülen hastalık grupları sırasıyla, FGFR3 displazi grubu, kollajen tip 2 grubu ve başta osteogenezis imperfekta olmak üzere azalmış kemik dansitesi grubu olarak bulundu. Hastalık bazında değerlendirildiğinde literatür ile de uyumlu olarak akondroplazi ilk sırada yer aldı. 1986 yılında Orioli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1978-1983 arasında 0.5- 1.5/10 000 doğum

prevelansı ile akondroplazi görülmüştür (62). Fransa'da da benzer bir şekilde, konjenital anomali ile sonuçlanmış doğumlar üzerinde yapılmış bir prevalans çalışmasında, en sık görülen iskelet displazileri sırasıyla akondroplazi, osteogenezis imperfekta, tanotoforik displazi ve akondrogezezis olarak bulunmuştur (63).

Prenatal dönemde birinci ve ikinci trimesterde yapılan anomali taraması ile saptanan kısa femur bulgusunun kromozomal anomaliler ile ilişkili olduğu daha önce yapılan çalışmalara göre bilinmektedir (73). Femur kısalığının sayısal veya yapısal kromozomal anomaliler ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. İzole kısa femurun, trizomi 21, trizomi 13 ve trizomi 18 ile ilişkili olduğu daha önce literatürde pek çok çalışmada belirtilmiştir (60, 73). Çalışmamızda prenatal USG'de kısa ekstremitte bulgusu saptanan vakaların %7,6'sında kromozomal hastalık saptandı.

Deborah Krakow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prenatal dönemde iskelet displazisiden şüphelenilen 1500 vakadan 1275'inde (%85) iskelet displazisi, kalan 225 (%15) vakada ise genetik sendrom ve intrauterin büyüme geriliği saptanmıştır (60). İzole kısa femurun SGA ve DDA ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bunun yanısıra plasental yetmezliğin kısa femura neden olabileceği bilinmektedir (7, 83, 84). İntrauterin büyümenin değerlendirilmesinde femur uzunluğunun ölçümü önemli bir yol göstericidir. Literatüre göre femur kısalığı tespit edilen olgularda intrauterin büyüme eğrisine göre değerlendirildiğinde SGA yüzdesi %13,9-19,7 arasında değişkenlik göstermektedir (7, 83). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak SGA yüzdesi %17,7 olarak bulunmuştur. Literatüre göre kısa femur tespit edilen hastalarda fetal büyüme parametrelerinden olan düşük doğum ağırlığı %23,9- 28 arasında saptanmıştır (7). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak vakaların %24, 7 oranında düşük doğum ağırlığı saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda, gebelik esnasında kullanıldığı tespit edilen ilaçlardan; asetilsalisik asit ve enoksaparinin literatürde iskelet anomalilerine yol açabileceğine dair bulguya rastlanmadı. Bununla beraber akondroplazi tanılı (hasta no:34) hastanın maternal öyküsünde gebelikte ismini hatırlayamadığı bir antihipertansif ilaç kullandığı öğrenilmiştir. Antihipertansif ilaçlardan enalaprilin iskelet anomalilerine yol açtığı bildirilmiştir (85).

Kısa Femur; izole kısa femur, kısa femur ve iskelet dışı bulgular, kısa femur ve iskelet bulguları şeklinde üç grupta incelenmektedir. Tüm hastaların ayrıntılı

ultrasonografi rapor kayıtları alınamadığı için bu şekilde gruplandırma yapılamamıştır. Bundan sonraki çalışmalar kapsamında bu yönde bir değerlendirme yapılabilir.

Fetal ultrasonografide ekstremité kısalığı tespit edilen hastalarda en sık (%75.9), iskeletin genetik hastalıkları görülmektedir. İskelet Displazisi Derneği (International Skeletal Dysplasia Society, ISDS) 2015 sınıflamasına göre en sık görülen grup *FGFR3* kondrodisplazi grubu, en sık görülen tanı ise akondroplazidir. İskeletin genetik hastalıkları prenatal dönemde kısa ekstremité bulgusu saptanan hastalarda sık rastanan bir bulgudur. Özellikle femur kısalığı saptanması durumunda iskelet displazisinden şüphelenilmelidir Uzun kemik ölçümünde kısalık saptanan fetüsler iskelet displazilerinin tanınması konusunda uzmanlaşmış bir merkezde değerlendirilmelidir.Çok sık görülmeyen ama önemli mortalite ve morbidite sebebi olabilen iskelet displazilerinin tanı ve takibinde doğru yönlendirme ve prenatal veya postnatal süreci doğru yönetme çok önemlidir. Bir hekimin en önemli görevinin mevcut durumu doğru yönetmekten çok o durumun meydana gelmesini engellemeye çalışmak olduğu unutulmamalıdır. Koruyucu hekimlik adına ülkemizde bir çocuk hekimine muayeneye gelen her aileyi akraba evliliklerinin olası sonuçları hakkında bilgilendirmek, genetik açıdan riskli olan bireyleri doğru merkezlere yönlendirmek, bu konuda atılabilecek en basit ve temel bir adımdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1-) 104 hastanın 19' una (%18.2) tıbbi terminasyon yapıldığı, 12' sinin (% 11.6) izleminde eksitus olduğu, toplamda 16 hastaya otopsi yapıldığı, 73'ünün (%70.2) ise hayatta olduğu saptandı.
- 2-) Tanısal dağılım açısından değerlendirildiğinde; 79'unun (% 75,9) iskeletin genetik hastalıkları, 8'inin (%7.6) kromozom hastalığı, 7'sinin (%6.7) normal, 10 hastanın (%9.6) ise tanısının olmadığı saptandı.
- 3-) Çalışmada ebeveynler arasında akrabalık oranı % 39.3 olarak bulundu. Bu oran genel toplum ortalamasının üzerindedir.
- 4-) Fetal ultrasonografi yanlış pozitif orana sahip olduğu akılda tutulmalıdır. Bu durum hastalara verilen genetik danışma kapsamında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda fals pozitif oran % 7'dir.
- 5-) İskelet displazisi şüphesi olan tüm fetuslar doğum sonrası klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmelidir.
- 6-) Eksitus olan hastalarda postmortem çalışma ile hastalara tanı konulabilmektedir.
- 7-) Tanısı olan ve olmayan bütün hastaların postnatal izlemleri esastır. Her poliklinik kontrolü, tanısı olan hastaların muhtemel komplikasyonlar açısından değerlendirilmeleri ve tanısı olmayan hastalara ise tanı konulması açısından birer fırsat olarak görülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):2869-92.
2. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2009;11(2):127-33.
3. Krakow D, Williams J, 3rd, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(5):467-72.
4. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med*. 2003;22(3):255-8; quiz 9-61.
5. Donnenfeld AE, Mennuti MT. Second trimester diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Obstet Gynecol Surv*. 1987;42(4):199-217.
6. Karsenty G. Transcriptional control of skeletogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9:183-96.
7. Mathiesen JM, Aksglaede L, Skibsted L, Petersen OB, Tabor A, Danish Fetal Medicine Study G. Outcome of fetuses with short femur length detected at second-trimester anomaly scan: a national survey. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(2):160-5.
8. Coady AM, Bower S. *Twinning' s Textbook of Fetal Abnormalities*. Third ed 2015.
9. Sadler TW. Skeletal system. In: Sadler TW e. *Langman' s Medical Embryology*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.p. 147-165.
10. Eyre DR. Collagens and cartilage matrix homeostasis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004(427 Suppl):S118-22.
11. Firth H. Chorion villus sampling and limb deficiency--cause or coincidence? *Prenat Diagn*. 1997;17(13):1313-30.
12. Holmes LB. Teratogen-induced limb defects. *Am J Med Genet*. 2002;112(3):297-303.
13. Patel MD, Filly RA. Homozygous achondroplasia: US distinction between homozygous, heterozygous, and unaffected fetuses in the second trimester. *Radiology*. 1995;196(2):541-5.

14. Chitty LS, Mason S, Barrett AN, McKay F, Lench N, Daley R, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):656-62.
15. Moeglin D, Benoit B. Three-dimensional sonographic aspects in the antenatal diagnosis of achondroplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):81-3.
16. Boulet S, Althuser M, Nuges F, Schaal JP, Jouk PS. Prenatal diagnosis of achondroplasia: new specific signs. *Prenat Diagn.* 2009;29(7):697-702.
17. Blaas HG, Vogt C, Eik-Nes SH. Abnormal gyration of the temporal lobe and megalencephaly are typical features of thanatophoric dysplasia and can be visualized prenatally by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(2):230-4.
18. Miller E, Blaser S, Shannon P, Widjaja E. Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(1):48-51.
19. Spranger J, Brill P. Bone dysplasias. New York 2002.
20. Chen J, Yang J, Zhao S, Ying H, Li G, Xu C. Identification of a novel mutation in the FGFR3 gene in a Chinese family with Hypochondroplasia. *Gene.* 2018;641:355-60.
21. Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. The type II collagenopathies: a spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr.* 1994;153(2):56-65.
22. van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol.* 2011;2(1):1-20.
23. Xiong Q. A novel de novo mutation in COLA2A1 leading to spondyloepiphyseal dysplasia congenita in a Chinese family. *Japan Society of Human Genetics.* 2018.
24. Handa A, Tham E, Wang Z, Horemuzova E, Grigelioniene G. Autosomal recessive brachyolmia: early radiological findings. *Skeletal Radiol.* 2016;45(11):1557-60.
25. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hortnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(2):160-70.

26. Huckert M, Stoetzel C, Morkmued S, Laugel-Haushalter V, Geoffroy V, Muller J, et al. Mutations in the latent TGF-beta binding protein 3 (LTBP3) gene cause brachyolmia with amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet.* 2015;24(11):3038-49.
27. Nishimura G, Lausch E, Savarirayan R, Shiba M, Spranger J, Zabel B, et al. TRPV4-associated skeletal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(3):190-204.
28. Grigelioniene G, Geiberger S, Horemuzova E, Mostrom E, Jantti N, Neumeyer L, et al. Autosomal dominant brachyolmia in a large Swedish family: phenotypic spectrum and natural course. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(7):1635-41.
29. Nemec SF, Cohn DH, Krakow D, Funari VA, Rimoin DL, Lachman RS. The importance of conventional radiography in the mutational analysis of skeletal dysplasias (the TRPV4 mutational family). *Pediatr Radiol.* 2012;42(1):15-23.
30. Rock MJ, Prenen J, Funari VA, Funari TL, Merriman B, Nelson SF, et al. Gain-of-function mutations in TRPV4 cause autosomal dominant brachyolmia. *Nat Genet.* 2008;40(8):999-1003.
31. Shohat M, Lachman R, Gruber HE, Rimoin DL. Brachyolmia: radiographic and genetic evidence of heterogeneity. *Am J Med Genet.* 1989;33(2):209-19.
32. den Hollander NS, Robben SG, Hoogeboom AJ, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Early prenatal sonographic diagnosis and follow-up of Jeune syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(4):378-83.
33. Keppler-Noreuil KM, Adam MP, Welch J, Muilenburg A, Willing MC. Clinical insights gained from eight new cases and review of reported cases with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). *Am J Med Genet A.* 2011;155A(5):1021-32.
34. Baujat G, Le Merrer M. Ellis-van Creveld syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:27.
35. Hunter AG. Perceptions of the outcome of orthopedic surgery in patients with chondrodysplasias. *Clin Genet.* 1999;56(6):434-40.
36. Hecht JT, Nelson LD, Crowder E, Wang Y, Elder FF, Harrison WR, et al. Mutations in exon 17B of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) cause pseudoachondroplasia. *Nat Genet.* 1995;10(3):325-9.

37. Briggs MD, Wright MJ. Pseudoachondroplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
38. Lachman RS, Rimoin DL, Spranger J. Metaphyseal chondrodysplasia, Schmid type. Clinical and radiographic delineation with a review of the literature. *Pediatr Radiol*. 1988;18(2):93-102.
39. Yesil G, Lebre AS, Santos SD, Guran O, Ozahi, II, Daire VC, et al. Stuve-Wiedemann syndrome: is it underrecognized? *Am J Med Genet A*. 2014;164A(9):2200-5.
40. Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(1):143-51.
41. Clayton PE, Hanson D, Magee L, Murray PG, Saunders E, Abu-Amro SN, et al. Exploring the spectrum of 3-M syndrome, a primordial short stature disorder of disrupted ubiquitination. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(3):335-42.
42. Bui C, Huber C, Tuysuz B, Alanay Y, Bole-Feysot C, Leroy JG, et al. XYLT1 mutations in Desbuquois dysplasia type 2. *Am J Hum Genet*. 2014;94(3):405-14.
43. Huber C, Oules B, Bertoli M, Chami M, Fradin M, Alanay Y, et al. Identification of CANT1 mutations in Desbuquois dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2009;85(5):706-10.
44. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:367-81.
45. Cubert R, Cheng EY, Mack S, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):66-9.
46. Taylan F, Makitie O. Abnormal Proteoglycan Synthesis Due to Gene Defects Causes Skeletal Diseases with Overlapping Phenotypes. *Horm Metab Res*. 2016;48(11):745-54.
47. Alanay Y, Superti-Furga A, Karel F, Tuncbilek E. Spondylo-ocular syndrome: a new entity involving the eye and spine. *Am J Med Genet A*. 2006;140(6):652-6.

48. Kiper PO, Utine GE, Boduroglu K, Alanay Y. Catel-Manzke syndrome: a clinical report suggesting autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(9):2288-92.
49. Pferdehirt R, Jain M, Blazo MA, Lee B, Burrage LC. Catel-Manzke Syndrome: Further Delineation of the Phenotype Associated with Pathogenic Variants in TGDS. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;4:89-91.
50. Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology*. 1989;39(2):127-35.
51. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in patients with limb reduction deficiencies. *Eur J Med Genet*. 2010;53(5):286-90.
52. Lenz W, Zygulska M, Horst J. FFU complex: an analysis of 491 cases. *Hum Genet*. 1993;91(4):347-56.
53. Filkins K, Russo J, Bilinki I, Diamond N, Searle B. Prenatal diagnosis of thrombocytopenia absent radius syndrome using ultrasound and fetoscopy. *Prenat Diagn*. 1984;4(2):139-42.
54. Goncalves LF, De Luca GR, Vitorello DA, Parente LM, Philippi H, Saab Neto JA, et al. Prenatal diagnosis of bilateral proximal femoral hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8(2):127-30.
55. Filly AL, Robnett-Filly B, Filly RA. Syndromes with focal femoral deficiency: strengths and weaknesses of prenatal sonography. *J Ultrasound Med*. 2004;23(11):1511-6.
56. Gerscovich EO, Sekhon S, Loehfelm TW, Greenspan A. Fetal ultrasound: Early diagnosis and natural evolution of proximal femoral focal deficiency. *J Ultrason*. 2017;17(71):294-8.
57. Grigelioniene G, Papadogiannakis N, Conner P, Geiberger S, Nishikawa M, Nakayama M. Extending the phenotype of lethal skeletal dysplasia type al Gazali. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(6):1404-8.
58. al-Gazali LI, Aziz SA, Salem F. A syndrome of short stature, mental retardation, facial dysmorphism, short webbed neck, skin changes and congenital heart disease. *Clin Dysmorphol*. 1996;5(4):321-7.
59. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of

- type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat.* 2007;28(3):209-21.
60. Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol.* 2015;42(2):301-19, viii.
 61. Superti-Furga A, Bonafe L, Rimoin DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet.* 2001;106(4):282-93.
 62. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet.* 1986;23(4):328-32.
 63. Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian Multicentric Monitoring System for Birth Defects. *Prog Clin Biol Res.* 1982;104:441-9.
 64. Connor JM, Connor RA, Sweet EM, Gibson AA, Patrick WJ, McNay MB, et al. Lethal neonatal chondrodysplasias in the West of Scotland 1970-1983 with a description of a thanatophoric, dysplasialike, autosomal recessive disorder, Glasgow variant. *Am J Med Genet.* 1985;22(2):243-53.
 65. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet.* 1989;35(2):88-92.
 66. Stevenson DA, Carey JC, Byrne JL, Srisukhumbowornchai S, Feldkamp ML. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5):1046-54.
 67. kiper PO, Alanay Y. İskelet Displazilerinde Genel Değerlendirme. *TOTBİD.* 2016;15:247-78.
 68. Wells AL, Wells TR, Landing BH, Cruz B, Galvis DA. Short trachea, a hazard in tracheal intubation of neonates and infants: syndromal associations. *Anesthesiology.* 1989;71(3):367-73.
 69. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT network--organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91 Suppl 1:S2-15.
 70. Bahado-Singh RO, Raymond M. The 20-week scan: beyond biometry and anatomy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(2):478-86.
 71. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or

- 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG*. 2006;113(6):664-74.
72. Witters I, Moerman P, Fryns JP. Skeletal dysplasias: 38 prenatal cases. *Genet Couns*. 2008;19(3):267-75.
 73. Krakow D, Alanay Y, Rimoin LP, Lin V, Wilcox WR, Lachman RS, et al. Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(15):1917-24.
 74. Papageorgiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):507-11.
 75. Weisz B, David AL, Chitty L, Peebles D, Pandya P, Patel P, et al. Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):512-6.
 76. Tara F, Lotfalizadeh M, Moeindarbari S. The effect of diagnostic amniocentesis and its complications on early spontaneous abortion. *Electron Physician*. 2016;8(8):2787-92.
 77. Smith' s Recognizable patterns of Human Malformation.Edition 7:890.
 78. mayoclinic.org. cordocentesis.
 79. Unger S, Korkko J, Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL, Cohn DH. Double heterozygosity for pseudoachondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Am J Med Genet*. 2001;104(2):140-6.
 80. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003;3:13.
 81. Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet*. 2012;90(2):175-200.
 82. İstatistiklerle Aile, 2016. Türkiye istatistik Kurumu. 2016.
 83. Todros T, Massarenti I, Gaglioti P, Biolcati M, Botta G, De Felice C. Fetal short femur length in the second trimester and the outcome of pregnancy. *BJOG*. 2004;111(1):83-5.

84. Mailath-Pokorny M, Polterauer S, Worda K, Springer S, Bettelheim D. Isolated Short Fetal Femur Length in the Second Trimester and the Association with Adverse Perinatal Outcome: Experiences from a Tertiary Referral Center. PLoS One. 2015;10(6):e0128820.
85. al-Harbi MM, al-Shabanah OA, al-Gharably NM, Islam MW. The effect of maternal administration of enalapril on fetal development in the rat. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1992;77(3):347-58.



EKLER

EK- 1 Genetik İskelet Hastalıklarının Sınıflandırması-Nozoloji 2015 revizyonu

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
1. FGFR3 kondrodisplazi grubu		
Tanatoforik displazi tip 1 (TD1)	OD	FGFR3
Tanatoforik displazi tip 2 (TD2)	OD	FGFR3
<i>Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)</i>	OD	FGFR3
Akondroplazi	OD	FGFR3
Hipokondroplazi	OD	FGFR3
<i>Camptodactyly</i> , uzun boy, işitme kaybı sendromu (CATSHL)	OD	FGFR3
Hipokondroplazi benzeri displazi (ler)	OD, SP	
2. Kollajen tip 2 grubu		
Akondrojenesis tip 2	OD	COL2A1
Platispondilik displazi, Torrance tipi	OD	COL2A1
Hipokondrojenesis	OD	COL2A1
Spondiloeipifizyeal displazi konjenita (SEDC)	OD	COL2A1
Spondiloeipimetafizyeal displazi (SEMD), Strudwick tipi	OD	COL2A1
Kniest displazi	OD	COL2A1
Spondiloperiferik displazi	OD	COL2A1
Hafif SED erken başlangıçlı artrozis	OD	COL2A1
SED metatarsal kısalık ile beraber	OD	COL2A1
Stickler sendromu tip 1	OD	COL2A1
3. Kollajen tip 11 grubu		
Stickler sendromu tip 2	OD	COL11A1
Marshall sendromu	OD	COL11A1
Stickler sendromu tip 3 (oküler olmayan)	OD	COL11A2
Fibrokondrojenesis	OR,OD	COL11A1, COL11A2
Oto-spondilo-mega-epifizyeal displazi (OSMED), resesif tipi	OR	COL11A2
Oto-spondilo-mega-epifizyeal displazi (OSMED), dominant tipi (Weissenbacher-Zweymüller sendromu, Stickler sendromu tip 3)	OD	COL11A2
4. Sülfasyon bozuklukları grubu		
Akondrojenesis tip 1b (ACG1B)	OR	DTDST
Atelosteogenezis tip 2 (AO2)	OR	DTDST
Diastrophic displazi (DTD)	OR	DTDST
MED, resesif tipi (rMED;EDM4)	OR	DTDST
SEMD, PAPSS2 tipi	OR	PAPSS2
Brakiolmia, resesif tipi	OR	PAPSS2
gPAPP tipi kondrodisplazi (Catel-Manzke benzeri sendrom dahil)	OR	IMPAD1
Konjenital eklem dislokasyonları ile beraber kondrodisplazi, CHST3 tipi (resesif Larsen sendromu)	OR	CHST3
Ehlers-Danlos sendromu, CHST14 tipi (muskuloskeletal varyant)	OR	CHST14
5. Perlecan grubu		
Dissegmental displazi, Silverman-Handmaker tipi	OR	PLC
Dissegmental displazi, Rolland-Desbuquois tipi	OR	PLC
Schwartz-Jampel sendromu (myotonik kondrodistrofi)	OR	PLC
6. Aggrekan grubu		
SED, Kimberley tipi	OD	AGC1
SEMD, Aggrekan tipi	OR	AGC1
<i>Familial osteochondritis dissecans</i>	OD	AGC1
7. Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar		
Frontometafizyeal displazi	XLD	FLNA
<i>Melnick-Needles</i> osteodisplasti	XLD	FLNA
Otopalatodigital sendrom tip 1	XLD	FLNA
Otopalatodigital sendrom tip 2	XLD	FLNA

<i>Terminal osseous dysplasia with pigmentary defects (TODPD)</i>	XLD	FLNA
Atelosteogenezis tip 1 (AO1)	OD	FLNB
Atelosteogenezis tip 3 (AO3)	OD	FLNB
Larsen sendromu, dominant	OD	FLNB
Spondylo-carpal-tarsal displazi	OR	FLNB
Frank-ter Haar sendromu	OR	SH3PXD2B
8. TRPV4 grubu		
Metatropic displazi	OD	TRPV4
Spondyloepimetaphyseal displazi, Maroteaux tipi	OD	TRPV4
Spondylometaphyseal displazi, Kozlowski tipi	OD	TRPV4
Brakiolmia, dominant tipi	OD	TRPV4
<i>Familial digital arthropathy with brachydactyly</i>	OD	TRPV4
9. Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler		
Kondroektodermal displazi (Ellis-van Creveld)	OR	EVC1, EVC2
Kısa kosta polidaktili sendromu tip1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	OR	DYNC2H1, IFT80, WDR34
Asphyxiating thoracic displazi (ATD; Jeune)	OR	DYNC2H1, IFT80, WDR34, TTC21B, WDR19, IFT172, IFT140
SRPS tip 2 (Majewski)	OR	DYNC2H1, NEK1
SRPS tip 4 (Beemer)	OR	?
SRPS tip 5	OR	WDR35
Oral-facial-digital sendrom tip 4 (Mohr-Majewski)	OR	TCTN3
Cranioektodermal displazi (Levin-Sensenbrenner) tip 1,2	OR	IFT122, WDR35, WDR19, IFT43
Thoracalaringopelvic displazi (Barnes)	OD	?
10. Multipl epifizyeal displazi (MED) ve psödoakondroplazi grubu		
Psödoakondroplazi	OD	COMP
MED tip 1	OD	COMP
MED tip 2	OD	COL9A2
MED tip 3	OD	COL9A3
MED tip 5	OD	MATN3
MED tip 6	OD	COL9A1
MED diğer tipler	?	
Stickler sendromu, resesif tip	OR	COL9A1
Familial kalça displazisi (Beukes)	OD	4q35
Multipl epifizyeal displazi, mikrosefali, nistagmus (Lowry-Wood)	OR	
11. Metafizyeal displazi		
Metafizyeal displazi, Schmid tipi	OD	COL10A1
Kıkırdak saç hipoplazisi	OR	RMRP
Metafizyeal displazi, kıkırdak saç hipoplazi benzeri, POP1 tipi	OR	POP1
Metafizyeal displazi, Jansen tipi	OD	PTHR1
Eiken displazi	OR	PTHR1
Metafizyeal displazi, pankreatik yetmezlik, siklik nötropeni (Shwachman-Bodian-Diamond sendromu)	OR	SBDS
Metafizyeal anadisplazi, tip 1	OD,OR	MMP13
Metafizyeal anadisplazi, tip 2	OR	MMP9
Metafizyeal displazi, Spahr tipi	OR	MMP13
Metafizyeal displazi ve maksiller hipoplazi	OD	RUNX2
12. Spondylometafizyeal displazi (SMD)		
Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD)	OR	ACP5
Odontokondrodisplazi (ODCD)	OR	
SMD, Sutcliffe tipi veya corner fractures tipi	OD	
SMD ve cone-rod distrofi	OR	PYCT1A

SMD ve retinal dejenerasyon, axial tipi	OR	
13. Spondilo-epi-(meta)-fizyeal displaziler		
<i>Dyggve-Melchior-Clausen</i> displazi (DMC)	OR	DYM, RAB33B
Immuno-osseous displazi (Schimke)	OR	SMARCAL1
SED, Wolcott-Rallison tip	OR	EIF2AK3
SEMD, Matrilin tip	OR	MATN3
<i>SEMD, short limb-abnormal calcification</i> tip	OR	DDR2
SED tarda, X-linked (SED-XL)	XLR	SEDL
Spondylodysplastic Ehlers-Danlos sendromu	OR	SLC39A13
SPONASTRIME dysplasia	OR	
<i>Platyspondyly (brachyolmia) with amelogenesis imperfecta</i>	OR	
CODAS sendromu	OR	LONP1
14. Ağır spondilodisplastik displaziler		
Achondrogenesis tip 1A (ACG1A)	OR	TRIP11
Schneckenbecken displazi	OR	SLC35D1
Spondylometaphyseal displazi, Sedaghatian tip	OR	GPX4
Severe spondylometaphyseal displazi (SMD Sedaghatianlike)	OR	SBDS
Opsismodysplasia	OR	INPPL1
MAGMAS related skeletal displazi	OR	MAGMAS
15. Akromelik displaziler		
Tricho-rhino-phalangeal displazi tip 1/3	OD	TRPS1
Tricho-rhino-phalangeal displazi tip 2 (Langer-Giedion)	OD	TRPS1 , EXT1
Acrocapitofemoral displazi	OR	IHH
<i>Geleophysic</i> displazi	OR	ADAMTSL2
<i>Acromicric</i> displazi	OD	FBN1
Weill-Marchesani	OD OR	FBN1,ADAM TS10, ADAMTS17, LTBP2
Myhre displazi	OD	SMAD4
Acrodysostosis	OD	PDE4D, PRKAR1A
Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia (ASPED)	OD	
Albright hereditary osteodystrophy	OD	GNAS
16. Akromesomelik displaziler		
<i>Acromesomelic dysplasia Maroteaux</i> tipi (AMDM)	OR	NPR2
Grebe displazi	OR	GDF5
Fibular hipoplazi ve kompleks brakidaktili (Du Pan)	OR	GDF5
<i>Acromesomelic</i> displazi, genital anomaliler ile beraber	OR	BMPR1B
<i>Acromesomelic</i> displazi, Osebold-Remondini tip	OD	
17. Mesomelik ve rizomesomelik displaziler		
<i>Dyschondrosteosis</i> (Leri-Weill)	PsödoOD	SHOX
Langer tip (homozygous dyschondrosteosis)	PsödoOR	SHOX
Omodisplazi	OR	GPC6
Omodisplazi dominant tip	OD	FZD2
Robinow sendrom, resesif tip	OR	ROR2
Robinow sendrom, dominant tip	OD	WNT5A, DVL1
Mesomelic displazi, Kantaputra tip	OD	
Mesomelic displazi, Nievergelt tip	OD	
Mesomelic displazi, Kozlowski-Reardon tip	OR	
<i>Mesomelic</i> displazi with acral synostoses (Verloes-David-Pfeiffer tip)	OD	SULF1, SLC5A1
Mesomelic displazi, Savarirayan tip (Triangular Tibia-Fibular Aplasia)		6p22.3 delesyonu
18. Campomelik displazi ve ilişkili hastalıklar		
Campomelik displazi	OD	SOX9
Stuve-Wiedemann displazi	OR	LIFR
Kifomelik displazi, pek çok form		
19. Slender kemik displazisi grubu		

3M sendromu	OR	CUL7, OBSL1,,CCD C8
Kenny-Caffey displazi	OR	TBCE
Kenny-Caffey displazi	OD	FAM111A
Osteocraniostenosis	OD	FAM111A
Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism tip 1/3 (MOPD1)	OR	RNU4ATAC
Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism tip 2 (MOPD2; Majewski tipi)	OR	PCNT2
IMAGE sendromu(intrauterine growth retardation, metafizyeal displazi, adrenal hipoplazi, genital anomaliler)	OD	CDKN1C
Hallermann-Streiff sendromu	OR	
20. Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler		
Desbuquois displazi	OR	CANT1
(with accessory ossification centre in digit 2)		
Desbuquois dysplasia with short metacarpals and elongated phalanges (Kim tipi)	OR	CANT1
Desbuquois displazi tip 2	OR	XYLT1
Pseudodiastrophic displazi	OR	
SEMD with joint laxity (SEMD-JL) leptodactylic veya Hall tipi	OD	KIF22
SEMD with joint laxity (SEMD-JL) Beighton tipi	OR	B3GALT6
21. Kondrodisplazi punktata (CDP) grubu		
CDP, X-linked dominant, Conradi-Hünermann tipi (CDPX2)	XLD	EBP
CDP, X-linked recessive, brachytelephalangic tipi (CDPX1)	XLR	ARSE
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	XLD	NSDHL
Keutel sendromu	OR	MGP
Greenberg displazi	OR	LBR
Rizomelik CDP tip 1	OR	PEX7
Rizomelik CDP tip 2	OR	DHPAT
Rizomelik CDP tip 3	OR	AGPS
CDP tibial-metacarpal tipi	OD/OR	
Astley-Kendall displazi	OR?	
22. Neonatal osteosklerotik displaziler		
Bloomstrand displazi	OR	PTHR1
Desmoterolosis	OR	DHCR24
Caffey hastalığı	OD	COL1A1
Caffey displazi	OR	
Raine displazi	OR	FAM20C
23. Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar		
Osteopetrozis ağır neonatal veya infantil form (OPTB1)	OR	TCIRG1
Osteopetrozis ağır neonatal veya infantil form (OPTB4)	OR	CLCN7
Osteopetrozis ağır neonatal veya infantil form (OPTB8)	OR	SNX10
Osteopetrozis infantil form, sinir sistemi tutulumu (OPTB5)	OR	OSTM1
Osteopetrozis, ara form, osteoklasttan-fakir (OPTB2)	OR	RANKL
Osteopetrozis, infantile form, osteoklasttan-fakir, Ig eksikliği (OPTB7)	OR	RANK
Osteopetrozis, ara form (OPTB6)	OR	PLEKHM1
Osteopetrozis, ara form (OPTA2)	OR	CLCN7
Osteopetrozis ve renal tübüler asidoz (OPTB3)	OR	CA2
Osteopetrozis geç başlangıçlı form tip 1(OPTA1)	OD	LRP5
Osteopetrozis geç başlangıçlı form tip 2 (OPTA2)	OD	CLCN7
Osteopetrozis, ektodermal displazi ve immün yetmezlik (OLEDAID)	XL	
Osteopetrozis, defektif lökosit adezyonu orta form (LAD3)		IKBKG
Osteopetrozis, defektif lökosit adezyonu orta form		FERMT3
Piknodisoztozis		RASGRP2
Osteopoikilosis		CTSK
Melorheostosis with osteopoikilosis		LEMD3
Osteopathia striata with cranial sclerosis		LEMD3
Melorheostosis		WTX
Disosteosklerozis		SLC29A3
24. Diğer sklerozan kemik hastalıkları		
Cranio metaphyseal displazi, OD tipi	OD	ANKH
Diaphyseal displazi Camurati-Engelmann	OD	TGFB1

Hematodiaphyseal displazi Ghosal	OR	TBXAS1
<i>Hypertrophic osteoarthropathy</i>	OR	HPGD
Pachydermoperiostosis (hypertrophic osteoarthropathy, primary, otozomal dominant)	OD	
Oculo-dento-osseous displazi (ODOD) hafif tip	OD	GJA1
Oculo-dento-osseous displazi (ODOD) ağır tip	OR	GJA1
<i>Osteoectasia with hyperphosphatasia</i> (juvenile Paget disease)	OR	OPG
<i>Sclerosteosis</i>	OD, OR	SOST, LPR4
Endosteal hyperostosis, van Buchem tip	OR	SOST
Trichodentoosseous displazi	OD	DLX3
Cranio-metaphyseal displazi, OR tip	OR	GJA1
<i>Diaphyseal medullary stenosis with malignant fibrous histiocytoma</i>	OD	
Cranio-diaphyseal displazi	OD	SOST
Cranio-metadiaphyseal dysplasia, Wormian bone tip	OR	
<i>Endosteal sclerosis with cerebellar hypoplasia</i>	OR	
Lenz-Majewski hyperostotic displazi	SP	PTDSS1
Metaphyseal dysplasia, Braun-Tinschert tip	OD	
Pyle hastalığı	OR	
25. Osteogenesis imperfecta ve azalmış kemik dansitesi grubu		
Osteogenesis imperfecta, <i>non-deforming</i> form (OI tip 1)	OD	COL1A1, COL1A2
Osteogenesis imperfecta, perinatal lethal form (OI tip 2)	OR, OD	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE, PPIB
Osteogenesis imperfecta, <i>progressively-deforming</i> form (OI tip 3)	OD, OR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPIN H1, BMP1, FKBP10, PLOD2, SERPINF1, SP7, WNT1, TMEM38B, CREB3L1, SEC24D
Osteogenesis imperfecta, <i>moderate form</i> (OI tip 4)	OD, OR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, PPIB, FKBP10, SERPINF1, WNT1, SP7
Osteogenesis imperfecta, interosseous membranların kalsifikasyonu ve/veya hipertrofik kallus ile karakterize (OI tip 5)	OD	IFITM5
X'e bağlı osteoporoz	XL	PLS3
Bruck sendromu tip 1	OR	FKBP10
Bruck sendromu tip 2	OR	PLOD2
Osteoporozis-psödoglioma sendromu	OR	LRP5
LRP5 primer osteoporoz	OD	LRP5
<i>Calvarial doughnut lesions with bone fragility</i>	OD	
İdiopatik juvenil osteoporozis	SP	
Cole-carpenter displazisi	OD	P4HB
Spondilo-oküler displazi	OR	XYLT2
Osteopenia with radiolucent lesions of the mandible	OD	
Ehlers-Danlos sendromu, progeroid form	OR	B4GALT7
Geroderma osteodysplasticum	OR	GORAB
Cutis laxa, autosomal recessive form, tip 2B (ARCL2B)	OR	PYCR1
Cutis laxa, autosomal recessive form, tip 2A (ARCL2A) (Wrinkly skin syndrome)	OR	ATP6VOA2
Singleton-Merten dysplasia	OD	

26. Anormal mineralizasyon grubu		
Hipofosfatazya, perinatal ölümcül, infantile ve juvenile formları	OR	ALPL
Hipofosfatazya, juvenile ve erişkin formları	OD	ALPL
<i>Hipofosfatemik Rikets</i> , XLD	XLD	PHEX
<i>Hipofosfatemik Rikets</i> , OD	OD	FGF23
<i>Hipofosfatemik Rikets</i> , OR, tip 1 (ARHR1)	OR	DMP1
<i>Hipofosfatemik Rikets</i> , OR, tip 2 (ARHR2)	OR	ENPP1
<i>Hipofosfatemik Rikets ve hiperkalsiüri</i> , XLR	XLR	CICN5
<i>Hipofosfatemik Rikets ve hiperkalsiüri</i> , OR (HHRH)	OR	SLC34A3
Neonatal hiperparatiroidizm, <i>ağır form</i>	OR	CASR
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve geçici neonatal hiperparatiroidizm	OD	CASR
<i>Calcium pyrophosphate</i> depo hastalığı (familial chondrocalcinosis) tip 2	OD	ANKH
27. İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları (Dizostozis multipleks grubu)		
Mukopolisakkaridozis tip 1H/1S (Hurler, Hurler–Scheie, Scheie)	OR	IDA
Mukopolisakkaridozis tip 2 (Hunter)	XLR	IDS
Mukopolisakkaridozis tip 3A (Sanfilippo A)	OR	HSS
Mukopolisakkaridozis tip 3B (Sanfilippo B)	OR	NAGLU
Mukopolisakkaridozis tip 3C (Sanfilippo C)	OR	HSGNAT
Mukopolisakkaridozis tip 3D (Sanfilippo D)	OR	GNS
Mukopolisakkaridozis tip 4A (Morquio A)	OR	GALNS
Mukopolisakkaridozis tip 4B (Morquio B)	OR	GLB1
Mukopolisakkaridozis tip 6 (Maroteaux-Lamy)	OR	ARSB
Mukopolisakkaridozis tip 7 (Sly)	OR	GUSB
Fucosidosis	OR	FUCA
<i>Alpha-Mannosidosis</i>	OR	MANA
<i>Beta-Mannosidosis</i>	OR	MANB
<i>Aspartylglucosaminuria</i>	OR	AGA
<i>GMI Gangliosidosis</i> , pek çok form	OR	GLB1
Sialidosis, pek çok form	OR	NEU1
Sialic acid depo hastalığı (SIASD)	OR	SLC17A5
Galactosialidosis, pek çok form	OR	PPGB
<i>Multiple sulfatase</i> eksikliği	OR	SUMF1
Mukolipidozis II (I-cell disease), alpha/beta tip	OR	GNPTAB
Mukolipidozis III (Pseudo–Hurler polydystrophy), alpha/beta tip	OR	GNPTAB
Mukolipidozis III (Pseudo–Hurler polydystrophy), gamma tip	OR	GNPTG
28. Osteolizis grubu		
Familial expansile osteolizis	OD	RANK
Mandibuloakral displazi tip A	OD	LMNA
Mandibuloakral displazi tip B	OR	ZMPSTE24
Progeria, Hutchinson–Gilford tipi	OD	LMNA
Torg-Winchester sendromu	OR	MMP2
Hajdu-Cheney sendromu	OD	NOTCH2
Multisentrik carpal-tarsal osteolizis±nefropati	OD	MAFB
29. İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu		
Multipl cartilaginous exostoses 1	OD	EXT1
Multipl cartilaginous exostoses 2	OD	EXT2
Multipl cartilaginous exostoses 3	OD	
Cherubism	OD	SH3BP2
Fibrous displazi, poliostotik form (McCune-Albright)	SP	GNAS
<i>Progressive osseous heteroplasia</i>	OD	GNAS
<i>Gnathodiaphyseal</i> displazi	OD	TMEM16E
Metakondromatozis	OD	PTPN11
<i>Osteoglophonic</i> displazi	OD	FGFR1
<i>Fibrodysplasia ossificans progressiva</i> (FOP)	OD, SP	ACVR1

Neurofibromatosis tip 1 (NF1)	OD	NF1
Carpotarsal osteokondromatozis	OD	
Cherubism with gingival fibromatosis (Ramon syndrome)	OR	
Dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor)	SP	
Lipomembraneous osteodystrophy with leukoencephalopathy (<i>presenile dementia with bone cysts</i> ; Nasu–Hakola)	OR	TREM2, TYROBP
<i>Enchondromatosis (Ollier) and Enchondromatosis with hemangiomata (Maffucci)</i>	SP	IDH1, IDH2
<i>Metaphyseal chondromatosis with D-2-hydroxyglutaric aciduria</i>	SP, OD	
Genochondromatosis		
Gorham–Stout		
30. İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları		
Weaver sendromu	SP/OD	EZH2
Sotos sendromu	OD	NSD1
Sotos benzeri sendrom	OD	SETD2
Marshall–Smith sendromu	SP	NFIX
Proteus sendromu	SP	AKT1
CLOVES	SP	PIK3CA
Marfan sendromu	OD	FBN1
Konjenital kontraktural araknodaktili	OD	FBN2
Loeys–Dietz sendromu tip 1A, 1B, 2A, 2B, 3, 4	OD	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2
2q37 translokasyonu ile beraber aşırı büyüme sendromu	SP	NPPC
Makrodaktili ve NPR2 fonksiyon kazanımı mutasyonu ile beraber aşırı büyüme sendromu	SP	NPR2
İskelet displazi ile beraber aşırı büyüme sendromu		
31. Genetik inflamatuvar/rheumatoid-like osteoarthropathies		
Progressive pseudorheumatoid displazi (PPRD; <i>SED with progressive arthropathy</i>)	OR	WISP3
<i>Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (CINCA)/neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)</i>	OD	CIA1
<i>Sterile multifocal osteomyelitis, periostitis ve pustulosis (CINCA/NOMID-like)</i>	OR	IL1RN
<i>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with congenital dyserythropoietic anemia (CRMO with CDA; Majeeed sendromu)</i>	OR	LPIN2
<i>Hyperostosis/hyperphosphatemia sendromu</i>	OR	GALNT3
Hyaline fibromatozis sendromu	OR	ANTXR2
32. Kleidokranial displazi ve ilişkili hastalıklar		
Kleidokranial displazi	OD	RUNX2
CDAGS sendromu (craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, genital anomalies, skin eruption)	OR	
Yunis–Varon displazisi	OR	FIG4
Parietal foramina (izole)	OD	ALX4, MSX2
33. Kraniyosinostozis sendromları		
Pfeiffer sendromu (FGFR1-ilişkili)	OD	FGFR1, FGFR2
Apert sendromu	OD	FGFR2
<i>Cutis gyrata</i> ile beraber kraniyosinostozis (Beare–Stevenson)	OD	FGFR2
Crouzon sendromu	OD	FGFR2
Bent-bone displazi	OD	FGFR2
Acanthosis nigricans ile beraber crouzon benzeri kraniyosinostozis (Crouzonodermoskeletal syndrome)	OD	FGFR3
Kraniyosinostozis, Muenke tipi	OD	FGFR3
Antley–Bixler sendromu	OR	POR
Kraniyosinostozis Boston tipi	OD	MSX2

Saethre-Chotzen sendromu	OD	TWIST
Shprintzen-Goldberg sendromu	OD	SKI
Baller-Gerold sendromu	OR	RECQL4
Carpenter sendromu	OR	RAB23 MEGF8
Koronal kraniyosinostozis	OD	TCF12
Komplike kraniyosinostozis	OD	ERF
34. Kraniyofasiyal tutulumun belirgin olduğu dizostozisler		
<i>Mandibulo-facial dysostosis</i> (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)	OD, OD, OR	TCOF1, POLR1D, POLR1C
Oral-facial-digital sendrom tip I (OFD1)	XLR	CXORF5
Weyers acrofacial (acrofacial) dizostozis	OD	EVC1, EVC2
<i>Endocrine-cerebro-osteodysplasia</i> (ECO)	OR	ICK
<i>Craniofrontonasal</i> sendrom	XLD	EFNB1
Frontonasal displazi, tip 1	OR	ALX3
Frontonasal displazi, tip 2	OR	ALX4
Frontonasal displazi, tip 3	OR	ALX1
Hemifacial mikrozomi	SP/OD	
Miller sendromu (<i>postaxial acrofacial dysostosis</i>)	OR	DHODH
<i>Acrofacial dysostosis</i> , Nager tip	OD/OR	SF3B4
<i>Acrofacial dysostosis</i> , Rodriguez tip	OR	
<i>Mandibulofacial dysostosis with microcephaly</i>	OD	EFTUD2
35. Vertebra ± kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozisler		
Currarino triadı	OD	HLXB9
Spondilokostal dizostozis tip 1, tip 2, tip 3, tip 4	OR	DLL3, MESP2, LFNG, HES7
Spondilokostal dizostozis tip 5	OD	TBX6
Spondilotorasik dizostozis	OR	MESP2
Penetransin değişken olduğu vertebral segmentasyon defekti (konjenital skolyoz)	OD	MESP2, HES7
Laringeal malformasyon ile beraber Klippel-Feil anomalisi	OD OR	GDF6, GDF3, MEOX1
Serebro-kosta-mandibular sendrom (rib gap sendromu)	OD	SNRPB
Serebro-kosta-mandibular benzeri sendrom ile beraber vertebral defekt	OR	COG1
<i>Diaphanospondylodysostosis</i>	OR	BMPER
Spondilo-megaepifizyeal-metafizyeal displazi (SMMD)	OR	NKX3-2
36. Patellar dizostozisler		
Ischiopatellar displazi (küçük patella sendromu)	OD	TBX4
Nail-patella sendromu	OD	LMX1B
Genitopatellar sendrom	OR?	KAT6B
Kulak-patella-kısa boy sendromu (Meier-Gorlin)	OR	ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6
37. Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olmadığı grup)		
Brakidaktili tip A1	OD	IHH
Brakidaktili tip A1	OD	
Brakidaktili tip A2	OD	BMPR1B
Brakidaktili tip A2	OD	BMP2
Brakidaktili tip A2	OD	GDF5
Brakidaktili tip B	OD	ROR2
Brakidaktili tip B2	OD	NOG
Brakidaktili tip C	OD,OR	GDF5
Brakidaktili tip D	OD	HOXD13
Brakidaktili tip E	OD	PTHLH
Brakidaktili tip E	OD	HOXD13
Brakidaktili ve <i>anonychia</i> (Cooks sendromu)	OD	SOX9
38. Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olduğu grup)		
Brakidaktili-mental retardasyon sendromu	OD	HDAC4
Hiperfosfotazya, mental retardasyon, brakitelefalanji, ayırdedici yüz	OR	PIGV

Brakidaktili-hipertansiyon sendromu (Bilginturan)	OD	PDE3A
Mikrosefali-okulo-digito-esophageal-duodenal sendrom (Feingold sendromu)	OD	MYCN
El-ayak-genital sendrom	OD	HOXA13
Rubinstein-Taybi sendromu	OD	CREBBP
Rubinstein-Taybi sendromu	OD	EP300
Brakidaktili, Temtamy tipi	OR	CHSY1
Christian tipi brakidaktili	OD	
Coffin-Siris sendromu 1	OR	
Adams-Oliver	OD OR	ARHGAP31, DOCK6, RBPJ,EOGT
Catell-Manzke sendromu	OR	TGDS
39. Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri		
Ulnar-mammary sendromu	OD	TBX3
de Lange sendromu	OD XL	NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 HDAC8
Fanconi anemisi	OR	(pek çok)
Thrombocytopenia-absent radius (TAR)	OR	RBM8A
Thrombocythemia with distal limb defects	OD	THPO
Holt-Oram sendromu	OD	TBX5
Okihiro sendromu (Duane-radial ray anomaly)	OD	SALL4
Cousin sendromu	OR	TBX15
Roberts sendromu	OR	ESCO2
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD3)	OD	BHLHA9
Tibial hemimelia	?	
Tibial hemimelia-polysyndactyly-triphalangeal thumb	OD	SHHZRS
Acheiropodia	OR	LMBR1
Tetra-amelia	OR	WNT3
Terminal transverse defekti	?	
Al-Awadi Raas-Rothschild limb-pelvis hypoplasia-aplasia	OR	WNT7A
Fuhrmann sendromu	OR	WNT7A
RAPADILINO sendromu	OR	RECQL4
Poland		
Femoral hypoplasia-unusual face sendromu (FHUFS)	SP/OD?	
Femur-fibula-ulna sendromu (FFU)	SP?	
Hanhart sendromu (Hypoglossia-hypodactylia)	OD	
Gollop-Wolfgang	OD	BHLHA9
Scapulo-iliac displazi (Kosenow)	OD	
40. Ektrodaktili ±diğer bulgular		
Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate (AEC)	OD	P63
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate sendromu tip 3 (EEC3)	OD	P63
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate sendromu tip 1 (EEC1)	OD	
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-macular dystrophy sendromu (EEM)	OR	CDH3
Limb-mammary sendromu (ADULT sendromu da içerir)	OD	P63
Split hand-foot malformasyonu, izole form, tip 4 (SHFM4)	OD	P63
Split hand-foot malformasyonu, izole form, tip 1 (SHFM1)	OD	DLX5 DLX6
Split hand-foot malformasyonu, izole form, tip 3 (SHFM3)	OD	10q
Split hand-foot malformasyonu, izole form, tip 5 (SHFM5)	OR	WNT10B
Hartsfield sendromu	OD	FGFR1
41. Polidaktili-Sindaktili-Triphalangism grubu		

Preaxial polidaktili tip 1	OD	SHH-ZRS
Postaxial polidaktili tip A	OD	GLI3
Postaxial polidaktili tip B	Kompleks	
Triphalangeal thumb-polidaktili sendromu	OD	SHH-ZRS
Preaxial polidaktili tip 3	OD	?
Preaxial polidaktili tip 4	OD	GLI3
Greig sefalopolisindaktili sendromu	OD	GLI3
Pallister-Hall sendromu	OD	GLI3
Sinpolidaktili (komplike, fibulin1 ilişkili)	OD	FBLN1
Sinpolidaktili	OD	HOXD13
Townes-Brocks sendromu (renal-ear-anal-radial sendrom)	OD	SALL1
Lacrimo-auriculo-dento-digital sendrom (LADD)	OD	FGFR2
Lacrimo-auriculo-dento-digital sendrom (LADD)	OD	FGFR3
Lacrimo-auriculo-dento-digital sendrom (LADD)	OD	FGF10
Acrocallosal sendrom	OR	KIF7
Acro-pectoral sendrom	OD	
Acro-pectoro-vertebral displazi (F sendromu)	OD	WNT6
El ve ayakların ayna hayali polidaktilisi (Laurin-Sandrow sendromu)	OD	SHH-ZRS
Cenani-Lenz sindaktili	OR	LRP4
Cenani-Lenz benzeri sindaktili	SP, (OD?)	GREM1, FMN1
Sindaktili, Malik-Perçin tipi	OD	BHLHA9
STAR sendromu (ayak parmaklarında sindaktili, telekantus, ano-renal malformasyonlar)	XL	FAM58A
Sindaktili Lueken tipi	OD	IHH
Oculodentodigital displazi, sindaktili tip 3	OD	GJA1
Sindaktili Haas tipi	OD	SHH-ZRS
Metakarpal ve metatarsal füzyonu ile beraber sindaktili	OD	HOXD13
Metakarpal 4-5 füzyonu sendromu	XL	FGF16
Kraniyosinostozis ile beraber sindaktili (Philadelphia tipi)	OD	IHH
Mikrosefali ve zihinsel yetersizlik ile beraber sindaktili (Filippi sendromu)	OR	CKAP2L
Meckel sendromu tip 1,2,3,4,5,6	OR	MKS1, TMEM216, TMEM67,CEP 290, RPGRI1L, CC2D2A
42. Eklem oluşumundaki defektler ve sinostozlar		
Multipl sinostoz sendromu tip 3	OD	FGF9
Proksimal symphalangism tip 1	OD	NOG
Proksimal symphalangism tip 2	OD	GDF5
Radio-ulnar sinostoz ve amegakaryocytic trombositopeni	OD	HOXA11
Liebenberg sendromu	OD	PITX1
Konjenital pesekinovarus	OD	PITX1

EK- 2 İskeletin Genetik Hastalıklarında Moleküler- Patogenetik Klasifikasyon

Defekt	Kalıtım Şekli	Hastalık
Grup 1: Ekstrasellüler yapısal proteinlerdeki defektler		
COL1A1, COL1A2	OD	Osteogenezis İmperfekta
COL2A1	OD	Akondrojenesis 2, hipokondrojenesis, SEDC, Kniest Displazi, Stickler Sendromu
COL9A1, COL9A2, COL9A3	OD	MED
COL10A1	OD	Schmid Metafizyal Displazi
COL1A1, COL11A2	OD	Oto- Spondilo- megaepifizyal Displazi (OSMED), Stickler
COMP	OD	Psödoakondroplazi, MED
MATN3	OD	MED
Perlecan	OR	Schwartz- Jampel tip 1, dissegmental displazi
Grup 2: Metabolik yollardaki defektler (enzim, iyon Kanalları, transporterlar)		
TNSALP	OR, OD	Hipofosfatazya
ANKH (pirofosfat taşıyıcısı)	OD	Kraniometafizyal Displazi
DTDST/ SLC26A2	OR	Akondrojenesis 1B, ateosteogenezis 2, diastrofik displazi, rMED
PAPSS2	OR	Spondiloepimetafizyal Displazi
TCIRG1	OR	Ciddi İnfanıl Osteoporozis
CIC- 7 (Klorid Kanal 7)	OR	Ciddi Osteoporozis
Karboanhidraz II	OR	Kraniyal kalsifikasyon ve renal tübüler asidozun eşlik ettiđi Osteopetrozis
Vit K- epoksid reduktaz kompleksi	OR	Kondrodisplazis Punktata
MGP (Matriks K1A protein)	OR	Keutel Sendromu
ARSE (arilsulfaz E)	XLR	X-linked Kondrodisplazi Punktata
3- beta- hidroksisteroid dehidrojenaz	XLD	CHILD sendromu
3- beta hidroksisteroid izomeraz	XLD	X-linked Kondrodisplazi Punktat, ConradiHünerman tip, CHILD sendromu
PEX7	OR	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata
DHAPAT (Di- hidroksi- aetonfosfat- açıltransferaz, peroksizomal enzim)	OR	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata tip 2
Alkil- di- hidroksi - diasetonfosfat sentaz	OR	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata tip 3
Grup 3: Makromoleküllerin katlanması, işlenmesi , yıkımındaki defektler		
Sedlin (endoplazmik retikulum proteini)	OR	SED-XL
Katepsin K	OR	Piknodizostozis
Lizozomal Asid Hidrolaz ve transporterlar	OR, XLR	Lizozomal depo hastalıkları
Targeting sistem of lizozomal enzimler	OR	Mukolipidoz II (I- cell disease), mukolipidoz III
MMP2 (matriks metalloproteinaz 2)	OR	Osteolizis sendromları
Grup 4: Hormon ve sinyal iletim mekanizmalarında defektler		
25- α - hidroksikolekalsiferol 1 - hidroksilaz	OR	Vitamin D- bağımlı rikets tip 1
1, 25- α - dihidroksi- vitamin D3 reseptör	OR	Vitamin D- dirençli rikets
CASR (kalsiyum “sendor” reseptör	OD	Neonatal ciddi hiperparatirodizm , famiyal hipokalsiürik hiperkalsemi
PTH/ PTHrP reseptör	OD	Metafizyal Displazi Jansen

GNAS1	OD	Psödohipoparatirozizm, Mc Cune Albright Sendromu
Pex proteinaz	XL	Hipofosfatemik Rikets (X-link)
FGF23 (Fibroblast growth faktör 23)	OD	Hipofosfatemik Rikets (OD)
FGFR1 (Fibroblast growth faktör reseptör 1)	OD	Kraniyosinositoz sendrom (Pfeiffer)
FGFR2 od		Kraniyosinositoz sendrom (Apert, Crouzon , Pfeiffer : varyant)
FGFR3	OD	Tanatrofik Displazi, Akondroplazi , hipokondroplazi, SADDAN
ROR-2	OR	Robinow Sendrom
	OD	Brakidaktili tip B
TNFRSF11A	OD	Familyal ekspansil Osteolizis
TGFβ1	OD	Diafizyal Displazi (Camurati-Engelmann)
CDMP1	OR	Akromezomelik displazi Grebe/Hunter-Thompson
	OD	Brakidaktili tip C
Noggin (“growth faktör”, TGF antagonisti)	OD	Multiple sinositoz sendrom; synpphalangism ve hypoacusis sendrom
DLL3 (delta like 3, intrasellüler sinyal)	OR	Spondilokostal dizostozis
IHH (Indian hedgehog sinyal molekülü)	OD	Brakidaktili A1
C7orf2 (orfan reseptör)	OR	Acheiropodia
SOST (sclerostin ; cystin knot secreted protein)	OR	Sclerosteosis, van Buchem disease
LRP5 (LDL- reseptör ilişkili protein 5)	OR	Osteoporozis- pseudoglioma sendrom
WISP3 (growth regulator/ growth factor)	OR	Progresiv pseudorheumatoid displazi
Grup 5: Nuklear protein ve transkripsiyon faktörlerinde defekt		
SOX9 (transikripsiyon faktör)	OD	Kampomelik Displazi
GLI3 (zinc finger gene)	OD	Greg cephalopolysyndactyl, polidaktili tip A, Pallister – Hall sendrom
TRPS1 (zinc- finger gene)	OD	Triko- rino- falangeal sendrom (tip 1- 3)
EVC (lösin- zipper gen)	OR	Kondroektodermal displazi (Ellis- van Creveld)
TWIST (helix- loop- helix transkripsiyon faktör)	OD	Kraniyosinositoz Saethre- Chotzen
P63 (p53 ilişkili transkripsiyon faktör)	OD	EEC sendrom, Hat- Wells sendrom, Llimby- mammary sendrom, split hand split foot malformation)
CBFA- 1 (core binding faktör A1)	OD	Kleidokranyal displazi
LXM1B (LIM homeodomain protein)	OD	Nail- patella sendromu
DLX3 (distal- less 3 homeobox gene)	OD	Trikodontoosseo sendrom
HOXD12 (homeobox gene)	OD	Sinpolidaktili
MSX2 (homeobox gene)	OD (gain of funtion) OR (loss of funtion)	Kraniyosinositozis, Boston tip Parietal foramina
ALX4 (homeobox gene)	OD	Parietal foramina (cranium bifidum)
SHOX (short stature homeobox gene)	Psödootozomal	Leri- WEILL diskondrosteozis, idiopatik short stature
TBX3 (transkripsiyon faktör)	OD	Ulnar- mamary sendrom
TBX5(transkripsiyon faktör)	OD	Holt- Oram sendrom

EIF2AK3 (transkripsiyon faktör)	OR	Wolcott- Rallison sendrom (neonatal diabet ve spondiloepifizyal displazi)
NEMO (NFkB essential modölatör; kinase activity)	XL	Osteoporozis, lenfödem, ektodermal displazi ve immunodeficiency (OLEDAID)
Grup 6: Onkogen ve tümör suppressor genlerde oluşan defektleri		
EXT1, EXT2 (exostin 1, exostin 2; heparan sulfate polymerase)	OD	Multipl ekzositoz sendrom tip 1, tip 2)
SH3BP2	OD	Cherubism
Grup 7: RNA ve DNA metabolizmasında oluşan defektler, kalıtım şekli ve hastalık		
RNAse MRP- RNA	OR	Kıkırdak- saç -hipoplazisi
ADA (adenozin demaniaz)	OR	Severe combined immunodeficiency (SCID) ve metafizyal değişiklikler

EK - 3 İskelet Sisteminde Yaygın Görülen Anormal Ultrasonografi Bulguları ve Ayırıcı Tanılar

İskelet Sisteminde yaygın görülen anormal ultrasonografi bulguları ve ayırıcı tanılar			
Kalvaryumdaki mineralizasyon bozuklukları		Vertebradaki mineralizasyon defekti	
Gen			
- Akondrojenesis IA - Kleidokranial displazi - Hipofosfatazya - Osteogenesis İmperfekta tip II	bilinmiyor RUNX2 ALPL COL1A1 COL1A2 CRTAP	- Akondrojenesis IA - Akondrojenesis IB - Akondrojenesis II - Atelogenesis I - Atelogenesis II - Opsismodisplazi - SMD- sedaghatian tip - Tanotoforik Displazi tip I ve II	Bilinmiyor SLC26A2 COL2A1 FLNB SLC26A2 Bilinmiyor Bilinmiyor FGFR3 FGFR3
Uzun kemiklerde kırık		Absent/ Hipoplastik Scapula	
- Hipofosfatazya - Nörofibrmatosis - Osteogenesis İmperfekta tip II ve III	ALPL NF1 COL1A1 COL1A2 CRTAP P3H1	Kampomelik Displazi	SOX9
Kıvrılmış/ bükülmüş kemik		Ekinovarus	
- Akondrojenesis IA - Akondrojenesis IB - Antley- Bixler sendromu - Atelosteogenesis I - Atelosteogenesis II - Atelosteogenesis III - Kampomelik displazi - Diastrofik displazi - Hipofosfatazya - Osteogenesis İmp. tip II ve III - Kısa kosta-polidaktili Sendromu (Tip1 -IV) - Stuve- Wiedemann Sendromu - Tanatoforik Displazi Tip I ve II	bilinmiyor SLC26A2 FGFR2 FLNB SLC26A2 FLNB SOX9 SLC26A2 ALPL COL1A1 COL1A2 CRTAP P3H1 Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor LIFR FGFR3 FGFR3	- Akondrojenesis IA - Akondrojenesis IB - Akondrojenesis II - Akondrojenesis I - Akondrojenesis II - Akondrojenesis III - Kampomelik displazi - Desbuquois displazi - Diastrofik displazi - Ehler Danlos Sendromu Tip VIIA ve B - Hipofosfatazya - Larsen Sendromu - Osteogenesis İmp. Tip II ve III - Psödodisastrofik Displazi - Kısa kosta- Polidaktili Sendromu - Tanatoforik Displazi Tip I ve II	bilinmiyor SLC26A2 COL2A1 FLNB SLC26A2 FLNB SOX9 Bilinmiyor SLC26A2 COL1A1, COL1A2 ALPL FLNB COL1A1 COL1A2 CRTAP P3H1 Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor FGFR3 FGFR3

EK – 4. İskeletin Genetik Hastalıkları Çalışma Formu

Hasta No:

Soyadı, Adı:

Doğum tarihi:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Dosya no:

Genetik dosya no:

Telefon numarası:

Geldiği yer:

Son kontrol tarihi:

Prenatal USG' de:

- Uzun kemiklerin ölçümü
- Baş-abdomen- göğüs çevresi ölçümü
- Polidaktili/ sindaktili varlığı
- Kranium mineralizasyonu
- Vertebra gövdelerinin mineralizasyonu
- Anormal extremité pozisyonu
- Fetal profil (frontal bossing, nazal kemik varlığı, mikrognatia varlığı)
- Amniotik sıvı volümü
- Hidrops varlığı
- Eşlik eden iskelet sistem dışı anomali

Maternal öykü

- Maternal Hastalık:
- Gebelik kaybı öyküsü:
- Amniyosentez/ koryon villus örnekleme/ kordosentez öyküsü:
- Folik asit veya multivitamin alımı:

Natal öykü:

- Doğum haftası:
- Doğum boyu:
- Doğum kilosu:

Postnatal öykü

Soygeçmiş:

- Paternal yaş
- Akrabalık ilişkisi ve derecesi
- Benzer hastalık öyküsü

Fizik muayene:

Antropometrik Değerlendirmeler

- VA ve Boy:
- Kulaç boyu:
- Üst segment/ Alt segment oranı:
- Sistemik Muayene

Radyolojik tetkikler:

Laboratuvar bulguları :

- Kromozom analizi:
- FISH
- Mikrodizin analizi:
- Whole Exom Sequencing:

Varsa aldığı tedaviler:

Tedaviye yanıt:

EK- 5. Hastaların Genel Özellikleri

Hastaların Genel Özellikleri									
Hasta no	Genetik dosya no	cinsiyet	Yaş (ay)	Maternal yaş	Paternal yaş	Gestasyonha ftası	Doğum ağırlığı(gr)	Akrabalık	TANI
1	68.634	E	50	28	31	41	3450	yok	Normal
2	69.864	E	36	25	32	40	2890	yok	Akondroplazi
3	63.584	K	146	24	33	38	3000	Aynı köy	Stickler tip-2
4	70.467	E	54	25	31	36	2280	Birinci derece	Dygvie-Melkhior- Clausen Sendromu
5	50.307	K	115	34	39	38	4600	yok	Normal
6	60.504	E	77	31	35	40	3630	yok	Normal
7	65.080	K	64	37	37	38	2900	yok	Akondroplazi
8	61.499	K	78	38	49	38	2700	Birinci derece	Akondroplazi
9	69.862	E	23	24	25	38	1970	Birinci derece	Tip- 2 kollajenopati
10	58.400	K	120	34	37	38	3750	Birinci derece	Akondroplazi
11	66.891	E	112	27	33	38	3400	Birinci derece	SED congenita
12	70.012	K	38	26	26	38	2750	yok	Akondroplazi
13	57.757	K	91	26	24	38	3100	Birinci derece	Tanı yok
14	67.142	K	44	30	33	36	3170	yok	Akondroplazi
15	54.057	K	153	25	33	38	2670	yok	SED congenita
16	69.869	E	27	22	28	38	2290	İkinci derece	Osteogenezis imperfekta- tip 2
17	60.049	E	91	24	35	38	2900	İkinci derece	Ellis- van- Creveld Sendromu
18	68.340	K	51	32	32	33	1600	Aynı köy	Akondroplazi
19	59.780	K	126	28	35	38	2400	Akrabalık yok	Sendromik hasta
20	57.107	K	103	32	40	38	2900	Birinci derece	Akondroplazi

21	56.128	E	100	22	24	38	3130	İkinci derece	SED Tarda
22	56.128/B	E	30	29	31	41	3300	İkinci derece	SED Tarda
23	74.583	E	32	33	37	38	3200	Akrabalık yok	Schmid Metafizyal Displazi
24	68.567	E	38	28	25	36	3000	İkinci derece	Hipokondroplazi
25	50.821	E	162	29	30	30	2500	Birinci derece	SED congenita
26	61.335	E	25	26	31	38	2750	Birinci derece	Limb hipoplazi redüksiyon defekti
27	65.589	K	103	30	32	38	2310	Birinci derece	Akromezomelik displazi
28	70.388	E	107	33	32	40	2500	Akrabalık yok	Normal
29	63.835	E	56	22	27	38	2130	İkinci derece	Desbuquois Sendromu
30	54.799	E	121	28	32	38	3750	Birinci derece	Linkeropati
31	56.229	K	98	30	31	37	3100	Akrabalık yok	Akondroplazi
32	53.611	E	102	21	20	38	2600	Birinci derece	Akromezomelik Displazi
33	72.322	E	16	21	27	38	3000	Birinci derece	Tip- 2 kollejenopati
34	51.423	E	127	39	39	39	3500	Birinci derece	Akondroplazi
35	60.541	K	120	30	36	38	3780	Akrabalık yok	Akondroplazi
36	52.252	K	120	35	33	39	2500	Akrabalık yok	Akondroplazi
37	42.709	K	162	28	35	38	1800	İkinci derece	Osteogenezis İmperfekta- tip 2
38	68.970	K	30	31	32	38	2500	Aynı köyden	Tanı yok
39	62.263	E	63	35	42	38	2920	Akrabalık yok	Akondroplazi
40	56.598	E	92	31	31	38	2370	Aynı köy	Akromezomelik displazi
41	55.794	E	104	31	31	34	-	Akrabalık yok	Akondroplazi
42	56.118	E	144	34	38	38	-	Akrabalık yok	Akondroplazi
43	57.815	K	240	33	42	38	3400	Akrabalık yok	Akrodizostozis
44	65.944	K	50	34	31	33	2680	Akrabalık yok	Williams Sendromu
45	65.882	E	54	33	37	35	2190	Akrabalık yok	Down Sendromu
46	61.812	E	79	21	32	38	3400	Akrabalık yok	Akondroplazi
47	61.180	E	78	31	35	38	3000	Akrabalık yok	Hipokondroplazi
48	62.352	K	86	32	38	37	2820	Aynı köy	Akromikrik displazi

49	49.435	K	120	17	25	38	3100	Akrabalık yok	Down Sendromu
50	49.844	E	137	21	-	38	2500	Bilinmiyor	Fokal femoral yetmezlik
51	50.090	E	167	29	38	38	3600	İkinci derece	Akondroplazi
52	69.548	E	34	28	32	38	2580	Birinci derece	Normal
53	68.552	E	39	29	36	38	3350	Akrabalık yok	Metotropik Displazi
54	62.843	K	65	27	36	41	3500	Akrabalık yok	Akondroplazi
55	65.401	E	50	27	35	38	3300	Aynı köy	Akondroplazi
56	66.169	K	133	32	32	40	3300	Birinci derece	Brakiolmia
57	61.933	E	81	30	32	38	2450	Birinci derece	Holt- Oram Sendromu
58	73.293	E	13	37	47	38	3070	Birinci derece	Akondroplazi
59	74.291	E	35	35	40	38	3150	Akrabalık yok	Jeune Sendromu
60	74.038	E	78	39	40	38	1530	Akrabalık yok	Normal
61	73.833	K	15	27	28	38	3100	Akrabalık yok	Down Sendromu
62	74.821	K	12	30	32	38	2020	Akrabalık yok	3M Sendromu
63	74.502	K	5	27	32	38	2410	Bilinmiyor	Osteogenezisİmperfekta tip 2
64	75.124	K	3	42	48	36	1640	Akrabalık yok	Normal
65	74.733	K	151	40	39	38	-	Aynı köy	Hipokondroplazi
66	74.394	E	84	28	28	38	3500	Akrabalık yok	Sendromik hasta
67	60.228	K	84	21	27	38	2700	İkinci derece	Akromezomelik Displazi
68	66.887	K	109	35	42	38	3500	Akrabalık yok	Psödoakondroplazi
69	70.884	K	32	25	30	38	2600	Akrabalık yok	Fokomeli
70	59.235	E	82	25	31	38	3300	Aynı Köy	Tip-2 kollajenopati
71	70.291	E	38	31	37	38	3000	Akrabalık yok	TAR Sendromu
72	62.214	K	228	31	33	38	4700	Akrabalık yok	Hipokondroplazi
73	73.790	K	12	38	48	33	2000	Birinci Derece	Stuve- Wiedeman Sendromu

EK- 6. Eksitus olan Hastaların Özellikleri

Eksitus olan Hastaların Genel Özellikleri									
Hasta No	Dosya no	Gestasyonel hafta	İntrauterin Büyüme	Eksitus yaşı	Cinsiyet	Vücut ağırlığı (gr)	Anne Yaşı	Baba Yaşı	Tanı
74	66.968	38	AGA	12 ay	K	3820	33	39	Akondroplazi
75	56.910	39	AGA	6 ay	E	3000	23	28	Catel- Manzke Sendromu
76	49.750	31	AGA	0,03 ay	E	1710	30	-	Kısa kosta Polidaktili Majewski
77	62.139	38	SGA	8 ay	E	2400	20	25	Desbuquoio Sendromu
78	61.425	38	-	60 ay	K	-	26	31	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata
79	68.151	38	AGA	12 ay	E	2500	24	23	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata
80	55.717	38	AGA	8 ay	K	2640	29	29	Tanı Yok
81	62.327	37	AGA	0,27 ay	E	2780	28	39	Osteogenezis İmperfekta Tip 2
82	55.565	39	AGA	6 ay	K	2850	35	36	SED Congenita
83	49.609	-	-	0, 03 ay	K	-	33	37	Tanı yok
84	55.630	-	-	Intrauterine dönem	-	-	21	36	Tanı yok
85	60.026	38	-	24 ay	E	-	23	34	Akondroplazi

EK-7. Otopsi ve Tıbbi Terminasyon Yapılan Hastaların Genel Özellikleri

Otopsi ve Tıbbi Terminasyon Yapılan Hastaların Genel Özellikleri									
Hasta No	Dosya No	Durumu	Terminasyon haftası	İntrauterin Büyüme	Cinsiyet	Vücut ağırlığı (gr)	Anne Yaşı	Baba Yaşı	Tanı
86	56.454	Otopsi	19	-	K	-	28	-	Femur- Fibula-Ulna Sendromu
87	50.023	Otopsi	32	AGA	K	1670	32	-	Tanatoforik Displazi
88	50.558	Otopsi	24	-	-	-	28	-	Jeune Sendromu
89	59.901	Otopsi	21	-	E	-	33	-	Akondroplazi
90	57.318	Otopsi	24	SGA	E	410	32	-	Lethal Skeletal tip Al Gazali
91	42.739	Otopsi	18	-	-	170	33	-	Osteogenezis İmperfekta tip 2
92	61.552	Otopsi	29	AGA	E	1400	32	27	Akondroplazi
93	59.901	Otopsi	18	-	-	230	30	36	Akondroplazi
94	65.745	Otopsi	24	-	-	-	31	38	Tanı yok
95	66.584	Otopsi	24	-	-	-	28	-	Tanı yok
96	67.201	Otopsi	16	-	-	-	33	-	Tanı yok
97	54.605	Otopsi	20	-	E	-	24	33	Stüve- Wiedeman
98	57.129	Otopsi	27	-	K	-	22	27	Stüve- Wiedeman
99	41.936	Otopsi	17	-	K	300	34	-	Akondrojenesis tip – 2
100	61.842	Otopsi	18	-	E	270	42	-	Kısa kosta polidaktili Sendromu tip 2
101	62.051	Tıbbi Terminasyon	22	SGA	K	250	35	41	Trizomi 18
102	61.762	Tıbbi Terminasyon	15	-	K	-	19	28	Trizomi 18
103	50.431	Tıbbi Terminasyon	29	-	K	-	26	-	Turner Sendromu
104	56.660	Tıbbi Terminasyon	29	AGA	E	1360	26	-	Yapısal Kromozomal Anomali

EK-8. Prenatal USG’de ekstremitte kısalığına eşlik eden diğer bulguları olan hastalar ve tanıları

Prenatal USG’de ekstremitte kısalığına eşlik eden diğer bulguları olan hastalar ve tanıları		
Hasta no	Eşlik eden bulgular	Tanı
13	Pulmoner hipoplazi, dilate barsak, kardiyotorasik oranda artma	Tanı yok
26	Ventrikül genişlik	Femur- fibula- ulna sendromu
29	Pes ekinovarus	Desbuquois sendromu
40	Frontal bossing	Akromezomelik displazi
66	Barsak anslarında hiperekstenite	Sendromik hasta
73	Oligohidramniyoz	Stuve – wiedeman sendromu
75	Klinodaktilil, kifoskolyoz, sol böbrek pelviyektazi	Catel- Mazke Sendromu
83	Polihidramniyoz, kardiyak damarlarda hipertrofi	Tanı yok
87	Hipoplazik toraks	Tanatoforik displazi
90	Platispondili, kraniyosinostoz, dar toraks, aort koarktasyonu görünümü, pulmoner arter hipoplazik	Lethal skeletal tip al gazali
91	Kraniyumda clover- leaf, mikromeli,	Osteogenezis imperfekta tip 2
96	Ağır oligohidramniyoz, bilateral ventrikülomegali, böbreklerde minimal ekojenite artışı, plasenta büyük	Tanı yok
102	Kistik higroma,tüm vücutta yaygın cilt altı ödem, bilateral minimal plevral effüzyon	Trizomi 18
103	Fetal nukal ödem, her iki ayakta ödem, şekil bozukluğu, kardiyak ekojenite	Turner Sendromu
104	Duodenal atrezi	Yapısal kromozomal anomali

EK- 9. İskeletin genetik hastalıkları grubundaki “düşük doğum ağırlığı” olan hastalar, intrauterin büyüme eğrisi özelliği, tanılar

İskeletin genetik hastalıkları grubundaki “düşük doğum ağırlığı” olan hastalar, intrauterin büyüme eğrisi özelliği, tanılar			
Hasta no	Doğum ağırlığı (gr)	İntrauterin büyüme	Tanı
4	2280	AGA	Dygvie -Melkhior – Clausen Sendromu
9	1970	SGA	Tip 2 Kollajenopati
16	2290	SGA	Osteogenezis İmperfektatip 2
18	1600	AGA	Akondroplazi
27	2310	SGA	Akromezomelik Displazi
29	2130	SGA	Debuquois Sendromu
37	1800	SGA	Osteogenezis İmperfekta tip 2
40	2370	SGA	Akromezomelik Displazi
57	2450	SGA	Holt Oram Sendromu
62	2020	SGA	3 M Sendromu
63	2410	SGA	Osteogenezis İmperfekta tip 2
73	2000	SGA	Stuve Wiedeman Sendromu
76	1710	SGA	Kısa- Kosta polidaktili Sendromu, tip 2
77	2400	SGA	Debuquois Sendromu

EK- 10 Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Veliye Yönelik Aydınlatılmış Onam Formu

Değerli ebeveyn/ vasi

İskeletin genetik hastalıkları nadir hastalıklar grubundadır. İskelet displazileri bu grup içinde yer alan, önemli bir yere sahip hastalık grubudur. Hastalığın altında yatan genetik nedenler çok çeşitli olabilmektedir. Akraba evliliği bu durumun oluşmasında önemli bir etkidir. Hastalığın ciddiyeti altta yatan genetik defekte bağlı değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızın amacı tanısı güç olan bu hastalık grubunda yeni gelişmelerden hastalarımızın faydalanmasını amaçlamaktır. Çalışmamızda hastanemizde İskelet hastalığı tanısıyla izlenen çocuk ve erişkin yaş grubundaki hastalar yer alacaktır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalının düzenlediği bu çalışmaya çocuğunuzun / vasisi olduğunuz çocuk hastanın katılımına izin vermeniz ve katılımın gerçekleşmesi araştırmanın başarısı için önemlidir.

Yapılacak işlemler ve süreç:

1. Çocuğunuza / vasisi olduğunuz çocuk hastanın dosya bilgileri değerlendirilecektir. Mevcut yaş, cinsiyet, memleket, başvuru şikayeti, fizik muayene özellikleri, laboratuvar tetkikleri, tanı, tedavi süreci ve sonuç bilgileri değerlendirilecektir. Ek tetkik istenmeyecektir. Hastanın isim soy isim bilgileri hiçbir şekilde kullanılmayacaktır. Hastadan kan alınmayacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını sizin izniniz olmadan kimse ile paylaşılmayacaktır.

Sizin çocuğunuzun / vasisi olduğunuz çocuk hasta için bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya çocuğunuzun / vasisi olduğunuz çocuk hastanın katılıp katılmaması sizin onayınıza bağlıdır. Hemen söyleyelim ki bu araştırmaya çocuğunuzun / vasisi olduğunuz çocuk hastanın katılıp katılmamasına izin vermekte serbestsiniz. Önce izin verseniz bile sonradan vazgeçebilirsiniz. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. İzin vermediğiniz durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde çocuğunuza / vasisi olduğunuz çocuk hastaya ve size önceden olduğu gibi davranır, önceye göre farklılık olmaz. Çalışmaya izin vermeniz gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra

araştırmaya izin vermek isterseniz ve çocuğunuzun / vasisi olduğunuz çocuk hastanın katılımına onay verirsiniz formu imzalayınız. Eğer araştırmaya katılıma izin verirsiniz, kabul ederseniz ilgili merkezdeki sorumlu araştırmacı tarafından çocuğunuz / vasisi olduğunuz çocuk hasta muayene edilecek ve bulgular kaydedilecektir. Bu çalışmaya katılmanız izin vermeniz ve çocuğunuzun / vasisi olduğunuz çocuk hastanın katılımı için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya izin vermeniz ve çocuğunuz / vasisi olduğunuz çocuk hastanın katılımı için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çocuğunuz / vasisi olduğunuz çocuk hasta ile ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğiniz zaman bana, sorumlu araştırmacı olarak sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıya lütfen adınızı ve soyadını yazıp, imzalayın. İmzaladıktan sonra size bu formun bir kopyası verilecektir.

Doç. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Genetik Bilim Dalı

İş Telefon : 0312 305 1173 - 1175

Araştırma Görevlisi Dr.Ayça Burcu ÖKSÜZ

İş Telefon: 0312 305 1173 -1175

Cep Telefon: 05557666071

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER ‘in sorumlu araştırmacı olduğu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın “katılımcı” olarak çalışmaya katılmasına izin vermem için görüşüldü ve onayım istendi.

Eğer bu araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın ‘’ katılımcı’’ olarak izin verirsem ben ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın hekim ile aramızda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve

saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim, onayımı geri alabilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastaya bir ödeme yapılmayacaktır

Bu araştırmaya izin vermek ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılması zorunlu değildir ve onay vermeyebilirim. Araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer izin vermezsem ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine 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 çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın “katılımcı” olarak yer almasına izin verdim ve bu kararı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Ebeveyn / vasi (aydınlatılmış) onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak izin verdiğimi ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılmasına onay verdiğimi, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırma için onayımı çekebileceğimi, ayrılabilceğimi biliyorum.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılmasına kabul ediyorum ve izin veriyorum”

Ebeveyn/vasi

Adı, soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza:.....

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza:.....

Merkezindeki Sorumlu Araştırmacı Doktor

Adı soyadı, ünvanı:

Telefon:

Adres:

İmza:.....

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir

EK- 11 Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER. İskeletin genetik hastalıkları ile ilgili bir araştırma yapıyoruz. Amacımız ülkemizde bu hastalığı olan bireyleri daha iyi bir klinik değerlendirme ile yönetimi sağlamaktır. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Dr Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER ve Araştırma Görevlisi Dr Ayça Burcu ÖKSÜZ ile birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senden kan alınmayacak ve sadece senin dosya bilgilerin incelenecektir. Ek tetkik istenmeyecektir.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi Kemik hastalığı tanısı almış çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen 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 vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana 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:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırcının adı, soyadı, ünvanı: Ayça Burcu ÖKSÜZ

Adres : Hacettepe Çocuk Genetik Bilim Dalı

Tel: 0312 305 1173

Cep: 05557666071

İmza:

Tarih: