



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

**ÇOCUKLARDA  
EKLEM HİPERMOBİLİTESİ İLE SEYREDEN  
KALITSAL BAĞ DOKUSU HASTALIKLARININ  
KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr. BAHADDİN ÇOLAK  
UZMANLIK TEZİ**

**İstanbul-2008**



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

**ÇOCUKLARDA  
EKLEM HİPERMOBİLİTESİ İLE SEYREDEN  
KALITSAL BAĞ DOKUSU HASTALIKLARININ  
KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr. BAHADDİN ÇOLAK  
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman; Prof. Dr. H. NURSEL ELÇİOĞLU**

**İstanbul-2008**

## **ÖNSÖZ**

Uzmanlık eğitimi sürecimin her aşamasına, engin bilgi birikimi ve klinik tecrübesi ile ışık tutmuş olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Elif DAĞLI başta olmak üzere, kendilerini geleceğimize, çocuklarımıza adanmış olan bütün saygıdeğer öğretim üyelerimize, tez danışmanım Prof. Dr. Nursel ELÇİOĞLU'na, yıllarca birlikte çalıştığımız asistan ve uzman hekim arkadaşlarıma ve bu zorlu süreçte desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, yeğenlerime teşekkür ediyorum.

## ÖZET

Kalitsal bağ dokusu hastalıkları; bağ dokusunu oluşturan proteinlerin kusurlu sentezinden kaynaklanan ve sık görülen bini aşkın farklı hastalığı kapsamaktadır. Doğaları gereği, sürekli büyüme ve gelişme gösteren çocuklarda kalitsal bağ dokusu hastalıklarının fenotipleri erişkinlerdeki kadar aşikâr değildir ve çocukluk yaş grubunda kalitsal bağ dokusu hastalıklarının klinik özellikleri bu güne kadar yeterince belgelenmemiştir. Bu nedenlerle, çocuklarda birbirleriyle birçok ortak özelliği paylaşan kalitsal bağ dokusu hastalıklarına klinik tanı koymak güçtür.

Bu çalışmada kalitsal bağ dokusu hastalığı tanısı almış 28 çocuğun, bütünüyle öykü ve fizik bakıya dayanan klinik fenotipleri sunularak bu hastalıkların benzeyen ve farklılaşan özelliklerinin belgelenmesi hedeflenmiştir. Yirmi sekiz hasta, iki gruba ayrılmıştır; Grup I, Marfan sendromu ve Marfan-ilişkili hastalık tanısı almış 15 olgudan ve Grup II, benin eklem hiper mobilitesi sendromu (hipermobil tip Ehlers-Danlos sendromu ile aynı olduğu ileri sürülmektedir) tanılı 13 olgudan oluşmuştur. Patofizyolojik yönden Grup I, fibrillin kusurlarını (fibrillinopatiler) ve Grup II, kollajene bağlı olduğu düşünülen bozuklukları temsil etmektedir.

Çalışma grubumuz, 12 kız (%42,9) ve 16 erkek (%57,1) olgudan oluşmuş ve hastaların ortalama tanı yaşları 10,7 yıl olarak saptanmıştır.

İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Marfanoid habitus ( $p<0,001$ ), araknodaktili ( $p<0,0001$ ), lens subluksasyonu ( $p<0,01$ ), miyopi ( $p<0,05$ ), kardiyak yakınmalar ( $p<0,05$ ) ve üfürüm ( $p=0,001$ ) ile ekokardiyografik incelemede kapak yetersizlikleri (ön planda mitral kapak prolapsusu ve yetersizliği) I. Gruptaki hastalarda daha sık saptanmıştır.

Eklem hiper mobilitesi ( $p<0,001$ ), olağan dışı vücut hareketleri sergileme 'yeteneği' ( $p<0,001$ ), ince ve kolay berelenen cilt ( $p=0,002$ ), beklendiği gibi, II. Grupta daha sık görülmüştür.

Diğer taraftan; benin eklem hiper mobilitesi sendromu (ve hiper mobil tip Ehlers-Danlos Sendromu) tanı kriterlerinde yer alan, ancak Ghent kriterlerinde telaffuz edilmeyen eklem ağrısının, Marfan sendromu veya

Marfan ilişkili hastalığı olan çocuklarda da yaygın bir yakınma olduğu görülmüştür.

Skolyoz, düztabanlık, göğüs deformiteleri ve fitik açısından da iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Pedigri analizleri, olguların %67,9'unda benzer fenotipik özellikler sergileyen 1. dereceden akrabaların bulunduğunu göstermiştir.

Günümüzde, benin eklem hipermobilitesi sendromu ve hiper mobil tip Ehlers-Danlos sendromuna farklı kriterlerle (sırasıyla Brighton kriterleri ve Villefranche nozolojisi ile) tanı konulmaktadır. Bulgularımıza göre, bu iki kalıtsal bağ dokusu hastalığının klinik özellikleri tamamen örtüşüyor gibi görünmektedir ve literatürde bazı yazarların önerdiği gibi, bu iki durum olasılıkla aynı hastalığı temsil etmektedir.

Beş hasta (%17,8), başvurudan önce yanlış akut romatizmal ateş tanısıyla izlenmiştir; bu durum, akut romatizmal ateş ön tanısı düşünülen çocuklarda kalıtsal bağ dokusu hastalıklarının da ayırıcı tanıda yer alması gerektiğini düşündürmektedir.

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları, tıbbi sorunlar ve/veya vücut görünümündeki değişiklikler nedeniyle çocuklarda psikososyal örselenmeye de sebep olabilmektedir (olgularımızın %46,4'ünde).

Bu çalışma, ulusal literatürde çocukluk çağında kalıtsal bağ dokusu hastalıklarının fenotipik özelliklerinin sunulduğu ilk çalışmalardan biri gibi görünmektedir. Bu çalışma aynı zamanda iki büyük kalıtsal bağ dokusu hastalığı grubu arasındaki benzerlikler ve farklılıkları da vurgulamaktadır.

Sonuçta, bu çalışmanın çocukluk çağında kalıtsal bağ dokusu hastalıklarının fenotipik özellikleriyle ilgili klinik anlayışımıza katkıda bulunması hedeflenmiştir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları, Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, Ghent kriterleri, Villefranche nozolojisi, Brighton kriterleri, eklem hipermobilitesi, klinik özellikler, fenotip, çocuklar.

## ABSTRACT

Hereditary connective tissue disorders are common diseases, comprising more than a thousand varying conditions resulting from a defect in synthesis of connective tissue proteins. Due to the ongoing growth and developing nature of children, phenotypes of the hereditary connective tissue disorders are not so apparent as in adults and their phenotypic features in children are not well documented to date. Therefore, the diagnosis of the connective tissue disorders that are related to each other in varying degrees, is clinically difficult in childhood.

This study aims to document the similar and different clinical and phenotypical features of 28 children diagnosed with a hereditary connective tissue disorder, based only on the medical history and physical examination. We grouped the 28 patients into two; of which, Group I, consisting of 15 patients diagnosed with Marfan syndrome or a Marfan-related disorder and Group II, consisting of 13 cases diagnosed as benign joint hypermobility syndrome (which is thought to be the same condition as hypermobile type Ehlers-Danlos syndrome). Pathophysiologically, Group I represents fibrillin defects (fibrillinopathies) and Group II represents disorders that may probably be associated with a collagen defect.

In our study group, consists of 12 girls (%42,9) and 16 boys (%57,1), the mean age at the time of diagnosis is 10,7 years.

Comparison of the groups revealed that, Marfanoid habitus ( $p < 0,001$ ), arachnodactyly ( $p < 0,0001$ ), lens subluxation ( $p < 0,01$ ), myopia ( $p < 0,05$ ), cardiac complaints ( $p < 0,05$ ), heart murmurs ( $p = 0,001$ ) and echocardiographically documented valvular insufficiencies (mainly mitral valve prolapse and mitral insufficiency) are statistically more common in Group I.

Joint hypermobility ( $p < 0,001$ ), 'ability' to perform extraordinary body movements ( $p < 0,001$ ), thin and easily bruised skin ( $p = 0,002$ ) are found to be more common, as predicted, in Group II.

On the other hand; arthralgia, which is a diagnostic criterion for benign joint hypermobility syndrome (and hypermobile type Ehlers Danlos syndrome), but not pronounced in Ghent criteria, is also found to be a frequent complaint among patients with Marfan syndrome or Marfan-related disorders, as well.

There is no significant difference between the groups, concerning scoliosis, pes planus, chest deformities and hernias.

Pedigrees demonstrated that %67,9 of all cases had 1st degree relatives expressing similar phenotypical features.

The diagnosis of benign joint hypermobility syndrome and hypermobile type Ehlers-Danlos syndrome is, currently, based on different clinical criteria (Brighton criteria and Villefranche nosology, respectively). According to our findings, it seems that clinical characteristics of these two hereditary connective tissue disorders are extremely similar and they both may represent the same disease, as previously suggested by some authors.

Five patients (%17,8) had been misdiagnosed and followed as acute rheumatic fever before admission; this shows that, in the differential diagnosis of acute rheumatic fever, hereditary connective tissue disorders should be considered.

Medical problems and/or changes in physical appearance also may cause psychosocial burdens in children with a hereditary connective tissue disorder (%46,4 in our cases).

This seems to be one of the first studies in the national literature, in which phenotypical features of hereditary connective tissue disorders in childhood are presented. This study is also emphasizing the similarities and the differences between two major groups of hereditary connective tissue disorders in children.

In conclusion, we assume that this study will contribute to our clinical understanding of phenotypes of hereditary connective tissue disorders in children.

**KEYWORDS:** Hereditary connective tissue disorders, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Ghent criteria, Villefranche nosology, Brighton criteria, joint hypermobility, clinical features, phenotype, children.

## KISALTMALAR

<b>AoD</b>	: Aort (kökü) dilatasyonu
<b>ASD</b>	: Atriyal septal defekt
<b>BEHMS</b>	: Benin eklem hiper mobilitesi sendromu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi (incelemesi)
<b>EDS</b>	: Ehlers-Danlos sendromu
<b>EHM</b>	: Eklem hiper mobilitesi
<b>FBN1</b>	: Fibrillin-1 (geni)
<b>GFK</b>	: Genotip-fenotip korelasyonu/korelasyonları
<b>HMS</b>	: Hiper mobilite sendromu
<b>HT-EDS</b>	: Hiper mobil tip EDS
<b>KBDH</b>	: Kalıtsal bağ dokusu hastalığı/hastalıkları
<b>LS</b>	: Lens subluksasyonu
<b>MFS</b>	: Marfan sendromu
<b>MİH</b>	: Marfan ilişkili hastalık
<b>MVP</b>	: Mitral valv (kapak) prolapsusu
<b>MY</b>	: Mitral yetersizlik
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NSAİD</b>	: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
<b>OD</b>	: Otozomal dominant
<b>OMIM</b>	: Online Mendelian Inheritance in Man
<b>OR</b>	: Otozomal resesif
<b>PE</b>	: Pektus ekskavatum ( <i>kunduracı</i> göğsü)
<b>PK</b>	: Pektus karinatum ( <i>güvercin</i> göğsü)
<b>PY</b>	: Pulmoner (kapak) yetersizliği
<b>SVT</b>	: Supraventriküler taşikardi
<b>TVP</b>	: Trikuspid valv prolapsusu
<b>TY</b>	: Triküspit (kapak) yetersizliği
<b>XL</b>	: X kromozomu aracılı ( <i>X-linked</i> ) geçiş.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iv
Kısaltmalar.....	vi
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1 Bağ Dokusu ve Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıkları.....	3
2.1.1. Bağ Dokusu.....	3
2.1.2. Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıkları.....	4
2.2 Eklem Hiper mobilitesi ve Benin Eklem Hiper mobilitesi Sendromu.....	9
2.2.1 Eklem hiper mobilitesi.....	9
2.2.2 Benin eklem hiper mobilitesi sendromu.....	11
2.2.3 Benin eklem hiper mobilitesi sendromunun klinik özellikleri.....	13
2.3 Ehlers-Danlos Sendromları ve HT- EDS.....	17
2.4 Marfan Sendromu.....	18
2.4.1 Marfan sendromu'nda tanı (Ghent kriterleri).....	19
2.4.2 Marfan sendromu'nun ayırıcı tanısı (diğer fibrillinopatiler).....	25
2.4.3 Marfan sendromunda genotip-fenotip korelasyonları.....	27
2.5 Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıklarında Tedavi ve Yaklaşım.....	28
2.5.1. Bilgilendirme.....	28
2.5.2. Multidisipliner yaklaşım.....	29
2.5.3. Ağrıya yaklaşım.....	29
2.5.4. Kalp-damar sorunları.....	29
2.5.5. Göz problemlerinin tedavisi.....	30
2.5.6. İskelet problemlerinin tedavisi.....	30
2.5.7. Yaşam tarzı.....	31
2.5.8. Cerrahi işlemler.....	32
2.5.9. Fizik Tedavi.....	32
2.5.10. Genetik danışma.....	32
2.6 Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıklarının Genetiği.....	33
3. Gereç ve Yöntem .....	34
3.1 Ön Hazırlık.....	34
3.2 Hastaların seçilmesi.....	34
3.3 İstatistiksel analiz .....	37
3.4 Etik Kurul Kararı.....	37

## İÇİNDEKİLER(Devam)

	<u>Sayfa</u>
<b>4. Bulgular.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 Hasta Grubu, Tanılar ve Demografik Özellikler.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2 Hastaların Fizik Muayene Bulguları.....</b>	<b>40</b>
4.2.1 Eklem bulguları.....	40
4.2.2 Vücut yapısı (habitus) bulguları.....	42
4.2.3 Göz bulguları.....	45
4.2.4 Kalp bulguları.....	46
4.2.5 Cilt bulguları.....	48
4.2.6 Aile öyküsü.....	50
4.2.7 Diğer özellikler.....	51
4.2.8 Girişimler.....	51
4.2.9 Psikososyal etkilenme.....	52
<b>5. Tartışma.....</b>	<b>53</b>
<b>6. Sonuçlar.....</b>	<b>68</b>
<b>7. Kaynaklar.....</b>	<b>70</b>
<b>Ek-1 Çocuklarda Eklem Hiper mobilitesi Değerlendirme Formu.....</b>	<b>82</b>
<b>Ek-2 Etik Kurul Onayı.....</b>	<b>84</b>

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları (KBDH), bağ dokuyu oluşturan proteinlerin genetik kusurlarından kaynaklanır (1). Bine yakın KBDH içinde, kollajen proteini ile ilgili en sık görülen hastalıklar benin eklem hipermobilitesi sendromu (BEHMS) ve Ehlers-Danlos sendromudur (EDS). Fibrillin glikoproteini ile ilgili en sık görülen hastalıklar ise Marfan sendromu (MFS) ve Marfan-ilişkili hastalıklardan (MİH) oluşmaktadır (2-4).

Patofizyolojik yönden birbirleriyle bağlantılı olan KBDH; aynı zamanda eklemler, iskelet sistemi, kalp-damar sistemi, cilt ve göz tutulumlarının klinik özellikleri açısından birbirleriyle benzerlikler göstermektedir. Aynı KBDH'da, bir hastada bir organ sistemi çok ağır ya da hafif tutulmuş iken, başka bir hastada hiç tutulmamış olabilir. Diğer taraftan, organ sistemlerindeki tutulumun çeşitleri ve dereceleri, KBDH'nın birbirlerinden klinik olarak ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır (2, 5-6).

Toplumda yaygın görülen eklem hipermobilitesi (EHM), KBDH'nın birçok ortak özelliğinden birisidir. Bir hastada Beighton skorlaması ile EHM saptandığında, eşlik eden diğer fizik bulgularının mevcudiyeti özgül bir KBDH düşündürülebilir. EHM ile birlikte; ön planda eklem ağrıları varsa BEHMS, cilt bulguları varsa EDS (özellikle hiper mobil tip EDS; HT-EDS), marfanoid habitus mevcutsa MFS veya MİH tanıları düşünülebilir. HT-EDS ile BEHMS'nin kollajen kusurlarından kaynaklandıkları ve aslında aynı hastalık oldukları ileri sürülmektedir. Fibrillin kusurundan kaynaklanan ve fenotipik olarak ayırt edilmeleri zor olan MFS ve MİH ise *fibrillinopatiler* ortak adıyla anılmaktadır (2, 7-8, 14-17).

MFS, BEHMS ve HT-EDS'nin heterojen klinik özelliklerinden kaynaklanan tanı güçlükleri, her biri için tanı kriterlerinin geliştirilmesine neden olmuştur (sırasıyla Ghent kriterleri, Brighton kriterleri ve Villefranche kriterleri). Büyüyen, gelişen ve sürekli değişen yapıları nedeniyle, çocuklarda bu klinik kriterler tanı koymakta yetersiz kalabilmektedir. Çocuklarda her bir sisteme ait klinik bulgunun oluşması ve oturması yıllar alabilmekte; bu

nedenlerle 'olası' bir KBDH tanısı, ancak uzun bir izlem periyodunun en sonunda 'kesin' bir KBDH tanısına dönüşebilmektedir.

Bu çalışmada KBDH içinden; MFS, MİH, BEHMS veya HT-EDS tanısı ile izlenen 28 hastanın klinik özellikleri incelenmiştir. Hastalar fenotipik ve patofizyolojik yönden farklı iki gruba ayrılmıştır.

**Grup I: Fibrillinopati** (MFS ya da MİH) tanılı 15 hastadan,

**Grup II:** BEHMS (veya HT-EDS) tanılı 13 hastadan oluşmuştur.

Çalışmada, bütün olguların aile öyküleri, özgeçmiş bilgileri ve yakınmalarıyla birlikte, fizik muayene bulguları organ sistemlerine (eklemler, vücut yapısı, göz, kalp-damar ve cilt) göre ele alınarak sunulmuştur. İzlem sürecinde çocukların karşılaştığı mediko-sosyal komplikasyonlar ve KBDH nedeniyle yapılan tıbbi ve cerrahi müdahaleler de belirtilmiştir. Sonuçta; çocuklarda MFS (ve MİH) ile BEHMS (veya HT-EDS)'den oluşan iki KBDH grubunun klinik özelliklerinin belirlenmesi, iki KBDH grubu arasındaki farklılıklar ve benzerliklerin vurgulanması amaçlanmıştır. Bu çalışmayla sunulan öykü ve fizik muayene bulgularının, çocukluk çağında KBDH ile ilgili klinik anlayışa katkıda bulunması hedeflenmiştir.

Çağdaş klinik uygulamada, özellikle çocuklarda, KBDH tanısında moleküler genetik veriler de kullanılmaktadır. Bu çalışmanın ileriye yönelik bir diğer amacı, KBDH şüphesi ile izlenen çocuklarda moleküler genetik verilerin kesin tanıya katkısını araştırmak amacıyla kan ve cilt biyopsisi örneklerinden elde edilecek verilerin analiz edilmesi olabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bağ Dokusu ve Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıkları

#### 2.1.1. Bağ Dokusu

**Bağ dokusu**, vücudun bütün organ sistemlerinde organlar arasındaki boşluğu ve hücreler arasındaki alanı dolduran, organların ve vücut parçalarının yerlerinde durmasını sağlayan ve organları birbirine bağlayarak gerektiğinde hareket etmelerine aracılık eden, vücutta en yaygın bulunan dokudur. Bağ dokusunun miktarı, fiziksel ve yapısal özellikleri, moleküler bileşimi ve histolojik, ultrastrüktürel organizasyonu, bulunduğu organ (kalp, göz, damar duvarı, cilt) veya dokuya (kemik, kıkırdak, eklem kapsülü, kirişler ve bağlar) göre değişiklikler göstermektedir. Bazı organların (kemikler, kıkırdaklar, eklemler, cildin büyük bölümü, lens zonülleri, büyük elastik arterler) neredeyse tamamı bağ doku bileşenlerinden oluşmaktadır (1, 3–4).

Bağ dokusu, hücre dışı matriksten ve matriks içerisinde asılı halde duran farklı hücre türlerinden (ön planda fibroblastlar) oluşan dinamik, yaşayan bir dokudur (örneğin ciltteki dermis tabakası) (1).

Hücre dışı matriks, *yapısal proteinlerden* oluşan bir iskelet ve bu iskelet yapı arasında dağılmış *yapısal olmayan proteinlerden* oluşmaktadır. Yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin arasındaki *zemin maddeyi* ise tamamen proteoglikanlar oluşturmaktadır (2) :

**A-Yapısal proteinler:** Bağ dokusunun 2 temel yapısal proteini kollajen ve elastindir. Farklı tiplerdeki kollajenler ve tek tip elastin, üç yapısal lif grubunun birleşmesinden oluşurlar; *kollajen lifler*, *retiküler lifler* ve *elastik lifler*. Kollajen lifler ve retiküler lifler bir arada **kollajen** proteinlerini, elastik lifler ise temel olarak **elastin** proteinini oluşturur (1).

Kollajen, çok hücreli bütün canlılarda ve insanlarda en bol bulunan, hücreler arası çatıyı oluşturan ve vücudun bir bütün halinde şekillenmesini sağlayan proteindir. Kollajen olmasaydı, insan vücudu, aralarında nöronların bulunduğu gevşek bir hücre yığına indirgenmiş olurdu! (3). Başta fibroblastlar olmak üzere, birçok hücre kollajen sentezleme yeteneğine

sahiptir. *Kollajen terimi*, her biri genetik olarak farklı 20'yi aşkın kollajenden oluşan bir molekül ailesini temsil eder. Kollajenden oluşan çatı; bazal membranlar, kemikler, kırıkdağlar, kirişler ve bağlar, arteryel kas duvarı, kalp kapakçıkları ve diğler birçok başka dokunun temel bileşenidir (1, 3, 5). Kollajenin vücutta yaygın bulunmasının doğal sonucu; kollajen sentez veya işlevi ile ilgili bir bozukluğun çok farklı klinik fenotiplerle kendini gösterebilmesidir (2).

**Elastin**, ikinci önemli yapısal proteindir ve bulunduğu organa (cilt ve elastik arterler) elastik yapısını kazandırır. Birçok elastin lifi, birbirleriyle karşılıklı bağlantılar kurarak kendi uzunluğunun katlarca fazlasına uzayabilen ve bırakıldığında eski haline dönen gerilebilir bir yapı oluştururlar (3,5).

**B-Yapısal olmayan proteinler: Fibrillin**, fibriller bir glikoproteindir ve yapısal olmayan proteinlerin yalnızca bir tanesidir. Fibrillin bağ dokusunun bulunduğu neredeyse her yerde, özellikle elastinin ve bir ölçüde kollajenin doğru biçimde şekillenmesini ve işlev görmesini sağlayan *düzenleyici* bir role sahiptir. Dolayısıyla fibrillin bozuklukları; elastin ve kısmen kollajen bozukluklarıyla benzer klinik sonuçlara yol açmaktadır. Fibrillin ayrıca lens süspensör bağlarının temel yapı taşı oluşturur (5).

**C-Proteoglikanlar:** Hücre dışı matriksin üçüncü bileşeni olan proteoglikanlar (mukopolisakkaritler) kuru ağırlığın çok azını oluştururlar. Proteoglikan bozukluklarının KBDH'na sebep olmadıkları bilinmektedir (5).

### 2.1.2. Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıkları

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları (KBDH), kollajen, fibrillin ve diğler matriks proteinlerinin, doğuştan kusurlu üretilmesinden kaynaklanan, patofizyolojik yönden birbirleriyle bağlantılı hastalıklardır (2, 6). Ailevi kalıtım özellikleri ve hücre dışı matriks bileşenlerinde doğuştan anormalliklerin gösterilmiş olması nedeniyle, her birinin bir tek genin mutasyonu sonucunda oluştuğu tahmin edilmektedir. Mutasyonlar, bağ dokuyu oluşturan bir makromolekülün yapısal geninde, matriks bileşenlerinin uğradığı posttranslasyonel birçok değişikliği tayin eden bir gende, bir büyüme faktörü veya onun reseptörünü kodlayan bir gende olabilir (2,3).

Bu güne kadar, bine yakın KBDH fenotipi tarif edilmiştir. KBDH sayısı, en az matriks bileşenlerinin sayısı kadardır. Ek olarak, aynı matriks bileşeninin birden fazla geni ve her gende birden fazla mutasyon olması bu sayıyı arttırmaktadır (2).

Çok sayıdaki KBDH içinde, kollajen ile ilişkili olarak en sık görülenler BEHMS ve değişik EDS'lerdir. Fibrillin kusurları ile ilişkili olarak en sık görülenler MFS ve MİH'dir. MFS ve MİH, fibrillin glikoproteinindeki kusurlardan kaynaklanmaları nedeniyle *fibrillinopatiler* ortak adıyla anılmaktadır (2, 7–8).

Bağ dokusunun vücudun her bölgesinde mevcut olması, bağ dokuyu ilgilendiren kalıtsal hastalıklarda çok farklı klinik bulguların görülmesiyle sonuçlanır. KBDH'nın çok değişken klinik yelpazesinde; ön planda eklemler, iskelet sistemi, kalp-damar sistemi, cilt ve göz tutulumu görülür. Kusurlu bağ dokusu bileşeni hangisi olursa olsun, KBDH'da çocuklarda karşımıza çıkabilecek klinik bulgular birbirlerine benzemektedir. Bazı bulgular bir hastalıkta ön planda iken bir diğerinde daha siliik olabilir. Aynı hastalık bile, bir hastada bir organda ağır derecede etkilenme, bir diğer hastada hafif etkilenme ya da fenotipik olarak hiç etkilenmemeye yol açabilmektedir (1–9).

KBDH'daki bulguların bir kısmı görece masum iken (selim eklem hiper mobilitesi, hafif cilt bulguları), bazıları her organ sisteminde yaşam kalitesini etkileyen akut ya da kronik *morbidite* (kas-eklem yakınmaları, görme problemleri, kapak yetersizlikleri gibi), bazen de vasküler kollapstan kaynaklanan (aort dilatasyonu sonucunda diseksiyon ve yırtılma), hayatı tehdit edici komplikasyonlara, hatta *mortaliteye* sebep olabilmektedir (1–9).

KBDH'da farklı derecelerde görülen başlıca bulgular aşağıdaki gibi özetlenebilir (1–19);

- **Eklem hareketliliğine ait özellikler;** hiper mobil eklemler, dislokasyonlar, subluksasyonlar ve sıra dışı hareket kabiliyeti.
- **Kas-eklem yakınma ve bulguları;** yaygın ağrı, sırt, bel, boyun, ekstremiteler ve eklem ağrıları, halsizlik, yorgunluk; bazen tenosinovit ve bursitler.

- **Antropometrik ölçümler**; ince yapı, uzun boy, boydan uzun kulaç, alt segment ve üst segment oranlarında farklılıklar, boya göre düşük tartı, bazen kısa boy ve baş çevresi değişiklikleri.
- **Vücut yapısıyla (habitus) ilgili bulgular**; yüksek damak, anormal yüz görünümü, dişlerin sayısal veya dizilim anormalliği, göğüs kafesinde kunduracı göğsü (pektus ekskavatum) veya güvercin göğsü (pektus karinatum), el ve ayak parmaklarının normalden uzun olması (araknodaktili), klinodaktili, düztaban (pes planus), skolyoz, lordoz, kifoz, eklem kontraktürleri, duruş ve postür anormallikleri.
- **Kalp-damar sistemine ait yakınma** (göğüs ağrısı, çarpıntı, çabuk yorulma) **ve fizik bakı** (üfürüm, taşikardi) **bulguları**.
- **Ekokardiyografik bulgular**; kalp kapaklarına ait prolapsus veya yetersizlikler, ana elastik arterlerin (aort) genişlemesi, diseksiyonu veya yırtılması.
- **Cilt özellikleri**; ince, yumuşak, kadifemsi, parlak cilt, parşömen kâğıdı şeklinde atrofikleşmiş cilt, bol, gevşek, hiperelastik cilt, kolay yaralanan-frajil cilt, kötü iyileşme ve nedbeleşme gösteren cilt, strialar ve fitiklar.
- **Göz**; miyopi, hipermetropi ve astigmat gibi kırıcılık kusurları, retina incilmesi veya ayrılması, lensin ektopik yerleşimi, mavi sklera ve şaşılık.
- **Solunum sistemi**; göğüs kafesindeki şekil bozukluğuna bağlı yakınma ve bulgular, pnömotoraks ve parenkimal büller.
- **Santral sinir sistemi**; dura ektazisi.

KBDH olan bir çocukta, yukarıda listelenen bulgulardan birçoğu değişik ağırlık derecelerinde görülebilir. Ancak, bu bulguların neredeyse hiçbiri özgül değildir ve ilk bakışta başka romatolojik hastalıklardaki bulgulardan farklılık göstermemektedir.

Değişik KBDH'ları arasında veya aynı hastalığa sahip bireyler arasında KBDH'nın klinik fenotiplerinin son derece değişken olması ve birbirleriyle karışması nedeniyle; klinisyenler, epidemiyologlar ve genetikçiler son 20 yıldır KBDH'nı sınıflandırmak için çalışmaktadır. Sınıflandırma sistemleri son

iki dekada 2 kez değiştirilmiştir. Bu konudaki ilk uzlaşma, *KBDH'nin hepsini* kapsayabilecek bir sınıflandırma sisteminin önerildiği 1986 Berlin kriterleri olmuştur. Ancak Berlin nozolojisi kullanıldığında hastalarda yüksek yanlış tanı oranlarının görölmesi üzerine, bu kriterler yeniden gözden geçirilmiş ve Berlin nozolojisi kısa sürede yerini *MFS için* Ghent kriterlerine (1996), *EDS'ler için* Villefranche nozolojisine (1997) ve *BEHMS için* Brighton kriterlerine bırakmıştır (1998) (10–13). Moleküler ve genetik verilerdeki artışa rağmen, günümüzde bu hastalıkların tanısı için hala bu *linik kriterler* kullanılmaktadır.

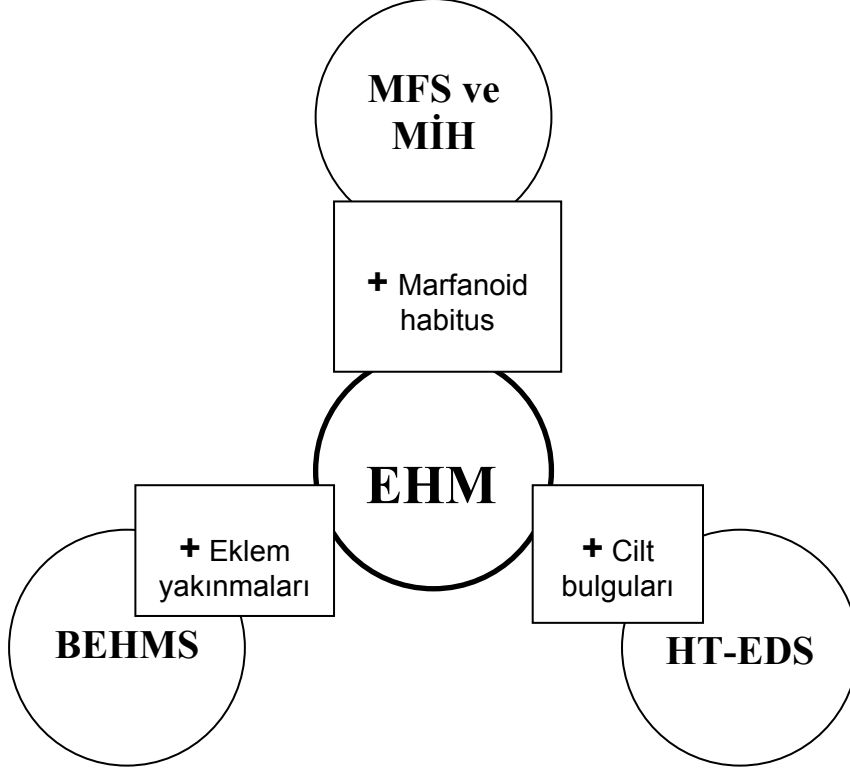
Olasılıkla en yaygın görölen ve en çok tanı alan KBDH, BEHMS'dir. BEHMS'nin bir çok semptom ve bulgusu, bazı EDS tipleri (özellikle HT-EDS) ve kısmen MFS (ve MİH) ile ortak özellikler taşır. Klinik olarak örtüşen bu üç sendrom grubunun birbirinden ayırt edilmesi deneyimli klinisyenler için bile zor olabilmektedir (2, 6, 14-18). Üç hastalık grubunun çok sayıdaki ortak özelliğinden biri **eklem hipermobilitesi**dir. Diğer önemli ortak özellikleri marfanoid habitus ve cilt bulgularıdır. Eklem gevşekliği (hipermobilite) merkeze alınarak düşünöldüğünde, sık rastlanan bu üç sendrom şu şekilde sınıflandırılabilir (6, 14);

- I. **BEHMS:** Eklem hipermobilitesi çok belirgindir ve genellikle (ama her zaman değil) kas-eklem yakınmaları ya da özgül olmayan şikâyetler (ağrılar, yorgunluk gibi) eşlik etmektedir.
- II. **EDS:** Eklem hipermobilitesine ön planda cilt bulguları eşlik etmektedir.
- III. **MFS ve MİH:** Eklem hipermobilitesine ön planda marfanoid habitus eşlik etmektedir.

Önerilen bu sınıflandırma oldukça işlevsel gibi görünmektedir. Bu yaklaşıma göre; EHM saptanan bir çocukta, eşlik edebilen eklem, habitus ya da cilt bulgularına göre *linik olarak* özgül bir KBDH düşünölebilir ve sonraki incelemelere buna göre karar verilebilir (2, 6, 14–18). şekil-1'de bu sınıflandırma modeli gösterilmiştir.

MFS ve MİH'in fibrillin kusurlarından kaynaklanması, BEHMS ve HT-EDS'nin ise olasılıkla kollajen kusurlarından kaynaklanıyor olması nedeniyle,

sınıflandırma için EHM'yi merkeze alarak önerilen bu klinik yaklaşım, patofizyolojik mekanizmaları da bünyesinde barındıran bir model teşkil edebilir (Şekil-1).



**Şekil-1:** Eklem hipermobilitesi (EHM) merkezi olarak düşünüldüğünde, eşlik eden major bulgulara göre ön planda düşünülebilecek tanı grupları gösterilmiştir. MFS ve MİH fibrillin, BEHMS ve HT-EDS olasılıkla kollajen kusurlarından kaynaklanmaktadır.

(BEHMS: Benin eklem hipermobilitesi sendromu, MFS: Marfan sendromu, MİH: Marfan ilişkili hastalıklar, EDS: Ehlers-Danlos sendromu, HT-EDS: Hiper mobil Tip EDS).

(Hakim A.J. and Grahame R. Joint hypermobility, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17 (2003), pp. 989–1004'den uyarlanarak yeniden çizilmiştir) (6).

## 2.2. Eklem Hiper mobilitesi ve Benin Eklem Hiper mobilitesi Sendromu

### 2.2.1. Eklem hiper mobilitesi

Eklem hiper mobilitesi (EHM), eklem hareket aralığının anormal şekilde artmış olmasıdır. EHM, bir ya da birkaç eklemi tutabilir (*lokal*) ya da çok sayıda eklemden (*yaygın*) görülebilir. EHM genellikle benindir ve başka bir hastalığa eşlik etmeyen izole bir bulgu şeklindedir. Ancak EHM, aralarında KBDH'nin de bulunduğu birçok farklı hastalığın bir parçası olarak da görülebilir (Tablo 2) (5-8).

**Tablo 1.** Eklem hiper mobilitesi görülen bazı hastalıklar (8).

<b>Kalıtılabilir bağ dokusu hastalıkları:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ BEHMS</li><li>▪ MFS ve MİH (Marfanoid hiper mobilitate sendromu, ailevi marfanoid habitus, ailevi mitral valv prolapsusu)</li><li>▪ EDS</li><li>▪ Osteogenezis imperfekta</li><li>▪ Williams sendromu</li><li>▪ Stickler sendromu</li></ul>
<b>Kromozom bozuklukları:</b> Down sendromu, Killian/Teschler-Nicola sendromu
<b>Diğer genetik sendromlar:</b> Velokardiyofasyal sendrom, Hajdu-Cheney sendromu, psödoakondroplazik spondiloepifizyal displazi, konjenital miyotoni, Cohen sendromu, Coffin-Lowry sendromu, Goltz sendromu
<b>Metabolik bozukluklar:</b> Homosistinüri, hiperlizinemi
<b>Ortopedik durumlar:</b> Konjenital kalça displazisi, tekrarlayan omuz dislokasyonu, tekrarlayan patella dislokasyonu, yumru ayak
<b>Edinilmiş hastalıklar:</b> Çocuk felci, tabes dorsalis

Günümüzde, çocuk ve erişkinlerde EHM muayenesi, yaygın olarak kullanılan Beighton puanlama sistemi ile (**Beighton skorlaması**; BS) yapılmaktadır. Bu muayene yöntemini ilk kez Carter ve Wilkinson önermiş, Beighton ise 1973'de geniş toplum çalışmalarında kullanılabilecek şekilde uyarlamıştır. BS, herhangi bir doktor tarafından 60 sn'de tamamlanabilecek beş klinik manevradan oluşur. Muayene edilen hastalara, uygulayabildikleri her hiper mobil manevra için 1 puan, yapamadıkları her manevra için 0 puan verilir. Elde edilen toplam puana '*Beighton skoru*' denir (31–32).

Beighton skorlamasında 4 veya daha yüksek puan alınmasının yaygın EHM varlığını gösterdiği kabul edilmektedir (31–34). Beighton puanını hesaplama yöntemi Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Beighton skorunun hesaplanması.

Başarılan Manevra	Puan	
	Sağ	Sol
El parmaklarının (5. parmak) MKF eklemden $> 90^{\circ}$ hiperekstansiyonu	1	1
El baş parmağının aynı taraftaki ön kola ön yüzüne apozisyonu	1	1
Dirsek hiperekstansiyonu $> 10^{\circ}$	1	1
Diz hiperekstansiyonu $> 10^{\circ}$ (genu recurvatum)	1	1
Avuç içlerini dizleri kırmadan yere değdirme	1	
<b>TOPLAM</b>	<b>9</b>	

MKF: Metakarpofalangeal eklem.

Farklı klinisyenler tarafından uygulandığında, BS ile eşdeğer sonuçlar alındığını ve BS’nin daha kantitatif araç-gereçlerin kullanıldığı metodlarla korelasyon gösteren, güvenilir bir muayene yöntemi olduğu çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir (32–34).

EHM taraması için bir diğer seçenek 5 sorudan oluşan bir anketin uygulanmasıdır. Özgül olmayan kas-iskelet yakınmaları bulunan, ancak dejeneratif veya inflamatuvar bir hastalık saptanmamış **erişkinlere**, öykü alınırken yöneltilen 5 soru, EHM (ve olasılıkla BEHMS) olan hastaları %80 oranında seçebilmiştir. Bu anketin avantajları; sadece bir grup ekleme odaklanmaması, hastanın geçmiş hikâyesini de dikkate alması ve uzmanı olmayan hekimler için fizik muayeneye gerek duyulmaması olarak belirtilmiştir (Tablo 3) (35).

**Tablo 3.** Hipermobilitenin belirlenmesi için 5 soruluk anket (35).

1. El ayalarını şimdi ( <b>veya</b> geçmişte) dizlerinizi kırmadan yere değdirebilir misiniz?
2. Başparmağınızı şimdi ( <b>veya</b> geçmişte) ön kolunuza değdirebilir misiniz?
3. Çocukken vücudunuza ilginç akrobatik şekiller vererek arkadaşlarınızı şaşırtır mıydınız <b>ya da</b> bacaklarınızı tam açabilir miydiniz?
4. Çocukken ya da gençken omuz veya diz kapağınız 1 kereden fazla yerinden çıkmış mıdır?
5. Kendinizi 'gevşek eklemli' olarak tanımlar mısınız?
Soruların 2 veya daha fazlasına verilen olumlu yanıt, %80-85 hassasiyet ve %80-90’lık bir özgüllükle hipermobilite düşündürür.

EHM, genel nüfusta sık görülür. Prevalansı yaşa, cinsiyete, ülkeye, ırka ve meslek grubuna göre değişmektedir. Farklı ülkelerden, normal nüfusta yapılan çok sayıda çalışmada; EHM'nin prevalansı %4 ile %20 arasında, bazen %30'lar seviyesinde, genç kızlarda %40 oranında bildirilmiştir. Bütün yaşlarda EHM, bayanlarda daha sık görülmektedir. Çocukluk yaş grubunda EHM daha sık görülmekte ve yaş ilerledikçe EHM sıklığı azalmaktadır (19–30). Yaygın kas-eklem yakınmaları ile izlenen, ancak kesin bir romatolojik tanı koyulamamış erişkin hastalarda EHM sıklığı, erkeklerde %35, kadınlarda ise %57'ye kadar çıkmaktadır. Gedalia ve ark. nedeni bilinmeyen tekrarlayan artrit ve artraljisi olan okul çocuklarının ise %66'sında yaygın EHM saptamışlardır (36). Bazı etnik gruplarda (Asya, Afrika ve Ortadoğu kökenliler) EHM daha yaygın görülmektedir (28–30).

Türkiye'de, ortalama yaşları  $10,57 \pm 2,4$  (sınır 6–16 yıl) olan ve kronik bir hastalığı bulunmayan toplam 857 (428 kız, 429 erkek) ilkokul çocuğunda Beighton tanı ölçütlerine göre EHM'yi değerlendiren bir çalışmada; tüm çocuklardan elde edilen ortalama EHM skoru 2,5 puan olarak saptanmıştır. Çalışmada yer alan bütün çocukların % 13'ünde, kız çocukların % 19,9'unda, erkek çocukların % 7,7'sinde EHM saptanmıştır. Kız çocuklarında EHM sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve yaş ile hipermobilité skoru arasında ters bir ilişki bulunduğu saptanmıştır (27).

EHM'nin varlığı ve derecesi, bir kişiden diğerine ve bir KBDH'ndan diğerine kayda değer farklılıklar gösterir. EHM, en sık EDS ve BEHMS ile birlikte telaffuz edilir. MFS'de ise daha az belirgindir (6).

### **2.2.2. Benin eklem hipermobilités sendromu**

EHM, birey için sorun yaratmayan masum bir bulgu olabilir. Hatta dans, bale, piyanistlik, jimnastik, atletizm ve akrobasi gibi etkinliklerde özel yeteneğin kaynağı bile olabilir. Ünlü piyanist Paganini'nin yeteneğinde EHM'nin önemli rolü olduğuna inanılmaktadır (37–40). Diğer taraftan az sayıda 'hipermobil' birey için EHM, kas-eklem yakınmaları ve cilt bulgularının ya da vücut

yapısındaki değişikliklerin mevcudiyetinde, bir KBDH'nın ilk işareti olabilir (34).

'**Hipermobilite sendromu**' (HMS) kavramı ilk kez 1967'de Kirk ve ark. tarafından, yaygın EHM ile beraber kas-iskelet yakınmaları da sergileyen, ancak diğer yönlerden sağlıklı olan bir grup çocuğu tanımlamak için kullanılmıştır (41). HMS'li çocuklar ilerleyen yıllarda izlendikçe; HMS'nin kronik ağrı ve romatolojik yakınmalara sebep olan bir durum olduğu, ancak ciddi bir sistemik hastalıkla birliktelik göstermeyen '*selim*' bir doğasının olduğu anlaşılmıştır (42, 43). Bu nedenle HMS, **benin eklem hipermobilitesi sendromu** (BEHMS) adını almış ve bir KBDH olarak sınıflandırılmıştır. Buradaki '*benin*' kelimesi; EHM'nin görüldüğü MFS ve bazı EDS'lerin aksine, normal bir yaşam beklentisine, kalp-arter tutulumu olmayışına, daha hafif cilt ve eklem bulgularına ve osteoporoza daha az yatkınlık olduğuna işaret eder (10–13, 41).

Tanım gereği, fizik bakıda yaygın EHM saptandığında, ciddi KBDH'nın akla getirilmesi ve özellikle MFS, MİH ve EDS'lerin dışlanması gerekmektedir; ancak bundan sonra BEHMS tanısı koyulabilir. Yine de BEHMS tanısı almış bireylerde, MFS, MİH ve EDS'ye ait klinik özellikler (marfanoid habitus ve skolyoz gibi yaşam kalitesini etkileyen durumlar ve mavi sklera, gevşek göz kapağı gibi bulgular) sık görülür (34, 46). Diğer KBDH ile kayda değer klinik benzerlikler sergilemesi nedeniyle, İngiliz Romatoloji Topluluğu BEHMS'ye özgü tanısal kriterler geliştirmiştir (**Brighton kriterleri**) (Tablo 4) (13).

Brighton kriterlerinde, EHM ve eklem yakınmaları majör kriterlerdir. Yaygın bağ dokusu tutulumunun işaretleri olan marfanoid habitus, yüksek kubbeli damak, cilt striaları, cilt hiperelastisitesi veya ince cilt, variköz venler, omurga anormallikleri ve MVP gibi klinik işaretler ise minör kriterler olarak yer almıştır (13).

Beyaz ırkta BEHMS'nin sıklığını %0.75 ile %2 arasında bildiren çalışmalar vardır. Konuyla ilgilenen klinisyenler, hastalığın bilinirliği arttıkça, özgül olmayan kas-eklem yakınması olan daha çok sayıda hastaya BEHMS tanısının koyulabileceğine inanmaktadır (6, 47). Bunun bir kanıtı, Yıldırım ve

ark'nın çalışmasında, EHM olan çocuklarda kas-iskelet yakınmalarının EHM olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış olmasıdır (27).

**Tablo 4.** BEHMS tanısı için gözden geçirilmiş Brighton kriterleri, 1998 (8, 13).

<b>Majör Kriterler</b>
1. Beighton skoru: 9 üzerinden 4 veya daha fazla (halihazırda veya öyküde)
2. Dört veya daha fazla eklemde 3 aydan daha uzun süren artralji

<b>Minör Kriterler</b>
1. Beighton skoru: 9 üzerinden 1,2 veya 3 (yaş > 50 ise 0, 1, 2 veya 3)
2. Bir ile 3 arası eklemde artralji veya sırt ağrısı veya spondiloz, spondiloz/spondilolistezi
3. Bir eklemde daha fazlasında çıkık, ya da bir eklemde ise birden fazla kez
4. Üç veya daha fazla yumuşak doku lezyonu (örn. epikondilit, tenosinovit, bursit)
5. Marfanoid habitus (uzun boy, ince yapı, boya uzun kulaç, üst segment / alt segment < 0.89, araknodaktili)
6. Cilt: Stria, kolay gerilebilirlik, ince cilt ya da anormal skarlaşma
7. Göz bulguları: düşük göz kapakları, miyopi veya antimongoloid kıvrım
8. Variköz venler, fıtık, veya uterin/rektal prolapsus
9. Mitral valv prolapsusu (ekokardiyografi ile)

*BEHMS tanısı:* İki majör; **ya da** 1 majör ve 2 minör; **ya da** 4 minör kriter mevcudiyetinde koyulur.  
Kesin olarak etkilenmiş birinci dereceden akraba varlığında iki minör kriter yeterlidir.  
Ghent kriterleriyle tanımlanan şekilde MFS ya da Villefranche nozolojisiyle tanımlanan (HT-EDS= EDS Tip III **hariç**) bir EDS mevcudiyetinde BEHMS tanısı dışlanır.

EHM ve BEHMS'nin kesin etiyolojisi bilinmemektedir ancak her ikisinin kuvvetli bir ailevi yönü vardır; olguların %50'ye varan kısmında etkilenmiş 1. dereceden akrabalar olduğu görülür. Bu durum, otozomal dominant (OD) kalıtımı düşündürmektedir (6, 15, 27). KBDH uzmanları, BEHMS ile HT-EDS'nin (EDS Tip III) aynı hastalık olduklarına, günümüzde her ikisinin henüz bilinmeyen etiyolojilerinin muhtemelen aynı moleküler temelle açıklanacağına inanmaktadırlar (6, 45).

### **2.2.3. Benin eklem hipermobilitesi sendromunun klinik özellikleri**

#### **2.2.3.1. Ağrı ve özgül olmayan yakınmalar**

Ağrı, BEHMS'da en yaygın yakınmadır (6). Aşırı EHM'nin, eklem iç yüzeyinde uygunsuz aşınmaya yol açarak ağrılara sebep olduğu öne sürülmüştür. Klinik gözlemler, hipermobil eklemde tekrarlayıcı şekilde

kullanıldığı spor veya fiziksel etkinlikleri takiben ağrının arttığını göstererek bu hipotezi desteklemiştir. Yakınmalar aktivite ile ilişkili olduklarından, günün daha geç saatlerinde görülme eğilimindedirler. Bazı olgularda yakınmalar kısa süre önce meydana gelen bir büyüme atağını takip eder; bu nedenle bazı çocuklarda, özellikle aktif bir günü takiben, geceleri uykudan uyandıran ve “büyüme ağrıları” denen durum EHM ve/veya BEHMS’ye atfedilmektedir (48). Bu çocukların ailesinde genellikle benzer yakınmaları olan veya alışılmadık eklem hareketleri sergileyebilen bireyler bulunmaktadır (6, 15).

BEHMS’de artralji, bir veya birkaç eklemle sınırlı olabilir ya da yaygın ve simetrik olabilir. Ağrı, en sık olarak diz eklemine tutmakla beraber, omurga eklemleri dahil herhangi bir eklem tutulabilir. Ağrı genellikle kısa sürede kendini sınırlar, ancak aktivite ile tekrar ortaya çıkar; kronik ve ilerleyici, fiziksel aktiviteyi engelleyen ve yaşam kalitesini bozan bir şekilde de görülebilir (43). Ancak EHM olan bir çocukta; artrit ve aktif imflamasyona ait herhangi bir bulgu (ciddi hassasiyet, şişlik, kızarıklık, sıcaklık artışı ve ateş) varlığı kesin olarak, BEHMS dışında alternatif bir tanıyı akla getirmelidir (8, 130).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, EHM olan bireylerin eklemlerinde propriyosepsiyon duyusunun azalmış olduğunu göstermektedir; buna göre, hiper mobil eklemlerin duysal geri bildirimini bozulduğu ve bu nedenle daha fazla travmaya maruz kaldıkları düşünülmektedir (49). Normalde yumuşak dokunun aşırı kullanımına bağlı gelişen bütün bozukluklar EDS ve BEHMS’li bireylerde daha sık görülmektedir (6); etkilenen bireyin yaşam tarzı ve mesleği fiziksel anlamda zorlayıcı ise, bu durum daha aşikârdır (38).

KBDH olan çocuklar, nadiren eklem sertliğinden, miyalji, kas krampları ve eklemlerle ilişkisiz ekstremitte ağrısından, kronik yorgunluktan yakınabilirler. Ağrılar ve yorgunluk bazen fibromiyalji (50) ve kronik yorgunluk sendromunu (51) andıracak derecededir; her iki hastalığın hem çocuk hem de erişkinlerde, BEHMS ve EDS’de yaygın görüldüğü, bir kaç Türkiye kaynaklı olan daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (22, 36, 52–55). Hiper mobil bireylerde bitkinlik, sinirlilik, anksiyete, panik atak ve depresyon normal toplumdan daha sık görülmektedir. BEHMS’de bildirilen gastrointestinal

şikayetler, halsizlik, bayılma ve çarpıntı yakınmaları olasılıkla anksiyeteye ikincildir (56–57).

### **2.2.3.2. İskelet bulguları ve marfanoid habitus**

BEHMS’de ağrı ve özgül olmayan kas-iskelet yakınmalarından sonra en sık ikinci fenomen, eklem instabilitesinden kaynaklanan eklem subluksasyon ve dislokasyonlarıdır. Bunlar, genellikle sadece şaşırı akrobatik hareketleri ağrısız sergileme ‘*yeteneği*’ ile sonuçlanmakta ve şikâyet konusu olmamaktadır (38, 40). Ağrısız dislokasyon ve subluksasyonlar özellikle başparmak karpometakarpal eklemi, omuz ve patellada gözlenir. Bu durum, daha büyük hastalarda sadece öyküde bulunabilir (13, 35).

BEHMS’li bireylerin fizik bakısında ciddi bağ doku hastalıklarında görülmesi daha tipik olan, eklem dışı bazı iskelet anormallikleri saptanabilir; bunlar, pes planus (düztaban), skolyoz, lordoz, genu valgum, patellanın laterale yer değiştirmesi, yüksek kubbeli damak ve pektus deformitelerini içerir. Skolyoz, omurgadaki EHM’den, pes planus ise ayak küçük eklemlerindeki gevşeklikten kaynaklanmaktadır (106). BEHMS ve HT-EDS’li çocukların bebekliklerinde doğumsal kalça çıkığı öyküsü bulunabilir (34).

Marfanoid habitus (marfanoid yapı) (MH), MFS’de iyi bilinen bir fenotiptir; ancak MFS için patognomonik değildir. Marfanoid habitus, BEHMS ile onun eşdeğeri kabul edilen HT- EDS’de minör kriterdir ve bu olguların 1/3’ünde görülür (Tablo 4). Marfanoid habitusun özellikleri Tablo 5’te gösterilmiştir (5–6, 13, 58).

**Tablo 5.** Marfanoid habitusun özellikleri.

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Araknodaktili</li><li>2. Pektus ekskavatum veya karinatum.</li><li>3. Skolyoz</li><li>4. Yüksek kubbeli damak</li><li>5. Kulaç / boy oranı &gt; 1.03</li><li>6. Uzun boy ile birlikte üst segment / alt segment boyu &lt; 0.89</li><li>7. Ayak uzunluğu / boy &gt; 0.15</li><li>8. El uzunluğu / boy &gt; 0.11</li></ol> |
|---|

Sürekli büyüme ve gelişme nedeniyle, çocuklarda KBDH’nın bir çok fenotipi gibi marfanoid habitusun da oluşması ve oturması yıllar alabilmektedir (106).

### **2.2.3.3. Cilt bulguları**

*Strialar (gerilme işaretleri)* dermisteki kollajen/elastin iskeletindeki bozulmadan kaynaklanan soluk atrofik çizgilenmelerdir. Strialara en sık fizyolojik olaylar (hamilelik, ergenlikteki hızlı büyüme, hızlı kilo değişiklikleri) ve bazen kortikosteroid kullanımı sebep olur. KBDH olan kişilerde, farklı bir dağılımda (dizler ve dirseklerin üzeri) ve atrofik özelliği daha belirgin strialar ortaya çıkar. Strialar; BEHMS, EDS ve daha az oranda MFS'de görülürler (3, 5–6, 8).

Cildin kolay yaralanması ve zor iyileşmesi normalde yaşlanma sürecinin bir parçası olarak görülür. Kolay berelenen çocuklarda, trombosit ve pıhtılaşma bozukluğu akılda tutulmalıdır. KBDH açısından bakıldığında, özellikle EDS'ler, kolay berelenme, kötü iyileşme ve nedbeleşme şikayetleri ile kendini gösterir. BEHMS'de ise bu bulgular daha hafiftir ve ancak hastaya sorulduğunda belirtilebilirler (3, 5-6, 8).

BEHMS ve EDS'li erişkinlerde, yaygın bağ dokusu gevşekliğinin bir sonucu olarak uterus ve rektum prolapsusu ile cilt fıtıklarının %40-60 oranında görüldüğü bildirilmektedir (60-62). MFS'de ise *tekrarlayan kesi fıtıkları* minör tanı kriterleri içinde yer alır (3, 5–6, 8).

Cilt gevşekliği (*vücuda göre bol cilt*) sıklıkla yaşlanmayla beraber, bazen hızlı kilo kayıplarını takiben görülen fizyolojik bir durumdur. KBDH içinde cilt gevşekliği, özellikle BEHMS ve diğer EDS'lerde belirgindir; ek olarak MFS'de de görülebilir (5). Cilt hiperelastisitesi ise daha sık EDS'ler ile birlikte telaffuz edilmektedir.

### **2.2.3.4. Diğer bulgular**

BEHMS'li bireylerde MVP insidansının arttığı eski çalışmaların sonucunda ileri sürülmüşse de, MVP tanısı için daha sıkı ekokardiyografik kriterlerin uygulandığı yeni çalışmalarda bu ilişki doğrulanmamıştır (119).

*Göz patolojileri*, KBDH'da sık görülür. En hafifi olan *mavi sklera* yanında miyopi de BEHMS'de ve EDS'de siktir (3, 5–6, 8).

### 2.3. Ehlers-Danlos Sendromları ve HT- EDS

EDS; hepsinde EHM ve cilt anormalliklerinin görüldüğü bir grup KBDH'nin ortak adıdır. Cilt bulguları; yumuşak, ince ve hiperelastik cilt gibi görece *hafif* bulgular olabilir ya da kolay yaralanma ve anormal skarlaşma gibi *önemli* değişiklikleri kapsar. EDS'nin; eklem tutulumu, cilt bulguları, diğer sistemik bulgular ve kalıtım şekilleri açısından en az 11 farklı alt tipi vardır. EDS tipleri, 1997'de yeniden gözden geçirilerek sınıflandırılmışlardır (**Villefranche nozolojisi**) (Tablo 6) (2, 5, 12).

**Tablo 6.** Ehlers Danlos sendromlarının sınıflandırması (Villefranche nozolojisi, 1997).

Yeni isim	Eski isim	Fenotip	Kalıtım	Gen Kusuru
<b>Klasik</b>	Gravis- Tip I	Aşırı elastik cilt	OD	COL5A1 ve A2 geninde anormal pro- $\alpha$ -1 ve 2
	Mitis- Tip II	Berelenme		
<b>Hipermobil</b>	Hipermobil-Tip III	<b>BEHMS gibi</b>	OD	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Vasküler</b>	Arteriyel, ekimotik-tip IV	Yüz: geniş aralıklı gözler, lobsuz düşük kulaklar, küçük çene Damar rüptürü	OD	COL3A1 geninde anormal pro- $\alpha$ -1
<b>Kifoskolyoz</b>	Oküler, Skolyotik-tip VI	Ağır hipotoni, skolyoz, sklera frajilitesi	OR	Lizil hidroksilaz kusuru
<b>Aterokalazi</b>	Tip VII A ve B	Ciddi dislokasyonlar, cilt laksitesi, berelenme ve hipotoni	OD	COL1A1 ve A2 geninde anormal pro- $\alpha$ -1 ve 2
<b>Dermatosparaksi</b>	Tip VII C	Sarkık cilt, berelenme, fıtıklar	OR	Prokollajen 1 peptidaz eksikliği
<b>Diğerleri</b>				
<b>X-link</b>	Tip V	Hafif bir tip	XL	Bilinmiyor
<b>Periodontit</b>	Tip VIII	Diş eti frajilitesi	OD	
<b>Fibronektin kusuru</b>	Tip X	Trombosit kümelenmesi	?	
<b>Ailevi hipermobilite</b>	Tip XI	Hafif	OD	

OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif, XL: X aracılı

En sık görülen EDS tipleri; klasik tip (EDS I, II) ve hipermobil tiptir (EDS III) (2).

HT-EDS (*eskiden*, EDS Tip III), Villefranche nozolojisiyle sınıflandırılan EDS'lerin yalnızca bir tanesidir. Villefranche nozolojisine göre her EDS alt tipi için farklı tanı kriterleri mevcuttur. Hiper mobil tip EDS'ye ait tanı kriterleri Tablo 7'de gösterilmektedir (12, 121).

**Tablo 7.** Hiper mobil tip EDS tanısı için kriterler

<b>Majör kriterler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Beighton skoru <math>\geq 5/9</math></li><li>▪ Cilt tutulumu</li></ul>
<b>Minör kriterler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tekrarlayan eklem dislokasyonları</li><li>▪ Kronik eklem/ekstremitte ağrısı</li><li>▪ Pozitif aile öyküsü</li></ul>

Villefranche nozolojisine göre bir EDS tanısı için *majör kriterlerden en az 1 tanesi* gereklidir. Minör kriterler ise EDS alt tipini belirlemek üzere kullanılır.

Dikkat edilecek olursa, BEHMS tanı kriterleri (Tablo 4) ve HT-EDS'nin tanı kriterleri (Tablo 7) birbirleriyle neredeyse tamamen örtüşmektedir. En aşikâr fark; cilt tutulumunun Villefranche nozolojisinde majör, Brighton kriterlerinde ise minör kriterler kısmında yer almasıdır. Günümüzde bir çok uzman, moleküler temelleri bilinmeyen HT-EDS ile BEHMS'nin aynı hastalık olduklarına (45) ve her ikisinin ilerde aynı moleküler temelle açıklanabileceğine inanmaktadır (6).

#### **2.4. Marfan Sendromu**

İlk kez, 1896'da, bir Fransız çocuk doktoru olan Profesör Antonie Marfan tarafından 5 yaşındaki bir kız çocukta (Gabrielle) tarif edilen MFS (OMIM 154700), OD geçen bir KBDH'dır (2, 65).

MFS, toplumda 1/10.000 (olasılıkla 1/3000-5000) sıklıkta görülmektedir. Bu oranlar, MFS'yi en sık görülen tek gen malformasyon sendromlarından biri haline getirmektedir (68, 71). Görece yaygın ve dünya genelinde panetrik bir sendrom olması, MFS'nin önemini arttırmaktadır (2).

MFS tanımlandıktan yaklaşık 100 yıl sonra (1991), kendisine kromozom 15q21.1'de yer alan fibrillin-1 (*FBN1*) genindeki mutasyonların sebep olduğu keşfedilmiştir (66-67). Sonuçta eksik veya kusurlu üretilen fibrillin, ön planda vücudun üç kardinal sisteminde (iskelet, göz ve kalp-damar sistemleri) olmak üzere, dahil olduğu her organ ve dokuda yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açar. OD geçiş iyi biliniyor olmasına rağmen, MFS hastalarının %25'inde neden ebeveynlerden kalıtım değil, spontan mutasyonlardır (2, 68-70). MFS'ye yol açan mutasyon, başka birçok KBDH'nda da görülen farklı klinik bulgulara sebep olmaktadır. Bazı bulguların yaşamsal tehdit oluşturması, MFS'nin önemini arttırmaktadır (7,8). Ek olarak, TGFβR1-2 mutasyonları ve kromozom 5 üzerinde yer alan fibrillin 2 genindeki mutasyonlar da klasik MFS'ye sebep olabilmektedir (2, 133).

MFS tanısı; herhangi bir yaşta, prenatal, yenidoğan, çocukluk veya erişkinliğin geç dönemlerinde konulabilir (106). *Neonatal form*, takipte diğer hepsinden daha ağır seyretmektedir (2).

#### **2.4.1. Marfan sendromunda tanı (Ghent Kriterleri)**

Hastalığa sebep olan mutasyonların biliniyor olması nedeniyle, MFS tanısında moleküler analiz kullanılabilir. Ancak; moleküler tanı imkanı her zaman mevcut olmayabilir, imkan bulunduğu mutasyon her zaman belirlenemeyebilir ve *FBN-1* geninde belirlenmiş mutasyonlar her zaman MFS ile ilişkili olmayabilir. MFS'nin toplumda sık görülmesi ve klinik özelliklerinin özgül olmaması nedeniyle moleküler analiz aday hasta sayısı çok olabilir (106). Bütün bunlar nedeniyle, günümüzde MFS tanısı, moleküler veriler sağlanmadan, daha çok *linik kriterlerle* koyulmaktadır (7, 72).

Daha önce kullanılmış olan 1986 Berlin kriterleri ile MFS tanısı üç koşula dayandırılmaktaydı: Berlin konsensüsüne göre; en az 1 majör özellik (lens ektopisi, aortik dilatasyon/diseksiyon ya da dural ektazi) varlığında, iskelet sisteminin tutulmuş olması ve başka 2 sistemin daha tutulmuş olması gerekmektedir (10). Berlin nozolojisinin en önemli eksikliği moleküler veriler sağlamaması ve aile hikâyesini içermemesi idi (11). Ayrıca klinik kriterler

etkilenmemiş bireylerin ve akrabalarının yanlış tanı almalarına neden olabilmekteydi (11).

Bu nedenlerle dünyanın önde gelen MFS araştırmacıları, Berlin kriterlerini gözden geçirdikten sonra, 1996'da yeni tanısal kriterler teklif etmişlerdir (**Ghent kriterleri**) (Tablo 8) (11).

**Tablo 8.** Marfan sendromu için gözden geçirilmiş Ghent kriterleri (1996)

Sistem	Majör kriterler	Minör kriterler (Tutulum)
<b>Aile öyküsü ve genetik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ebeveyn, çocuk ya da kardeşin bağımsız olarak bu tanı kriterlerini karşılıyor olması</li> <li>MFS'ye yol açtığı bilinen FBN1 mutasyonu</li> <li>Ailede MFS ile ilişkili olduğu bilinen bir FBN1 bağlantı haplotipinin varlığı</li> </ul>	Yok
<b>Kalp damar sistemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aort kökü dilatasyonu</li> <li>Çıkan aortun diseksiyonu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MVP,</li> <li>(&lt; 40 yaşında); mitral anulus kalsifikasyonu ya da pulmoner arter dilatasyonu</li> <li>Aortun başka bölgelerinin dilatasyonu/diseksiyonu</li> </ul>
<b>Oküler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lens dislokasyonu (ektopia lentis)</li> </ul>	<p><u>Şunların 2'si gereklidir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Düz kornea</li> <li>Miyopi</li> <li>Göz küresinin aksiyel uzunluğunda artış, 'Elonge glob'</li> <li>Hipoplastik iris veya siliyer kas (miyoziste azalma)</li> <li>Elli yaşın altında glokom ya da katarakt (nükleer sklerotik)</li> </ul>
<b>İskelet (*)</b>	<p><u>Şunların en az dördü:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cerrahi gerektiren pektus ekskavatum (kunduracı göğsü)</li> <li>Pektus karinatum</li> <li>Pes planus</li> <li>Araknodaktili</li> <li>Skolyoz (&gt; 20<sup>0</sup>) ya da spondilolistezis</li> <li>Kulaç-boy oranı &gt;1.05 veya üst/alt segment oranı &lt; 0.86,</li> <li>Protrüzyo asetabuli</li> <li>Dirsek ekstansiyonunun azalması (&lt; 170<sup>0</sup>)</li> </ul>	<p><u>Majör özelliklerin 2'si veya 1 majör ve aşağıdakilerden ikisi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Orta dereceli pektus ekskavatum</li> <li>Diş kalabalıklaşması</li> <li>Yüksek kubbeli damak.</li> <li>Tipik yüz özellikleri (dolikosefali, malar hipoplazi, enoftalmus, retrognati, aşağı kıvrıntılı palpebral fissürler)</li> <li>Eklemler hiper mobilitesi</li> </ul>
<b>Akciğer</b>	Yok	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spontan pnömotoraks</li> <li>Apikal büller</li> </ul>
<b>Cilt</b>	Yok	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atrofik strialar (<i>striae distensae</i>)</li> <li>Tekrarlayan ya da insizyonel fitiklar</li> </ul>
<b>Merkezi sinir sistemi</b>	Lumbosakral dural ektazi (**)	Yok

(\*) *İskelet sisteminin tutulumu için 2 majör veya 1 majör ve 2 minör bulgu mevcut olmalıdır.*  
(\*\*) *Lumbosakral dural ektazi ve protrüzyo asetabuli; manyetik rezonans görüntüleme ya da bilgisayarlı tomografi taraması kullanılarak tanı konulur.*

Genel olarak, sağlıklı nüfusta veya başka hastalığı olanlarda az rastlanan klinik özellikler MFS için yüksek tanısal kesinlik taşımakta ve her biri majör tanısal kriter olarak tarif edilmektedir. MFS'de görülmekle birlikte, daha az özgül olan klinik özellikler ise minör tanısal kriterler olarak sınıflandırılmıştır (11).

Ghent kriterleri, aile öyküsü ve moleküler verileri de içerdiğinden; moleküler çalışmalar, genetik heterojenite ve genotip-fenotip korelasyon araştırmaları için uluslararası bir standart olarak hizmet etmek üzere tasarlanmıştır (7).

Ghent kriterleri üç temel bileşenden oluşmaktadır;

1. Altı organ sistemine ait klinik bulgular
2. Aile öyküsü ve
3. Moleküler veriler

Ghent kriterleri ile *linik MFS* tanısı için; *iki farklı organ sisteminde 2 MAJÖR KRİTER* ve *üçüncü bir sistemde TUTULUM* olması gerekmektedir.

Ghent kriterlerinin ayrıntıları kısaca şu başlıklarla özetlenebilir:

#### 2.4.1.1. İskelet Bulguları:

İskelet sisteminin *majör kriter* olarak katkı sağlaması için, majör kriterler olarak listelenen özelliklerden en az 4 tanesinin bulunması gereklidir.

İskelet sisteminin *tutulmuş* olması için, majör kriterlerde listelenen özelliklerden en az 2 tanesi veya 1 tanesi ile birlikte 2 minör özelliğin bulunması gerekir.

MFS'de en belirgin özellik Marfanoid habitustur (Tablo 5). Etkilenmiş hastalar (Şekil-6), genellikle kendi aile üyelerine göre daha uzun ve ince yapılıdır. Gövdelerine göre, kol ve bacakları orantısız olarak uzundur (*dolikostenomeli*).

*Araknodaktili*<sup>1</sup>, uzun-ince parmaklar ile karakterizedir. MFS'de sık görülen araknodaktili, fizik muayenede 'Bilek işareti' (Walker) ve 'başparmak işareti' (Steinberg) ile belgelenir. Karşı bilek etrafına dolanan 1. ve 4. el

---

<sup>1</sup> *Araknodaktili* (Yun. *örümceksi parmaklar*), antik dönemlerden beri bilinmektedir. **Ek-1**'in ikinci sayfasındaki araknodaktili resmi, bir eski Mısır duvar çiziminden elde edilmiştir ve kral Akhaneton'a aittir (115).

parmaklarında, distal falankslar üst üste biniyorsa el bilek işareti (*Walker işareti*) pozitiftir. Apozisyon yapıldığında, başparmak yumruk haline getirilmiş elin unlar kenarından öteye uzanabiliyorsa, el başparmak işareti (*Steinberg işareti*) pozitiftir (Şekil-4a, -4b, -4c) (2, 72–74).

*Skolyoz*, MFS hastalarının %60'ında görülür. *Pes planus* medial malleolusun yere doğru deviye olmasıyla ve bundan dolayı ayağın arkadan valgus deviyasyonu halinde görülmesiyle tespit edilebilir (Şekil-3b) (7, 72).

*Asetabulumun intrapelvik protrüzyonu* herhangi bir derecede olabilir ve radyografi ile tespit edilebilir. MFS'de prevalansı %50'dir. Hastaya MFS tanısı koymak için, sadece iskelet sistemi kriterleri yetersiz kalıyorsa pelvis grafisi istenmektedir (7, 72-73).

*EHM* (Şekil-2), MFS'yi akla getiren bir bulgudur ancak majör kriterlerde yer almamaktadır (7, 11, 72).

#### 2.4.1.2. Göz bulguları:

Oküler sistemin **majör kriter** olarak katkı yapması için lens subluksasyonunun (LS) (ectopia lentis) saptanması gerekir. Oküler sistemin **tutulmuş** olması için ise minör kriterler listesinden en az 2'si mevcut olmalıdır.

MFS hastalarının yaklaşık %50'sinde görülen LS, doğumda mevcut olabilir; ancak genellikle geç çocukluk dönemlerinde gelişmektedir (106). Subluksasyon, genellikle üst-dış yöne doğrudur (superior-temporal).

MFS'de en yaygın kırma kusurları elonge göz küresine bağlı miyopi ve ambliyopidir. Minör kriterler olarak tarif edilen glokom, retinal detaşman ve lens opasitesi, sanki lens subluksasyonuna ikincil etkiler gibi görünmektedirler (7, 72, 73).

#### 2.4.1.3. Kalp-damar bulguları:

Kalp-damar sisteminin **majör kriter** olarak hizmet etmesi için aort kökü dilatasyonu ya da çıkan aort diseksiyonundan birinin mevcut olması gerekir. Kalp-damar sisteminin **tutulmuş** olması için en az bir minör kriter mevcut olmalıdır.

Kalp-damar tutulumu MFS ile ilişkili olan en ciddi problemdir ve MFS hastalarında erken ölümlerin %90'ından sorumlu tutulmaktadır (69, 74).

MFS'de, neredeyse bütün erişkinlerde kalp-damar sistemi bir şekilde tutulmuştur; ancak çocuklarda kalp-damar tutulumu hafif olabilir ve kolayca gözden kaçabilir. En yaygın anormallikler aort kökü dilatasyonu (prevalans; %60-80) ve mitral yetersizliktir. MVP ise %55-69 sıklıkta görülür (76-77). MFS'de kalp anormallikleri ve tahmini sıklıkları Tablo 9'da gösterilmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre, MFS'li çocuklarda öykü ve fizik muayeneden sonra kalp tutulumunu değerlendirmede en önemli araç ekokardiyografidir (EKO) (80). EKO'da özellikle sol ventrikül işlevine, aort kökü çaplarına, kapakçıklara ve yapısal kusurlardan ASD'ye odaklanılmalıdır. Çıkan aort çapını değerlendirmek için, yaş ve vücut yüzey alanına bağımlı normal referans değerleri kullanılmaktadır (75–76, 78–80).

**Tablo 9.** MFS'de bazı kalp anormallikleri ve tahmini sıklıkları (76)

Bulgu	Sıklık
Aort kökü dilatasyonu (AoD)	%60-80
Pulmoner arter dilatasyonu	%76
Mitral yetersizlik (MY), MVP, annüler kalsifikasyon	%52–68
Trikuspid valv prolapsusu (TVP)	%4
Sol ventrikül disfonksiyonu	%100'e kadar
Aritmiler	%20-30'a kadar
Atrial septal defekt (ASD)	%4

AoD, semptomsuzdur; ancak en önemli komplikasyonu aort diseksiyonu ve bunu takip edebilen ölümcül aort rüptürüdür. Çocuklarda diseksiyon için risk derecelendirmesi güçtür; ancak MFS'li erişkinlerde, aort kökünün aşırı dilatasyonu (> 1.7 mm/yıl), artmış aort damar sertliği, artmış aort kökü çapı (> 55 mm) ve aortik sino-tübüler bileşkede dilatasyon olmasının diseksiyon için önemli risk faktörleri olduğu belirlenmiştir (81–82).

Pulmoner arter dilatasyonu ise çocuklarda nadir görülen, minör bir kriterdir (76).

MFS'li çocuğun kardiyolojik değerlendirmesinde elektrokardiyografi de (EKG) çekilmelidir. EKG'de disritmiler ve aritmiler (Wolff–Parkinson–White sendromu, atrial fibrilasyon, ani ölüme sebep olabilen ventriküler aritmiler gibi) sık görülmektedir. Ayrıca, kapak tutulumundan bağımsız olarak, sol

ventrikül disfonksiyonu da bildirilmektedir; fibrillin glikoproteininin miyokardiyumda da mevcut olduğu düşünülduğünde bu sürpriz değildir (80–81, 83).

#### 2.4.1.4. Akciğer bulguları:

Ghent nozolojisinde, akciğerlerde majör kriter tarif edilmemiştir. Akciğer sisteminin **tutulmuş** olması için 1 minör kriter mevcut olmalıdır (spontan pnömotoraks veya grafide apikal kabarcıklar) (11). *Spontan pnömotoraks* MFS'de %5 oranında görülür, ancak bazı EDS'lerle de ilişkilidir ve sıklıkla göğüs ağrısı ile beraber olan soluk alamama yakınmasına sebep olur (2–3, 5–8).

#### 2.4.1.5 Cilt bulguları:

Cilt için sadece minör kriterler tarif edilmiştir. Cildin **tutulmuş** olması için 1 minör kriter mevcut olmalıdır (*striae distensae* ya da yineleyen kesi fitıkları) (11).

#### 2.4.1.6 Dura bulguları:

MFS'de dural ektazi **majör** bir kriterdir ve prevalansı erişkinlerde %65-92'dir. MRG veya BT ile tanınabilir. Ayakta durmanın bir sonucu olarak, omurga tabanında artan intratekal basıncın zaman içindeki etkisiyle zayıflamış olan dural kesenin genişlediği ve dural ektaziye yol açtığı ileri sürülmektedir. Çocuklarda nadir görülmesi ve ciddiyetinin yaşla artıyor olması bu hipotezi desteklemektedir (2, 6–8). MFS tanısı koymak için sadece diğer sistem kriterlerinin yetersiz kalması durumunda, dural ektazi açısından MRG veya BT çekilmelidir (72). Birçok çalışmada, çocuklarda dural ektazi için ileri incelemelerin yapılmadığı görülmektedir (7, 106, 127).

#### 2.4.1.7 Aile öyküsü ve moleküler veriler:

Aile öyküsü ve genetik verilerde listelenen üç seçenektten biri 1 majör kriter olarak katkı sağlıyor ise, MFS tanısı için bir organ sisteminde 1 majör kriter ve başka bir organ sisteminde 1 minör kriterin mevcut olması yeterlidir. MFS'den şüphelenildiğinde, iyi bir aile öyküsü alınmalı ve her probandın risk altındaki yakınlarını belirlemek için en az 3 kuşağı içeren bir pedigri

çizilmelemdir (72). MFS'de spontan mutasyon sıklığı %25 olduğu için pedigrinde etkilenmiş birey olmaması hastalığı dışlamaz (11).

#### **2.4.2 Marfan sendromu'nun ayırıcı tanısı (Diğer fibrillinopatiler)**

Özellikle çocuklarda, MFS tanısı koymaya çalışan klinisyen birçok ikileme karşılaşmaktadır (72). Çocuk hastalarda birçok klinik özellik yaşa bağımlıdır ve zaman içerisinde gelişmektedir. İlk muayenede klinik kriterleri henüz karşılamayan ancak MFS şüphesi ile takibe alınan bir çocuk, ancak yıllar sürebilecek bir takip sürecinden sonra kesin MFS tanısı alabilir (80, 106). Kuşkulu MFS tanısı ile takip edilen bir hastada, alternatif olarak, zaman içinde MFS'ye benzer fenotipik özellikleri olan başka bir hastalığın tanısı koyulabilir.

Tablo 10'da MFS'ye benzeyen fenotipik özellikler taşıyan ve MFS'nin ayırıcı tanısını oluşturan bazı Marfan ilişkili hastalıklar (MİH) listelenmiştir (72).

*Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* veri tabanı, çok sayıda MİH ile ilgili bilgi içermektedir (84). FBN1 mutasyonları klasik MFS (66) yanında, örneğin neonatal MFS (95), izole lens ektopisi (96), izole çıkan aort anevrizması ve yırtılması (97), izole iskelet bulguları (98–99) ve Weill-Marchesani sendromu (100) gibi çok sayıdaki başka hastalıkla da ilişkili bulunmuştur (84). Bu fenotiplerin bir kısmı FBN1 geni ile ilişkilidir. Bir grup ise TGF $\beta$ R-1, TGF $\beta$ R-2 veya fibrillin-2 (FBN2) genleriyle ilişkilidir. Bazıları da kromozom anomalileri, enzim kusurları, kollajen kusurları veya bilinmeyen başka mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Fenotip açısından MFS'ye benzeyen ve moleküler yönden fibrillin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan Marfan ilişkili hastalıklara, topluca **fibrillinopatiler** denmektedir (Tablo 10) (84).

**Tablo 10.** Marfan sendromunda yaygın görülen özelliklere sahip genetik durumlar

Adı	Gen	Kalıtım şekli	MFS'de de yaygın görülen özellikleri	MFS'den ayıran özellikleri
<b>FBN1 'i tutmayan genetik durumlar</b>				
<b>Loeys-Dietz sendromu (MFS2)</b> (OMIM 609192)	TGF $\beta$ R2 ve TGF $\beta$ R1	OD	Kalp-damar ve iskelet özellikleri	Loeys-Dietz sendromunda entellektüel bozulma
<b>Konjenital kontraktürel araknodaktili</b> (OMIM 12105)	Fibrillin 2 (FBN2)	OD	Araknodaktili, kontraktürler, uzun kollar ve bacaklar	Göz ve kalp-damar bulguları nadir
<b>Homosistinüri</b> (OMIM 236200)	Sistationin beta sentaz	OR	Lens subluksasyonu, skolyoz, diğer iskelet özellikleri	Venöz tromboz
<b>Bikuspid aortik valv</b>	Bilinmiyor	OD?	Asendan aortanın dilatasyonu ve disseksiyonu	Diğer organ sistemleri tutulmamıştır
<b>Ailevi torasik anevrizma ve diseksiyon (OMIM 132900)</b>	Bilinmiyor	OD	Torasik anevrizam ve disseksiyon	Diğer sistemler nadiren tutulur
<b>Stickler sendromu</b> (OMIM 108300)	Kollajenler (COL11A1, COL11A2, COL2A1)	OD	Eklem gevşekliği, göz küresinin aksiyel uzunluğunun uzun olması	Yarık damak
<b>Ehlers-Danlos sendromları</b>	Kollajen (COL3A1)	OD	Büyük arterlerin rüptürü	Tipine göre; artmış cilt elastikiyeti, ince şeffaf cilt (tip IV), barsak rüptürü (tip IV) vs
<b>Klinefelter sendromu</b>		Kromozomal	İskelet özellikleri	Kriptorşidizm, jinekomasti, 47XXY karyotipi
<b>FBN1'deki mutasyonlardan kaynaklanan, ancak MFS tanısal kriterlerini karşılamayan genetik durumlar</b>				
<b>MASS fenotipi</b> (OMIM 604308)	FBN1	OD	Kalp-damar, iskelet ve cilt özellikleri	Göz bulguları nadir, kalp-damar bulguları daha hafif
<b>Ailevi lens ektopisi</b> (OMIM 129600)	FBN1	OD	Lens subluksasyonu	Diğer organ sistemleri tutulmamış
<b>Ailevi Marfan benzeri (marfanoid) habitus</b> (OMIM 154705)	FBN1	OD?	İskelet özellikleri	Diğer organ sistemleri tutulmamış
<b>Ailevi MVP sendromu</b> (OMIM 157700)	FBN1	OD	Bazı iskelet özellikleri	Diğer organ sistemleri tutulmamış

OD: Otozomal dominant, TGF $\beta$ R: Transforming Büyüme faktörü reseptörü-Beta, OR: otozomal resesif, MFS: Marfan sendromu

### **2.4.3 Marfan sendromunda genotip-fenotip korelasyonları**

MFS'ye yol açan mutasyonların sayısı her geçen gün artmaktadır. Neredeyse bütün mutasyonlar etkilenmiş bireye (veya aileye) hastır ve hiçbir mutasyon diğerinden daha sık görülmemektedir. FBN1 genindeki mutasyonlarla oluşan fenotipler; izole lens ektopisi gibi tek bir bağ doku bulgusu ile ölümcül bir şekil olan neonatal MFS arasında değişen bir klinik yelpazede yer alır (Tablo 10) (7). FBN1 gen mutasyonu saptanmış olan her hasta, MFS için Ghent kriterlerini karşılamıyor olduğunda bile, ağır kalp-damar, iskelet ve göz komplikasyonları geliştirme eğiliminde olmaktadır (7). Bu hastaların birinci dereceden akrabaları da benzer bir risk altındadır (7, 91, 105).

MFS'de genotip fenotip korelasyonları (GFK) için, yoğun uluslar arası işbirliği ile bu güne kadar bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak, hasta sayısının kısıtlı olması, hasta yaşlarının farklı olması, birçok mutasyonun *de novo* olması ve ailede etkilenmiş başka bireylerin olmayışı gibi önemli kısıtlayıcı etkenler nedeniyle bu çalışmalarda sınırlı bilgi elde edilebilmiştir (7, 85–89).

Birbirinin tıpatıp aynısı fibrillin mutasyonunu taşıyan, aynı ailedeki veya farklı ailelerdeki bireyler arasında belirgin fenotipik farklılıklar olduğu birçok çalışmada saptanmıştır (7, 90–92). Sonuçta; fenotipteki değişkenliği sadece mutasyon açıklayamamaktadır. Fenotipteki heterojeniteyi etkileyen çevresel, genetik, bireysel ve o kişinin bağ dokusunun işlevine has (proteolitik degradasyon, mikrofibriller matriksin düzenlenişi gibi) henüz tanımlanmamış başka birçok faktör bulunduğu düşünülmektedir (93–94).

Bu güne kadar MFS ve fibrillinopatilerde (MİH'ler), GFK'yla ilgili edilen sınırlı bulgular şöyle özetlenebilir (7, 101–105, 86, 89) :

- Neonatal MFS mutasyonlarının açık olarak FBN1 geninin 24–32. egzonları arasında kümелendiği belgelenmiştir.
- Diğer *missense* mutasyonlara göre, bir sistein kalıntısını ilgilendiren (o bölgede bir sistein oluşturan ya da sisteini değiştiren) *missense* mutasyonu olan hastalarda, LS daha sıktır.
- FBN1'de *erken sonlandırma kodonu* olan hastalarda majör iskelet tutulumu (araknodaktili, dolikostenomeli, eklem hiperlaksitesi, pektus deformitesi, yüksek damak, pes planus) ve cilt fenotipi (bilhassa *striae*

*distensae*) bulunma olasılığı interframe mutasyonlara göre daha yüksektir ve bu bulgular daha ağır seyretmektedir.

- Neonatal MFS hastaları dışarıda tutulduğunda bile, 24–32. egzonlardaki mutasyonlar daha bütüncül ve ağır bir fenotiple sonuçlanmaktadır. Bu ekzonlar arasına tekabül eden mutasyonlar; bütün yaşlarda daha ağır kalp manifestasyonları ile ilişkilidir.
- Fibrillin geninin 5' bölgesine daha yakın mutasyonlarda LS daha sık bulunmuştur.
- Egzon 24-32'deki mutasyonlarda tüm MFS bulgularının (skolyoz, lens ektopisi, aort kökü dilatasyonu ve aortik cerrahi ve mitral kapak bulguları) daha ağır olması yanında, eklem kısıtlılığı açısından (artrogriplotik bulgular) kayda değer farklılık saptanmıştır. Bu nedenle 24–32 bölgesine "*neonatal bölge*" yerine "*ağır etkilenme bölgesi*" demek daha doğru olacaktır. Neonatal MFS'de mutasyonlar, aralıktaki bütün ekzonlar içinde, en sık 25. ekzonda bulunmuştur.

Faivre ve ark., Ghent kriterlerine göre MFS tanısı alabilen ancak majör kriter olarak FBN1 geni mutasyonu saptanmayan hastaları, yine de '*Tip I fibrillinopati sergileyen grup*' olarak adlandırmışlardır (7).

## **2.5 Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıklarında Tedavi ve Yaklaşım**

### **2.5.1. Bilgilendirme**

Daha ciddi hastalıklar dışlandıktan sonra klinik yaklaşımda öncelikle çocuk ve ailesine, EHM ve BEHMS'nin diğer romatolojik hastalıklar ve başka KBDH'nın aksine, sakatlayıcı veya hayatı tehdit edici sekellere yol açmayan durumlar olduğu konusunda güvence verilmelidir. Böyle bir güvence özellikle özgül olmayan kas-iskelet yakınmaları olan çocukların ebeveynlerini rahatlatacaktır. MFS'de ise, özellikle yakın kardiyolojik takip gerekeceği vurgulanmalıdır. Hastaların çoğu, tanıyı öğrendikten sonra hastalıkla ilgili geçerli bilgilere olan ihtiyaçlarını ifade ederler. İnkâr, kızgınlık, suçlama, çökkünlük ya da suçluluk bireyi ve bütün aileyi etkileyebilir; bu durumlarda psikososyal danışma faydalıdır. Ancak sonuçta, hastaların çoğu hastalıklarını kabul ederler ve çoğu zaman kendilerini mutlu olarak değerlendirirler (116).

### **2.5.2. Multidisipliner yaklaşım**

Bütün KBDH'nın tanı ve tedavisinde, herhangi bir aşamada, birden çok branşın sürece dahil olması gerekmektedir (kardiyoloji, oftalmoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, göz, ortopedi, kalp-damar cerrahisi, psikoloji, spor hekimliği ve klinik genetik gibi). Bekleneceği gibi neredeyse her hastanın KBDH'dan kaynaklanan sorunları kendine hastır; bu nedenle her hastaya bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerekecektir (6, 8, 73).

### **2.5.3. Ağrıya yaklaşım**

BEHMS'de ağrı için analjezikler verilir; hafif ağrılarda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar-NSAİD (aspirin, naproksen, diklofenak gibi) veya asetaminofen önerilmelidir. Gece yakınmaları olan çocuklar yatmadan önce naproksen gibi daha uzun etkili bir NSAİD'den fayda görebilirler. Şiddetli ağrı durumunda, yalnızca NSAİD'lerden fayda görmeyen hastalara potent opioidler (morfin, fentanil gibi) önerilebilmektedir (6, 8).

EHM'de, eklem yakınmalarının patogenezinin inflamasyonla ilişkili olmaması nedeniyle bazen NSAİD'ler ve diğer ağrı kesiciler ne yapılırsa yapılsın faydasız kalmaktadır (6, 8). Bu durumun nedeni kesin olarak bilinmemektedir; ancak, ağrı duyusunun iletim süreçlerinde sorunlara bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç, ağrının hayal kırıklığı yaratacak şekilde müzminleşmesi ve kişinin normal yaşamını etkiler hale gelmesidir; böyle olgularda artık trisiklik antidepresanlar veya transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonları yararlı olabilir. Ağrı yönetimi tam bir başarısızlık dönemine girdiğinde, hastaları eski hallerine döndürmek için bilişsel-davranışsal yaklaşımların kullanılması düşünülebilir (6, 44, 54, 63).

### **2.5.4. Kalp-damar sorunları**

MFS'de ciddi MVP ve MY görülebilir; -ki ağır MY, Marfan sendromu olan çocuklarda ölümün en sık sebebidir (erişkinlerde MFS nedeniyle ölümün en sık sebebi diseke aortun yırtılmasıdır). Kalp-damar tutulumu olan çocukları bir kardiyolog takip etmelidir (80). Çocuklarda, kalp-damar değerlendirmesinin sıklığı çocuğun yaşına, mevcut kalp-damar bozukluğuna ve uygulanıyorsa tedaviye bağlıdır; genel olarak çocuklar 6-12 ayda bir

değerlendirilmelidir. Tedavi değişirse veya çocuk bir hızlı büyüme fazına girse izlem sıklaştırılmalıdır (72, 80, 118).

MFS'de AoD'yi geciktirmek veya engellemek için 4 ilaç grubundan biri kullanılır; *β-blokörler, kalsiyum antagonistleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri. Beta adrenerjik reseptör antagonistlerinin* aort kökünün genişlemesini, diseksiyon ve rüptüre ilerlemesini geciktirdiği, sonuçta yaşam süresini uzattıkları gösterilmiştir. Koruyuculuk mekanizmaları, inotropi ve kronotropinin azalmasına ve aort basıncında zamanla yaptıkları olumlu değişikliklere bağlanmaktadır (68). Yüksek doz propranololün yararlı olduğu gösterildiğinden bu yana geçen on yıllık *β*-bloker kullanım deneyimi boyunca, cerrahi girişim oranlarında belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Eğer kontraendikasyonları yoksa, bütün hastalara, mümkün olan en erken dönemde, uzun-sürelili *β*-adrenerjik blokaj tedavisinin başlanması tavsiye edilmektedir. Son yıllarda, kardiyoselektif (*β*1-adrenerjik) antagonist olan *atenolol*, seçilecek *β*-bloker olarak büyük ölçüde propranololün yerini almıştır (76, 107–108). Diğer 3 grup ilacın kullanımı ile ilgili deneyimler ise azdır (109–111).

*Kalp-damar cerrahisi* girişimleri çocuklarda nadiren gerekmektedir; ancak gerektiğinde sağ kalımı kaydedeğer oranda uzatır. Kardiyovasküler cerrahi aort ve mitral kapak yetersizliğinin, aort anevrizması ve aort diseksiyonunun tedavisi için özellikle neonatal ve infantil MFS'de daha çok gerekebilir (112-115).

#### **2.5.5. Göz problemlerinin tedavisi**

Miyopi ve hipermetropi, *refraksiyon düzeltici gözlük veya lens* ile tedavi edilebilir. LS için, sadece gerektiğinde (örn. ön kamaraya disloke olup kornea epitelini tahriş ettiğinde veya üveit, glokom gibi komplikasyonlara sebep olduğunda) cerrahi ekstraksiyon yapılır (124).

#### **2.5.6. İskelet problemlerinin tedavisi**

*Hızlı boy uzamasının* durdurulması için hormon (östrojen veya progesteron) tedavisi uygulanabilir (125).

*Düztabanın* tedavisinde, bir podiatristin uygun göreceği ismarlama ortezi ya da uygun ark destekli ayakkabı giydirilmesi yeterli olabilir (6).

*Ağır skolyoz* cerrahi gerektirir, ancak infantil skolyozun en ağır Őeklini tedavi etmede '*bracing*'in sınırlı bir rolü vardır. Skolyoz cerrahisi 4 yaş sonrasına ertelenmelidir (129).

Toraks ön duvarının biçimlenmesi ergenlik dönemde tamamlanır. Dolayısıyla, solunumsal mekanikleri bozarak kalp-akciğer işlevini olumsuz etkileyen *pektus ekskavatumda cerrahi onarım*, tekrarlama riskini azaltmak için bundan sonrasına ertelenmelidir. *Pektus karinatum* onarımı ise temelde kozmetik nedenlerle gerçekleştirilmektedir (106, 130).

### **2.5.7. Yaşam tarzı**

Genellikle, yakınmaları kendilerini kısıtlamadığı sürece MFS'li hastalar tamamen aktif kalırlar. Asemptomatik çocuğun olabildiğince normal olgunlaŐmasını sağlamak için egzersizin cesaretlendirilmesi gereklidir (76, 80). Ancak MFS'li hastaların, aşırı gayret gerektiren temas veya yarışma sporları ve izometrik egzersizlerde yer alma konusunda hevesleri kırılmalıdır (68, 76, 117). Ailede ani ölüm öyküsü olduğunda, egzersiz kısıtlayıcı önerilerin daha da sıkılaŐtırılması gerekebilir (76). Bazı ülkelerde (örn. Avustralya) MFS'li hastalar, tanıları nedeniyle yaşam sigortası elde etme konusunda zorluklar yaŐamaktadır (72).

EHM, BEHMS ve HT-EDSde, belirli bazı spor ve hobi etkinliklerinde yer alan Şiddetli ve tekrarlayıcı hareketler yakınmaları potansiyel olarak arttırabildiğinden, böyle bir etkinlikten önce NSAİD veya asetaminofen alınması eşlik edecek yakınmaların kontrolünü sağlayabilir. Aşırı egzersizden kaçınmak önemli olmakla birlikte EHM ve BEHMS tanısı ve ağrı; kas idmansızlığı, hareketsizlik ve daha sedanter bir yaşam tarzını cesaretlendirmek için kullanılmamalıdır (48). Bunun yerine, orta dereceli egzersizlere devam edilmesi önerilmelidir. Hastalara eklem yakınmalarını arttıran etkinlikleri tespit etmeleri ve yaşam tarzlarını buna göre deđiŐtirmeleri tavsiye edilebilir. Etkilenmiş çocuğa eklemlerini koruyucu teknikleri anlatmak faydalı olacaktır; örnek olarak dizleri instabil olan çocuklara, ayakta dururken dizlerini hafif fleksiyonda sabit tutmaları öğretilmelidir. Dizleri daha instabil olanlar ise bir dizlikten yarar görebilirler (5–6).

MFS'li hastalarda, yaşam boyu düzenli kan basıncı ölçümlerini ve ekokardiyografiyi içeren kardiyak sürveyans sürdürülmelidir. Hastaların acil durumlar için bir Medic-Alert bileziği takmaları yararlarına olabilir (116).

MFS'de dilate aort aynı zamanda serttir (damar sertliği); sıkı bir Akdeniz diyeti, obeziteden kaçınma ve sigara içmeme damar sertliğinin artış hızını yavaşlatır (116).

#### **2.5.8. Cerrahi işlemler**

EHM, BEHMS ve MFS'de cerrahi işlemler kontrendike olmamakla birlikte; yara kapanmasında problemler, yara iyileşmesinin gecikmesi, dikiş yırtılmaları ve yaranın yeniden açılması, oluşan skarların sevimsiz görünmeleri nedeniyle hem hasta hem de cerrah için mutsuzluk kaynağı olabilir (5, 116).

#### **2.5.9. Fizik Tedavi**

EHM ve BEHMS'de fizik tedavi yöntemleri ek rahatlama sağlayabilir; ancak bazı hastalar, fizik tedavi girişimlerinden fayda görmediklerinden, hatta fizyoterapinin ağrılarını şiddetlendirdiğinden yakınırırlar (6); bu, olasılıkla bu hastaların kendilerine has durumları dikkate almayarak uygulanan konvansiyonel fizyoterapi girişimlerinden kaynaklanır. Neyse ki, İngiltere'de (2003) sadece bu grup hastalarda uygulanmak üzere fizik tedavi önerileri içeren bir kitap basılmıştır (6, 63-64); bu kitapta, omurga postürünün korunması, stabilize edici egzersizlerle eklem stabilitesinin artırılması, eklem konum algısının (propriyosepsiyon) güçlendirilmesi, 'hipermobil durum'a göre yaşam tarzı ve etkinliklerin yeniden düzenlenmesine yönelik öneriler yer almaktadır (64).

#### **2.5.10. Genetik danışma**

Pedigri, risk altındaki bütün akrabaları belirlemek için dikkatle incelenmelidir. OD kalıtılan MFS'de, bir ebeveyn etkilenmiş ise tekrarlama riski her çocuk için %50'dir. Hiçbir ebeveyn etkilenmemiş ise, diğer kardeşlerde tekrarlama riski düşüktür. Danışma esnasında, hastalığın değişkenliği vurgulanmalıdır; keza, etkilenmiş bir çocuk ebeveynden daha hafif veya daha ağır bir fenotip sergileyebilir. Geniş klinik değişkenlikler nedeniyle, MFS'li hastaların,

dışardan açıkça görünen manifestasyonları olmayan akrabalarının da, ayrıntılı oftalmolojik ve ekokardiyografik muayeneye girmeleri önerilmelidir (7, 75, 79).

## **2.6 Kalıtsal Bağ Dokusu Hastalıklarının Genetiği**

Bir KBDH'ndan şüphelenildiğinde, belirlenmiş kriterler ve nozolojilere göre hasta tanımlandıktan sonra, tanıyı doğrulamak için daha ileri genetik çalışmalar yapılabilir. Tanıyı doğrulamaya yönelik morfolojik, biyokimyasal ve/veya moleküler analizler mevcuttur. EHM, BEHMS ve EDS'de kollajen alt tiplerinin biyokimyasal analizi için cilt biyopsisi alınabilir. EHM ve BEHMS (HT-EDS) için bugüne kadar kollajen kusuru kesin olarak gösterilememiştir. Daha ileri moleküler analiz kültür fibroblastlarından elde edilmiş DNA üzerinde yapılabilir (5–8). Son yıllarda, kollajen kusuru gösterilemeyen BEHMS ve HT-EDS'de, kollajen dışı bağ dokusu yapılarına, özellikle bir hücre dışı matriks glikoproteini olan tenascin-X'e ait genlerde mutasyonlar aranmaktadır (121, 123).

MFS veya MİH'den şüphelenilen hastalarda ise *fibrillin1* geninin moleküler analizi periferik kan lökositlerinden elde edilen genomik DNA üzerinde yapılabilir (73, 106).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Ön Hazırlık**

Çocuklarda KBDH ile ilgili literatür taraması yapılarak, KBDH'nın fizik muayene bulguları ve tanı kriterleri hakkında günümüzde mevcut bilgiler toparlanmıştır.

Literatür bilgileri doğrultusunda KBDH'nın çocuklarda en önemli bulgularının eklem hipermobilitesi, kas-eklem yakınmaları, habitusla ilgili antropometrik veriler, göz bulguları, kalp-damar sistemine ait bulgular, cilt bulguları ve kişisel öz geçmiş bilgisi ile birlikte aile öyküsü olduğu saptanmıştır.

Heterojen bir hastalık grubu olan KBDH içinde birbirlerine yukarıda sayılan fizik muayene bulguları açısından en çok benzeyen iki sendrom grubu olan BEHMS (HT-EDS ile birlikte) ve MFS (MİH ile birlikte) incelenmek üzere seçilmiştir. Bu sendromların sınıflandırılması için günümüzde geniş ölçüde kabul gören klinik kriterler; Brighton kriterleri, Ghent kriterleri ve Villefranche nozolojisinden oluşmaktadır. Bu kriterler dikkate alınarak, EHM başta olmak üzere, KBDH bulgularını sergileyen hastaları seçmek ve değerlendirmeye almak için, öykü ve fizik muayene bulgularını içeren, klinik ortamda uygulanabilecek bir form oluşturulmuştur (**Ek-1**).

#### **3.2 Hastaların Seçilmesi**

MÜTFH Pediatri Anabilim Dalı Polikliniklerinde (Çocuk Kardiyoloji, Romatoloji, Endokrinoloji ve Genel Pediatri Poliklinikleri), 01.04.2006 ile 31.12.2007 tarihleri arasında tetkik ve tedavi edilen hastalar içerisinde, Çocuk Genetik Polikliniği'ne KBDH şüphesiyle yönlendirilen hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların fizik muayenesi tanımlanan form rehberliğinde, aynı doktor tarafından yapılmış ve KBDH'na ait bulguları olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

**Ek-1**'de sunulan bu formda KBDH ile ilgili olabileceği düşünölen aşğıdaki klinik verilerin bir araya getirilmesi hedeflenmiştir;

- Demografik veriler,
- Aile öyküsü,
- Antropometrik ölçümler,
- Beighton puanına göre hipermobilité derecesi,
- Cilt yakınmaları ve bulguları,
- Vücut yapısı (habitus) ile ilgili bulgular,
- Kas-eklem yakınmaları ve bulguları,
- Göz ve görme ile ilgili yakınmalar,
- Kalp muayenesi bulguları

Hastaların adı soyadı, doğum tarihi, anne-babanın doğum yerleri ve ebeveyn arasında akrabalık olup olmadığı kaydedilmiştir. Aile öyküsü alınırken, hastaların en az üç kuşak içeren soy ağaçları çizilmiştir.

Major fenotip(ler) (habitus, eklem hipermobilitesi ve cilt bulguları) açısından benzer akrabaların varlığı sorgulanmıştır.

Hastaların antropometrik ölçümleri (tartı, boy, baş çevresi, alt segment ve kulaç uzunlukları) genel çocuk polikliniğinde kullanılan tartı, boy ölçer ve mezura kullanılarak yapılmıştır. Bu ölçümlere dayanarak hastaların tartı, boy ve baş çevresi persentilleri, kulaç/boy ve üst segment/alt segment oranları hesaplanmıştır.

Bütün hastalarda Beighton'nun 5 klinik manevradan oluşan muayene tekniği uygulanarak eklem hipermobilitésinin varlığı ve derecesi belgelenmiştir. Beighton skorlaması dışında kalan eklemler de hipermobilité açısından muayene edilmiştir.

Hastalarda cilt bulguları (ince, yumuşak, kadifemsi cilt, berelenmeler, geç ve kötü yara iyileşmesi, skar varlığı, parşömen kâğıdı şeklinde ya da hiperelastik cilt özellikleri) ve vücut yapısı ile ilgili fizik muayene bulguları (ince ve uzun vücut şekli, araknodaktili, kifoz, skolyoz, pes planus, pektus karinatum ve ekskavatum gibi) kaydedilmiştir.

Hastalarda özgül olmayan yakınmalar (eklem, sırt, boyun, göğüs ve ekstremitelerdeki ağrıları, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı), eklem subluksasyon veya dislokasyonu, görme ile ilgili yakınmalar ve fitik öyküsü sorgulanmıştır.

Hastaların varsa diğer sistemik (kalp-damar, solunum, bati ve nörolojik) muayene bulguları kaydedilmiştir.

Yakınma ve fizik muayene bulgularına göre ileri incelemeye gerek duyulan hastalarda ayrıntılı göz muayenesi ve ekokardiyografik inceleme yapılmıştır.

Göz muayeneleri göz uzmanları tarafından, ekokardiyografik incelemeler ise kardiyoloji uzmanları tarafından yapılmıştır.

Hastaların muayeneleri tamamlanıp pozitif bulguları belirlendikten sonra, KBDH şüphesi olan 48 hastanın ayrıntılı birer epikrizi yazılmıştır. Bundan sonra her hastanın klinik verileri, yukarıda tarif edilen standart Brighton, Ghent ve Villefranche kriterlerine uygunluğu açısından bu epikrizler üzerinden tekrar çalışılmıştır.

Böyle bir çalışmadan sonra, başlangıçta mevcut olan ve KBDH düşünülen 48 hasta içerisinde: fizik muayene bulguları, inceleme konumuz olanlar dışındaki başka KBDH'ni düşündüren 20 hasta olduğu saptanmış ve bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. **Çalışmadan çıkarılan hastalar**; ailevi özelliği olan çok değişik bir EDS tipini sergileyen 4 kuzen hasta, kifoskolyotik tip EDS'li 1 adolesan kız, 6 osteogenezis imperfektalı çocuk, Stickler sendromu düşünülen 2 hasta, homosistinüri 2 kardeş, kontraktürel araknodaktili ön tanılı 1 yenidoğan, Bruck sendromu ön tanılı 1 olgu, olası progeroid EDS'li 1 olgu, Loey-Dietz sendromu şüphesi olan 1 olgu ve cutis laksası olan 1 çocuktan oluşmaktaydı. İndeks olgu (çocuk) dışında, bir veya birden çok erişkinin etkilendiği ailelerdeki erişkin hastaların bir kısmı muayene edilmiş, ancak çalışmada yer almamışlardır.

En sonunda eklem hiper mobilitesi, marfanoid habitus özellikleri ve cilt bulguları ön planda olan 28 hasta çalışmaya alınmaya uygun görülmüştür.

Yirmisekiz hasta, birbirlerine klinik benzerliklerine ve MFS, BEHMS veya HT-EDS açısından Ghent, Brighton ve Villefranche nozolojilerine uygunluklarına göre iki tanı grubuna ayrılmıştır:

**Grup I:** Ghent kriterleri uygulandığında, klinik olarak kesin veya yüksek olasılıkla MFS veya MİH tanısı alan olgulardan oluşmuştur. On beş olgudan oluşan bu grup moleküler olarak *fibrillinopatileri* temsil etmektedir.

**Grup II:** Brighton kriterleri uygulandığında BEHMS tanısı alan olgulardan oluşmuştur. Bu olgular, aynı zamanda hiper mobil tip EDS (HT-EDS) için Villefranche nozolojisinde yer alan tanı kriterlerini de karşılamaktadır. Bu grup, moleküler açıdan, literatürde henüz bir kollajen kusuru kesin olarak gösterilememiş olgulardan oluşmuştur.

KBDH'ların bu iki grubunda aile öyküsü, kişisel öykü ve fizik muayene bulguları analiz edilerek sunulmuş ve karşılaştırılmıştır.

### **3.3. İstatistiksel analiz**

Veriler SPSS 11.05 paket programında analiz edilmiş ve araştırmada yer alan olguların tanımlayıcı istatistikleri yapılmıştır.

Kategorik grupların karşılaştırılmasında Pearson's ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

### **3.4. Etik Kurul Kararı**

Bu proje, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından MAR-YÇ-2008-0036 protokol numarası ile incelenerek onay almıştır (**Ek-2**).

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hasta Grubu, Tanılar ve Demografik Özellikler

Çalışma açısından değerlendirilen ve KBDH olan 48 hasta içerisinde; MFS, MİH, BEHMS veya HT-EDS saptanan 28 olgu çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışmada yer alan 28 hastanın genel özellikleri Tablo 11’de görülmektedir.

**Tablo 11.** Hastaların genel özellikleri

Olgu No	Yaş (yıl), Cinsiyet	EHM	Eklem yakınmaları	Marfanoid habitus	Göz bulgusu	EKO bulgusu	Cilt bulgusu	Aile öyküsü
1.	13, K	-	-	+	+ (LS)	+, MVP	-	+*
2.	18, E	-	+	+	+ (LS)	+, AoD, MVP	-	+*
3.	12, K	-	-	+	+ (LS)	+, MVP	-	+*
4.	7.5, K	-	+	+	+ (LS)	....	-	+*
5.	16, K	+	-	+	+ (LS)	+, MVP	+	+
6.	8.5,E	+	-	+	+ (LS)	+, MVP	-	+
7.	4.5,E	-	+	+	-	+, AoD, MVP	-	+
8.	8.5,K	+	-	+	-	+, AoD, MVP	+	+
9.	2.5,K	+	+	+	-	+, AoD, MVP	+	+
10.	4.5,E	+	-	+	+ (LS)	....	-	+
11.	17, E	-	+	+	+	+, MVP	-	+
12.	15,E	+	+	+	-	+, MVP	-	+
13.	17, E	-	+	+	-	+, MVP	-	+
14.	16.5,E	-	-	+	-	-	-	+
15.	16.5,E	-	-	+	-	+	-	-
16.	14, K	+	-	-	-	+	+	+
17.	9, E	+	+	-	-	-	+	+
18.	7.5, E	+	+	-	-	....	+	+
19.	18, E	+	-	+	-	+	+	-
20.	11, E	+	+	+	-	-	+	+
21.	16, K	+	+	+	-	-	+	+
22.	12, K	+	+	+	+	-	+	+
23.	14, K	+	-	-	-	-	+	+
24.	4.5,K	+	-	-	+	-	+	-
25.	1.5, E	+	-	-	-	....	-	+
26.	9, E	+	+	-	-	-	+	-
27.	3, E	+	-	+	+	-	+	-
28.	8, K	+	-	-	*	-	-	+

(+): Var, (-): Yok,

EHM = Eklem hipermobilitesi (Beighton skoruna göre  $\geq 4$  puan)

Göz bulguları = Aynı hastada birden fazla göz bulgusu saptanabilir. Lens subluksasyonu (LS) varlığı ayrıca belirtilmiştir.

EKO (ekokardiyografi) bulguları = Aynı hastada birden fazla EKO bulgusu saptanabilir. Aort dilatasyonu (AoD) ve mitral valv prolapsusu (MVP) ayrıca belirtilmiştir. EKO yapılamayan 4 hasta (....) ile gösterilmiştir.

Cilt bulguları = Aynı hastada, farklı cilt bulguları (hiperelastik, ince, kolay berelenen cilt, gibi) birlikte bulunabilir.

Aile öyküsü = Hastanın benzer yakınma veya bulgusu olan akrabalarının varlığını göstermektedir.

Burada (\*) simgesi, olgunun ailesinde, bağımsız olarak MFS tanısı almış erişkin(ler)in bulunduğu işaret eder.

Hastaların tanıları Tablo 12’de sıralanmıştır. Hastalar, tanılarına göre iki ana gruba ayrılmıştır (Tablo 12).

**Grup I:** MFS veya MİH tanısı alan 15 hastadan oluşmuştur. MFS ve MİH, fenotipleri birbirlerine benzeyen hastalıklardır. Fibrillin glikoproteininde mutasyonlar gösterilmiş olması nedeniyle, bu hastalıklar patofizyolojik yönden de birbirleriyle bağlantılıdır ve topluca *tip I fibrillinopatiler* adını almaktadır.

**Grup II:** Grup II, klinik olarak BEHMS ve/veya HT-EDS tanısı alan 13 hastadan oluşmuştur. Literatürde, BEHMS ve HT-EDS’nin birbirlerinden fenotipik ve patofizyolojik yönden ayırt edilemediklerine, olasılıkla aynı hastalık olduklarına dair çok sayıda yayın mevcuttur.

**Tablo 12.** Hastaların özgül tanıları ve tanı grupları.

Grup I (MFS ve MİH)		Grup II BEHMS (ve HT-EDS = EDS III)
Ghent (+) MFS	Olgu 1-6	Olgu 16-28
Ghent (-), ‘gelişmekte olan’ MFS	Olgu 7-10	
AMH ve Ailevi MVP; olası MFS	Olgu 11-13	
AMH ve spontan pnömotoraks; olası MFS	Olgu 14	
Pektus ekskavatum ve MH; olası MFS	Olgu 15	
<b>Toplam</b>	<b>n=15</b>	<b>n=13</b>

MFS: Marfan sendromu, MİH: Marfan ilişkili hastalık, AMH: Ailevi marfanoid habitus, MVP: Mitral valv prolapsusu, MH: Marfanoid habitus.

Çalışmada yer alan hastaların 12’si kız (%42,9) ve 16’sı erkek (%57,1), ortalama yaşları ise  $10,7 \pm 5,1$  (1,5–18) olarak saptanmıştır (Tablo 13).

**Tablo 13.** Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Grup I (n=15)	Grup II (n=13)	TOPLAM (n=28)
<b>Ortalama yaş (min-maks)</b>	11,7 ± 5,35 (2,5-18)	9,6 ± 4,89 (1,5-18)	10,7 ± 5,1 (1,5-18)
<b>Kız</b>	9 (%60)	7 (%53,8)	12 (%42,9)
<b>Erkek</b>	6 (%40)	6 (%46,2)	16 (%57,1)

## 4.2 Hastaların Fizik Muayene Bulguları

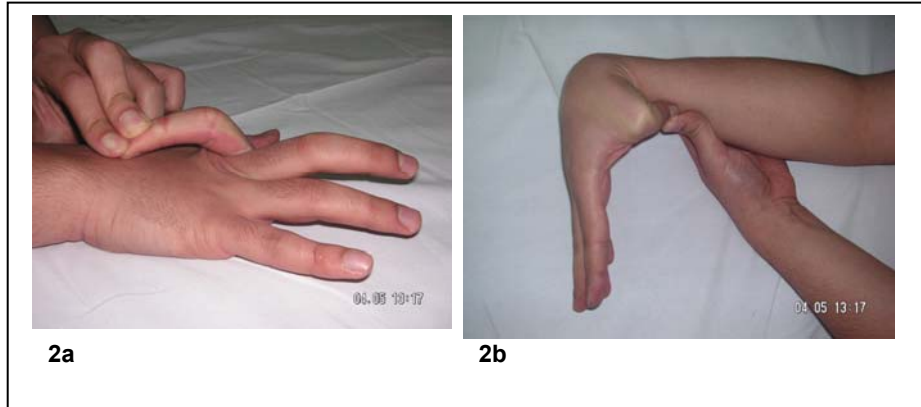
### 4.2.1 Eklem bulguları

EHM açısından değerlendirildiklerinde; bütün hastaların %67,9'unda (n=19), Grup I'deki olguların %40'ında (n=6) ve Grup II'dekilerin ise tamamında (n=13) EHM açısından Beighton skoru 4 puanın üzerinde saptanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Hastalarda Beighton skorlaması sonuçlarının dağılımı ve grupların karşılaştırılması.

Beighton Skoru (BS)	Grup I		Grup II		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
BS > 4	6	40	13	100	19	67,9
BS ≤ 4	9	60	0	0,0	9	32,1
<b>Toplam</b>	15	100,0	13	100,0	28	100,0

$p < 0,001$  (Fischer'in kesin Ki-Kare testi)



**Şekil 2:** Beighton skorlamasında uygulanan manevralardan ikisi görülmektedir. El parmaklarda hiperekstansiyon (2a) ve başparmakta apozisyon (2b) EHM'nin göstegelerindedir.

Bütün hasta grubunda (12 kız, 16 erkek), cinsiyetlere göre EHM varlığı incelendiğinde; 9 kız (kızların %75'i) ve 10 erkekte (erkeklerin %62'si) BS > 4 puan saptanmıştır. Kızlar ve erkekler arasında EHM açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Hastalarda, Beighton skorlamasında bakılanlar dışındaki diğer eklemler de EHM açısından muayene edilmiştir. Hastaların %57,1'inde (n=16) BS'de bakılanlar dışındaki eklemlerde de EHM olduğu saptanmış; Grup I ve Grup II hastaları arasında bu açıdan istatistiksel bir fark bulunmamıştır (Tablo 15).

**Tablo 15.** Beighton skorlaması dışındaki eklemlerde hipermobilité varlığının dağılımı.

BS dışı hiper mobil eklem	Grup I		Grup II		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Var	6	40	10	76,9	16	57,1
Yok	9	60	3	23,1	12	42,9
Toplam	15	100,0	13	100,0	28	100,0

BS: Beighton skorlaması

BS ile EHM saptanmış (BS > 4) olan 19 olgunun 15'inde (%78,9) BS'de bakılanlar dışındaki eklemlerde EHM saptanmış, 4'ünde (%21,1) ise diğer eklemlerde EHM saptanmamıştır. Diğer taraftan BS ile EHM saptanmamış 9 olgunun sadece birinde (Olgu 14), BS dışındaki bir eklem (ayak başparmakta hiperekstansiyon) hiper mobil bulunmuştur. BS ile EHM saptanan hastalarda, BS'de bakılanlar dışındaki eklemlerde de EHM saptanma olasılığı istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ( $p < 0,0001$ , Fisher'in kesin Ki-Kare testi).

Vücuda olağan dışı 'akrobatik' şekiller verme açısından hastalar değerlendirildiğinde; Grup I'de bu özelliğın hiçbir hastada bulunmadığı, Grup II'de ise hastaların %53,8'nde (n=7) mevcut olduğu saptanmış ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Olguların olağandışı eklem hareketleri ('akrobatik' hareketler) sergileme özelliklerine göre dağılımı ve karşılaştırılması.

Olağan dışı hareketler	Grup I		Grup II		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Var	0	0	7	53,8	7	25
Yok	15	100,0	6	46,2	21	75
Toplam	15	100,0	13	100,0	28	100,0

$p < 0,001$  (Fischer'in kesin Ki-Kare testi)

Eklem yakınmaları sorgulandığında, hastaların %50'sinde (n=14) eklemlerde aralıklı ağrı olduğu öğrenilmiştir. İki grup arasında eklem ağrılarında yakınma açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo 17).

**Tablo 17.** Hastalarda eklem yakınmalarının dağılımı.

Eklem yakınmaları	Grup I		Grup II		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
<b>Var</b>	7	46,7	7	53,8	14	50
<b>Yok</b>	8	53,3	6	46,2	14	50
<b>Toplam</b>	15	100,0	13	100,0	28	100,0

Hastalarda, 3'den fazla eklemde 3 aydan daha uzun süren **ve** bununla birlikte günlük aktiviteyi engelleyen veya iş kaybına yol açan yaygın kas-eklem yakınmaları ya da gece uykudan uyandıran eklem-ekstremitte ağrısının varlığı sorgulandığında; 11 çocuk (%39) eklem yakınmalarınının bu şekilde '*ağır*' olduğunu ifade etmiş ve bu açıdan gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Sekiz hasta (%28,6) (Grup I'de 5, Grup II'de 3 olgu) eklem ağrıları nedeniyle sık sık ağrı kesiciler kullandığını ifade etmiştir.

*Eklem kontraktürleri*; Grup I'de 5, Grup II'de 1 hastada eklem kontraktürleri saptanmış olup, eklem kontraktürlerinin mevcudiyeti açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

#### **4.2.2 Vücut yapısı (habitus) bulguları**

Aşikâr marfanoid habitus 'uzun boy + ince yapı + kulaç > boy ile beraber; yüksek damak, skolyoz, araknodaktili, ÜS/AS < 0.89 ve pektus deformitesi içinden en az 3 tanesi' olarak tanımlanmış ve bütün hastaların %71,4'ünde tespit edilmiştir (**Şekil-6**). Grup II'deki olguların %38,5'inde (n=5), Grup I'deki hastaların ise tamamında aşikâr MH saptanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Marfanoid habitusun hastalar arasında dağılımı ve karşılaştırılması.

'Aşikâr' Marfanoid habitus	Grup I		Grup II		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
<b>Var</b>	15	100,0	5	38,5	20	71,4
<b>Yok</b>	0	0,0	8	61,5	8	28,6
<b>Toplam</b>	15	100,0	13	100,0	28	100,0

p<0,001 (Fischer'in kesin Ki-Kare testi)

Grup II'de yer alan ve aşikâr MH saptanan 5 hasta dışında, marfanoid habitusa ait birkaç özellik sergileyen toplam 5 olgu (grup II'nin %38,5'i) bulunmuştur. Grup II'nin geri kalan 3 hastasında ise marfanoid habitusa ait hiçbir özellik saptanmamıştır. Bunlar aynı zamanda bütün hasta grubu içerisinde MH'a ait hiçbir özellik sergilemeyen hastaları oluşturmaktadır (n=3, bütün grubun %10,7'si).

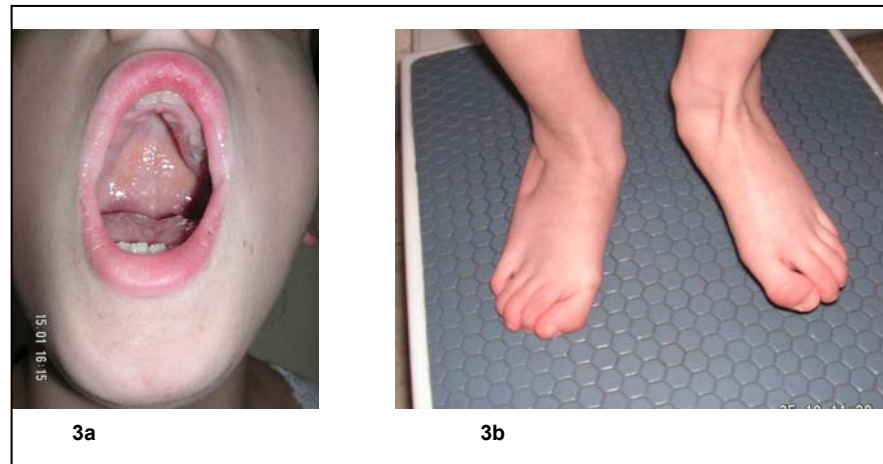
Marfanoid habitusa ait bazı özellikler açısından bütün hastalara (n=28) bakıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 19'da gösterilmektedir.

**Tablo 19.** Marfanoid habitusa ait bazı özelliklerin dağılımı ve karşılaştırması.

Marfanoid habitusa ait özellikler	Grup I		Grup II		TOPLAM		P (*)
	n=15	%	n=13	%	n=28	%	
<b>Yüksek damak</b>	14	93,3	6	46,2	20	71,4	<b>0,011</b>
<b>Ara nodaktili</b>	15	100,0	4	30,8	19	67,9	<b>0,000</b>
<b>Skolyoz</b>	7	46,7	3	23,1	10	35,7	<b>0,254</b>
<b>Göğüs deformitesi (PE veya PK)</b>	7	46,7	2	15,4	9	32,1	<b>0,114</b>

(\*): Fisher'in kesin Ki-Kare testi, PE: Pektus ekskavatum, PK: Pektus karinatum.

*Yüksek damak* (Şekil-3a) bütün hastaların %71,4'ünde (n=20); Grup I'de 1 hasta hariç bütün hastalarda (n=14, %93,3) ve grup II'de 6 hastada (%46,2) saptanmış ve iki grup arasında yüksek damak bulunması açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur.



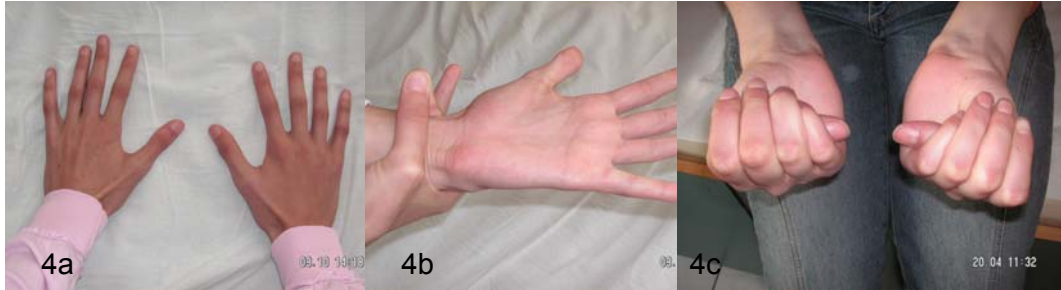
**Şekil 3:** **3a.** Yüksek damak, **3b.** Pes planus (içe basma ile sonuçlanacak şekilde malleollerin zemine doğru sublukse olduklarına ve belirgin halluks valgusa dikkat ediniz).

*Pes planus* (Şekil-3b), bütün hastaların %53,6'sında (n=15) saptanmıştır. İki grup arasında *pes planus*'un görülme sıklığı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 20). Diğer taraftan bütün gruptaki kızların (n=12) 9'unda (%75,0), erkeklerin (n=16) 6'sında (%37,5) *pes planus* saptanmıştır ve kızlar ile erkekler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 20.** Hastalarda düztaban bulgusunun dağılımı.

Pes planus	Grup I		Grup II		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Var	7	46,7	8	61,5	15	53,6
Yok	8	53,3	5	38,5	13	46,4
Toplam	15	100,0	13	100,0	28	100,0

*Araknodaktili* (Şekil 4) ise bütün hastalar içinde 19 kişide (%67,9) saptanmıştır. Grup I'deki bütün hastalar, grup II'deki hastaların ise 4'ü (%30,8) araknodaktilik idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



**Şekil 4:** Araknodaktilik parmakların görünümü (4a), araknodaktili muayenesinde Walker (4b) ve Steinberg (4c) işaretleri görülmektedir.

Bütün hastalar içinde *skolyoz* saptanan 10 olgunun (% 35,7), 7'si Grup I'de (% 46,7), 3'ü grup II'de (% 23,1) yer almıştır. İki grup arasında *skolyoz* açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

*Göğüs deformitesi* (PE veya PK) toplam 9 kişide (%32,1) saptanmış ve göğüs deformitesi açısından da iki grup arasında fark saptanmamıştır. Grup I'de göğüs deformitesi olan 7 hastanın 3'ünde PK, 2'sinde PE ; Grup II'de ise 1 hastada PE, 1 hastada ise PK mevcuttu. Grup I'deki 1 PE'li hastaya, PE için cerrahi onarım yapılmıştır.

### 4.2.3 Göz bulguları

Bütün hastaların göz muayenesi uzman bir oftalmolog tarafından yapılmıştır. Göz muayene bulguları Tablo 21’de gösterilmektedir.

**Tablo 21.** Hastaların göz muayenesi bulguları.

Göz Muayenesi Bulguları	Grup I		Grup II		TOPLAM		p
	n=15	%	n=13	%	n=28	%	
Lens subluksasyonu	7	46,7	0	0,0	7	25,0	<b>0,004</b>
Miyopi	8	53,3	2	15,4	10	35,7	<b>0,037</b>
Hipermetropi	2	13,3	1	7,7	3	10,7	<b>0,627 (*)</b>
Şaşılık	3	20,0	0	0,0	3	10,7	<b>0,226 (*)</b>
Gözlük kullanımı	7	46,7	1	7,7	8	28,6	<b>0,038 (*)</b>

(\*): Fisher’in kesin Ki-Kare testi

Göz muayenesinde 7 hastada LS saptanmıştır. Bu hastaların hepsi Grup I’deki MFS veya ‘gelişmekte olan MFS’ tanılı hastalardan oluşmuştur. Altı hastada lensin yukarı-temporal yöne sublukse olduğu görülmüştür. Sadece bilateral LS olan Olgu 10’da, bir gözdeki lens aşağı sublukse idi. LS nedeniyle lens ekstraksiyonu uygulanan 2 hasta (Olgu 3 ve Olgu 5) olmuştur.

Hastaların %35,7’sinde (n=10) *miyopi* saptanmıştır. Miyopili olguların 8’i Grup I’de, 2’si Grup II’de yer almış ve Grup I ile Grup II arasında miyopi açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur (sırasıyla %53,3’e karşı %15,4) ( $p<0,05$ ).

Bütün hastalar içerisinde 3 olguda *hipermetropi*, 3 olguda da *şaşılık* saptanmıştır (%10,7).

*Gözlük* kullanan hastalar bütün grubun %28,6’sını oluşturmuştur (n=8). Gözlük kullanımı açısından Grup I ile Grup II arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Göz muayenesinde ayrıca 1 hastada bilateral iridodonezi (Olgu 1), 2 hastada retinada miyopik dejenerasyon (Olgu 1 ve Olgu 2) saptanmıştır.

#### 4.2.4 Kalp bulguları

Kalp-damar sistemine ait incelemede; hastaların yakınmaları ve fizik muayenede üfürüm duyulması açısından dağılımı Tablo 22'de gösterilmektedir.

**Tablo 22.** Hastaların kalp yakınmaları ve fizik bakıda üfürüm duyulması açısından dağılımı ve karşılaştırılması.

	Grup I		Grup II		TOPLAM		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Çarpıntı veya çabuk yorulma</b>	7	46,7	1	7,7	8	28,6	<b>&lt; 0,05 (*)</b>
<b>Üfürüm</b>	13	86,7	3	23,1	16	57,1	<b>0,001</b>

(\*) Fisher'in kesin Ki-Kare testi

Kalple ilgili *yakınmalar* açısından hastalara günlük etkinlikler ya da spor esnasında çarpıntı veya çabuk yorulma olup olmadığı sorulduğunda; bu yakınmalardan en az biri, bütün grup içinde 8 çocukta (%28,6) saptanmış; yakınması olan çocukların 7'si Grup I, sadece biri Grup II'de yer almış ve iki grup arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur.

Değişik derecelerden *üfürüm*, bütün hastaların 16'sında (% 57,1) mevcuttu. Üfürüm Grup I'deki 13 hastaya (%86,7) karşın ve Grup II'de sadece 3 hastada (% 23,1) duyulmuştu. İki grup arasında üfürüm duyulması açısından da istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur.

Toplam 24 hastada (Grup I'deki 15 hastanın 13'üne ve Grup II'deki 13 hastanın 11'ine) ekokardiyografik inceleme yapılabilmektedir. Bütün EKO incelemeleri bir kardiyoloji uzmanı tarafından yapılmıştır.

Yirmidört hastanın %54,2'sinde EKO incelemesinde bir veya birden fazla bulgu saptanmıştır. Grup I'de EKO yapılan 13 hastanın sadece birisinde EKO normal bulunmuş iken, Grup II'de EKO yapılan 11 hastanın sadece 2'sinde ekokardiyografik bulgu saptanmıştır. İki grup arasında EKO bulgularının mevcudiyeti açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ , Fisher'in kesin Ki-kare testi).

EKO incelemesi yapılan 24 hastanın bulguları Tablo 23'de topluca sunulmuştur.

**Tablo 23.** Ekokardiyografik inceleme yapılan 24 hastada (Grup I; 13, Grup II: 11) aort dilatasyonu ve kalp kapak bulgularının dağılımı.

EKO bulguları	Grup I		Grup II		TOPLAM		P (*)
	n=13	%	n=11	%	n=24	%	
Aort dilatasyonu	4	30,8	0	0,0	4	16,7	<b>0,098</b>
MVP	11	84,6	0	0,0	11	45,8	<b>&lt;0,0001</b>
MY	10	76,9	1	9,1	11	45,8	<b>0,001</b>
TVP	4	30,8	0	0,0	4	16,7	<b>0,98</b>
TY	5	38,5	0	0,0	5	20,8	<b>0,041</b>
AVP	1	7,7	0	0,0	1	4,2	<b>1</b>
AY	4	30,8	1	9,1	5	20,8	<b>0,32</b>
PY	2	15,4	0	0,0	2	8,3	<b>0,48</b>

(\*): Fischer'in kesin Ki-Kare testi,

EKO: Ekokardiyografi, MVP: Mitral valv prolapsusu, MY: Mitral (kapak) yetersizliği, TVP: Trikuspit valv prolapsusu, TY: Trikuspit (kapak) yetersizliği, AVP: Aortik valv prolapsusu, AY: Aort (kapak) yetersizliği

Dört hastada (Olgu 2, 7, 8 ve 9) AoD saptanmış ve bunların hepsi Grup I'de MFS tanı veya ön tanısı almış hastalar arasında yer almıştır.

MVP, EKO yapılan 24 hastanın 11'inde (%45,8) saptanmış ve MVP saptanan hastaların hepsi Grup I'de yer almıştır. İki grup arasında MVP saptanması açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur.

MY, 11 hastada (%45,8) saptanmıştır; bunlardan 10'u Grup I'de iken, sadece biri Grup II'de yer almıştır. İki grup arasında MY açısından da istatistiksel fark saptanmıştır. MY saptanan hastaların 8'inde, kapağın yetersizliği '*hafif*', hepsi Grup I'de yer alan 3 hastada ise '*önemli*' olarak derecelendirilmiştir.

TVP saptanan 4 hasta ve TY saptanan 5 hasta Grup I'de yer almış ve her iki bulgu yönünden gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. AVP, sadece 1 hastada (Grup I'de) saptanmıştır. Bütün hastalarda AY saptanan 5 olgunun (%20,8), 4'ü Grup I'de, 1'i ise Grup II'de yer almış ve gruplar arasında AY varlığı açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır. PY saptanan 2 olgu da Grup I'deki hastalar arasındadır.

Hastalarda, özellikle kalp kapaklarını ilgilendiren *birden fazla EKO bulgusunun* aynı anda görülmesi 12 olguda (%50) rastlanan bir durum olmuştur:

Olgu 1'de MVP, MY, TVP, TY; Olgu 2'de AoD, MVP, AY; Olgu 3 ve 6'da MVP, MY; Olgu 5'te MVP, MY, TVP, AY; Olgu 7'de AoD, MVP, MY, TVP, TY; Olgu 8'de AoD, MVP, MY, TVP; Olgu 9'da AoD, MVP; Olgu 11'de MVP, MY,

AY, TY; Olgu 12'de MVP, MY, TY, PY; Olgu 13'te MVP, MY, AVP, AY ve Olgu 15'te MY, TY, PY bir arada saptanmıştır.

EKO'da birden fazla kapak bulgusu saptanan hastaların hepsi Grup I içerisinde yer almış; Grup II'de EKO bulgusu tespit edilen Olgu 16'da sadece MY ve Olgu 19'da sadece AY saptanmıştır.

*EKG* incelemelerinde 1 hastada (Olgu 7) Wolf-Parkinson-White anomalisi saptanmış olup, aynı hastada bir kez supraventriküler taşikardi (SVT) atağı olmuş ve SVT adenozone yanıt vermiştir.

Öyküde, eklem ağrıları ve kalpte üfürüm nedeniyle, başvurudan önce akut romatizmal ateş tanısı düşünülerek penisilin profilaksisi başlanmış 5 hasta (%17,8) (Grup I'de: Olgu 5, 12-13 ve Grup II'de: Olgu 20-21) olduğu saptanmıştır.

#### **4.2.5 Cilt bulguları**

Cilt bulguları; ince ve kolay berelenen cilt, ince, kolay yaralanan ve yara iyileşmesinin uzun sürdüğü cilt, gevşek (bol) cilt ve hiperelastik cilt şeklinde gruplandırılmıştır. Bu gruplandırma kısmen öykü kısmen de fizik bulgularına dayandırılmıştır; **öyküde**, ailelerden '*kolay*' berelenme, '*geç*' iyileşme ifadelerini çevrelerindeki diğer çocuklarla kıyaslayarak söylemeleri istenmiştir. İnce cilt, ciltte kolay berelenmenin işareti olarak değişik yaşlarda iyileşen bereler, zor iyileşmiş bir yaraya ait sebat eden eski skarlar, vücuda göre '*bol*' ve '*gevşek*' cilt ve çekilince hiperelastisite sergileyen cilt gibi bulgular **fizik bakı**da saptanabilir.

Bütün hastalar (n=28) içerisinde herhangi bir cilt bulgusu saptanan 20 hasta (%71,4) mevcuttu. Grup I'de (n=15) 8 olguda (%53,3) ve Grup II'de (n=13) ise 12 olguda (%92,3) cilt bulgusu saptanmış ve iki grup arasında cilt bulgularının mevcudiyeti açısından istatistiksel farkın anlamlı olduğu hesaplanmıştır (p<0,05, Fisher'in kesin Ki-Kare testi).

Farklı cilt bulgularının dağılımı Tablo 24'de gösterilmiştir.

**Tablo 24.** Hastalarda farklı cilt bulgularının dağılımı ve karşılaştırılması.

Cilt Bulguları	GRUP I		GRUP II		TOPLAM		p
	n = 15	%	n = 13	%	n = 28	%	
Cilt ince ve kolay berelenir, normal iyileşme	4	26,7	11	84,6	15	53,6	<b>0,002</b>
Cilt ince, kolay berelenir ve iyileşme uzun sürer	0	0,00	1	7,7	1	3,6	<b>0,46</b>
Gevşek, bol cilt	0	0,00	2	15,4	2	7,1	<b>0,20</b>
Hiperelastik cilt	0	0,00	3	23,1	3	10,7	<b>0,087</b>

İnce ve kolay yaralanan cildi olan 15 hastanın (%53,6) 11'i Grup II'de, 4'ü Grup I'de yer almıştır. İnce ve kolay yaralanan cilt öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kolay yaralanan ancak iyileşmenin de uzun sürdüğü, cilt üzerinde farklı yaşlardaki berelenmelerin devam ettiği 1 olgu (Grup II içerisinde) mevcuttu. Cilt gevşekliğinin bir bulgusu olarak cildin vücuda göre 'bol' gelmesi, Grup II'deki 2 hastada saptanan bir bulgu olmuştur. Hiperelastik cilt saptanan 3 hasta da Grup II içerisindeydi. Tabloda gösterilenler dışında, *striae distenseae* bulgusu MFS Grup I'deki MFS tanılı 1 hastada (Olgu 5) saptanmıştır.

Öz geçmişte veya hâlihazırda fitik mevcudiyeti sorgulandığında toplam 8 hastada (%28,6) inguinal ve/veya umbilikal fitik bulunduğu saptanmıştır. Gruplar arasında fitik mevcudiyeti açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo 25).

**Tablo 25.** Hastalarda fitik öyküsü veya hâlihazırda fitik mevcudiyeti.

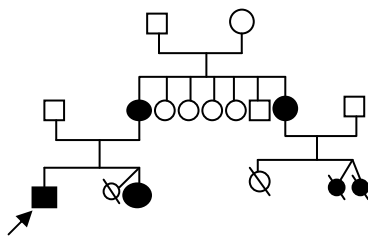
Fitikler (inguinal veya umbilikal)	Grup I		Grup II		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Var	5	33,3	3	23,1	8	28,6
Yok	10	66,7	10	76,9	20	71,4
Toplam	15	100,0	13	100,0	28	100,0

Yapılan hesaplamada, cilt bulguları ile fitik mevcudiyeti arasında istatistiksel bir bağlantı saptanmamıştır.

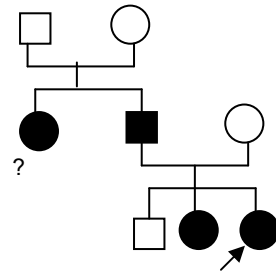
#### 4.2.6 Aile öyküsü

Kendilerinde mevcut olan birincil yakınma ve bulguların (EHM, MH ya da LS gibi) biri veya bir kaçının akrabalarında bulunup bulunmadığı sorulduğunda bütün hastaların 23'ünde (%82,1) akrabalarda benzer özelliklere sahip bireyler olduğu belirtilmiştir. Pedigri çizildiğinde Grup I'deki hastaların 9'unda (%75), Grup II'dekilerin 10'unda (%62,5) ve bütün olguların 19'unda (%67,9) bu bulguların 1. dereceden akrabalarında (kardeşler ve/veya ebeveyn) bulunduğu görülmüştür.

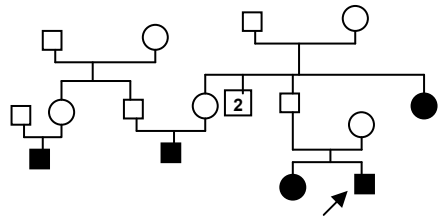
Şekil 5'te, Grup I ve Grup II'den ikişer olguya ait pedigriler örnek olarak gösterilmektedir.



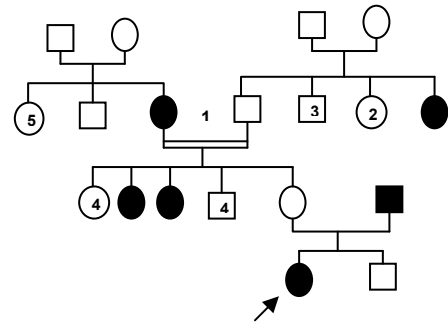
Olgu 2'nin (*indeks*) ailesi. Kızkardeş, anne ve teyze etkilenmiş; teyzenin ikiz kız çocukları neonatal MFS fenotipi ile doğmuş ve her ikisi postnatal kaybedilmişlerdir.



Olgu 3'ün (*indeks*) ailesi. Babanın kesin olarak etkilendiği bilinmektedir. Hala, öyküye göre olasılıkla MFS'dir.



Çok sayıda hiper mobil bireyin bulunduğu bir HT-EDS (BEHMS) ailesi. *İndeks* vaka Olgu 25'dir.



Çok sayıda hiper mobil bireyin bulunduğu bir HT-EDS (BEHMS) ailesi. *İndeks* vaka Olgu 28'dir.

Şekil 5. Olgu 2, 3, 25 ve 28'in soy ağaçları.

#### 4.2.7 Diğer özellikler

Hastalarda öykü ve fizik muayene ile daha nadir saptanan diğer özellikler Tablo 26'da verilmiştir.

**Tablo 26.** Hastalarda saptanan diğer özellikler

	Grup I	Grup II	TOPLAM
Spontan pnömotoraks ve apikal bülleler	Olgu 14		1
Postoperatif pnömotoraks <sup>1</sup>	Olgu 15		1
Epikantal katlantı	Olgu 1, 6-7, 11	Olgu 24	5
Astım veya 'RHYH'	Olgu 4-5	Olgu 18-19, 22	5
Tonsillektomi veya adenoidektomi		Olgu 16-17, 22	
El ve ayaklarda çabuk üşüme	Olgu 1-3		3
Raynaud fenomeni	Olgu 3		1
Dişlerde kalabalıklaşma			
Perinatal asfiksi	Olgu 7		1
Sağ diafram (Bochdalek) hernisi	Olgu 7		1
Klinodaktili		Olgu 23-24	2
İntravert meme başları		Olgu 24	1
Bifid uvula	Olgu 9		1

RHYH: Reaktif hava yolu hastalığı,

1: Pektus ekskavatum için uygulanan Nuss prosedürü sonrası.

#### 4.2.8 Girişimler

KBDH'nin komplikasyonları nedeniyle hastalara değişik branşlarda yapılan müdahaleler aşağıda özetlenmiştir:

- Ortopedik ayakkabı (ortez): Olgu 1, 5, 9 (Grup I) ve Olgu 22 (Grup II)
- Pes planus için tabanlık: Olgu 1 (Grup I) ve Olgu 18, 22 (Grup II)
- Boy uzamasının durdurulması için hormon tedavisi: Olgu 2 (Grup I)
- Skolyoz için stabilize edici dorsolomber korse: Olgu 22 (Grup II)
- Skolyoz cerrahisi: Olgu 7
- Spontan pnömotoraks için tüp torakostomi: Olgu 14 (Grup I)
- Pektus ekskavatum için cerrahi onarım: Olgu 15 (Grup I)
- Vücut yapısından utanma için çocuk psikiyatrisi takibi: Olgu 1 (Grup I)
- Lens ekstraksiyonu: Olgu 3 ve 5 (Grup I)

Bunun dışında EHM, skolyoz ve eklem ağrıları gibi yakınmaları olan hastalar fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanlarına yönlendirilmiştir.

#### **4.2.9 Psikososyal etkilenme**

Son olarak; bütün hastalar içinde 13 olguda (%46,4) (Grup I'de 8, Grup II'de 5) mevcut yakınmaların (ağrı, skolyoz, düztaban, çarpıntı gibi) günlük sıradan fiziksel etkinlikleri engellediği belirtilmiştir. Öncelikle Grup I'dekiler, farklı vücut görüntüsü nedeniyle psikososyal olarak da (anormal derecede uzun boy nedeniyle yaşıit arkadaş edinememe, görme sorunları nedeniyle derslerde başarısızlık, farklı vücut yapısından utanma gibi) etkilendiklerini ifade etmişlerdir.



**Şekil 6-** Marfanoid habitus (Olgu-5).

## 5. TARTIŞMA

KBDH, hastalığın tipine ve organların tutulum derecesine bağlı olarak çocukları değişik derecelerde olumsuz etkiler. KBDH; aynı anda vücudun birkaç sisteminde birden yapı ve işlev bozukluğuna yol açarak çocukların sağlık halini bozabilir, ya da görece sağlığı etkilemeyen selim bir hadise olarak seyrettiklerinde bile, değişen vücut görüntüsü ve vücut algısı nedeniyle psikososyal örselenmeye yol açabilirler (34, 46).

KBDH'nın, eklem hipermobilitesi, eklem ağrısı, kas-iskelet yakınmaları, halsizlik, yumuşak doku yaralanmaları, cilt anormallikleri, kalp-damar sorunları ve nörolojik disfonksiyon gibi birçok ortak yönleri vardır; ancak sıralanan bu özelliklerin hiç birisi özgül değildir ve ilk bakışta diğer romatolojik hastalıklardaki yakınma ve bulgulardan farklılık göstermemektedir (34, 36). Moleküler ve genetik çalışmalar bir kenara bırakılırsa, KBDH tanısı günümüzde klinik bulgulara dayalı kriterler temel alınarak konulmaktadır. Sürekli güncellenen bu kriterler dışında, KBDH tanısı koydurabilecek ya da bu hastalıkları birbirlerinden ayıracak tanısalsal testler bulunmamaktadır.

Hastaneye getirilen çocuklar, olasılıkla toplumda KBDH olan bütün çocukların klinik açıdan en ağır ucunu temsil etmektedir. KBDH'nın bir ya da birkaç özelliğini sadece kısmi olarak sergileyen çocuklar, muhtemelen normal bireyler olarak yaşamlarını sürdürmektedir. Kalp, göz ve cilt tutulumu ağır olmadıkça veya şiddetli eklem ağrılarından yakınmadıkça, '*hafif*' bağ dokusu tutulumu olan çocuklar olasılıkla hastaneye getirilmemekte ya da geldiklerinde KBDH tanısı gözden kaçabilmektedir.

KBDH şüphesi olan bir çocukta, tanıya giden süreçte farklı branşlardan klinisyenlerin birlikte çalışması gerekmektedir. İlk muayeneyi takiben, özgül bulguların varlığına göre bir çocuk kardiyologu, bir göz doktoru, dermatolog, ortopedist veya bir fizik tedavi uzmanı tanı sürecinin bir noktasında yer alabilir. Bu kolektif çalışma ile, çocuk, sürecin erken dönemlerinde kesin bir tanı alabilir ya da çocuğun sürekli değişen ve gelişen doğasında, herhangi bir anda tanı kriterlerinde yer alan yeni bir bulgunun ortaya çıkması '*beklenir*'. Bu

'bekle ve gör' döneminde sürece dahil olacak bir genetik uzmanı, tanının daha erken konulmasına katkı sağlayabilir.

Klinik sunumları çok değişken olan bini aşkın KBDH'nı sınıflandırmak güçtür. Tanıya giden akış şemasında, en başta, hepsi fizik bakı ile kolayca değerlendirilebilen EHM, eklem yakınmaları, cilt bulguları ve habitusa ait özgün özellikler aranır ve kaydedilir. Bundan sonra değerlendirme, özel bir tanıya yönelmek üzere öncelikle göz muayenesi ve ekokardiyografik inceleme ile devam edebilir. Süreç, ardışık poliklinik vizitlerinden oluşacaktır; hastaların her vizitte tekrar değerlendirilmesi ve yeni verilere göre tanıya giden yolun yeniden şekillendirilmesi gerekecektir. Her hasta için, tanıya giden yol bir doğrultuda ilerleyecek; olguda, ön plandaki bulgularına (EHM ile birlikte eklem yakınmaları, MH veya cilt bulguları) göre, öncelikle BEHMS (veya HT-EDS) ya da MFS (veya MİH) tanıları düşünülebilecektir (Şekil-1). Bu aşamadan sonra, artık her hastanın kayıtlı muayene bulguları Tablo-5, -6 ve -7'de tarif edilen Brighton, Villefranche ve Ghent nozolojilerine göre çalışılabilir ve hasta bir tanı grubuna yerleştirilebilir (10-13, 120).

Hasta grubumuzdaki 28 çocuğun çok farklı polikliniklerden geldikleri, benzer fenotipler sergilemelerine rağmen birbirlerinden çok farklı tanıları aldıkları ve özellikle Grup I'dekilerin çoğunun 'olası' tanıları alabildiği görülmektedir. Çocuklar, klinik bulgularına göre bir ön tanı aldıklarında KBDH gruplarından birine dahil edilebilir ve takipleri buna göre planlanabilir. Marfan fenotipi sergileyen (Grup I: MFS veya MİH) hastaların kardiyolojik takibi önem taşır ve hastalar bu açıdan belli aralıklarla (6 ay-1 yıl arayla) izlenir (80). Diğer taraftan, BEHMS veya HT-EDS tanısı alan (Grup II) çocuklarda ise izlem süreci, sadece durumun selim doğasının anlatılması, gerekiyorsa analjezik kullanımı ile ilgili öneriler ve gelişen fenotip açısından geniş aralıklarla takibe çağdırmaktan ibaret olabilir.

Çocuklar söz konusu olduğunda, klinik kriterlerin tamamlanması ve çocuğun özgül bir KBDH tanısı alabilmesi erişkin yaşa kadar gerçekleşmeyebileceğinden izlemin kesintisiz olarak sürdürülmesi önemlidir (80).

Hastalarımızda, MFS ve diğer fibrillinopatileri temsil eden Grup I'de; Ghent kriterleri (Tablo 7) uygulandığında sadece 6 hastanın (Olgu 1-6) kesin MFS tanısı aldığı, geri kalan hastaların birkaç majör veya minör kritere sahip *Ghent negatif* hastalar olarak kaldıkları gözlenmektedir. Malfait ve ark. gibi birçok araştırmacıya göre; Ghent kriterleri, özgül genetik sebepleri belirlemek amacıyla kurgulanan araştırma çalışmaları için hasta kohortlarının oluşmasına katkı yapmakta; ancak, hastalığın kesin tanısını koymakta 'yetersiz' ya da 'fazla sıkı' kalmaktadır (120). Bu durum, özellikle çocukluk yaş grubu için geçerlidir (106). Çocuklarda MFS tanısı koymak için, Ghent kriterlerinin klinik uygulamada kısıtlayıcı olduğu ve Ghent kriterlerine göre MFS tanısı alamamış birçok çocuk hastanın mutasyon analizi ile daha sonra kesin MFS tanısı alabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (7, 92, 106). Hastalarımız içerisinde sadece 2 majör kriter sergilediği için Ghent kriterlerini tamamlayamamış olan 4 hastada, tanı neredeyse kesin olarak MFS'dir (Olgu 7–10). Bunlardan Olgu 7–9, erken başlayan ağır kalp ve iskelet tutulumu sergileyen ve neonatal (ya da infantil) MFS tanısını hak eden hastalardır. Olgu 10 ise; LS, aşikâr MH ve şiddetli sistolik üfürüm nedeniyle yüksek olasılıkla MFS'dir. Literatürde, klasik MFS fenotipi sergilemeyen, ancak özellikle kalp (ve göz) tutulumları nedeniyle MFS açısından takip edilen ve nihayetinde kesin MFS tanısı alan vakalar için 'gelişmekte olan MFS' (*evolving MFS*) kavramı kullanılmaktadır (7, 106, 126). Olgu 7–10 '*gelişmekte olan MFS*' ismiyle gruplandırılabilir. Olgu 11; 1 majör (MH) ve 2 minör (miyopi ve MVP) Ghent kriterini karşılamakta; Ghent nozolojisine göre klasik MFS tanısı alamamakta, babada da MH ve MVP bulunması nedeniyle ailevi MVP (OMIM 157700), AMH (OMIM 154705) ya da MFS ön tanıları nedeniyle '*fibrillinopatiler*' grubunda yer almaktadır. Olgu 12 ve 13 için de durum aynıdır; bu olgular 1 majör (aşikâr iskelet bulguları) ve 1 minör kriter (MVP) sergilemekte ve ailelerinde MVP ve MH öyküsü de dikkate alındığında ailevi MVP, AMH ya da olası MFS tanısı alabilmektedir. Spontan pnömotoraks (OMIM 173600) ile birlikte akciğer grafisinde apikal kabarcıkları olan (minör kriter) ve aşikâr MH (major kriter) sergileyen Olgu 14, ve opere pektus ekskavatum ve kalp kapak yetersizlikleri ile birlikte aşikâr MH sergileyen Olgu

15, MFS tanısının dışlanması gereken olası fibrillinopati olgularıdır ve Grup I'de yer almışlardır. Kesin MFS tanısı alanlar da dahil olmak üzere, Grup I'deki bütün hastalar, periferik kan örneğinden elde edilecek genomik DNA'da fibrillin mutasyon analizi için, daha ileri moleküler incelemeye adaydırlar.

BEHMS ve HT-EDS'yi temsil eden ve patofizyolojik olarak olası bir kollajen kusurunu paylaşan Grup II'de yer alan hastalar için durum biraz daha az karışıktır. Bu hastalar, fenotipleri açısından belirgin EHM sergileyen, cilt bulguları ve eklem yakınmaları nedeniyle aynı anda hem BEHMS için Brighton kriterlerini (Tablo 6) hem de HT-EDS için Villefranche nozolojisindeki kriterleri (Tablo 7) karşılayan hastalardan oluşmuştur. Grup II'deki olguların iki tanı kıstasını da karşılıyor olması, BEHMS ve HT-EDS'nin gerçekte aynı hastalık olduğuyla ilgili literatür bilgisiyle uyum gösteren önemli bir sonuçtur (45). Bu gruptaki hastalar; bir cilt biyopsisi alınması ve etiyolojiyi aydınlatmaya yardımcı olmak üzere fibroblast kültüründe kollajen proteininin ileri analizi için aday hastalardır (6).

Dikkatli bir gözlem, Brighton kriterlerindeki majör iki kriter ('3 eklemde 3 aydan uzun süren eklem ağrısı' ve 'EHM') ve bazı minör kriterler (MH, MVP gibi) nedeniyle bazı Grup I hastalarının da Brighton kriterlerini karşılayabiliyor olduğunun görülmesini sağlayacaktır. Bu durum, KBDH'nin örtüşen klinik bulgularını yansıtıyor olması açısından kayda değerdir. Bu bağlamda, Şekil-1'de hastaların gruplandırılması için önerilen Venn diyagramı, bu verileri içerecek şekilde yeniden çizilebilir (Şekil-7).

**Eklem Hiper mobilitesi:** Uzun zamandan beri bilinen, ancak klinik önemi 19. yüzyılda dikkat çekmiş olan EHM'nin sıklığı ve derecesi, yaş (küçük yaşlarda daha fazla), cinsiyet (kadınlarda 1,5–3 kat daha sık) ve ırk (Asya, Ortadoğu ve Afrika halklarında daha çok) özelliklerine göre değişmekte, ikiz çalışmaları kuvvetli bir genetik bileşen olduğuna işaret etmektedir (19–30, 121). EHM'nin kendisi bir hastalık değildir, hatta EHM'nin toplumdaki normal hareket aralığına ait Gauss dağılımının üst sınırlarını temsil eden, normal bir durum olduğuna inanan araştırmacılar da mevcuttur (122). Bununla birlikte, EHM'nin KBDH'nin önemli bir bulgusu olduğu ve KBDH'nin ilk işareti olabileceği bilinmektedir (31–32, 46, 120).



daha ön plandadır ve çocuk büyüdükçe, EHM'nin yerini kontraktürler (özellikle dirsek eklemlerinde) alıyor gibi görünmektedir.

Hastalarda *BS'de bakılanlar dışındaki eklemlerde EHM* varlığı muayene edildiğinde, hastaların %57,1'sinde (n=16) BS dışı eklemlerde de EHM'nin mevcut olduğu saptanmıştır.

BS ile EHM saptanmış (BS > 4) olan 19 hastanın 15'inde (%78,9) BS dışı eklemlerinin en az birinde EHM olduğu, 4'ünde ise (%21,1) skora dışı eklemlerde EHM olmadığı saptanmıştır. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ve BS > 4 olan hastalarda, BS'de bakılanlar dışındaki eklemlerde de EHM bulunma olasılığının çok yüksek olduğunu göstermektedir (p<0,0001, Fisher'in kesin Ki-Kare testi). Grup I ve Grup II hastaları arasında ise skora dışı hiper mobil eklem varlığı açısından bir fark saptanmamıştır (Tablo 15). Bütün hastalarımızın yarısından fazlasında (%57,1, Tablo 15) skora dışı eklemlerde de EHM saptanması; BS ile EHM saptanan bir hastanın diğer eklemlerinin de bu açıdan muayene edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. BS yüksek saptanan hastalarda, diğer eklemlerde de (omuz, skapula, patella, kalça gibi) EHM'nin mevcut olması sürpriz değildir ve daha önceki yayınlarda da sık karşılaşılan bir bulgu olmuştur (5-8, 35). Ancak bu bulgu, bize göre BS'na daha fazla eklem muayenesinin dahil edilmesi gerektiği şeklinde yorumlanmamalıdır; çünkü Beighton'un önerdiği muayene, EHM olan bireyleri, sadece olabildiğince yüksek oranda seçmek üzere tasarlanmıştır (31–34).

Bütün hastalarda (12 kız ve 16 erkek) EHM varlığı cinsiyetlere göre incelendiğinde; kızların 9'unda (kızların %75'i) erkeklerin ise 10'unda (erkeklerin %62'si) BS > 4 saptanmıştır. Kızlar ve erkekler arasında EHM açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Toplum çalışmalarında, kızların erkeklerden daha hiper mobil olduğu birçok kez gösterilmiştir (26). Grubumuzda ise cinsiyetler arasında EHM açısından bir fark bulunmamış olması, bu çocukların hepsinde önceden tanısı konmuş bir KBDH'nin hâlihazırda mevcut olmasıyla açıklanabilir.

*Vücuda olağan dışı 'akrobatik' şekiller verme* açısından hastalar değerlendirildiğinde; Grup I'de bu özelliğin hiçbir hastada bulunmadığı, Grup

II'de ise hastaların %53,8'nin bu özelliğe sahip olduğu görülmüş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 16). Buna göre, Grup I'de, BS>4 olan hastalar dahil hiçbir olgunun akrobatik hareketler yapma yeteneğine sahip olmaması nedeniyle; 'şaşırtıcı' hareketleri ağrı duymadan sergileme yeteneğinin (38, 40), kesin olarak BEHMS ve HT-EDS'ye ait bir özellik olduğu söylenebilir (5-8, 132).

**Eklemler Yakınmaları:** Üçten fazla eklemlerde 3 aydan uzun süren eklem ağrıları sorgulandığında, hastaların %50'si (n=14) bu tarz ağrılardan yakınmakta olduklarını ifade etmiştir. Normalde, eklem ağrısı BEHMS (ve HT-EDS)'ye atfedilen bir yakınmadır (6); ancak çalışmamızda, her iki gruptaki çocukların (%46,7'ye karşı %53,8) uzun süren eklem ağrıları olduğunu ifade etmiş olması ve iki grup bu açıdan istatistiksel bir fark saptanmamış olması önemlidir; çünkü normalde eklem ağrıları MFS'nin ne majör ne de minör tanı kriterleri içerisinde yer almamaktadır. Bize göre, eklem ağrıları MFS veya fibrillinopati düşünülen hastalarda da önemli bir yakınmadır; sorgulanması ve eğer ağrı varsa uygun ilaçların önerilmesi gerekmektedir.

Bütün gruptaki çocukların %39'unda eklem yakınmaları 'ağır' seyretmektedir (3'den fazla eklemlerde 3 aydan daha uzun süren ve bununla birlikte günlük aktiviteyi engelleyen veya iş kaybına yol açan yaygın kas-eklem yakınmaları ya da gece uykudan uyandıran eklem-ekstremiteler ağrısı). Bu açıdan da gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmaması, 'ağır' eklem yakınmalarının da sadece BEHMS ve HT-EDS'ye atfedilemeyeceğini ve fibrillinopati (MFS ve MİH) hastalarında da görülebileceğini desteklemektedir.

Grup I'de eklem kontraktürü saptanan 5 hastanın hepsinde, eklem kontraktürleri dirsek eklemlerinde idi; bu, dirsek eklemlerinde ekstansiyon kısıtlılığının MFS için tanısal Ghent kriterlerinin bir bileşeni olması nedeniyle beklenen bir bulgudur.

**İskelet sistemi ve habitusa ait bulgular:** *Marfanoid habitus (MH)*; bütün hastaların %71,4'ünde tespit edilmiştir (Şekil-6). Grup II'deki olguların %38,5'inde (n=5), Grup I'deki hastaların ise tamamında aşikâr MH saptanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 18). MH; patognomonik olmamakla birlikte, genellikle MFS ve MİH ile birlikte telaffuz edildiğinden, Grup I'deki bütün hastalarda aşikâr MH saptanması sürpriz değildir. Ancak çocuklar söz konusu olduğunda, MH'un oturması için yıllar geçmesi gerektiği ve literatürde MH belirgin olmadığı için MFS tanısı geciken çocuk hastaların varlığı bilindiğinden, aslında bizim bütün çocuk hastalarımızda MH bulunması; MH'u olmayan MFS (ve olasılıkla fibrillinopatili çocukları tanıyamıyor olabileceğimizi düşündürebilir (5-6, 13, 58, 120).

Grup II'de aşikâr MH saptanan 5 hasta dışında, '*tam olmayan*' (*inkomplet*) marfanoid habitus, yani marfanoid habitusa ait birkaç özellik sergileyen 5 olgu (grup II'nin %38,5'i) mevcuttu. Grup II'nin geri kalan 3 hastasında ise marfanoid habitusa ait hiçbir özellik yoktu. Bunlar aynı zamanda bütün hasta grubu içerisinde MH'a ait hiçbir özellik sergilemeyen hastaları oluşturmaktadır (bütün grubun %10,7'si). Sonuç olarak; MH'un MFS ve MİH açısından istatistiksel olarak seçici olduğu, ancak BEHMS'de de önemli oranda görüldüğü söylenebilir. Aşikâr MH olmayan bireylerde ise, fizik muayenede MH'a ait birkaç özellik bulunma olasılığı her zaman olabilir.

*Yüksek damak* (Şekil-3a), bütün hastaların %71,4'ünde (n=20); Grup I'de 1 hasta hariç, bütün hastalarda (n=14, %93,3) ve grup II'de 6 hastada (%46,2) mevcuttu. Yüksek damak varlığı açısından Grup I ve Grup II arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum, yüksek damağın Grup I'deki bütün hastalarda mevcut olan MH'un bir parçası olması nedeniyle, öngörülebilir bir sonuçtur. Olguların %67,9'unda (Grup I'deki bütün hastalarda, grup II'deki hastaların ise 4'ünde) saptanan *araknodaktili* için de aynı yorum geçerlidir. Uzun, örümceksi parmaklar (Şekil-4), MFS ve MİH'de neredeyse kaçınılmaz olarak bulunmaktadır ve yüksek oranda seçici gibi görünmektedir.

Bütün hastaların 10'unda (% 35,7) saptanan *skolyoz* ve 9 olguda saptanan (%32,1) *göğüs deformiteleri (PE veya PK)* açısından ise, iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Skolyozun, HT-EDS (ve BEHMS) söz konusu olduğunda omurga hipermobilitésinden kaynaklandığı düşünülmektedir (34). MFS ve MİH'te ise skolyoz, marfanoid habitusun (Tablo 5) bir bileşenidir ve MFS'de %60 oranında görülmektedir. Bizim hasta grubumuzda her 3 hastadan birinde (% 35,7) skolyoz saptanmıştır (Tablo 19). Grup I'de % 46,7 ve Grup II'de % 23,1 olarak saptanan oranlar açısından, iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Skolyoz, KBDH'nda yaygın bir bulgudur ve omurga stabilitesi açısından riskli sonuçları vardır (131). KBDH düşünülen her çocukta skolyoz muayene edilmeli ve saptanması durumunda hasta bu açıdan fizik tedavi ve gerekiyorsa ortopedi birimlerine yönlendirilmelidir (129). Skolyoz saptanan hastalarımız uygun fizik tedavi girişimleri için fizik tedavi birimine yönlendirilmiştir. MFS'li bir olguya (Olgu 7), ilerleyici skolyoz nedeniyle ağır solunumsal etkilenme görülmesi üzerine, cerrahi girişim 16 aylıkken yapılmıştır (genel öneri skolyoz ameliyatlarının 4 yaşından sonrasına bırakılmasıdır) (129). Olgu 22 ise, ilerleyici skolyoz nedeniyle hâlihazırda dorsolomber stabilize edici korse kullanmaktadır.

PK genellikle tolere edilir ve hasta açısından solunumda bir sıkıntı yaratmaz. PE için ise durum farklıdır; derin ve büyük olduğunda solunum dinamiklerini bozabilir veya estetik açıdan huzursuzluk kaynağı olabilir (106, 130). Olgu 15'e, solunumu bozmayan, ancak estetik açıdan rahatsızlık veren pektus ekskavatum için standart cerrahi onarım (Nuss ameliyatı) uygulanmıştır.

*Pes planus*, EHM varlığında malleolusların medio-bazale yer değiştirmesi nedeniyle, gevşek ayak tabanı eklemleri üzerine vücut ağırlığının binmesinden kaynaklanmaktadır (59, 128). Düztabanlık, bütün hastaların yarısında (%53,6) saptanmış ve iki grup arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 20). Ancak bütün hastalar içinde, kızların %75'inde, erkeklerin ise %37,5'inde görülmüş ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Bu durum,

kızlarda EHM'nin daha sık görülmesinden ziyade, toplum çalışmalarında kızların BS'den daha yüksek puanlar almasına paralel olarak ayak tabanı eklemlerinin de daha gevşek olması ile açıklanabilir. Düztabanlık, normal nüfusta erkek çocuklarda daha sık görülen ve çocuklarda yürüme gecikmesi, dengesiz yürüme ve ağrıya sebep olan bir ortopedik sorundur (128). Tedavisinde tabanlık veya özel botlar (ortezler) kullanılmaktadır; 5 hastamızın düztaban nedeniyle tabanlık veya ortez kullandığı saptanmıştır.

**Göz bulguları:** Hepsi Grup I içerisinde bulunan ve LS saptanan 7 olgu, kesin veya 'gelişmekte olan' MFS tanılı hastalardı. LS, neredeyse her zaman fibrillin-1 geninin işlev kusurlarıyla birlikte ve fibrillinopatilere ait bir özelliktir (87-88). MFS'de lens genellikle üst-temporal bölgeye sublukse olmaktadır; LS tespit edilen 7 hastanın 6'sında lens beklendiği gibi üst-temporale yönelmiş, bir hastada (bilateral LS olan Olgu 10) ise sol lens aşağı sublukse saptanmıştır. Lens, özellikle ön kamaraya sublukse olarak korenayı tahriş ederse cerrahiye başvurulur; yapılan işlem genellikle lensin çıkarılmasıdır (lens ekstraksiyonu). İki hastamıza (Olgu 3 ve Olgu 5) bu nedenle lens ekstraksiyonu uygulanmıştır. Çıkarılan lensin yeri boş bırakılır ve oluşan refraksiyon kusuru bir gözlük ile düzeltilir (124).

Yaklaşık her 3 hastamızdan birinde (%35.7, n=10) saptanan miyopi açısından gruplar arasındaki (sırasıyla %53,3'e karşı % 15,4) istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur. Grup I'de daha sık gözlenen miyopi, MFS'de LS'na sekonder olarak gelişebilir ya da ondan bağımsız olarak göz küresinin genişlemesinden (*elonge glob*) kaynaklanan bir kırıcılık kusuru şeklinde gözlenebilir (3, 5-6, 8).

KBDH olan çocuklarda miyopi, hipermetropi ve astigmat gibi kırıcılık kusurlarının düzeltilmesi için, ya da lens ekstraksiyonu sonrasında görmenin tashihi için gözlük kullanılmaktadır. Bu hastalarda şaşılık ve göz tembelliği de bir gözlük kullanımı endikasyonudur. Gözlük kullanımı özellikle Grup I'de daha fazla saptanmıştır. MFS ve MİH'de, LS sıklığının daha fazla olması ve olasılıkla kırıcılık kusurunun gözlüksüz görmeyi imkânsız kılacak kadar yüksek olması buna yol açıyor olabilir.

**Kalp-damar bulguları:** Kalple ilgili *yakınmalar* (günlük etkinlikler ya da spor esnasında çarpıntı veya çabuk yorulma) 8 çocukta (%28,6) saptanmıştır. Yakınması olan çocukların 7'si Grup I'de yer almış ve iki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur; buna göre, MFS ve MİH kalple ilgili semptomlara daha çok yol açıyor gibi görünmektedir.

EKO incelemesi yapılabilen 24 hastanın %54,2'sinde bir veya birden fazla ekokardiyografik bulgu saptanmıştır. Grup I'de EKO yapılan 13 hastanın sadece birisinde EKO normal iken, Grup II'de EKO yapılan 11 hastanın sadece 2'sinde bulgu mevcut idi. İki grup arasında herhangi bir EKO bulgusunun mevcudiyeti açısından istatistiksel bir fark gözlenmiştir ( $p < 0.0001$ , Fisher'in kesin Ki-kare testi). İstatistiksel fark, muayene bulgusu (*üfürüm*) açısından da benzer (Grup I'de daha fazla) saptanmıştır ( $p = 0,001$ ).

AoD, majör Ghent kriterlerinden bir tanesidir. AoD saptanan 4 hasta (Olgu 2, 7, 8 ve 9) Grup I'de yer almıştır. Fibrillin glikoproteininin elastin teşekkülünde ve düzenlenmesinde rolü bilindiğinden, fibrillinopatilerde aort kökünün genişlemesi bütün çocuklar için olmasa da, birçok erişkin için beklenen bir sonuçtur. Bir yakınmaya sebep olmayan 'sessiz' AoD, diseksiyona ilerleme ve bunun akabindeki yırtılma sonucunda, potansiyel olarak ölüme sebep olabilir. Aort dilatasyonunun ilerlemesini durdurmak, ya da hiç değilse yavaşlatmak için mümkün olduğu kadar erken yaşlardan itibaren  $\beta$ -bloker tedavisi başlanması önerilmektedir (76, 80). Dört hastamıza (Olgu 1–2, 7–8) AoD nedeniyle kardiyoselektif bir  $\beta$ -bloker tedavisi (*atenolol*) başlanmıştır.

Pulmoner arterin de proksimali elastinden zengindir ve erişkin hastalarda pulmoner arterin dilatasyonu MFS tanı kriterlerinden birisidir. Hastalarımızda pulmoner arter dilatasyonu ile karşılaşılmamıştır; ancak 2 hastada PY saptanmıştır. Aort arterinin elastinden daha zengin olması, kendisinin pulmoner artere göre daha erken (çocukluk yaş grubunda) dilate olmasına sebep oluyor gibi görünmektedir.

MVP, toplumda sık karşılaşılan bir patolojidir ve çarpıntılardan (bazen göğüs ağrısı ile birlikte) sorumlu tutulmaktadır (119). EKO yapılan hastalar

içerisinde MVP saptananların (%45,8, n=11) hepsi Grup I'de yer almış ve iki grup arasında, MVP bulunması açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). MVP, Brighton nozolojisinde BEHMS'nin minör tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Ancak Grup II'deki hastalarımızın hiç birinde MVP saptanmamıştır (Tablo 23).

On bir hastada saptanan MY (biri Grup II'de), 5 hastada saptanan TY açısından, iki grup arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur. Grup II'de MY saptanan 1 hastadaki (Olgu 16) yetersizliğin hafif olduğunu vurgulamak gerekir. Grup I'de yer alan MY'li hastaların 3'ünde (Olgu 3, 7 ve 8), MY '*önemli-ağır*' olarak derecelendirilmiştir. Bu hastalardan birine (Olgu 8), hâlihazırda valvuloplasti veya mitral kapak replasmanı yapılması planlanmaktadır.

Birden fazla EKO bulgusu olan hastaların hepsi (n=12, %50) Grup I'de yer almıştır; Grup II'de EKO bulgusu tespit edilen Olgu 16'da sadece MY ve Olgu 19'da sadece AY saptanmıştır. Grup II'de AY saptanan olgunun (Olgu 19), ileri derecede EHM sergileyen bir hasta olduğunu vurgulamak önemli olabilir (Şekil 2a). KBDH'da, bağ dokudan teşekkül etmiş olan kalp kapaklarının er ya da geç etkilenecek yetersizlikler sergilemesi, patofizyolojik olarak beklenen bir durumdur (76–77, 80).

Fibrillin kusurları, aort kökünü ve bütün kalp kapaklarını etkiliyor gibi görünmektedir. Çalışmamızda, Grup I'deki hastalarda neredeyse kalbin bütün kapaklarında gözlenen değişik derecelerdeki etkilenme, bunun bir sonucu olarak meydana gelmiş olmalıdır.

Başvurudan önce, eklem yakınmaları ve kalp kapak yetersizliği bulgularının (ya da üfürümün) birleştirilmesiyle, akut romatizmal ateş (ARA) tanısı düşünülmüş ve penisilin profilaksisi başlanmış olan 5 hastamız (%17,8) bulunduğu saptanmıştır (Grup I'de: Olgu 5, 12–13 ve Grup II'de: Olgu 20–21). Çocuk kardiyoloji bilim dalı tarafından yapılan ileri değerlendirme sonrasında, bu hastaların hepsinde ARA tanısı dışlanmış ve penisilin profilaksileri kesilmiştir. Tam bu noktada, önemli herhangi bir kapak yetersizliği saptanan hastalarda endokardit profilaksisinin unutulmaması gerektiğini vurgulamak gerekmektedir. Eklem ağrıları ile birlikte üfürüm veya

EKO'da kalp kapak yetersizliği saptanmış olan, ancak aslında ARA kriterlerini karşılamayan çocuklarda; EHM, MH ve göz tutulumu gibi özelliklerin aranması, *yanlış* ARA tanısını önleyebilir ve çocukta alternatif bir KBDH tanısı koyulmasını sağlayabilir. EHM ve göz muayenesi, ARA ile karışabilen juvenil romatoid artrit ayırıcı tanısında da önemli olduğundan, ihmal edilmemelidir (8, 130).

**Cilt bulguları:** Cilt bulguları daha çok EDS'ler ile birlikte telaffuz edilirler (123). Cilt, kollajen, elastin ve fibrillin gibi bağ dokusunun her bileşeninden zengindir (1). Bu nedenle cilt KBDH'nda en çok etkilenen organlardan biridir (2). KBDH'da cilt, normalde olduğundan daha gevşek, daha elastik, daha ince olabilir; daha kolay yaralabilir, yaralar daha zor iyileşebilir ya da cilt gevşekliğine bağlı fıtıklar (kasık ve göbek fıtıkları) olabilir. Hasta grubumuzda yer almayan bazı EDS tiplerinde cilt çok ince-atrofikleşmiş, adeta parşömen kâğıdı gibi incelmış ve buruşuk karakterde olabilir (2). Bütün hastalar içerisinde, bulgunun alt tipine bakılmaksızın herhangi bir cilt bulgusu saptanan olguların oranı %71,4 olarak saptanmıştır. Bu oran, Grup I'de %53,3 ve Grup II'de %92,3 olup, iki grup arasında cilt bulgularının mevcudiyeti açısından istatistiksel farkın beklendiği gibi Grup II lehine daha fazla olduğu hesaplanmıştır (  $p < 0,05$ , Fisher'in kesin Ki-Kare testi). MFS'de, cilt bulguları içinde sayılan ve hızlı büyümeye bağlı olarak gelişen *striae distenseae* 1 hastada (Olgu 5) saptanmıştır. Bu olguda strialar, puberte ile beraber görülen hızlı büyüme döneminde ortaya çıkmıştır.

Öz geçmişte veya hâlihazırda *fıtık* (inguinal ve/veya umbilikal), hastalarımızın %28,6'sında saptanmış ve gruplar arasında bu açıdan istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 25). Hastalarda, cilt bulguları (özellikle ince veya gevşek cilt) fıtık öyküsü ile ilişkilendirilmeye çalışılmış, ancak herni ile cilt bulguları arasında istatistiksel bir ilişki saptanamamıştır.

**Diğer bulgular:** El ve ayaklarda çabuk üşümeden yakınan 3 olgu (Olgu 1-3) ve Raynaud fenomeni tanılı 1 olgu (Olgu 3) Grup I'de yer almıştır. Bu yakınmalar, KBDH'da literatürde telaffuz edilen otonomik disfonksiyonla ilgili

olabilir (5-6). Neonatal MFS, bazen doğumdan hemen sonra kendini belli eder ve ağır kalp tutulumu nedeniyle perinatal asfiksiye sebep olabilir. Perinatal asfiksi öyküsü olan 4,5 yaşındaki erkek hasta (Olgu 7), neonatal MFS düşündürmektedir. Kendisi, aynı zamanda ağır skolyoz nedeniyle erken (16 aylık) 'brace' uygulanan hastadır ve eşlik eden Bochdalek hernisi nedeniyle 28 aylıkken opere edilmiştir.

**Aile öyküsü:** Konu ile ilgilenen romatolojistler, ailevi yığılmaların belirgin olması nedeniyle uzun süreden beri EHM'nin kalıtsal olduğunu ve kalıtım şeklinin OD olduğunu düşünmektedirler (120). Olgu grubumuzun %82,1'sinde, akrabalarda EHM, MH ve LS gibi önemli bulgular açısından benzer fenotipte bireylerin bulunduğu tespit edilmiştir. Pedigri analizlerine bakıldığında, Grup I'deki hastaların %75'inde, Grup II'dekilerin %62,5'inde ve bütün olguların %67,9'unda bu bulguların 1. dereceden akrabalarda bulunduğu anlaşılmıştır; bu durum OD kalıtımı telkin etmektedir (Şekil 5). MFS'de OD kalıtım iyi bilinmektedir (7). EHM ve BEHMS'de ise, literatürde olguların %50'ye varan kısmında etkilenmiş 1. dereceden akrabaların görüldüğü ifade edilmektedir; ancak bu güne kadar BEHMS (ve HT-EDS) için OD kalıtımı destekleyen moleküler genetik veriler kesin olarak saptanmış değildir (6, 15, 27). Kollajenlerin EHM ve BEHMS patogenezinde rol aldıklarına dair kanıtların yoğun çabaya rağmen zayıf kalması sebebiyle, son zamanlarda çalışmalar, kollajen dışı bağ dokusu yapılarında, özellikle bir hücre dışı matriks glikoproteini olan tenascin-X'e ait genlerde mutasyonların tarifine yönelmiştir (6, 45, 121, 123). HT-EDS ve BEHMS hastalarının sadece %5-10'unda tenascin-X mutasyonları tespit edilebilmiştir (121, 123).

**KBDH'nin psikososyal yönü:** Nihayet, 13 olgunun (%46,4), KBDH nedeniyle günlük aktivitelerinin engellediğini veya psikososyal olarak etkilendiklerini ifade ettiklerini belirtmek gerekir. KBDH'da psikosomatik yakınmaların daha sık görüldüğüne dair çok sayıda yayın vardır (6, 44, 56-57, 63). Hakikaten bir 'kalıtsal' hastalıktan etkileniyor olmak ve vücudun dış görünümünü açısından diğerlerinden farklı olmak, bireyler ve aileler için baş edilmesi güç bir sorun yaratıyor olmalıdır. Bazen bütün aile bireylerini

etkileyen bu 'eşsiz', 'ailevi' fenotipleri (*ailevi!* marfanoid habitus) paylaşıyor olmak, her halde aile bireyleri arasında bizim için anlaşılması güç psikososyal dinamiklerin, farklı bir dayanışma türünün veya topluca sosyal ortamdan kaçınma durumunun yerleşmesine yol açıyor olabilir.

**Daha ileri genetik yaklaşım:** Ebeveynin ve yaşı tutuyorsa hastaların bir aydınlatılmış onamı sağlandıktan sonra;

I- Marfan fenotipi olan Grup I'deki hastalar, kendileri (ve gerekirse ebeveynlerinden) alınan periferik kan örneğinden saflaştırılan genomik lökosit DNA'sında FBN1 (ve TGFBR1-2) genlerinin moleküler analizi için adaydırlar. Böyle bir çalışmanın planlanması klinik kriterlere göre tanısı kesin olan hastalara moleküler veri sunulmasını ve ilerde istediklerinde prenatal, hatta preimplantasyon tanı hizmeti almalarını sağlayacak, tanısı kuşkulu hastalarda ise tanının kesinleştirilmesine katkı yapabilecektir.

II- Grup II'deki hastalarda, genomik DNA (tenascin-x için) ve cilt biyopisi (bağ dokusu bileşenlerinin hepsi için) örneklerini inceleme planının hastaya hiçbir katkısı olmayabilir ya da klinik muayenede EDS alt tipi belirlenemeyen hastaların moleküler sonuca göre bir alt tipte sınıflandırılmasını sağlayabilir.

## SONUÇLAR

- Çalışmada yer alan hastaların 12'si kız (%42,9) ve 16'sı erkek (%57,1) idi. Kız:erkek oranlarının birbirine yakın olması, KBDH'nın OD doğası ile uyumludur.
- Hastaların ortalama yaşlarının 10,7 yıl olması, KBDH'nın klinik fenotipinin periadolesan döneme kadar dikkat çekmeyebileceğini düşündürmektedir.
- BEHMS ve HT-EDS kriterleri (sırasıyla Brighton ve Villefranche tanı kriterleri) birbirleri ile örtüşmektedir ve iki hastalığı birbirinden klinik olarak ayırmak güçtür.
- KBDH'nın fenotipik özellikleri, çocuklar büyüdükçe, kendileriyle birlikte sürekli değişmekte ve gelişmektedir.
- Eklem hipermobilitesi, BEHMS (ve HT-EDS)'ye ait bir özellik gibi görünmektedir; ancak, çocuklarda MFS ve MİH'te de sıktır (%40).
- Her birinde bir KBDH bulunan kız ve erkek hastalar arasında eklem hipermobilitésinin mevcudiyeti açısından fark saptanmamıştır.
- Beighton skoruna göre hiper mobil olan çocuklarda, skora dışı eklemlerde de gevşeklik bulunma olasılığı daha yüksek bulunmuştur.
- Ağrısız, sıra dışı eklem hareketleri BEHMS (ve HT-EDS)'ye has gibi görünmektedir.
- Normalde BEHMS (ve HT-EDS) tanı kriterlerinde yer alan, ancak Ghent kriterlerinde sözü edilmeyen eklem ağrıları, MFS veya MİH'li çocuklarda da aynı sıklıkta görülmektedir. 'Ağır' diye nitelenebilecek eklem ağrıları bile her iki grupta eşdeğer oranlarda görülmüştür.
- Marfanoid habitus yaşla beraber oturan bir klinik fenotiptir ve çocuklarda olasılıkla farklı tanımlanması gerekmektedir. Marfanoid habitus, beklendiği gibi daha çok MFS ve MİH hastalarında (%100) görülmüştür. Bunun bir sonucu olarak, araknodaktili ve yüksek damak da daha çok MFS ve MİH hastalarında (%67,9) görülmüştür.

- Aşık Marfanoid habitus sergilemeyen KBDH olan olgularda, Marfanoid habitusa ait bir iki özellik her zaman bulunabilir.
- Skolyoz ve pektus deformitesi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.
- Pes planus her iki grupta eşdeğer oranda saptanmış; ancak cinsiyetler arasında kızlarda daha sık görülmüştür.
- Göz bulguları içinde lens subluksasyonu (ve belki buna ikincil olan miyopi) MFS ve MİH hastalarında beklendiği gibi daha sıktır.
- Kalple ilgili yakınmalar (çarpıntı ve göğüs ağrısı) ve üfürüm, MFS ve MİH grubunda daha sık görülmektedir. Buna paralel olarak, ekokardiyografik incelemede bir kalp kapak anormalliği bulunma olasılığı da bu grupta daha yüksek saptanmıştır.
- Aort dilatasyonu hepsi MFS tanı/ön tanılı olan çocuklarda saptanmıştır. MVP ve MY de, MFS ve MİH ile ilişkili bulunmuştur.
- Fibrillinopati grubundaki hastalarda birden fazla kalp kapağının etkilenmesi sık karşılaşılan bir durum olmuştur; bu, fibrillin kusurunun bütün kalp kapaklarını etkilediğini düşündürmektedir.
- KBDH olan çocuklar, eklem yakınmaları ve kalp kapak tutulumları nedeniyle yanlış akut romatizmal ateş tanısı alma riski ile karşı karşıyadır. Akut romatizmal ateş ön tanısı düşünülen çocuklarda KBDH da ayıcı tanıda yer almalıdır.
- Bütün cilt bulguları, özellikle ince cilt ve kolay berelenme; BEHMS ve HT-EDS'ye ait özellikler gibi görünmektedir.
- Fıtık (herni) KBDH'da %28,6 oranında görülen bir bulgu olmuştur.
- KBDH'lı olguların %82,1'inde, akrabalarında birincil yakınmalar yönünden benzer bireyler mevcuttur ve hastaların %67,9'unda bunlar 1. dereceden akrabalarlardır.
- KBDH'nın tanısında ve izlem sürecinde birden fazla branşın eşgüdümlü çalışması gerekmektedir.
- KBDH, çocukların %46,4'ünde psikososyal örselenmeye sebep olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9th Edition, pp. 93-124, McGraw-Hill Publishing Co, USA, 1998
2. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Chapter 149: Marfan syndrome and other disorders of fibrillin. 4th edition, pp. 3977-4020, Churchill Livingstone, USA, 2002.
3. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th Edition, pp. 155-157, W. B. Saunders Company, USA, 1989.
4. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 25th Edition, pp. 695-714, Appleton & Lange, USA, 2000.
5. Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. Clin Dermatol. 2006 Nov-Dec;24(6):521-33.
6. Hakim A.J. and Grahame R. Joint hypermobility, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17 (2003), pp. 989–1004
7. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. Am J Hum Genet. 2007 Sep;81(3):454-66. Epub 2007 Jul 25.
8. Everman and Robin, Hypermobility Syndrome, Pediatrics in Review.1998; 19: pp. 111-117.
9. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th edition, pp. 2206-2207, Saunders Co, USA, 2004.
10. Beighton P, de Paepe A, Danks D *et al.* International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988;29:581–94.
11. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996;62:417–26.

12. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31–7.
13. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000;27:1777–9.
14. Murray JK. Hipermobility disorders in children and adolescents. *Best Prac & Res Clin Rheum*, 2006; 20;2: 329-351
15. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Chapter 150: Ehlers-Danlos syndrome. 4th edition, pp. 4021-4042, Churchill Livingstone, USA, 2002.
16. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th edition, pp. 2338-2340, Saunders Co, USA, 2004.
17. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and hypermobility syndrome. *Manual Therapy* 12 (2007) : 298-309.
18. L.G. Larsson, J. Baum, G.S. Mudholkar and D.K. Srivastava, Hypermobility: prevalence and features in a Swedish population, *Br J Rheumatol* 32 (1993), pp. 116–119.
19. B.C. Didia, D.V. Dapper and S.B. Boboye, Joint hypermobility syndrome among undergraduate students, *East Afr Med J* 79 (2002), pp. 80–81.
20. Vallespir SV, de Salva JM and Gonzalez L.A, Joint hypermobility in Palma school children, *An Esp Pediatr* 35 (1991), pp. 17–20.
21. Gedalia A, Press J, M Klein and D. Buskila. Joint hypermobility and fibromyalgia in school children, *Ann Rheum Dis* 52 (1993), pp. 494–496.
22. Rikken-Bultman D.G, Wellink L. and van Dongen PW. Hypermobility in two Dutch school populations, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 73 (1997), pp. 182–192.
23. Qvindesland A, and Jonsson H. Articular hypermobility in Icelandic 12-year-olds, *Rheumatology (Oxford)* 38 (1999), pp. 1014–1016.

24. Duro JC. and Vega E. Prevalence of articular hypermobility in school children: a one district study in Barcelona, *Rheumatology (Oxford)* 39 (2000), p. 1153.
25. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector T. and MacGregor AJ. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a female twin population study, *Arthritis Rheum* 50 (2004), pp. 2640–2646.
26. Yıldırım Y, Yılmaz S, Ayhan E. ve ark. Sağlıklı okul çocuklarında eklem hipermobilitesi sıklığı, *Türk Pediatri Arşivi*, 2005, Cilt 40, Sayı 2, Sayfa(lar) 083-086.
27. Al-Rawi ZS, Al-Aszawi AJ. and Al-Chalabi T. Joint mobility among university students in Iraq, *Br J Rheumatol* 24 (1985), pp. 326–331.
28. Birrell FN, Adebajo AO, Hazleman BL. and Silman AJ. High prevalence of joint laxity in West Africans, *Br J Rheumatol* 33 (1994), pp. 56–59.
29. El-Garf AK, Mahmoud G.A. and Mahgoub E.H. Hypermobility among Egyptian children: prevalence and features, *J Rheumatol* 25 (1998), pp. 1003–1005.
30. Beighton PH, Solomon L. and Soskolne CL. Articular mobility in an African population, *Ann Rheum Dis* 32 (1973), pp. 413–417.
31. Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):798-803.
32. Juul-Kristensen B, Røgind H, Jensen DV, Remvig L. Inter-examiner reproducibility of tests and criteria for generalized joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1835-41. Epub 2007 Nov 15.
33. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun;44(6):744-50. Epub 2005 Feb 22.
34. Hakim AJ. and Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain, *Int J Clin Pract* 57 (2003), pp. 163–166.

35. Gedalia A, Person DA, Brewer EJ Jr, Giannini EH. Hypermobility of the joints in juvenile episodic arthritis/arthralgia. *J Pediatr*. 1985, Dec;107(6):873-6.
36. Grahame R. and Jenkins JM. Joint hypermobility—asset or liability? A study of joint mobility in ballet dancers, *Ann Rheum Dis* 31 (1972), pp. 109–111.
37. Mc Cormack M, Briggs J, Hakim AJ. and Grahame R. A study of joint laxity and the impact of the benign joint hypermobility syndrome in student and professional ballet dancers, *J Rheumatol* 31 (2004), pp. 173–178.
38. Larsson LG, Baum J, Mudholkar GS. and Kollia GD. Benefits and disadvantages of joint hypermobility among musicians, *N Engl J Med* 329 (1993), pp. 1079–1082.
39. Decoster LC, Vailas JC, Lindsay RH. and Williams GR. Prevalence and features of joint hypermobility among adolescent athletes, *Arch Pediatr Adolesc Med* 151 (1997), pp. 989–992.
40. Kirk JH, Ansell BA. and Bywaters EGL. The hypermobility syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 26 (1967), pp. 419–425.
41. Grahame R. Pain, distress and joint hyperlaxity. *Joint, Bone, Spine* 67 (2000), pp. 157–163
42. Sacheti A, Szemere J, Bernstein B. *et al.* Chronic pain is a manifestation of the Ehlers–Danlos syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management* 14 (1997), pp. 88–93.
43. Grahame R. and H. Bird, British consultant rheumatologists' perceptions about the hypermobility syndrome: a national survey. *Rheumatology* **40** (2001), pp. 559–562.
44. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related?. *Archives of Disease in Childhood* 80 (1999), pp. 188–191.
45. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P. *et al.* Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *British Journal of Rheumatology* 35 (1996), pp. 861–866.
46. Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint

- hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):804-9. Epub 2007 Jan 15.
47. Murray KJ. and Woo P. Benign joint hypermobility in childhood. *Rheumatology* 40 (2001), pp. 489–491.
  48. Ferrell WR, Tennant N. and Sturrock RD. *et al*. Amelioration of symptoms by enhancement of proprioception in patients with joint hypermobility syndrome, *Arthritis Rheum* 50 (2004), pp. 3323–3328.
  49. Wolfe F, Smythe HA. and Yunus MB. *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee, *Arthritis Rheum* 33 (1990), pp. 160–172.
  50. Fukuda K, Straus SE. and Hickie I. *et al*. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. The international chronic fatigue study group, *Ann Intern Med* 121 (1994), pp. 953–959.
  51. Karaaslan Y, Haznedaroglu S. and Ozturk M. Joint hypermobility and primary fibromyalgia: a clinical enigma, *J Rheumatol* 27 (2000), pp. 1774–1776.
  52. Ofluoglu D, Gunduz OH, Kul-Panza E. and Guven Z. Hypermobility in women with fibromyalgia syndrome, *Clin Rheumatol* 5 (2006), pp. 291–293.
  53. D.F. Barron, B.A. Cohen, M.T. Geraghty, R. Violand and P.C. Rowe, Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls, *J Pediatr* 141 (2002), pp. 421–425.
  54. Gedalia A, Garcia CO, Molina JF. *et al*. Fibromyalgia syndrome: Experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clinical and Experimental Rheumatology* 18 (2000), pp. 415–419.
  55. Bulbena A, Duro JC, Porta M. *et al*. Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Research* 46 (1993), pp. 59–68.
  56. Martin-Santos R, Bulbena A, Porta M. *et al*. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 155 (1998), pp. 1578–1583.

57. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A. and R. Grahame, The genetics of joint hypermobility syndrome, *Rheumatology* 45 (2006), pp. 502–507.
58. Yazgan P, Geyikli I, Zeyrek D, Baktiroglu L, Kurcer MA. Is joint hypermobility important in prepubertal children? *Rheumatol Int.* 2008 Mar;28(5):445-51.
59. Al-Rawi ZS. and Al-Rawi ZT. Joint hypermobility in women with genital prolapse, *Lancet* 1 (1982), pp. 1439–1441.
60. Norton PA, Baker JE, Sharp HC. and Warenski JC. Genitourinary prolapse and joint hypermobility in women, *Obstet Gynecol* 85 (1995), pp. 225–228.
61. Bai SW, Choe BH, Kim JY. and K.H. Park, Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korean women, *J Reprod Med* 47 (2002), pp. 231–234.
62. Hakim AJ. and Ashton S. Undiagnosed, joint hypermobility syndrome patients have poorer outcome than peers following chronic back pain rehabilitation, *Rheumatology* 44 (2005) (3 Suppl 1), p. 255
63. Keer R. and Grahame R. *Hypermobility Syndrome, Recognition and Management for Physiotherapists*. 1st edition (2003). Butterworth Heinemann, Edinburgh. UK
64. Marfan AB: Un cas de deformation congenitale des quatre membres plus prononcee aux extremités caracterisee par l'allongement des os avec un certain degre d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris (ser 3)* 1896; 13: 220-6.
65. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, et al (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352:337–339
66. Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, et al. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15–q21.3. *Genomics* 1991;9:355–61.
67. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965–76.

68. Giusti B, Porciani MC, Brunelli T. Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan's syndrome. *European Heart Journal*. 2003; 24: 2038-2045
69. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Badock J. *et al*. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet*. 2006;43;769-787
70. Pyeritz RE (1993) Marfan syndrome: current and future clinical and genetic management of cardiovascular manifestations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5:11–16
71. Summers KM, West JA, Peterson MM, Stark D, McGill JJ, West MJ. Challenges in the diagnosis of Marfan syndrome. *Med J Aust*. 2006 Jun 19;184(12):627-31. Review.
72. Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics* (2007), 15; 724-733.
73. Pyeritz RE: The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000; 51: 481-510
74. Roman MJ, Devereux RB: Diagnostic imaging of the cardiovascular system in the Marfan syndrome. *Prog Pediatr Cardiol* 1996; 5: 175-88.
75. Alan Graham Stuart, Andrew Williams: Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child* 2007;92:351-356
76. Cattaneo SM, Bethea BT, Alejo DE, *et al*. Surgery for aortic root aneurysm in children: a 21-year experience in 50 patients. *Ann Thorac Surg* 2004;77:168–76.
77. Rozendaal L, Groenink M, Naeff MS, *et al*. Marfan syndrome in children and adolescents: an adjusted nomogram for screening aortic root dilatation. *Heart* 1998;79:69–72.
78. Groenink M, Rozendaal L, Naeff MS, *et al*. Marfan syndrome in children and adolescents: predictive and prognostic value of aortic root growth for screening for aortic complications. *Heart* 1998;80:163–9.
79. AAP: Health supervision for children with Marfan syndrome. Committee on Genetics. *Pediatrics* 1996 Nov; 98(5): 978-82.
80. Groenink M, Lohuis TA, Tijssen JG, *et al*. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart* 1999;82:499–504.

81. Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JG, *et al.* Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:1146–52.
82. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:329–32.
83. [www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez)
84. Schrijver I, Liu W, Odom R, Brenn T, Oefner P, Furthmayr H, Francke U (2002) Premature termination mutations in *FBN1*: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet* 71:223–237
85. Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, Coucke P, De Paepe A (2004) Comprehensive molecular screening of the *FBN1* gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 24:140–146
86. Biggin A, Holman K, Brett M, Bennetts B, Adès L. Detection of thirty novel *FBN1* mutations in patients with Marfan syndrome or a related fibrillinopathy. *Hum Mutation* (2004) 23:99
87. Arbustini E, Grasso M, Ansaldi S, Malattia C, Pilotto A, Porcu E, Disabella E, Marziliano N, Pisani A, Lanzarini L, *et al* (2005) Identification of sixty-two novel and twelve known *FBN1* mutations in eighty-one unrelated probands with Marfan syndrome and other fibrillinopathies. *Hum Mutat* 26:494
88. Rommel K, Karck M, Haverich A, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Muller G, Singh KK, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M (2005) Identification of 29 novel and nine recurrent fibrillin-1 (*FBN1*) mutations and genotype-phenotype correlations in 76 patients with Marfan syndrome. *Hum Mutat* 26:529–539
89. Katzke S, Booms P, Tiecke F, Palz M, Pletschacher A, Turkmen S, Neumann LM, Pregla R, Leitner C, Schramm C, *et al* (2002) TGGE screening of the entire *FBN1* coding sequence in 126 individuals with Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 20:197–208

90. Korkko J, Kaitila I, Lonnqvist L, Peltonen L, Ala-Kokko L (2002) Sensitivity of conformation sensitive gel electrophoresis in detecting mutations in Marfan syndrome and related conditions. *J Med Genet* 39:34–41
91. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A (2001) Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 161:2447–2454
92. Judge DP, Biery NJ, Keene DR, Geubtner J, Myers L, Huso DL, Sakai LY, Dietz HC (2004) Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 114:172–181
93. Hutchinson S, Furger A, Halliday D, Judge DP, Jefferson A, Dietz HC, Firth H, Handford PA (2003) Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 12:2269–2276
94. Booms P, Cisler J, Mathews KR, Godfrey M, Tiecke F, Kaufmann UC, Vetter U, Hagemeyer C, Robinson PN (1999) Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: two "hot spots" for the neonatal Marfan syndrome. *Clin Genet* 55:110–117
95. Lonnqvist L, Child A, Kainulainen K, Davidson R, Puhakka L, Peltonen L (1994) A novel mutation of the fibrillin gene causing ectopia lentis. *Genomics* 19:573–576
96. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, Coselli JS, Markello T, Biddinger A (1996) Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 94:2708–2711
97. Hayward C, Porteous ME, Brock DJ (1994) A novel mutation in the fibrillin gene (FBN1) in familial arachnodactyly. *Mol Cell Probes* 8:325–327
98. Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T (1995) A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest* 95:2373–2378

99. Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK, Godfrey M, Dagoneau N, Samples JR, Le Merrer M, Collod-Beroud G, Boileau C, Munnich A, et al (2003) In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome. *J Med Genet* 40:34–36
100. Robinson PN, Booms P, Katzke S, Ladewig M, Neumann L, Palz M, Pregla R, Tiecke F, Rosenberg T (2002) Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 20:153–161
101. Schrijver I, Liu W, Brenn T, Furthmayr H, Francke U (1999) Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet* 65:1007–1020
102. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS (2006) Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol* 51:561–575
103. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *New Engl J Med* 2006;355:788–98.
104. Dietz HC, Pyeritz RE: Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 1995; 4 Spec No: 1799-809
105. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's syndrome. *Arch Dis Child* 1997;76:41–6.
106. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE: Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta- adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994 May 12; 330(19): 1335-41.
107. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, et al: Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1999 May 1; 83(9): 1364-8.
108. Lacourciere Y, Beliveau R, Conter HS, et al. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. *Can J Cardiol* 2004;20:795–9.

109. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:1125–7.
110. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, *et al.* Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117–21.
111. Tsang VT, Pawade A, Karl TR, *et al.* Surgical management of Marfan syndrome in children. *J Card Surg* 1994;9:50–4.
112. de Oliveira NC, David TE, Ivanov J, *et al.* Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:789–96.
113. Vricella LA, Williams JA, Ravekes WJ, *et al.* Early experience with valve-sparing aortic root replacement in children. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1622–6.
114. Treasure T. Cardiovascular surgery for Marfan syndrome. *Heart* 2000;84:674–8.
115. [www.marfan.org](http://www.marfan.org)
116. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, *et al.* Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959–63.
117. Dean JC. Management of Marfan syndrome. *Heart* 2002;88:97–103.
118. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, *et al.* Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1340–5.
119. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R, The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 May;45(5):502-7.
120. Zweers MC, Hakim A, Grahame R. and Schikwijk J. Joint hypermobility syndromes: the pathophysiological role of tenascin-x gene defects, *Arthritis and Rheumatism* 50 (9) (2004), pp. 2742–2749.
121. Wood PH. Is hypermobility a discrete entity? *Proc R Soc Med* 1971;64:690–2.

122. Mao JR, Bristow J. The Ehlers-danlos syndrome: on beyond collagens. *The journal of Clinical Investigation*. May 2001. Volume:107, No:9, s:1063-1069
123. Anteby I, Isaac M, BenEzra D. Hereditary subluxated lenses: visual performances and long-term follow-up after surgery. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1344-8.
124. Rozendaal L, le Cessie S, Wit JM, Hennekam RC, The Dutch Marfan Working Group. Growth-reductive therapy in children with marfan syndrome. *J Pediatr*. 2005 Nov;147(5):674-9.
125. Pepe G, Lapini I, Evangelisti L, Attanasio M. Is ectopia lentis in some cases a mild phenotypic expression of Marfan syndrome? Need for a long-term follow-up. *Mol Vis*. 2007 Nov 29;13:2242-7.
126. Knirsch W, Kurtz C, Häffner N, Binz G. Dural ectasia in children with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, patient-control study. *Am J Med Genet A*. 2006 Apr 1;140(7):775-81.
127. Pfeiffer M, Kotz R, Ledl T, Hauser G, Sluga M. Prevalence of flat foot in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):634-9.
128. Burgoyne W, Fairbank J. The management of scoliosis. *Current Pediatrics* (2001) II-323-331.
129. Arn PH, Scherer LR, Haller JA Jr, Pyeritz RE. Outcome of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and in the general population. *J Pediatr*. 1989 Dec;115(6):954-8.
130. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th edition, pp. 874-879, Saunders Co, USA, 2004.
131. Erkula G, Kiter AE, Kilic BA, Er E, Demirkan F, Sponseller PD. The relation of joint laxity and trunk rotation. *J Pediatr Orthop B*. 2005 Jan;14(1):38-41.
132. Bozbuğa NU. Marfan Sendromu ve Nicolo Poganini. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;9:186-187.
133. Mizuguchi T. and Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J Hum Genet* 2007;52: 1-12.

# EK-1 ÇOCUKLARDA HİPERMOBİLİTEYİ DEĞERLENDİRME - MÜTFH PEDIATRİ

Tarih:

Doktor:

Adı- Soyadı:

PROTOKOL NO:

DT:

Yaş:

Tlf: Ev:

Cep:

Asıl şikayeti:

Orijinal Tanısı (varsa):

Boy: (% ), Kilo: (% ), BÇ: (% )

Alt Segment:

Kulaç:

Akrabalık: Yok Var (Derecesi:.....)

Anne Doğum Yeri (İl):

Baba Doğum Yeri (İl):

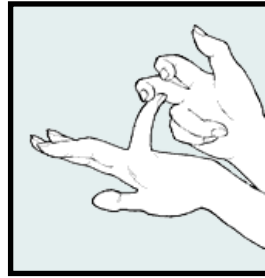
## Beighton Skorlaması:

3-Sağ:

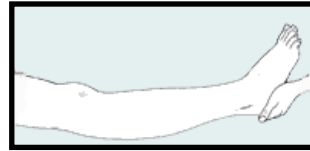
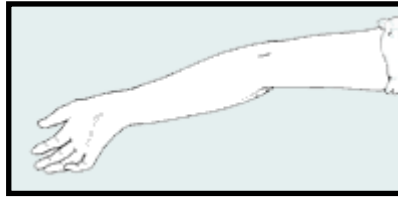
Sol:



1- Sağ: Sol:



2-Sağ: Sol:



4-Sağ: Sol:



5-

1- Ön kol ön yüzüne değebilen (opposition) her baş parmak için 1 puan.

2- 90°den fazla hiper ekstansiyona gelen her serçe parmak için 1 puan.

3-Geriye doğru hiper ekstansiyon yapabilen dirsek için 1 puan ver.

4-Hiperekstansiyon yapabilen (şekildeki gibi veya ayakta iken 'genu recurvatum' varlığıyla tespit edilebilir) her diz için 1 puan.

5-Ayakta dururken dizleri kırmadan avuç içleri yere değdirilebiliyorsa 1 puan ver.

## Brighton Skoru (Evet/Hayır' ı daire içine alınız) (Çıplak Muayene Ediniz):

**ÇİLT BULGULARI:** İnce (Evet / Hayır)

Yumuşak (Evet/Hayır)

Kadifemsi (Evet/Hayır)

Parşömen kağıdı gibi (Evet/Hayır)

Skar(Evet/Hayır)

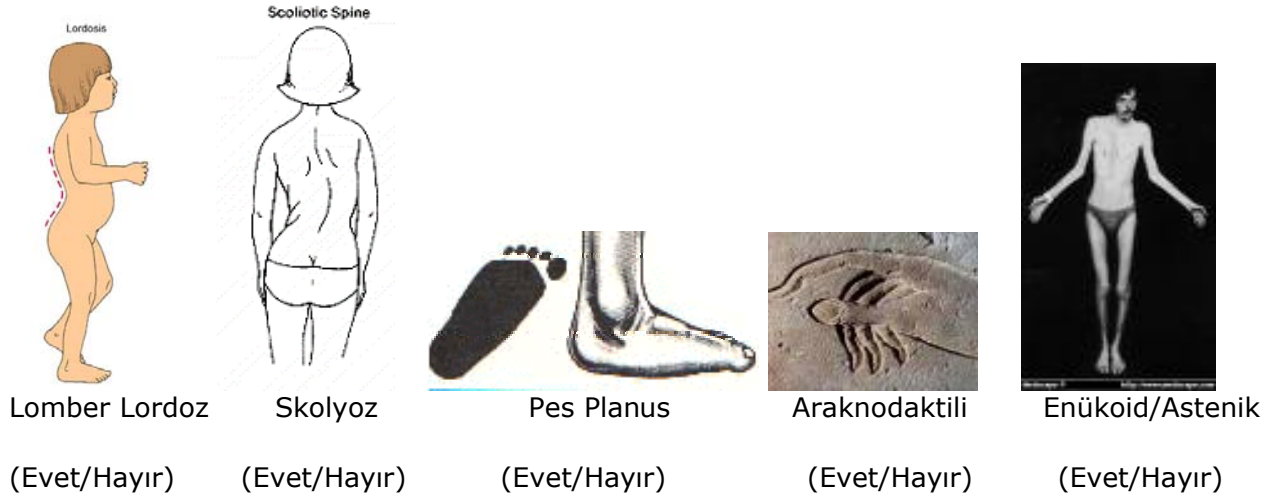
Stria (Evet/Hayır)



Hiperelastisite (Evet/Hayır)

Cilt yaraları geç iyileşir(Evet/Hayır) Skar bırakarak(Evet/Hayır)

Cilt altı venler belirgin: Hayır Evet: (Yeri: Kollar, bacaklar, toraks ön yüzü, yüz)



Artralji (öyküde veya şimdi): yok / var (ne zamandır.....hangileri.....)

Artralji (öyküde veya şimdi varsa) Ne zamandır: .....

Artraljik Eklemler (öyküde veya şimdi varsa) Hangileri:.....

Sırt ağrısı: var / yok

Oyun Sonrası Ekstremit/Sırt/Eklem Ağrısı: var / yok

Gece Ekstremit/Sırt/Eklem Ağrısı: var / yok

Göğüs Ağrısı: var / yok

Eklemler Subluksasyonu/Dislokasyonu Öyküsü: yok / var (hangileri:.....)

Miyopi/Hipermetropi: var / yok

Herni (Umbilikal/İnguinal/Rectus/Rektal Prolapsus): yok / (var:.....)

Göz Kapağı düşüklüğü (pitoz/pupilleri örten üst göz kapağı): var / yok

Boyun ağrısı: var / yok

Üfürüm: yok / (var:.....)

Pectus Carinatum: var / yok, Pectus excavatum: var / yok

**NOTLAR:**.....  
 .....  
 .....  
 .....

EK-2

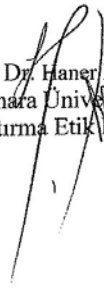
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK- 117  
Konu:

29.02.2008

Sayın : Prof.Dr. Nursel ELÇİOĞLU

MAR-YÇ-2008-0036 protokol nolu "Çocuklarda eklem hipermobilitesi ile seyreden kalıtsal bağ dokusu hastalıklarının klinik ve genetik özellikleri" isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

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