



KATKI JOURNAL OF PEDIATRICS

KATKI

PEDİATRİ DERGİSİ

CİLT: 44 • SAYI: 4 • EKİM - KASIM - ARALIK 2025

22q11.2



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KATKI Pediatri Dergisi

----- o -----
Cilt: 44 • Sayı: 4 • Ekim – Kasım – Aralık 2025

----- o -----
22q11.2 Delesyon Sendromu

----- o -----
Yayın Sahibinin Adı: Hacettepe Üniversitesi
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Gülsev KALE
Editör: Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE
Sayı Editörü: Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Yayın Kurulu:
Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK
Prof. Dr. Hasan ÖZEN
Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT
Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın
Yayın Dili: Türkçe
Yayınlanma Bıçımı: Her 3 ayda bir yayımlanır
Yayın Tarihi: Ekim – Kasım – Aralık 2025

Yayın Yönetim Yeri:
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İnternet Adresi: www.hapeged.org
E-Posta: pediatribasast@hacettepe.edu.tr

Katkı Pediatri Dergisi

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yayımlanan yazıların her türlü yayın hakkı Katkı Pediatri Dergisi 'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulundan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Katkı Pediatri Dergisi Yürütme Kurulu:

Dr. Saynur Hazal GÜNCÜR
Dr. Hayrunnisa ŞİRİN
Dr. Sultan İÇÖZ BAŞARIR
Dr. Teoman KAYMAKCI
Dr. Zeynep Özüm KADIOĞLU GÜNDÜZ
Dr. Fatih Enes BOZKURT
Dr. Ece İrem DEVECİ
Dr. Taha İkrım ÖZSÜMBÜL

Katkı Pediatri Dergisi Danışma Kurulu:

Prof. Dr. Gülsev KALE
Prof. Dr. Zuhıl AKÇÖREN
Prof. Dr. Selin AYTAÇ EYÜPOĞLU
Prof. Dr. Benan BAYRAKCI
Prof. Dr. Yelda BİLGİNER
Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ
Prof. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ
Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK
Prof. Dr. Hülya DEMİR
Prof. Dr. Orhan DERMAN
Prof. Dr. Ali DURSUN
Prof. Dr. Ali DÜZOVA
Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ
Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK
Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT
Prof. Dr. Alev ÖZÖN
Prof. Dr. Özlem TEKŞAM
Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE
Prof. Dr. Ali VARAN
Prof. Dr. Songül YALÇIN
Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU

İÇİNDEKİLER

Kromozom 22q11.2 Mikrodelesyon Sendromuna Klinik Genetik Yaklaşım.....	7-22
<i>Prof. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER, Dr. Öğr. Üyesi Gizem ÜREL DEMİR</i>	
İmmünoloji Penceresinden DiGeorge Sendromu.....	23-32
<i>Prof. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ, Uzm. Dr. Merve SÜLEYMAN</i>	
22q11.2 Mikrodelesyon Sendromunda Görülen Kardiyak Sorunlar.....	33-40
<i>Prof. Dr. Teyfik KARAGÖZ, Uzm. Dr. Nilay KORGAL</i>	
DiGeorge Sendromunda Damak Yarıkları: Cerrahi Perspektif.....	41-50
<i>Doç. Dr. Murat KARA</i>	

KROMOZOM 22q11.2 MİKRODELESYON SENDROMUNA KLİNİK GENETİK YAKLAŞIM

DR. GİZEM ÜREL DEMİR*
DR. PELİN ÖZLEM ŞİMŞEK KİPER**

*DOKTOR ÖĞRETİM ÜYESİ, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI BİLİM DALI
** PROFESÖR DOKTOR, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI BİLİM DALI

GİRİŞ

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu (OMIM #188400), en yaygın görülen kromozomal mikrodelesyon sendromudur. Prevalansının yaklaşık 1/4000 canlı doğum olduğu bildirilse de, yarı damak/dudak sıklığının toplumda yüksek olması (7,7/1000) ve bu hastaların %8,1'inde del(22q11.2) tespit edilmesi nedeniyle sendromun gerçek görülme sıklığının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Tanı konamayan olgular ve ağır konjenital kalp hastalığı nedeniyle erken bebeklik döneminde kaybedilen hastalar da göz önüne alındığında, sendromun 1/2000 kadar sık görülebileceği tahmin edilmektedir.

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromuna sıklıkla eşlik eden klinik bulgular arasında konjenital kalp hastalıkları (en sıklıkla ventriküler septal defekt ve Fallot tetralojisi, kesintiye uğramış aort arkı ve trunkus arteriosus gibi çeşitli konotrunkal malformasyonlar), damak anomalileri (velofaringeal yetersizlik, submukozal yarı damak, bifid uvula ve yarı damak), immün yetmezlik, hipoparatiroidizm, gelişme geriliği ve dismorfik bulgular yer almaktadır. Ayrıca, görme ve işitme problemleri ile gastrointestinal, genitoüriner ve santral sinir sistemi gibi çeşitli sistemlere ait anomaliler de görülebilmektedir. İşitme kaybı sensörinöral ve/veya iletim tipi olabilir. Laringotrakeoözofageal anomaliler ve iskelet anomalileri de görülebilir. Psikiyatrik hastalıklar, öğrenme güçlüğü ve otoimmün bozukluklar bu bireylerde daha yaygındır.

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu, düşük kopya tekrarları (*low copy repeat*, LCR) arasındaki allelik olmayan homolog rekombinasyon sonucu oluşur. Bu mikrodelesyon sendromu kapsamında değerlendirilen fenotipler arasında DiGeorge sendromu, velokardiyofasiyal sendrom, konotrunkal anomali yüz sendromu, otozomal dominant Opitz G/BBB sendromu, Sedlackova sendromu ve Cayler kardiyofasiyal sendromu yer almaktadır. DiGeorge sendromu teriminin, 22q11.2 delesyon sendromu klinik özelliklerine sahip ancak tanımlanmış 22q11.2 delesyonu olmayan bireyler için kullanılması önerilmektedir.

PREVALANS

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu, en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. İsveç'te yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, ortalama yıllık insidans 100.000 canlı doğumda 14,1; ABD'de yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada ise, beyazlarda Afro-Amerikan toplumunda ve Asyalılarda yaklaşık 1/6000, Hispaniklerde 1/3800 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte değişken ifade nedeniyle tanı konamayan hastalar ve

erken bebeklik döneminde ağır konjenital kalp hastalığı nedeniyle kaybedilen hastalar göz önünde bulundurulduğunda, sendromun 1/2000 kadar yüksek bir sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir.

GENETİK ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu, otozomal dominant kalıtılan bir ardışık gen delesyon sendromudur. Ardışık gen sendromları, birden fazla geni içeren submikroskopik büyüklükteki bir DNA segmentinin delesyonu veya duplikasyonu sonucunda ortaya çıkan ve klinikte tanınabilir bir hastalık fenotipine neden olan genomik hastalıklardır. Klinik fenotip, segmental değişikliğin hangi genomik bölgeyi etkilediğine ve bu değişikliğin delesyon mu yoksa duplikasyon mu olduğuna bağlı olarak belirlenir. Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromunda, mikrodelesyonun boyutundan bağımsız olarak, aynı aile içindeki farklı bireylerde bile oldukça değişiklik gösterebilen geniş bir klinik bulgu yelpazesi görülebilir.

Mikrodelesyonlara yol açan genetik mekanizmanın anlaşılmasını sağlayan, 22q11.2 mikrodelesyon sendromu olmuştur. Bu sendrom, belirli bir fenotipe neden olduğu iyi gösterilmiş, kromozom 22q11.2'de meydana gelen 1,5 ila 3,0 Mb büyüklüğünde heterozigot bir delesyondan kaynaklanmaktadır. Özellikle TBX1 geninin (OMIM *602054) haployetersizliğinin, klinik bulguların büyük bir kısmından sorumlu olduğu bilinmektedir. Ayrıca, TBX1 genindeki nokta mutasyonlarının da aynı fenotipe yol açabileceğine dair kanıtlar vardır.

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu, düşük kopya tekrarları (*low copy repeat*, LCR) arasındaki allelik olmayan homolog rekombinasyon sonucu oluşur. 22q11.2 bölgesinde yer alan birkaç LCR, rekombinasyonu kolaylaştırarak hem mikrodelesyona hem de mikroduplikasyona yol açabilir. Mikrodelesyon, vakaların yaklaşık %90'ında 30'dan fazla geni içeren 3 Mb büyüklüğündeki bir bölgeyi etkilerken, %7-8'inde ise distal kırılma bölgesi sabit kalmak üzere, 25 kadar geni içeren 1,5 Mb büyüklüğünde bir delesyon görülmektedir. Delesyonlar genellikle %94 oranında *de novo* olarak ortaya çıkar, ancak %6'sı anneden veya babadan kalıtılır.

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyonları sıklıkla tekrarlayıcı nitelikte olup segmental duplikasyonlar aracılığıyla oluştuğundan, her bir delesyon türüne sahip bireylerde delesyona uğrayan özgül genetik dizilim aynıdır. Bununla beraber delesyonun bildirilen boyutu şu durumlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir: (a) delesyonun boyutuna komşu segmental duplikasyonların da dâhil edilmesi durumu; ve (b) kullanılan mikrodizinin tasarımı.

TANISAL KRİTERLER

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromunun genetik tanısı, yalnızca laboratuvar testlerine değil, aynı zamanda güçlü bir klinik farkındalığa da dayanır. Fenotipin silik olduğu olgularda tanının atlanma riski bulunduğundan, klinik bulguların dikkatli ve bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşır. Aşağıdaki klinik bulgular doğrultusunda, kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu açısından değerlendirme yapılması gerekebilir:

1. Özellikle konotrunkal anomaliler olmak üzere konjenital kalp hastalıkları
2. Damak patolojileri (velofaringeal yetmezlik, submukozal yarık damak, bifid uvula, yarık damak ve hipernazal konuşma, disfaji gibi)
3. Vasküler halka, laringeal ağ, laringotrakeoözofageal anormallikler ve subglottik stenoz
4. Kabızlık dahil olmak üzere yapısal gastrointestinal anomalilerle birlikte veya bunlardan ayrı gastrointestinal anomaliler (örneğin; anal atrezi, özofageal atrezi, jejunal atrezi, intestinal malrotasyon, Hirschsprung hastalığı), aksesuar dalaklar, diyafram fıtığı, göbek fıtığı ve kasık fıtığı
5. İmmün yetmezlik durumları (örneğin; sık enfeksiyonlar, timus hipoplazisi)
6. Otoimmün bozukluklar (örneğin; juvenil romatoid artrit, Graves hastalığı, vitiligo)
7. Oftalmolojik bulgular (kıvrımlı retina damarları, pitozis, posterior embriyotokson, sklerokornea, kolobom, katarakt, anoftalmi ve şaşılık gibi)

8. Dismorfik yüz bulguları (örneğin; kulak anomalileri, belirgin burun köprüsü, mikrognati, asimetrik ağlayan yüz, kraniyosinostoz gibi)
9. İşitme kaybı
10. Bebeklikte hipotoni, mikrosefali, polimikrogiri ve nöbet (idiyopatik veya hipokalsemi ile ilişkili) dahil olmak üzere santral sinir sistemi anormallikleri
11. Gelişimsel gecikme ve/veya öğrenme güçlükleri, özellikle sözel olmayan öğrenme güçlüğü
12. Otizm spektrum bozukluğu (çocukların %20'si), şizofreni (yetişkinlerin %25'i), dikkat eksikliği bozukluğu, anksiyete, sebat etme ve sosyal etkileşimlerde zorluk gibi psikiyatrik hastalıklar
13. Erken başlangıçlı Parkinson hastalığı
14. Oksipital-servikal anomali, skolyoz, kaburga ve vertebra anomalileri, polidaktili ve diğer iskelet anomalileri
15. Böbrek anomalileri (örneğin; hidronefroz, renal agenezi, multikistik/displastik böbrek), kriptorşidizm ve hipospadias gibi genitoüriner sistem anomalileri.

Bunların yanı sıra hipoparatiroidizm ve hipokalsemi, büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm ve sitopeniler (hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni) gibi çeşitli laboratuvar bulguları da kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu açısından değerlendirme gerektirebilmektedir. Bu mikrodelesyon sendromu değişken bir fenotip sergiler. Kardiyak, yüz ve damak ile ilgili klinik bulgular ön planda olabilir. Öğrenme güçlükleri, psikiyatrik ve davranışsal sorunlar sıktır. Bu hastalıkla ilişkili 180'in üzerinde fiziksel, gelişimsel ve davranışsal klinik özellik bildirilmiştir. Bununla beraber bu bulguların hiçbiri %100 sıklıkta görülmez. Konjenital kalp hastalığı, timus hipoplazisi, yarık damak, velofaringeal yetmezlik, paratiroid agenezisine veya disfonksiyonuna bağlı hipokalsemi ve dismorfik yüz özellikleri kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu ile en uyumlu bulgulardır.

AYIRICI TANI

Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu, klinik bulgularının çeşitliliği nedeniyle ayırıcı tanıda dikkatli değerlendirme gerektiren bir sendromdur. Sendromun fenotipik özellikleri, sağlıklı bireylerde izole anomaliler olarak görülebileceği gibi, başka genetik bozukluklarla da örtüşebilir. Bu nedenle, kromozom 22q11.2 delesyon sendromu ile benzer klinik özellikler gösteren diğer sendromların ayırıcı tanısı önemlidir.

CHARGE sendromu: CHD7 genindeki mutasyonlarla ilişkili olan bu sendrom, kromozom 22q11.2 delesyon sendromu ile örtüşen birçok fenotipik özelliğe sahiptir. Bunlar arasında damak anomalileri, konjenital kalp hastalıkları, hipoparatiroidizm, büyüme geriliği, kulak anomalileri, gelişimsel gecikme, genitoüriner anomaliler ve timus hipoplazisi bulunmaktadır. Her iki sendromda da TBX1 ve CHD7 genlerinin embriyonik gelişimde benzer yolları etkilediği düşünülmektedir.

VACTERL asosiasyonu: Vertebral anomaliler, anal atrezi, kardiyak defektler, trakeoözofageal fistül, renal anomaliler ve ekstremitelerde defektleri ile karakterize olan bu durum, 22q11.2 delesyon sendromu ile bazı örtüşen özelliklere sahip olabilir.

Okülo-aurikülo-vertebral spektrum (OAVS): Goldenhar sendromu olarak da bilinen bu spektrum, fasiyal asimetri, kulak anomalileri ve vertebral defektler gibi özelliklerle 22q11.2 delesyon sendromu ile benzerlik gösterebilir.

Smith-Lemli-Opitz sendromu: Kolesterol biyosentezinde rol oynayan DHCR7 genindeki mutasyonlarla ilişkili olan bu sendrom mikrosefali, hipospadias, yarık damak ve konjenital kalp hastalıkları gibi 22q11.2 delesyon sendromu ile benzer özellikler gösterebilir.

Alagille sendromu: JAG1 veya NOTCH2 gen mutasyonlarıyla ilişkili olan bu sendrom kelebek vertebra, konjenital kalp hastalıkları ve posterior embriyotokson gibi 22q11.2 delesyon sendromu ile örtüşen bulgulara

sahiptir. Ancak intrahepatik safra kanalı hipoplazisi ve kolestatik sarılık gibi karaciğerle ilgili bulgular Alagille sendromuna özgüdür.

Kromozom 10p13p14 delesyonu: Bu bölgedeki delesyonlar kardiyak anomaliler, immün yetmezlik, hipoparatiroidizm, yarık damak, fasiyal dismorfizm ve gelişimsel gerilik gibi 22q11.2 delesyon sendromu ile örtüşen fenotiplere yol açabilir. Bu nedenle, bu fenotip bazen DiGeorge sendromu/velokardiyofasiyal sendrom kompleks 2 (OMIM #601362) olarak da adlandırılır.

Kromozom 11q23qter delesyonu (Jacobsen sendromu): Bu sendrom trombositopeni, konjenital kalp anomalileri, gelişimsel gecikme ve dismorfik yüz özellikleri gibi bulgularla 22q11.2 delesyon sendromu ile benzerlik gösterebilir.

TBX1 mutasyonları: 22q11.2 delesyonu olmayan ancak TBX1 geninde patojenik varyantlara sahip bireylerde, 22q11.2 delesyon sendromu ile benzer klinik özellikler gözlenmiştir. Bu durum, TBX1 geninin embriyonik gelişimdeki kritik rolünü ve 22q11.2 delesyon sendromu fenotipinin oluşumundaki önemini vurgulamaktadır.

TANISAL TESTLER

Genetik tanı sürecinde kullanılacak genomik test yöntemleri, kopya sayısını belirleyebilen teknikleri içerir. Bu yöntemler arasında kromozomal mikrodizin (mikroarray) analizi ve hedeflenmiş delesyon analizleri yer alır. Kromozom 22q11.2 mikrodelenyon sendromu, G-bantlı kromozom analizi veya diğer geleneksel sitogenetik bantlama teknikleri ile tespit edilemez. Oligonükleotid veya SNP dizilerinin kullanıldığı kromozomal mikrodizin yöntemi ile bu delesyon saptanabilir. Delesyonun boyutunun belirlenebilmesi, kullanılan mikrodizin platformunun türüne ve 22q11.2 bölgesindeki prob yoğunluğuna bağlıdır. Hedeflenmiş delesyon analiz yöntemleri arasında; FISH (floresan *in situ* hibridizasyon), MLPA (Multipleks Ligasyona bağlı Prob Amplifikasyonu) ve qPCR (kantitatif PCR) gibi yöntemler yer alır.

FISH yöntemi, uzun zaman boyunca 22q11.2 mikrodelenyonu tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. En yaygın (%85) görülen 22q11.2 mikrodelenyonu, LCR22A ve LCR22D düşük kopya tekrarları arasında kalan ve TBX1 genini içeren 2,5-3 Mb boyutundaki delesyondur. Ayrıca, LCR22A ile LCR22B ve LCR22A ile LCR22C arasındaki bölgeleri kapsayan iç içe geçmiş delesyonlar (~%10) ve LCR22B ile LCR22D arasındaki bölgede yer alan distal delesyonlar (~%5) görülebilmektedir. 22q11.2 delesyonu tanısında kullanılan FISH problemleri (N25 ve TUPLE), LCR22A-LCR22B bölgesinde yer aldığından, LCR22B-LCR22D ve LCR22C-LCR22D arasında delesyon taşıyan bireyleri tespit edemez. Ayrıca, *TBX1* probu ile yapılan FISH analizinin daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu ve yanlış negatiflik oranını büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde FISH yöntemi ilk basamak test olarak yerini kaybetmiştir.

MLPA (Multipleks Ligasyona-bağlı Prob Amplifikasyonu): DNA'daki belirli bölgelerdeki kopya sayısı değişikliklerini ve bazı metilasyon paternlerini tespit etmek amacıyla geliştirilen, özgün ve yaygın olarak kullanılan bir moleküler tanı yöntemidir. Bu teknik; özellikle mikrodelenyon/mikroduplikasyon sendromları, tek gen hastalıkları ve kanser genetiğinde geniş uygulama alanı bulmuştur. MLPA; özgül problemlerin hedef DNA bölgelerine hibridizasyonu, ardından bu problemlerin ligasyonu ve daha sonra ortak primer dizileri aracılığıyla PCR ile amplifikasyonuna dayanır. Her prob çifti, hedeflenen bölgeye özgü olarak tasarlanmıştır ve amplifikasyon ürünlerinin uzunlukları farklı olacak şekilde yapılandırılmıştır. Böylece tek bir PCR reaksiyonunda onlarca genetik bölge eş zamanlı olarak analiz edilebilir. Amplifikasyon ürünleri kapiller elektroforez ile ayrıştırılır ve sonuçlar, referans DNA ile karşılaştırılarak kopya sayısı değişiklikleri belirlenir. MLPA'nın başlıca avantajları; yüksek özgüllük ve duyarlılıkla düşük DNA miktarlarından çoklu hedef bölgelerin eş zamanlı analizine olanak sağlaması, maliyet etkinliği ve uygulama kolaylığıdır. Ancak tek nükleotid düzeyinde varyantları tespit edemez, bu nedenle genetik analizlerde sıklıkla diğer yöntemlerle tamamlayıcı olarak kullanılır. MLPA, FISH'e kıyasla daha duyarlı bir yöntemdir. 22q11.2 bölgesindeki hem tipik hem de atipik delesyonları ve duplikasyonları saptayabilir.

qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction veya real-time PCR): DNA ya da RNA miktarının gerçek zamanlı olarak ölçüldüğü, duyarlı bir moleküler biyoloji tekniğidir. Klasik PCR'dan farklı olarak, qPCR amplifikasyon sürecini floresan bazlı sinyaller aracılığıyla gerçek zamanlı olarak izlemeye olanak tanır. Bu sayede hedef nükleik asitlerin kantitatif analizi yüksek doğrulukla gerçekleştirilebilir. qPCR yöntemi; gen ekspresyon düzeylerinin analizi, genetik varyantların tespiti ve/veya doğrulanması, mikrobiyal yük tayini ve çeşitli tanısal moleküler testler gibi birçok klinik ve araştırma uygulamasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kromozomal mikrodizin analizi: Kromozomal mikrodizin analizi, genetik tanıda yaygın olarak kullanılan yüksek çözünürlüklü bir moleküler sitogenetik yöntemdir. Bu analiz ile tüm genom düzeyinde kopya sayısı değişiklikleri (*copy number variations*, CNV) tespit edilebilmektedir. Temelde iki ana teknik üzerine kuruludur: Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (CGH-array) ve Tek Nükleotid Polimorfizm (SNP-array) tabanlı dizin teknolojileri.

1. CGH-array (*Array Comparative Genomic Hybridization*): Bu yöntemde, hasta ve kontrol DNA'sı farklı floresan boyalarda işaretlenerek aynı mikrodizin üzerine hibridize edilir. Dizide yer alan binlerce oligonükleotid prob, insan genomunun belirli bölgelerine karşılık gelmektedir. Hibridizasyon sonrası tarayıcı ile elde edilen sinyal yoğunlukları karşılaştırılarak genomik bölgelerdeki duplikasyon veya delesyon gibi dengesiz kopya sayısı değişiklikleri yüksek çözünürlükle saptanabilir. Bu yöntem, özellikle klasik karyotipleme ile tespit edilemeyen 50-100 kb düzeyindeki mikrodelesyonları ve mikroduplikasyonları belirlemede etkilidir.

2. SNP-array (*Single Nucleotide Polymorphism Array*): SNP-array teknolojisi, CNV analizine ek olarak, genom boyunca yer alan yüz binlerce tek nükleotid polimorfizmini de değerlendirir. Bu sayede sadece kopya sayısı değişiklikleri değil, aynı zamanda uniparental dizomi, homozigotluk bölgeleri ve mozaiklik gibi genetik değişiklikler de saptanabilir.

Her iki mikrodizin yöntemi de yaklaşık 50 kb düzeyinde çözünürlük sunmakta olup, konvansiyonel karyotiplemenin (5–10 Mb) çok üzerinde bir ayırt ediciliğe sahiptir. Analiz sonucu elde edilen veriler, genellikle hg19 veya hg38 referans genom dizilerine hizalanarak yorumlanmakta ve CNV'lerin klinik önemi uluslararası veritabanları (ClinGen, DECIPHER, DGV vb.) ile karşılaştırılarak değerlendirilmektedir. Mikrodizin analizi, özellikle nedeni bilinmeyen gelişimsel gerilik, otizm spektrum bozuklukları, doğumsal anomaliler ve sendromik fenotiplerde birinci basamak genetik tanı yöntemi olarak önerilmektedir.

Genetik testlerde nedensel bir değişiklik saptanmaması durumunda ve klinik tablo güçlü bir şekilde kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromunu düşündürüyorsa, tanıyı desteklemek veya alternatif tanıları değerlendirmek amacıyla tüm ekzom dizileme (WES) veya tüm genom dizileme (WGS) yapılabilir. Bu ileri düzey dizileme yöntemleri, 22q11.2 mikrodelesyon sendromuna benzer fenotipik özellikler gösteren diğer genetik bozuklukların saptanmasına olanak tanır.

GENETİK DANIŞMANLIK

Kromozom 22q11.2 mikrodelesyon sendromu, otozomal dominant kalıtım gösteren bir ardışık gen delesyon sendromudur. Delesyonlar (3,0 Mb büyüklüğünde) çoğunlukla (%94) *de novo* olarak ortaya çıkar; ancak olguların yaklaşık %6'sında ebeveynlerden kalıtım söz konusudur. Etkilenmiş bireylerin bu delesyonu çocuklarına aktarma olasılığı %50'dir. 22q11.2 delesyon sendromu olan bireylerin çoğunda penetrans tamdır; buna karşın fenotipik değişkenlik belirgindir. *Nested* delesyonlar sıklıkla (%60) ailesel olup, azalmış penetrans ve/veya daha hafif klinik bulgularla karakterizedir. Ailede 22q11.2 delesyonunun tanımlanmasının ardından, artmış risk taşıyan gebelikler için prenatal tanı mümkündür. Ayrıca, preimplantasyon genetik tanı (PGT) da bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

KLİNİK BULGULAR VE İZLEM

Büyüme ve Beslenme: Yetişkinlerin çoğu normal boydadır, ancak çocukluk döneminde kısa boy saptanabilir (%41). Erişkin dönemde bireylerin çoğu normal boya ulaşsa da, ortalama boy kadınlar için -0,89 SDS, erkekler için ise -0,72 SDS düzeyindedir. Bazı olgularda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde düşüklük saptanmış, buna eşlik eden büyüme hormonu eksikliği ve hipofiz bezinde yapısal küçüklük tanımlanmıştır. Büyüme hormonu eksikliği nadir olarak görülmekle birlikte, bu bireylerde tedaviye genellikle olumlu yanıt alınmaktadır. Ayrıca, bu sendroma özgü büyüme eğrileri literatürde tanımlanmıştır.

Büyüme hormonu eksikliğine bağlı olmayan boy kısalığı yaygın görülmesine rağmen, 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde büyüme hormonu eksikliği genel popülasyona göre daha yüksek oranda bildirilmektedir. Bu nedenle, hastaların boy ve kilo ölçümleri düzenli olarak takip edilmeli; belirgin boy kısalığı, büyüme hızında yavaşlama ya da genetik potansiyele göre anlamlı gerilik saptanan çocuklar büyüme hormonu eksikliği açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca, bu bireylerde hipotiroidi ve hipertiroidi sıklığında da artış gözlenmekte olup, her iki durum büyüme üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir.

Tüm bu faktörlerden bağımsız olarak, 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde büyüme genel popülasyona kıyasla daha yavaş seyretmektedir. Büyüme geriliği sıklıkla okul çağında telafi edilmekle birlikte, ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde fazla kilo alımı ve obezite eğilimi belirgin hale gelmektedir. Nitekim erişkin bireylerin yaklaşık %35'inde obezite tanımlanmıştır.

Beslenme güçlükleri bu sendromda sık görülen diğer bir klinik özelliktir. Bireylerin %35-60'ında disfaji bildirilmekte olup, bu durum sıklıkla nazogastrik sonda ya da gastrotomi tüpü ile beslenmeyi gerektirmektedir. Beslenme bozuklukları, kardiyak ya da damak anomalilerinden bağımsız olarak gelişebilmekte ve genellikle farengoözofageal dismotilite ile ilişkili olmaktadır. Endoskopik ve radyolojik incelemelerde; nazofaringeal reflü, krikofaringeal kas hipertrofisi, anormal kapanma ve divertikül gibi patolojilere rastlanabilmektedir.

Ayrıca, disfajiye bağlı aspirasyon riski artmakta olup, bu durum solunum yolu enfeksiyonları ve reaktif hava yolu hastalıklarının altında yatan etkenlerden biri olarak değerlendirilmelidir.

Kabızlık, 22q11.2 delesyon sendromunda yaygın bir gastrointestinal sorun olup, intestinal malrotasyon, nonrotasyon, Hirschsprung hastalığı ve vasküler halka gibi yapısal anomalilerle birlikte görülebilmektedir.

Gelişimsel ve Davranışsal Özellikler: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde davranışsal, bilişsel ve psikososyal özellikler oldukça geniş bir yelpazede seyretmekte olup, bu özellikler zamanla değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle, bireylerin gelişimsel süreçlerinin kapsamlı ve uzunlamasına değerlendirmelerle izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Etkilenen bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve potansiyellerini en üst düzeye çıkarmak amacıyla, bireysel müdahale programları ve aile danışmanlığını içeren multidisipliner yaklaşımlar gereklidir. Ayrıca bu sendrom; otizm ve psikoz gibi nörogelişimsel bozuklukların biyolojik temellerinin anlaşılmasına katkı sağlayabilecek önemli bir model sunmaktadır.

Erken çocukluk döneminde motor ve dil gelişiminde gecikmeler yaygındır. Ortalama yürüme yaşı 18 ay olup, dil gelişimi genellikle 2,5 yaş civarında başlar. Alıcı ve ifade edici dil alanlarında gecikme görülmekle birlikte, ifade edici dil genellikle daha belirgin düzeyde etkilenmiştir. Artikülasyon bozuklukları, tiz ses, hipernazalite ve velofaringeal yetmezlik gibi konuşma anomalileri sık olarak bildirilmiştir. Uygun müdahale programlarıyla birlikte okul çağına kadar dil becerilerinde belirgin iyileşme sağlanabilmektedir.

Bilişsel profilde dikkat çeken bir özellik, sözel IQ'nun performans IQ'sundan anlamlı derecede yüksek olmasıdır. Bu durum, nadir görülen sözel olmayan öğrenme güclüğü ile uyumlu olup, bu bireylerde ezberci sözel öğrenme, okuma çözümlenme ve yazım alanlarında göreceli güçlü yönler gözlenirken; görsel-uzamsal beceriler, dikkat, çalışma belleği ve matematik performansı zayıf kalmaktadır. Bu nedenle, tam ölçekli IQ tek başına yeterli bir değerlendirme aracı olarak görülmemeli; sözel ve performans alt testleri ayrı ayrı analiz edilmelidir. Bilişsel ve adaptif işlevler zamanla değişebileceğinden, özellikle gelişimin kritik dönemlerinde periyodik yeniden

değerlendirme önerilmektedir. Bazı bireylerde ergenlik ve genç erişkinlik döneminde sözel IQ'da belirgin düşüşler gözlenmekte ve bu düşüş psikotik bozukluk gelişimiyle ilişkili olabilmektedir.

Psikiyatrik belirtiler oldukça çeşitlidir. Dürtüsellik, sosyal geri çekilme, anksiyete, perseverasyon, dikkat eksikliği, sosyal etkileşimde zorluklar ve tekrarlayıcı düşünceler sık görülen bulgular arasındadır. Şizofreni başta olmak üzere psikotik bozuklukların prevalansı %20–30 arasında bildirilmektedir. Ayrıca, otizm spektrum bozukluğu yaklaşık %20 oranında tanımlanmış olup, erişkin bireylerin %60'ında en az bir psikiyatrik bozukluk mevcuttur. Bu nedenle, çocukluk döneminde psikiyatrik değerlendirme yapılması, erken müdahale açısından kritik önemdedir.

Bunlara ek olarak, 22q11.2 delesyonu %5,9 oranında bildirilen bir prevalansla erken başlangıçlı Parkinson hastalığı riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ancak diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili veriler henüz sınırlıdır.

Kraniyofasiyal Bulgular: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde damak anomalileri belirgin bir klinik bulgu olarak öne çıkmaktadır. En sık karşılaşılan anomali, velofaringeal yetmezliktir. Bu durum kısa damak gibi yapısal bozukluklara ya da velofaringeal kaslardaki hipotoniye bağlı fonksiyonel yetersizliklere bağlı olarak gelişebilir. Olguların yaklaşık %69'unda damak anomalileri bildirilse de bu anomalinin bildirilme sıklığı %9 ile %98 arasında değişmektedir. Bu geniş aralık tanı yöntemleri, değerlendirme zamanı, tanı konusundaki dikkat düzeyi ve merkezler arası örnekleme farklılıkları gibi çeşitli etkenlerden kaynaklanmaktadır.

Submukozal yarı damak (%16) ve bifid uvula (%5) daha sık gözlenen bulgular arasında yer alırken; açık damak yarığı (%11) ve dudak-damak yarığı (%2) daha seyrek bildirilmektedir. Bununla birlikte 22q11.2 delesyonu, izole ve sendromik olmayan damak yarıklarıyla ilişkilendirilmemiştir. Bu nedenle yalnızca açık damak yarığı olan ileri yaştaki bireylerde 22q11.2 delesyonu açısından rutin genetik tarama önerilmemektedir.

Kraniyofasiyal yapıya ilişkin diğer anomaliler arasında mikrotia ve kraniyosinostoz bulunmakta olup, bu bulgular bireylerin kraniyofasiyal ekiplerce değerlendirilmesine neden olabilir. Sendromun tipik yüz görünümü de tanı açısından yol gösterici olabilir. Bunlar arasında kalın, kıvrımlı veya buruşuk heliks; yapışık kulak memesi ile belirgin kulaklar; kapüşon tarzı göz kapakları; hipertelorizm; elmacık kemiklerinde düzleşme; burun ucunun üzerinde dolgunluk; hipoplazik *alae nasi*; küçük ağız yapısı; asimetrik ağlama yüzü ve mikrognati sayılabilir. Retrognati gibi yapısal faktörlere bağlı gelişen obstrüktif uyku apnesi, 22q11.2 delesyonlu bireylerde yaklaşık %10 oranında görülmektedir. Bu sendromda, kardiyovasküler ve nöropsikolojik fonksiyonlarda var olan temel bozukluklar nedeniyle, uyku apnesinin erken tanı ve uygun tedavisi klinik sonuçları belirgin şekilde iyileştirebilir.

Tanı anında tüm hastalar damak patolojileri açısından değerlendirilmelidir. Dil ve konuşma problemleri açısından ayrıntılı değerlendirme yapılmalı ve 6-18. aylar arasında başlanarak düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Damak yarıkları genellikle 1 yaş civarında cerrahi olarak onarılmaktadır. Submukozal yarı damak veya velofaringeal disfonksiyon varlığında görüntüleme yapılmalı, cerrahi müdahale veya dil-konuşma terapileri bireysel ihtiyaçlara göre planlanmalıdır.

Kardiyak Bulgular: Konjenital kalp hastalıkları 22q11.2 delesyon sendromunun önemli klinik özelliklerinden biridir. En sık rastlanan kardiyak anomaliler, kalbin çıkış yoluna ait konotrunkal defektlerdir. Bu defektler sıklıkla özgül bir kardiyovasküler paternle birlikte görülür; örneğin pulmoner arterlerin ayrışıklığı, yaygın hipoplazisi veya çapraz geçişi; sağ ya da kraniyal aort arkı ve eşlik eden anormal sol subklavyen arter gibi bulgular içerebilir. Bu ayırt edici özellikler, sendromik ve sendromik olmayan konotrunkal defektlerin ayırıcı tanısı ile cerrahi planlama açısından büyük önem taşır.

Hastaların %75'inde konjenital kalp hastalığı bildirilmiştir ve bu durum, etkilenmiş bireylerdeki mortalitenin başlıca nedenini (>%90'ından fazlası) oluşturmaktadır. Konjenital kalp hastalığı olan hastaların önemli bir bölümünde de 22q11.2 mikrodelesyonu bulunduğu bildirilmektedir. Tip B kesintili aortik arkı olanların %52'sinde, trunkus arteriyozus olanların %34'ünde, Fallot tetralojisi olanların %16'sında ve ventriküler septal defektli hastaların %5–10'unda 22q11.2 mikrodelesyonu varlığı rapor edilmiştir. Buna ek olarak, bazı 22q11.2 delesyonlu bireylerde (%10) aort kökü dilatasyonu gelişebilir. Bu genişleme izole olarak ya da minör

kardiyovasküler anomalilerle veya konotrunkal defektlerle birlikte görülebilir ve bazı olgularda ilerleyici seyir gösterebilir. Hastaların yaklaşık %26'sında kardiyak anomali görülmediği ve bu nedenle tanı almayan 22q11.2 delesyonu vakalarının en yaygın grubunu oluşturduğu bildirilmiştir.

Solunum Sistemi Bulguları: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde solunum sistemiyle ilişkili bulgular, sıklıkla sendroma eşlik eden yapısal ve fonksiyonel anomalilerden kaynaklanmaktadır. Bu kapsamda, konjenital kalp hastalıkları, astım, vasküler halka, laringeal *web*, konjenital diyafragmatik herni, trakeoözofageal fistül ve özofagus atrezisi gibi çeşitli anatomik bozukluklar tanımlanmıştır. Ayrıca, gastrointestinal dismotiliteye bağlı gelişen aspirasyon, solunum yetmezliği ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra reaktif hava yolu hastalıklarına da zemin hazırlayabilmektedir. Laringomalazi, trakeomalazi, subglottik stenoz, laringeal atrezi, kleft oluşumları, laringeal *web*, vasküler ring ve vokal kord paralizisi gibi üst hava yolu anomalileri bu sendromla ilişkili olarak bildirilmiştir. Bu anatomik bozukluklara bağlı olarak en sık karşılaşılan klinik bulgular arasında stridor, aspirasyon ve oksijen gereksinimi yer almaktadır.

Uyku bozuklukları ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) da bu hasta grubunda artmış sıklıkta gözlenmektedir. Yapısal hava yolu anomalileri ile birlikte görülen genel kas hipotonisi, OSAS gelişiminde belirleyici risk faktörleri arasında yer almaktadır. Özellikle velofaringeal yetmezliğin cerrahi tedavisini takiben OSAS gelişme riski artabileceğinden, cerrahi öncesi ve sonrasında polisomnografi ile değerlendirme yapılması önerilmektedir. Ek olarak, bazı olgularda anormal akciğer lobülasyonuna da rastlanmıştır. Bu durumun, pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkisinin belirlenmesi için ileri görüntüleme ve solunum fonksiyon testleriyle değerlendirme gerekebilir.

Santral Sinir Sistemi ve Nöromusküler Bulgular: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerin çoğunda bebeklik döneminde hipotoni ve öğrenme güçlüğü öyküsü bulunmaktadır. Bununla birlikte, spesifik nörolojik bulgular genellikle nadirdir. Bazı bireylerde hipokalsemi ile ilişkili nöbet görülebilse de bireylerin %7'sinde herhangi bir tetikleyici olmadan da nöbet gelişebileceği bildirilmiştir. Etkilenmiş bireylerin %8-14'ünde etiyojisi net olmamakla birlikte asimetric ağlayan yüz ifadesi ve %24-50'sinde mikrosefali bildirilmiştir. Ataksi ve serebellar atrofi görülebilir.

Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri, 22q11.2 delesyon sendromunda geniş bir yelpazede gözlemlenmekte olup, bazı bulgular Opitz G/BBB sendromu ile örtüşmektedir. Çeşitli çalışmalarda, etkilenen bireylerin yarısından fazlasında kalıcı kavum septum pellucidum ve/veya kavum *vergae*, polimikrogiri, kortikal displazi, hipoplastik serebellum ve serebellar atrofi gibi belirgin nörogörüntüleme bulgularına rastlanmıştır. Literatürde bildirilen diğer MSS anomalileri arasında multistik beyaz cevher lezyonları, perisilviyan displazi, bazal gangliyon bozuklukları, hipofiz bezinde hipoplazi gibi bozukluklar yer almaktadır. Bu anomaliler, hastalığın nörolojik ve gelişimsel yelpazesini genişletmekte olup, multidisipliner değerlendirme gerektirecek klinik durumlara neden olabilmektedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrollere kıyasla, arka beyin bölgelerinde belirgin hacim kaybı ve sol oksipital ile sol parietal bölgelerde frontal loblara göre daha fazla beyaz cevher kaybı olduğunu göstermiştir. Bu yapısal değişikliklerin, çalışma belleği, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler, dil ve matematik performansındaki özgül bilişsel zayıflıklarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.

Erişkinlerde, 22q11.2 delesyon sendromu daha önce de belirtildiği gibi erken başlangıçlı Parkinson hastalığı için artmış risk oluşturur. Bu bireylerde motor ve koku alma bozuklukları gibi belirtiler daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir. Bu hastalık tipik semptom paternine, tedavi yanıtına ve klinik seyre sahiptir. Bununla beraber antipsikotik ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle Parkinson hastalığının tanısı gecikebilmektedir. Nadir olarak, 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde ilerleyici spastik paraparezi gibi motor nöron tutulumunu içeren nörolojik bozukluklar bildirilmiştir. Bu durumlar, genellikle ilerleyici kas güçsüzlüğü ve spastisite ile karakterizedir.

İmmünolojik Bulgular: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar oldukça yaygındır. Akciğer grafilerinde timus gölgesinin izlenmemesi, bu hastalıkta sık karşılaşılan ve tanısal açıdan dikkate değer bir bulgudur. İmmün fenotip, tam ve parsiyel olmak üzere iki ana alt tipe ayrılmaktadır. Tam formda

hücrel ve/veya humoral immün yanıt ciddi şekilde bozulurken, parsiyel formda immün yetmezlik daha hafif düzeydedir ve spontan iyileşme olasılığı bulunmaktadır. Timusun azalmış fonksiyonu yalnızca T hücre üretimini değil, aynı zamanda immün toleransın sağlanması ve otoreaktif T hücrelerinin eliminasyonunu da etkileyerek otoimmün hastalıklara zemin hazırlayabilir.

Popülasyon temelli çalışmalarda, 22q11.2 delesyonlu bireylerin yaklaşık %77'sinde immün yetmezlik bildirilmiştir. Bu durum, çoğunlukla timik hipoplaziye bağlı T lenfosit üretimindeki azalma ile ilişkilidir. T hücre azlığı en yaygın immünolojik bulgudur; buna ek olarak, bazı olgularda humoral immünite bozuklukları ve selektif IgA eksikliği de gözlenebilir. Bununla birlikte, enfeksiyonlara yatkınlık genellikle hafif düzeyde olup, fırsatçı enfeksiyonlar nadiren gelişmektedir. Ancak viral enfeksiyonlar sıklıkla uzamış seyir gösterir.

Anatomik anomaliler, özellikle damak defektleri ve gastroözofageal reflü ile birlikte konjenital kalp hastalıkları, üst solunum yolu enfeksiyonları ve aspirasyon pnömonisi riskini artırmaktadır. T hücre yetmezliğiyle bu anatomik bozuklukların birlikteliği, otitis media ve sinüzit gibi enfeksiyonların sıklığında anlamlı artışa yol açmaktadır. Dokuz yaş üzerindeki bireylerde bu tür enfeksiyonlar %25–33 oranında tekrarlayıcı özellik gösterirken, alt solunum yolu enfeksiyonlarının oranı %4–7 arasında değişmektedir. Bu enfeksiyonların ortaya çıkışında, immün yetmezliğin derecesinden çok, anatomik ve fonksiyonel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle çoğu olguda aktif immün tedaviye gerek duyulmamaktadır.

T lenfosit düzeyleri, genel popülasyonda yaşamın ilk yılında düşüş eğilimindeyken, 22q11.2 delesyonlu bireylerde ilk yıl boyunca artış gösterip daha sonra yavaş bir azalma ile stabil düzeylere ulaşabilir. Bu dinamik seyir, hafif T hücre eksikliği olan bireylerin immün yanıt oluşturma kapasitesini büyük ölçüde korumasını sağlayabilir. Delesyonun moleküler alt tipleri ile immün yetmezlik düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiş; özellikle TBX1 genini içermeyen “nested distal” delesyonların, daha iyi T hücre düzeyleri ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. CD4+ T lenfopeni, TBX1 geninin dahil olduğu proksimal delesyonlarla daha sık ilişkilendirilmiş ve bu gruptaki bebeklerde CD3 ve CD4 hücre sayılarının daha düşük olduğu rapor edilmiştir.

Humoral immünite bozuklukları olguların yaklaşık %17'sinde gözlenmekte olup, IgA eksikliği özellikle juvenil idiyopatik artrit gibi otoimmün durumlarla ilişkili olarak %13 oranında bildirilmiştir. Erken çocukluk döneminde saptanan hipogammaglobulinemi çoğunlukla geçici olup, ilerleyen yaşlarda yerini hipergammaglobulinemiye bırakabilir. Fonksiyonel antikor yanıtı çoğu bireyde korunmuş olmakla birlikte, bazı olgularda düşük aviditeye sahip antikorlar ve pnömokok polisakarit aşısına yetersiz yanıt gibi bozukluklar saptanmıştır. Bu tür bozukluklar özellikle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olan bireylerde daha yaygındır.

Damak disfonksiyonu, reflü ve aspirasyon pnömonisi enfeksiyona yatkınlığı artırarak ek risk faktörleri arasında yer alırken, disfajiye bağlı beslenme problemleri de hücrel immünite üzerinde olumsuz etki yaratabilir. Bu çeşitli etmenler, daha büyük çocuklar ve erişkin bireylerde enfeksiyon sıklığının devam etmesine neden olabilmektedir. Ancak genel olarak, okul çağındaki çocuklarda immün yetmezlik nedeniyle özel tedavi gereksinimi nadiren ortaya çıkmaktadır.

Otoimmün bulgular: Otoimmün hastalıklar 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde sık olup, özellikle otoimmün sitopeniler ve juvenil romatoid artrit yaygındır. Bu hastalıkların gelişimi, T hücre defektiyle birlikte genetik yatkınlık gibi ek faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca otoimmün tiroid hastalıkları ve selektif IgA eksikliği de bu bireylerde daha sık görülmektedir. T hücre lenfopenisine bağlı sekonder sonuçlar arasında atopi ve otoimmün hastalık riskinde artış yer almaktadır. Juvenil romatoid artrit, 22q11.2 delesyon sendromlu çocuklarda genel popülasyona kıyasla yaklaşık 20 kat daha sık görülmektedir. Juvenil romatoid artritin başlangıç yaşı 17 ay ile beş yaş arasında değişmekte olup, genellikle poliartiküler seyir göstermekte ve tedavisi zor olabilmektedir.

22q11.2 delesyon sendromu ile ilişkili diğer otoimmün hastalıklar arasında; idiyopatik trombositopenik purpura, hipertiroidi (Graves hastalığı), hipotiroidi, vitiligo, hemolitik anemi, otoimmün nötropeni, aplastik anemi ve çölyak hastalığı yer alır. Özellikle ITP, 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde genel popülasyona göre 200 kat daha sık görülmektedir. İmmün yetmezlik saptanan bireylere uygulanacak destek tedavilerinin yanı sıra timus

hipoplazisi ve T hücre yokluğu durumunda canlı aşılarından kaçınılmalı ve uygun bir kardeşten T hücre transferi veya timus nakli düşünülmelidir.

Endokrin Bulgular: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde en sık görülen endokrin sorunlar arasında hipoparatiroidiye sekonder hipokalsemi ve tiroid hastalığı yer almaktadır. Bu sendromda tanımlanan ilk hormonal bozukluk paratiroid disfonksiyonudur ve buna bağlı gelişen hipokalsemi, sendromun temel özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Hastaların yaklaşık %60'ında hipokalsemi bildirilmiştir ve genellikle yenidoğan döneminde nöbet, tetani ve tremor gibi belirtilerle kendini göstermektedir. Paratiroid aplazisi veya şiddetli hipoplazisi durumunda hipokalsemi kalıcı olabilmektedir. Ancak daha yaygın olarak, geçici hipokalsemi veya stres durumlarıyla tetiklenen intermittan hipokalsemi görülür. Şiddetli semptomatik hipokalsemide, parenteral 10–15 mg/kg elemental kalsiyum yavaş infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Asemptomatik hipokalsemi tedavisinde ise, 75–100 mg/kg/gün elemental kalsiyum oral yolla verilir ve D vitamini desteği sağlanır. Hiperkalsiüri riskinden dolayı kalsiyum seviyesini düşük-normal aralıkta tutmak ve nefrolitiazis açısından aralıklı renal ultrasonografi ile kontrol önerilmektedir.

Tiroid disfonksiyonu, hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde bildirilmiştir. Hipotiroidi daha yaygın olmakla birlikte, Graves hastalığına bağlı hipertiroidi de rapor edilmiştir. Bu nedenle, yılda bir defa olacak şekilde TSH ve serbest T4 düzeyi ile tarama yapılması önerilmektedir.

Sendromda görülen bir diğer endokrin problem büyüme hormonu eksikliğidir. Boy kısalığı, sendromda yaygın olarak görülmekle birlikte, tedavi edilebilir bir durum olan büyüme hormonu eksikliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Boyu ve/veya büyüme hızı 5. persentilin altında olan veya genetik potansiyeline göre büyümesi geri olan çocukların, büyüme hormonu eksikliği açısından test edilmesi önerilmektedir.

Genitoüriner Sistem Bulguları: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerin %31'inde çeşitli renal anomaliler tanımlanmıştır. Bunlar arasında; tek böbrek, multistik veya displastik böbrek (%10), hidronefroz (%5), veziköüretal reflü ve düzensiz mesane (%6), ile disfonksiyonel işeme (%11) en sık bildirilenler arasındadır. Bu nedenle, 22q11.2 delesyonu olan tüm bireylerde nefrourolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Ürogenital sistem anomalileri arasında hipospadias (%8), inmemiş testis (%6) ve uterus agenezisine bağlı primer amenore de tanımlanmıştır. Erkek çocuklarında kız çocuklarına göre genitoüriner anomali tanısı konulma olasılığı önemli ölçüde daha yüksektir (%8'e karşı %0,5).

Oftalmolojik Bulgular: 22q11.2 delesyon sendromunda oftalmolojik bulgular geniş bir spektrumda seyreder. En sık gözlenen anomali, kornea limbusunda belirgin ve anteriora yer değiştirmiş Schwalbe çizgisi ile karakterize posterior embriyotoksondur. Kapüşon şeklinde göz kapakları, 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde karakteristik yüz ifadesini oluşturan bir bulgu olmakla birlikte, hastaların tamamında görülmez. Bunun yanı sıra dar palpebral aralıklar, pitozis, distikiyazis, telekantus ve göz altlarında mavi renk değişikliği gibi fiziksel özellikler izlenebilir. 22q11.2 delesyon sendromlu 90 hastanın göz bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, posterior embriyotokson %49 oranıyla en sık rastlanan oküler bulgu olarak saptanmıştır. Diğer sık raporlanan bulgular arasında; retinal damar tortuozitesi %34, kapüşon şeklinde göz kapakları %20, şaşılık %18, pitoz %4, ambliyopi %4, distikiyazis %2, belirgin iris kriptleri %2, belirgin kornea sınırları %1 ve eğik optik disk %1 oranında tespit edilmiştir. Katarakt, kolobom ve anoftalmi nadir bulgulardır. Astigmatizma, miyopi ve hipermetropi prevalansı genel popülasyonla benzerdir. Kıırma kusurları arasında en yaygın olarak hipermetropi ve astigmatizma bildirilmiştir. Hastaların yaşı ilerledikçe hipermetropinin azalarak miyopinin arttığı gözlemlenmiştir. Hastaların yaklaşık üçte biri gözlük kullanmaya ihtiyaç duymaktadır. Kıırma kusurlarının erken dönemde düzeltilmesi, bu bireylerin okuma becerilerinde önemli bir iyileşme sağlayabilir. Etkilenmiş bireylerde çeşitli göz problemleri yaygın olarak gözlenirse de ciddi göz tutulumunun nadiren ortaya çıktığı bilinmektedir. Hastaların tanı anında kapsamlı bir göz muayenesinden geçirilmesi, iki yaş civarında strabismus ve ambliyopi açısından değerlendirilmesi ve bulgulara göre takip planlanması önerilmektedir.

Odyolojik Bulgular: 22q11.2 delesyon sendromunda otolaringolojik anomaliler sık rastlanan ve klinik açıdan önemli bulgulardandır. Etkilenen bireylerin yaklaşık %88'inde, immün yetmezlik ve palatal anomalilere bağlı olarak kronik otitis media ve sinüzit gelişmektedir. İşitme kaybı genellikle effüzyonlu otitis media ve östaki tüpü

disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan iletim tipi ve hafif düzeyde olsa da bazı olgularda mikst ya da sensörinöral tip işitme kaybı görülebilir. Olguların yaklaşık %40'ında iletim tipi işitme kaybı bildirilmiştir. Ayrıca iç kulakta yapısal bir bozukluk olan Mondini malformasyonu bu sendromda saptanabilir. Özellikle nedeni açıklanamayan menenjit vakalarında bu bulgu değerlendirilmesi gereken bir bulgudur. Mikrotia, anotia, dış kulak yolu darlığı, iç kulak anomalileri, preauriküler skin *tag*ler ve *pit*ler izlenebilir. İşitme kaybı, erken dönem çalışmalarda %75 gibi yüksek oranlarla bildirilirken, güncel çalışmalarda bu oran %40-50 arasında rapor edilmiştir. İşitme kaybı olan hastalarda gelişme geriliği ve artikülasyon problemlerine sıklıkla rastlanmaktadır. Bu nedenle, işitme kaybının erken tespiti ve müdahalesi büyük önem taşımakta olup, hastalara düzenli aralıklarla kulak muayenesi ve işitme testlerinin yapılması önerilmektedir. Effüzyonlu kronik otitis media varlığında miringotomi ve ventilasyon tüpü yerleştirilmesi, gerektiğinde işitme cihazı kullanımı önerilmektedir.

Kas-İskelet Sistemi Bulguları: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde çeşitli kas-iskelet sistemi anomalileri tanımlanmıştır. Üst ekstremitelerde preaksiyal ve postaksiyal polidaktili (%6), alt ekstremitelerde postaksiyal polidaktili (%15), pes ekinovarus deformitesi ve ikinci ile üçüncü ayak parmakları arasında sindaktili bildirilmiştir.

Vertebral anomaliler (%19) arasında kelebek vertebra, hemivertebra ve koronal yarıklar yer almaktadır. Oksiput ve servikal bölge görüntülemesi yapılan bireylerin %90,5 ile %100'ünde en az bir oksipital-servikal anomali raporlanmıştır. Servikal omurgaya ait yapısal bozukluklar önemli bir yer tutmakta olup, C2-C3 füzyonu (%34), sadece posterior elemanların füzyonu (%21) ve C2-C3 düzeyinde tam blok vertebra (%13) görülebilmektedir.

Fleksiyon-ekstansiyon radyografilerinde %56 oranında artmış segmental hareketlilik, bu bireylerin %33'ünde ise birden fazla seviyede artmış hareketlilik bildirilmiştir. C2-C3 düzeyinde segmental hareketlilik ile birlikte spinal kanal çapında daralma omurilik basısına yol açarak acil cerrahi stabilizasyon gerektirebilir. Skolyoz bulgusu %0,6 ile %60 arasında değişen prevalans oranlarıyla bildirilmektedir. Kaburga anomalileri (%19) arasında en yaygın olanları fazla ya da eksik sayıda kaburga oluşumlarıdır. Ayrıca hipoplastik skapula da nadiren (%1,5) de olsa görülebilmektedir.

Diğer bulgular: 22q11.2 delesyon sendromlu bireylerde hepatoblastom, renal hücreli karsinom, tiroid karsinomu, melanom, lösemi, Wilms tümörü ve nöroblastom gibi çeşitli maligniteler tanımlanmıştır. Bu bireylerdeki genel kanser prevalansı yaklaşık %6'dır.

22q11.2 mikrodelesyon sendromu olan bireylerin değerlendirilmesi ve tedavisi için klinik uygulama kılavuzları yayınlanmıştır. İlk tanı sonrası önerilen değerlendirmelere bazı örnekler Tablo I'de ve yaşa göre izlem önerileri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I. 22q11.2 mikrodelesyon sendromlu bireylerde bazı izlem önerileri

Sistem/Bölüm	Değerlendirme yöntemi	Yorum
Endokrinoloji	Serum iyonize kalsiyum ve paratiroid hormonu	Hipoparatiroidizmi değerlendirmek için gereklidir. Çocuk endokrinoloji bölümünden görüş alınabilir.
	TSH ve serbest T4	Hipotiroidizmi ve hipertiroidizmi değerlendirmek için gereklidir.
	Büyüme değerlendirmesi	Büyüme hormonu eksikliği değerlendirmesi için boyu 2. persentilin altında olanların çocuk endokrinolojisi bölümüne yönlendirilmesi önerilmektedir.

Gastroenteroloji	Beslenme sorunlarının değerlendirilmesi (örneğin gastroözofageal reflü, emme/yutma zorluğu, beslenmeyi ilerletme, dokulu gıdaların eklenmesi, kusma) ve kabızlık açısından değerlendirme	Gerektiğinde anatomik farklılıklar için değerlendirme yapılmalıdır.
Gelişimsel pediatri	Konuşma ve dil değerlendirmesi	1 yaşına kadar, erken müdahaleye yönlendirme önerilmektedir.
Göz Hastalıkları	Göz hastalıkları değerlendirmesi	Tanı anında yapılmalıdır.
Hematoloji	Morarma/kanama öyküsü olanlar çocuk hematolojisi bölümüne yönlendirilmelidir.	Cerrahi işlemlerden önce trombosit hacmi ve fonksiyonunun değerlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.
İmmünoloji	Tam kan sayımı ve periferik yayma	Mutlak lenfosit sayısının düşük olması, T ve B hücre alt gruplarının değerlendirilmesini ve çocuk immünolojisi bölümüne yönlendirilmeyi gerektirir. İmmünolojik değerlendirme; akım sitometrisi, immüno globulinler ve T hücre fonksiyonunu içerebilir.
Kardiyoloji	Akciğer grafisi, EKG ve ekokardiyogram dahil olmak üzere çocuk kardiyoloğu tarafından değerlendirme	Vasküler halka şüphesi varsa göğüs manyetik rezonans görüntülemesi gerekebilir.
Kas-iskelet sistemi	Akciğer grafisi	Toraksik vertebral anomalileri değerlendirmek için gereklidir.
	Servikal omurga radyografileri	4 yaş üstü tüm kişilerde (servikal omurganın kemikleştiği yaş) ve cerrahi prosedürler ve/veya atletik aktiviteler (örneğin, takla atma) sırasında boynun hiper ekstansiyonundan önce değerlendirilmelidir.
Kulak Burun Boğaz	Damağın klinik değerlendirmesi; farenksi ilgilendiren cerrahi işlemlerden önce karotis arterlerinin değerlendirilmesi ve adenoidektomi öncesi konuşma üzerindeki etkilerin göz önünde bulundurulması	Beslenme ve konuşma gelişimini etkileyebilecek damak anomalilerini taramak için gereklidir. Farenks prosedürleri uygulanırken ameliyat öncesi ve sonrası uyku çalışmaları göz önünde bulundurulmalıdır.
Nefroloji	Renal ultrason muayenesi	
Nöroloji	Çocuk nörolojisi bölümüne yönlendirme	Eğer nöbetlerden şüpheleniliyorsa yapılmalıdır.
Odyoloji	Odyolojik değerlendirme	Tanı anında yapılmalıdır.
Psikiyatri	Psikolog veya psikiyatrist tarafından değerlendirme	Kaygı, ruh hali bozukluğu, davranış farklılıkları veya açık psikoz yaşayanlarda Ergenler ve yetişkinlerde: Riskli davranışlara yönelik değerlendirme dahildir.

Tablo II. 22q11.2 mikrodelesyon sendromlu bireylerde yaşlara göre izlem önerileri

Değerlendirme ve Yönetim	Tanı Anında	Yılda/ İki yılda bir	0-1 yaş	1-5 yaş	6-12 yaş	13-18 yaş
Genetik						
Genetik test (FISH, MLPA veya mikrodizin) Ebeveynler için MLPA veya FISH	✓					
Genetik danışma	✓	✓				✓
Genel Değerlendirme						
22q11.2 delesyon sendromu konusunda deneyimli uzmanlara danışma	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Kapsamlı öykü alınması (aile öyküsü dahil) ve fizik inceleme	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Beslenme durumunun değerlendirilmesi (yutma, reflü, kabızlık, büyüme vs)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Nörolojik ve gelişimsel değerlendirme	✓		✓	✓	✓	✓
Enfeksiyon geçmişi, alerji, astım, otoimmün hastalıklar ve malignite değerlendirilmesi	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Uzmanlaşmış sağlık hizmetlerine ve toplumsal kaynaklara erişimin değerlendirilmesi	✓		✓	✓	✓	✓
Klinik Değerlendirmeler						
Kardiyak değerlendirme	✓					
Konjenital kalp hastalığı izlemi		✓	✓	✓	✓	✓
Değerlendirme ve Yönetim	Tanı Anında	Yılda/ İki yılda bir	0-1 yaş	1-5 yaş	6-12 yaş	13-18 yaş
Aritmi ve aort kökü dilatasyonu için izlem				✓	✓	✓
Riskli bireylerde EKG izlemi (antiepileptik/psikiyatrik ilaç kullanımı, hipokalsemi, tiroid hastalığı)		✓				
Yarık damak ve/veya velofaringeal yetmezlik açısından yarık damak ekibine yönlendirme (gerektiğinde nazoendoskopi/ videofloroskopi)	✓		✓	✓	✓	✓
Dil ve konuşma terapisti tarafından değerlendirme	✓		✓	✓	✓	✓
Tekrarlayan otitis media ve olası laringo-trakeo-özofageal anomali için kulak burun boğaz uzmanı tarafından değerlendirme	✓		✓	✓	✓	✓
İşitme değerlendirmesi	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Göz muayenesi	✓		✓	✓		
Diş muayenesi				✓	✓	✓
Endokrinolojik değerlendirme	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Beslenme, yutma ve hava yolu değerlendirilmesi			✓	✓		
Renal ultrasonografi	✓					
İmmünojenik değerlendirme- T ve B lenfosit alt grupları	✓		✓	✓		✓
İmmünojenik değerlendirme- IgG, IgA, IgM, IgE düzeyleri (6. aydan sonra)			✓	✓		✓
İmmünojenik değerlendirme- aşı yanıtları			✓	✓		
Tam kan sayımı	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Skolyoz açısından değerlendirme					✓	✓
Servikal instabilite açısından değerlendirme (4 yaş civarında X-ray)				✓		
Uyku değerlendirmesi (velofaringeal disfonksiyon onarımı öncesi ve sonrasında polisomnografi), uyku hijyeni önerileri				✓	✓	
Bilişsel gelişim, akademik işlevsellik ve çocuk psikiyatrisi						
Bilişsel/öğrenme kapasitelerinin, dil alanları dahil olmak üzere standartlaştırılmış ölçütlerle değerlendirilmesi	✓			✓	✓	✓
Adaptif işlevselliğin değerlendirilmesi (örneğin günlük yaşam becerileri)	✓			✓	✓	✓
Psikiyatrik değerlendirme (otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, anksiyete, psikoz)	✓			✓	✓	✓

KAYNAKLAR

1. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, Gatzoulis MA. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;138:307-13.
2. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdóttir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J; International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159:332-9.e1.
3. Beaujard MP, Chantot S, Dubois M, Keren B, Carpentier W, Mabboux P, Whalen S, Vodovar M, Siffroi JP, Portnoi MF. Atypical deletion of 22q11.2: detection using the FISH TBX1 probe and molecular characterization with high-density SNP arrays. *Eur J Med Genet*. 2009 Sep-Oct;52(5):321-7.
4. Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, Grati FR, Putotto C, Breckpot J, Swillen A, Crowley TB, Loo JCY, Lairson LA, et al. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. *Genes*. 2023; 14(1):160.
5. Carey, J. C., Cassidy, S. B., Battaglia, A., & Viskochil, D. (Eds.). (2020). Cassidy and Allanson's management of genetic syndromes. John Wiley & Sons.
6. Casteels I, Casaer P, Geuillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr*. 2008 Jul;167(7):751-5.
7. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS*. 2007 Apr;11(2):179-82.
8. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EW, Chung B, Cytrynbaum C, Faghfoury H, Fishman L, García-Miñaur S, George S, Lang AE, Repetto G, Shugar A, Silversides C, Swillen A, van Amelsvoort T, McDonald-McGinn DM, Bassett AS. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015;17:599-609.
9. Habel A, McGinn MJ 2nd, Zackai EH, Unanue N, McDonald-McGinn DM. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:2665-71.
10. Jackson O, Crowley TB, Sharkus R, Smith R, Jeong S, Solot C, McDonald-McGinn D. Palatal evaluation and treatment in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179:1184-95
11. Jiramongkolchai P, Kumar MS, Chinnadurai S, Wootten CT, Goudy SL. Prevalence of hearing loss in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Aug;87:130-3.
12. Kennedy WP, Mudd PA, Maguire MA, Souders MC, McDonald-McGinn DM, Marcus CL, Zackai EH, Solot CB, Mason TB, Jackson OA, Elden LM. 22q11.2 Deletion syndrome and obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Aug;78(8):1360-4.
13. Lewandowicz-Uszyńska A, Zwonarz K, Chmielarska J. Review paper The 22q11 microdeletion syndrome in children. *Central European Journal of Immunology*. 2013;38(2):271-275.
14. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11. 2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2024 May 9] In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors *GeneReviews®* [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025
15. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15071.
16. Óskarsdóttir S, Boot E, Crowley TB, Loo JCY, Arganbright JM, Armando M, et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2023 Mar;25(3):100338.
17. Sgardioli IC, de Mello Copelli M, Monteiro FP, Dos Santos AP, Lustosa Mendes E, Paiva Vieira T, Gil-da-Silva-Lopes VL. Diagnostic Approach to Microdeletion Syndromes Based on 22q11.2 Investigation: Challenges in Four Cases. *Mol Syndromol*. 2017 Aug;8(5):244-252.
18. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):186-201.
19. Utine GE. 22q11.2 Delesyon Sendromunun Klinik İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi Genetik Hastalıkların Klinik İzlemi I*. 2021;42(6):1027-43
20. Wahrman S, Kainulainen L, Kytö V, Lempainen J. Childhood manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: A Finnish nationwide register-based cohort study. *Acta Paediatrica*. 2023;112(6):1312-8.

21. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T Jr. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics*. 1998;101:929-32.
22. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001 Jan-Feb;3(1):19-22.

İMMÜNULOJİ PENCERESİNDEN DiGEORGE SENDROMU

DR. MERVE SÜLEYMAN*
DR. DENİZ NAZİRE ÇAĞDAŞ AYVAZ**

*UZMAN DOKTOR, ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK İMMÜNULOJİSİ VE ALLERJİ BİLİM DALI
**PROFESÖR DOKTOR, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK İMMÜNULOJİSİ BİLİM DALI

DiGEORGE SENDROMUNUN TANIMI VE TARİHÇESİ

En sık görülen genetik hastalıklardan biri olan DiGeorge sendromu (DGS) genellikle 22. kromozomun uzun kolunun 11.2 bölgesindeki genlerin bir veya daha fazlasının delesyonu sonucu oluşur. Timus bezi aplazisi ya da hipoplazisi ve buna ikincil değişken derecede T hücre yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, paratiroid bezi yokluğu ya da küçüklüğü ve buna bağlı değişken derecede hipokalsemi DGS'nin klasik bulgularıdır.

Tarihsel süreçte timus bezinin T hücre gelişimindeki işlevinin anlaşılmasından önce 1829 yılında DGS'ye benzer sendromik özellikleri olan ve timusu olmayan bir çocuk tanımlanmış, 1955'te Sedlackova ve 1959'da Lobdell tarafından timik aplazi ve konjenital hipoparatiroidizmin birlikteliği bildirilmiştir. 1965 yılında hastalığa adını veren Angelo DiGeorge, timusun immünitede önemli bir rolü olduğunu göstermiş ve hipoparatiroidizm, timik hipoplazi, tekrarlayan enfeksiyon bulguları olan bir vaka serisi bildirmiştir. Bu birliktelik daha sonra DiGeorge sendromu olarak tanımlanmıştır. Zamanla spektruma fasiyal dismorfizm, konoturunkal kalp anomalisi, velofaringeal yetmezlik ve konuşma gecikmesi dahil edilmiş ve delesyonun birbiri ile örtüşen fenotipe sahip heterojen gibi bir grup hastalıkla (velokardiyofasial sendrom, Schprintzen sendromu) bağlantılı olması DGS'nin klinik spektrumunun genişlemesine yol açmıştır.

DiGeorge sendromunun tanımı tipik olarak hem 22q11.2 delesyonu olan hem de delesyon gösterilmeden kardiyak defekt, immün yetmezlik ve hipokalsemi triyadı olan hastalar için kullanılabilirken; kromozom 22q11.2 delesyon sendromu tanımının delesyonun gösterildiği hastalarda kullanılması uygun görülmüştür.

DiGEORGE SENDROMUNUN PREVALANS VE İNSİDANSI

22q11.2 delesyon sendromu en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Cinsiyetler arasında sıklık farkı yoktur. Hastalık 4000-6000 canlı doğumda bir görülmektedir. Gelişme geriliği, kardiyak anomalili çocuklar gibi bazı çocuklarda daha sık görülür. Gelişme geriliği olan çocukların %5,4'ünde, konotrunkal kardiyak anomalisi olanların %7-50'sinde, velofaringeal yetmezliği olanların %64'ünde, neonatal hipokalsemisi olanların ise %74'ünde görüldüğü bildirilmiştir.

DiGEORGE SENDROMUNUN GENETİK ÖZELLİKLERİ VE NEDENLERİ

DiGeorge sendromu, genellikle 22q11.2 bölgesindeki delesyon sonucu oluşur. Delesyonların büyük bir kısmı (%90-95) sporadik gelişir, geri kalan kısmı ise otozomal dominant kalıttır. Bir hasta için timik gelişim defekti düşünülüp 22q11.2 delesyonu tespit edilemediğinde, alta yatan nedeni açıklamak için diğer olası genetik nedenler ve çevresel maruziyetler araştırılmalıdır.

CHARGE sendromu (*Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital abnormality, and Ear abnormality*), *CHD7* (Chromodomain Helicase DNA binding protein 7) mutasyonu sonucu gelişen genetik geçişli bir timik gelişim defektidir. Tipik konotrunkal kalp anomalilerini içeren DGS'nin klinik özellikleri izlenmesine rağmen delesyon veya *TBX1* mutasyonu saptanamayan hastaların birçoğunda *CHD7* mutasyonu gösterilmiştir. DiGeorge sendromu fenotipine neden olan bir başka neden 10. kromozomun kısa kolundaki (10p13p14) delesyonlardır. Çok nadir olup 200.000 canlı doğumda bir görülmektedir. 17p13, 18q21 bölgelerindeki delesyonlar, 22q11 duplikasyon sendromu, *TBX1*, *FOXN1*, *FOXI3*, *PAX1*, *TBX2* ve *FOXI3* genlerindeki mutasyonlar timik gelişim defektine neden olabilen diğer genetik nedenlerdir. Maternal alkol maruziyeti, retinoik asit embriyopatisi, diabetes mellitus ise timik gelişim defektinin genetik olmayan nedenlerini oluşturur.

DiGEORGE SENDROMUNUN PATOGENEZİ

Embriyonel gelişim sırasında embriyo kraniyokaudal ve lateral yönde katlanır, boyun bölgesinde iki taraflı uzanan faringeal ark ve cepler oluşur. Her faringeal ark dışta yüzey ektodermi, içte endoderm ve ortada ise mezodermden oluşur. Sendroma bu faringeal arkların gelişiminin erken dönemde etkilenmesi neden olur. Etkilenen bu önemli yapılardan biri timustur. Fetal timus, T hücreleri için gelişim alanıdır. T hücre öncülleri kemik iliğinde gelişip son farklılaşma için timusa göç eder. *Self*-reaktif T hücrelerin delesyonu ve gelişen T hücrelerin organizmanın HLA gruplarını tanıyacak şekilde işlevsel hale gelişi timusta gerçekleşen önemli gelişimsel süreçlerdir.

22q11.2 delesyonunda timus aplazik, hipoplazik veya ektopik olabileceği gibi normal de olabilir. Bu durum; fetal stres, delesyon bölgesi dışında yer alan genler, *TBX1*'in etkisi ve bilinmeyen epigenetik faktörlerden kaynaklanabilir.

T hücre sayısındaki azalma, sınırlı timik hacmin doğal bir sonucudur. 22q11.2 delesyonu taşıyan hastaların T hücre sayı ve fonksiyonları normal olabileceği gibi, çok düşük ve bozuk da olabilir. Pileri ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada delesyonu olan hastaların ve sağlıklı bireylerin T hücre sayıları değerlendirilmiş, delesyonu olan bebeklerin T hücre sayılarının sağlıklı olanlarınkinin yarısı kadar olduğu, yaşamın ilerleyen dönemlerinde ise her iki grubun T hücre sayılarının birbirine yaklaştığı görülmüştür. Bunun nedenlerinden biri timik involüsyonun T hücre yapımını sınırlaması nedeniyle, normal aralığın yaşla birlikte aşağı doğru kayması; diğeri 22q11.2 delesyonu olan çocuklarda timik üretimin sınırlı oluşunu telafi etmek için T hücrelerin homeostatik olarak çoğalmasdır. Homeostatik proliferasyon, gerekli olduğunda T hücre kompartmanını genişletmek için kullanılan olağan bir süreçtir. Timik yapım sınırlandığında, kullanılacak tek yol mevcut T hücrelerinin çoğalmasdır ve bu, naif yüzey fenotipinin (CD4+/ CD45RA +) bellek fenotipine (CD4+/CD45RO+) dönüştürülmesi ile ifade edilir.

İMMÜNOLOJİK BULGULAR

DiGeorge sendromunda immün yetmezliğin derecesi hastalar arasında farklılık gösterir. Tam kan sayımı ile lenfosit sayısı, lenfosit alt grup analizi ile T, B ve NK hücre sayısı değerlendirilir. İmmünglobulinler ve antikor yanıtlarının ölçümü, humoral (salgısal) bağışıklık hakkında fikir verir. T ve B hücre alt gruplarının, lenfosit aktivasyon ve proliferasyonunun değerlendirilmesi ile immün yetmezliğin derecesi daha iyi öğrenilmiş olur.

T hücre reseptör (TCR) geninin yeniden düzenlenmesi sırasında üretilen ve periferik kandan ölçülebilen epizomal DNA halkacıkları (TREC; *T cell recombination excision circles*) timopoezi gösterir ve günümüzde ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) için yapılan yenidoğan taramasının temelini oluşturur. 22q11.2 delesyonu olan hastaların çoğunda TREC düzeyleri ve CD31 ekspresyonu ile tanımlanan T hücre öncüllerinin azaldığı bilinmektedir. Jyonouchi ve arkadaşları yenidoğan taraması ile TREC anormalliği saptanan bebeklerin %15'inde DGS tespit edildiğini bildirmiştir. DGS'li hastalarda AKİY oranı düşük olduğundan bu hastaların önemli bir kısmı tarama testinde gözden kaçabilir. AKİY olan hastalarla birlikte DGS'li olguların erken dönemde tanınması ve komplikasyon gelişmeden uygun tedavinin başlanabilmesi için ülkemizde TREC ölçümünün yenidoğan tarama programına dahil edilmesi gereklidir.

DiGeorge Sendromu olan hastaların büyük kısmını hafif-orta derecede T hücre lenfopenisi olan hastalar oluşturur. Komplet DGS olan hastalar ise tüm hastaların %1'inden azı olup immün yetmezliğin en ağır olduğu grubu oluşturmaktadır.

KOMPLET DiGEORGE SENDROMU

Komplet DGS olan hastalarda timus hiç gelişmemiştir, AKİY fenotipi gösterirler. Hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar, viral solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları, dissemine BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) (BCGosis) enfeksiyonu görülebilmektedir. Periferik kanda çok az sayıda T hücre (%1-2) bulunmaktadır, B lenfosit ile doğal öldürücü (*Natural Killer*; NK) hücre sayıları normaldir. Mitojen yanıtı yoktur. Yaşamın ilk haftalarında anneden geçen immünoglobulinler (Ig) sayesinde IgG düzeyleri normal olabilir ancak daha sonra tüm immünoglobulin (IgG, IgA, IgM) düzeylerinde düşüklük görülür. Akciğer grafisinde timus izlenmez.

Timik aplazisi olan bu hastalarda T hücrelerin olmaması beklenir. Ancak hasta bebeklerin küçük bir kısmında T hücreler oligoklonal olarak artmıştır ve T hücre sayısı yüksektir. Bu bebeklerde genellikle döküntü, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve eozinofili vardır. T hücreleri hafıza fenotipindedir.

Yaşamın ilk aylarında antijenle karşılaşmamış (*naive*) T hücre sayısının ölçümü, T hücrelerin timik üretimini değerlendirmek için kullanılabilir, ancak sayımlar birkaç ay içinde önemli ölçüde değişir. CD4+CD45RA+ T hücrelerin 50/mm³'den az olması durumunda hastalar timus nakli için değerlendirilmelidir.

Timus aplazisi ve DGS'nin fenotipik özellikleri olan hastaların (komplet DiGeorge sendromu) yarısından daha azındaki neden 22q11.2 delesyonudur. Olguların geri kalanındaki nedenlerden en sık görülenler CHARGE sendromu veya fetal toksin maruziyetidir. Bu nedenle sendromik özelliklerin olduğu, T hücrelerin olmadığı ve 22q11.2 delesyonunun gösterilemediği durumlarda hastanın nakil için yönlendirilmesi geciktirilmemelidir.

PARSİYEL DiGEORGE SENDROMU

DiGeorge sendromu olan hastaların büyük kısmını hafif ve orta derecede T hücre lenfopenisi olan hastalar oluşturur. Parsiyel DGS olarak adlandırılan bu hastalarda CD3+ T hücre yüzde ve sayısında düşüklük sıktır, B ve NK hücre sayıları genellikle yüksek ya da normaldir. Hacettepe Üniversitesi Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalında DGS tanısı ile takip edilen 72 hastanın değerlendirildiği bir uzmanlık tezinde hastaların yaklaşık %40'ında CD3+ T hücre sayısı, yarıya yakınında CD4+ T hücre sayısı, %20'sinde CD8+ T hücre sayısının düşük olduğu görülmüştür.

Parsiyel DGS tanı bireylerde T hücre alt grupları incelendiğinde timik üretimin göstergesi olan erken timik öncül (*recent timic emigrant (RTE)*) hücrelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Hastalardaki mevcut T hücreleri, antijenle karşılaşmamış (*naive*) hücre fenotipinin (CD4+/ CD45RA+) bellek hücre fenotipine (CD4+/CD45RO+) dönüştürülmesi ile çoğalır; bu nedenle sağlıklı kontrole göre antijenle karşılaşmamış fenotipin azalması bellek fenotipin artması beklenir.

DGS tanılı çocuklarda hem yardımcı hem de sitotoksik T hücre kompartmanında antijenle karşılaşmamış (*naive* (CCR7+CD45RA+)) ve merkezi hafıza (*central memory* (CCR7+CD45RA-)) hücrelerinin sağlıklı kontrole göre azaldığı, efektör hafıza (*effector memory* (CCR7-CD45RA-)) hücrelerin ise sağlıklı kontrolle benzer olduğu görülmüştür. DGS tanılı erişkinler kontrolle karşılaştırıldığında ise antijenle karşılaşmamış (*naive*) ve merkezi hafıza (*central memory*) hücreler açısından sağlıklı kontrol ile fark olmadığı, ancak efektör hafıza (*effector memory*) hücrelerin sağlıklı kontrole göre azalmış olduğu gösterilmiştir. Hastanemizde DGS tanılı hastaların değerlendirildiği tez çalışmasında çocuk yaş grubunda T hücre alt grup yüzdeleri değerlendirilmiş, hastaların %80'inde santral hafıza (*central memory*) (hem yardımcı hem sitotoksik) ve %90'ında yardımcı T (*T helper*) efektör hafıza (*effector memory*) yüzdesi normal, üçte birinde ise *sitotoksik T* (*T sitotoksik*) efektör hafıza (*effector memory*) yüzdesi düşük bulunmuştur. Ayrıca yardımcı T *efektör hafıza RA+* (*TEMRA*) hücreler hastaların %42,3'ünde yaşa uygun referans aralığına göre düşük olup hiçbir hastada *sitotoksik T TEMRA* düşüklüğü yoktur.

22q11.2 delesyonu olan hastalarda yaşla birlikte T hücre sayısındaki düşüş sağlıklı bireylere göre daha azdır, ancak T hücre repertuarında eksiklik ve telomer kısalığı vardır. T hücre repertuarındaki eksiklik sonucu patojene verilen yanıt bozulur, telomer kısalığı sonucunda ise proliferasyon etkilenir. Hastalarda T hücre proliferasyon cevabı genellikle normaldir. Çocukluktan yetişkinliğe geçişte düşük olan T hücre sayısı normal seviyeye gelir, ancak antikör defektleri ve tükenmiş T hücre (CD44, CD43 ve CD69'u yüksek miktarda eksprese ederken, CD127 ve CD62L'yi düşük miktarda eksprese eden hücreler) seviyesi artar, proliferasyon cevabı bozulur. Hastanemizde takip edilen DGS tanılı hastaların dörtte birinde lenfosit proliferasyon cevabı düşüktür.

22q11.2 delesyonu olan birçok erişkinin T hücre sayılarının normal olması, zaman içerisinde T hücrelerinin tükenmiş (*exhausted*) bir fenotip geliştirmesi ile oluşan işlev kaybını maskeleymektedir. Erişkin döneme geçişle birlikte değişen bağışıklığın takibi için yapılması gereken, periyodik izleme devam etmektedir.

DiGeorge sendromunda humoral bağışıklığın durumu T hücre eksikliğinin derecesine bağlıdır. Hastalarda IgM ve IgA düzeyinde düşüklük yaygındır. DGS olan 1023 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada çocuk ve yetişkinlerin yaklaşık %3'ünün IVIG tedavisi aldığı; IgG seviyesi 500 mg/dL'nin altında olan 3 yaşından büyük hastaların oranının ise %6 olduğu görülmüştür. Hastaların %23'ünde IgM seviyesinin 40 mg/dL'nin altında olduğu; %0,7'sinde selektif, %1'inde parsiyel IgA eksikliği olduğu gösterilmiştir. Hastanemizde yapılan 72 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %36,2'sinde düşük IgM, %14,5'inde düşük IgA, %2,8'nde selektif IgA eksikliği ve %5,8'inde düşük IgG olduğu görülmüştür. Oranların daha yüksek oluşu hastanemizin 3. basamak sağlık kuruluşu olmasından kaynaklanabilir.

DiGeorge sendromu olan erişkinlerde izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreler sağlıklı bireylerinkine kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Bu durum da T hücre yardımındaki bozulmanın kanıtı olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda aşı cevabının bozulmuş olmasının da T hücre yardımındaki eksiklikle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastanemizde takip edilen DGS tanılı hastaların üçte birinde izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreler düşüktü, plazmablast yüzdesi ise %90'a yakınında normaldir.

Otoimmüniteye Yatkınlık: DiGeorge sendromu tanılı hastalarda otoimmün hastalık, idiyopatik artrit ve otoimmün sitopeniler daha yaygındır. Hastaların %2'sinde çölyak hastalığı görülmekte olup genel topluma göre daha siktir.

Alerjik Bulgular: DiGeorge sendromu tanılı hastalarda astım ve egzema sık görülmektedir. Hastaların üçte ikisinde atopik hastalık olduğu görülmüş, %41'inde astım, %32'sinde rinit, %15'inde egzema, %11'inde gıda alerjisi ve %19'unda ilaç alerjisi tespit edilmiştir.

Hematolojik ve Onkolojik Bulgular: DiGeorge sendromu tanılı hastaların %90 kadarında delesyona uğrayan bölge *GPIBB* gen bölgesini de içermektedir. *GPIBB* geni; von Willebrand faktörüne bağlanan, trombositlerin hasarlı endotele adezyonunda ve hasarlı bölgeye trombosit göçünde rol alan trombosit reseptörü GPIb-IX-V'in ayrılmaz bir parçası olan GPIIb proteinini kodlamaktadır. GPIb-IX-V'in ekspresyonunun olmaması veya fonksiyon bozukluğu makrotrombositopeniye ve ristosetin ile anormal trombosit agregasyonu olmasıyla karakterize belirgin mukozal kanama bozukluğuna neden olan otozomal resesif geçişli Bernard-Soulier

sendromuna yol açmaktadır. *GPIBB* geninde heterozigot mutasyon olan ebeveynlerin kanamaya yatkınlığının olmadığı ancak makrotrombositlerinin olduğu bilinmektedir. DiGeorge sendromu tanı hastalarda trombosit sayısı normale göre azalmış, ancak ortalama trombosit hacmi artmış olabilir. Ayrıca hastalarda otoimmün sitopeni riski de artmıştır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde izlenen DGS tanı hastaların %20,8'inde trombositopeni vardır, ortalama trombosit hacmi 9,4 fL bulunmuştur ve iki hasta ITP nedeniyle izlenmektedir.

Nadir olmakla birlikte DGS tanı hastaların %6'sında hepatoblastom, Wilms tümörü, renal hücreli karsinom, tiroid karsinomu, melanom ve lösemi gibi maligniteler görülmektedir. Hastaların genel malignite oranı, yaşa göre ayarlanmış nüfus tahminlerinden daha yüksek hesaplanmıştır. Hacettepe Üniversitesinde takip edilen hastalarda ise hematolojik ve onkolojik malignite öyküsü yoktur.

Diğer Sistem Bulguları: DiGeorge sendromunda (DGS) görülen bulgular geniş bir yelpazeye yayılır. Dismorfik özellikler arasında mikroretrognati, düşük kulaklar, dar palpebral fissürler ve bülböz burun yer alır. Ayrıca bifid uvula, yüksek damak, asimetric yüz ve malar düzleşme gibi ek bulgular görülebilir. Hacettepe Üniversitesi'nde DGS tanısı ile takip edilen hastaların %97'sinde en az bir kraniofasial bulgu vardır. En sık görülen bulgu kulak anomalisi olup onu mikroretrognati ve oküler anomali izlemektedir.

Konjenital kalp hastalıkları DGS'deki ana morbidite ve mortalite nedenidir. DGS'de görülen kardiyak anomalilerin çoğunu konotrunkal anomaliler (trunkus arteriosus, Fallot tetralojisi vb.) oluşturmaktadır. Campbell ve arkadaşları hastaların %23'ünde VSD, %18'inde ise Fallot tetralojisi görüldüğünü bildirmiştir (%18). Hacettepe Üniversitesinde takip edilen hastaların %61,4'ünün konjenital kalp hastalığı vardır. Hastalarda en sık konotrunkal kardiyak anomali (%39,5; Fallot tetralojisi %16,3, aortik ark anomalisi %14, diğer %9,3) ve VSD (%39,5) olduğu görülmüştür.

Hipokalsemi DGS'nin önemli bir endokrin bulgusudur ve hastaların yarısından fazlasında görülür. Yenidoğan döneminde tetani ve konvülsiyon ile ciddi seyredebileceği gibi beslenme güçlüğü, stridor ve yorgunluk gibi daha hafif bulgulara da yol açabilir. Ayrıca DGS'li hastalarda tiroid hastalıkları daha yaygındır ve büyüme geriliği sıklıkla gözlemlenir. Hacettepe Üniversitesi'nde takip edilen hastaların %31,8'inde kısa boy, %30,4'ünde hipokalsemi ve %11,1'inde hipotiroidi vardı.

DiGeorge sendromu olan hastalarda dil ve motor gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü ve zihinsel yetersizlik sık görülür. Epileptik nöbetler de olabilir ve bu nöbetlerin nedeni hipokalsemi veya postoperatif iskemi olabileceği gibi tetikleyici olmadan epileptik nöbet görülebilir. Ayrıca yaş ilerledikçe davranış problemleri artmakta, psikiyatrik problemler genç erişkin ve erişkin yaşta ortaya çıkmaktadır. Hacettepe Üniversitesinde takip edilen hastaların %65,7'sinin özel eğitim aldığı, %39,4'ünde nöbet öyküsü olduğu, görüntüleme yapılan hastaların %52,4'ünde santral sinir sistemi malformasyonu tespit edildiği görüldü. Nöbet öyküsü olan hastaların %39,3'ünde hipokalsemi öyküsü vardı, ayrıca hemen hepsine EEG çekildiği ve hastaların üçte birinin EEG'sinde patolojik aktivite olduğu görülmüştür.

DiGeorge sendromu olan hastalarda stridor, laringomalazi, subglottik stenoz ve yarı damak görülebilir. Palatal defekt ve velofaringeal yetersizlik sonucu erken çocukluk döneminde beslenme güçlüğü ve aspirasyon pnömonisi, daha büyük çocuklarda nazal konuşma veya konuşma bozukluğu görülebilir. Hastalarda seröz otitis media sıklığı artmıştır. Bunun sonucu olarak da işitme kaybı ve konuşma gecikmesi görülebilir. Hacettepe Üniversitesinde takip edilen hastaların %35,1'inde nazal konuşma, %23,9'unda yarı damak anomalisi vardır. Ayrıca hastaların %30,6'sında otit öyküsü vardır ve %14,2'sinde işitme kaybı tespit edilmiştir.

Gastrointestinal sistem bulguları DGS tanı hastaların üçte ikisinde bildirilmiştir. Faringoözofageal dismotilite, beslenme güçlüğü ve aspirasyon nedeniyle akciğer enfeksiyonu riski artar. Ayrıca kabızlık, imperfore anüs ve intestinal malrotasyon gibi sorunlar da gözlemlenebilir. Hacettepe Üniversitesinde takip edilen hastaların %29,9'unda malnütrisyon, %20'sinde disfaji ve beslenme güçlüğü öyküsü vardır.

DiGeorge sendromu olan hastaların %16'sında böbrek anomalileri görülür. Kriptoorşidizm, hipospadias ve renal agenezi sık görülen genitoüriner anomalilerdir. Kas ve iskelet sistemi değerlendirildiğinde skolyoz, vertebra anomalileri (kelebek vertebra, hemivertebra), polidaktili ve pes ekinovarus gibi sık bildirilmiştir. Dermatolojik bulgularına bakıldığında DGS'li hastaların %23'ünde ağır akne, %34,6'sında sebore/dermatit görülmüştür. Hacettepe Üniversitesinde takip edilen hastaların %19,4'ünde böbrek anomalisi (hidronefroz, nefrokalsinozis, renal agenezi vb.), %18,1'inde ise kas-iskelet anomalisi (skolyoz, pes planus, Sprengel deformitesi vb.) olduğu görülmüştür.

DiGEORGE SENDROMUNDA TANI

DiGeorge sendromu tanısından şüphelenildiğinde, sendromun teratojenler, metabolik nedenler, ilaçlar ve genetik nedenlerle gelişmiş olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Etiyoloji için 22q11.2 delesyonuna odaklanıldığında, diğer nedenler sonucu DGS gelişen bir bebek atlanabilir. Yani FISH analizi her zaman pozitif olmayabilir.

Ağır kombine immün yetmezlik için yenidoğan taramasının başlaması ile DGS olan bebekler tespit edilmeye başlanmıştır. Yenidoğan taraması ise TREC anormalliği olan bebeklerin %9'unda AKİY, %28'inde sekonder lenfopeni (kalp hastalığı, multipl konjenital anomaliye ikincil), %33'ünde konjenital anomali olduğu görülmüştür. Konjenital anomalisi olan grubun yarısından fazlasını DGS olan bebekler oluşturmaktadır. Ancak DGS tanı hastalarda AKİY oranı düşük olduğu için çoğu hastanın tarama ile atlanabileceği akılda bulundurulmalıdır. AKİY'e yönelik tarama programı ülkemizde henüz yoktur.

22q11.2 bölgesindeki delesyon ve kopya sayısındaki değişikliklerin tespitinde en sık kullanılan yöntem bu bölgeye yönelik yapılan FISH analizidir. Ancak FISH yöntemi 40 kb'den küçük delesyonları saptamak için yeterince duyarlı değildir. Multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), polimeraz zincir reaksiyonu yöntemine dayanan bir teknik olup delesyon ve duplikasyonları göstermek için kullanılabilir.

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (*comparative genomic hybridization*) ve SNP mikrodizin analizi birçok laboratuvarında FISH yönteminin yerini almıştır. Özellikle sendromik bulguları olan ancak ön planda 22q11.2 delesyonunun düşünülmediği hastalarda yardımcı olur ve DGS'nin 22q11.2 delesyonu dışındaki genetik nedenlerinin ortaya çıkmasını sağlayabilir. Bazı vakalarda da tüm ekzom analizi ile *TBX* geninde defektin gösterilmesi mümkündür.

DiGeorge sendromunun en önemli sonografik ultrason bulgusu konjenital kalp hastalığı olup timus anomalisi, böbrek anomalileri veya yarı damak gibi başka bulgular da ultrasonografi (US) ile tanınabilir. Özellikle konotrunkal kardiyak anomali varlığında koryonik villus örnekleme veya amniyosentez ile elde edilen örnek FISH, MLPA, mikrodizin yöntemi ile değerlendirilebilir. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan diğer bir yaklaşım maternal serumdan serbest fetal DNA ölçümüdür.

Ailesel geçişli DGS olgularının varlığı da unutulmamalı, bu açıdan aile hikâyesi alınmalıdır.

DiGEORGE SENDROMUNDA TEDAVİ

DiGeorge sendromu tanı çocuklarda T hücre sayısında hafif veya orta derecede azalma olanların enfeksiyon sıklığında artış görülmektedir. Ebeveynler viral enfeksiyonların devam ettiğini, ardından bakteriyel enfeksiyon geliştiğini söylerler. Enfeksiyonların görülmesinde bağışıklık sistemi kadar anatomi de önemlidir. Hastaların östaki tüplerinin görece daha horizontal olması, anatomik nedenlerle bozulan sinüs drenajı, trakeomalazi ve gastroözofageal reflü tekrarlayan enfeksiyonlara katkıda bulunabilir.

Timik aplazisi veya çok düşük T hücre sayısı olan çocuklar hariç, orta ve hafif derecede immün yetmezliği olan DGS tanılı hastalarda canlı viral aşılarda güvenli görünmektedir, herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Eğer yapılmadıysa başta ağır T hücre defekti olan hastalar olmak üzere canlı aşılardan kaçınılması uygundur.

DiGeorge sendromunda tedavi hastanın immün durumuna göre farklılık göstermektedir. Parsiyel DGS, T hücre lenfopenisinin daha hafif seyrettiği vakaları tanımlar. Bu hastalarda bağışıklık sistemi daha işlevsel olsa da enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık görülebilir. Hijyen kurallarına uyarak bulaşıcı maruziyeti azaltma veya antibiyotik profilaksisi ile kolonizasyonun azaltılması enfeksiyon sıklığının azaltılmasına yardımcı olabilir. İmmünoglobulin değerleri düşük olan, antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon sıklığının kontrol altına alınmadığı ve hastane yatışı gerektiren ciddi enfeksiyon öyküsü olan hastalar ise intravenöz immünoglobulin tedavisi ile izlenebilir.

Komplet DGS olan hastalar AKİY fenotipindedir. Tanıyla birlikte bakteriyel, fungal ve viral nedenlere yönelik antibiyotik profilaksisi ve intravenöz immünoglobulin tedavisi başlanmalıdır. Bu hastalar için küratif iki tedavi yaklaşımı vardır. İlk yaklaşım timus transplantasyonudur, Amerika ve İngiltere’de yapılabilmektedir. Diğer bir tedavi yaklaşımı ise hematopoietik kök hücre naklidir (HKHN). Timus naklinin sonuçları kök hücre nakline göre çok daha iyidir. Timik doku vericiden alındıktan sonra graft versus host hastalığına neden olabilen matür T lenfositleri uzaklaştırmak için kültüre edilir. Sonrasında ince timus kesitleri kuadriseps kasına implante edilir. Nakilden 90-100 gün sonra fonksiyonel T hücreleri ortaya çıkar. Daha sonra implante edilen timus involüsyona uğrar ve T hücre üretimine devam etmez. Hastalar bu süreçte önemli bir T hücre repertuarı geliştirir ve konak savunmaları yeterli hale gelir. Bu hastalar orta derecede immün yetmezlik ile hayatlarına devam edebilir.

DiGeorge sendromu multidisipliner yaklaşımın oldukça önemli olduğu bir hastalıktır. Hastaların klinik bulgularına göre kardiyoloji, kardiyovasküler cerrahi, immünoloji, endokrinoloji, gastroenteroloji, nefroloji, genel cerrahi, alerji, gelişimsel pediatri, psikiyatri, kulak, burun ve boğaz hastalıkları, odyoloji, diş hekimliği, genetik, nöroloji, ortopedi, plastik cerrahi gibi birçok bölümün takibi gerekebilmektedir. Erken müdahaleler ile hastanın yaşam standardının en üst düzeye çıkarılabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. al. FLDe: T-B+ Severe Combined Immunodeficiency, vol. 2. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
2. al. LDFe: Combined T- and B-Cell Immunodeficiencies. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
3. Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, Digilio MC, Formigari R, Picchio FM, Gargiulo G, Di Donato R, De Ioris MA, Marino B: Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J* 2004, 5:624-628.
4. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, Gatzoulis MA: Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005, 138:307-313.
5. Bassett AS, Chow EW, Weksberg R: Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000, 97:45-51.
6. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM *et al*: A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003, 112:101-107.
7. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ, Unolt M, Homans JF, Chen EY, Salmons HI *et al*: What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A* 2018, 176:2058-2069.
8. De Smedt B, Swillen A, Ghesquiere P, Devriendt K, Fryns JP: Pre-academic and early academic achievement in children with velocardiofacial syndrome (del22q11.2) of borderline or normal intelligence. *Genet Couns* 2003, 14:15-29.
9. Digilio MC, Giannotti A, Castro M, Colistro F, Ferretti F, Marino B, Dallapiccola B: Screening for celiac disease in patients with deletion 22q11.2 (DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome). *Am J Med Genet A* 2003, 121A:286-288.
10. Eberle P, Berger C, Junge S, Dougoud S, Buchel EV, Riegel M, Schinzel A, Seger R, Gungor T: Persistent low thymic activity and non-cardiac mortality in children with chromosome 22q11.2 microdeletion and partial DiGeorge syndrome. *Clinical and experimental immunology* 2009, 155:189-198.
11. Gokturk B, Guner SN, Kara R, Kirac M, Keles S, Artac H, Zamani AG, Yildirim MS, Reisli I: Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome? *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016, 34:166-173.
12. Grudzień K, Kuzaj J, Dębicka M, Kwiatkowski S, Milczarek O: Retropharyngeal Ectopic Thymus in a Pediatric Patient With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Cureus* 2023, 15:e33350.
13. Gul KA, Overland T, Osnes L, Baumbusch LO, Pettersen RD, Lima K, Abrahamsen TG: Neonatal Levels of T-cell Receptor Excision Circles (TREC) in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome and Later Disease Features. *J Clin Immunol* 2015, 35:408-415.
14. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, Dekker CL, Edwards KM, Halsey NA, Baxter R, Williams SE, Graham PL, 3rd, LaRussa P: Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. *Pediatrics* 2014, 133:e946-954.
15. Jawad AF, Prak EL, Boyer J, McDonald-McGinn DM, Zackai E, McDonald K, Sullivan KE: A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (digeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Clin Immunol* 2011, 31:927-935.
16. Jyonouchi S, Jongco AM, Puck J, Sullivan KE: Immunodeficiencies Associated with Abnormal Newborn Screening for T Cell and B Cell Lymphopenia. *J Clin Immunol* 2017, 37:363-374.
17. Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, Maisenbacher MK, Brooks-Kayal AR, Zackai EH, Lynch DR: Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A* 2004, 129A:29-34.
18. Katzman PJ, Wang B, Sawhney M, Wang N: Differential detection of deletion 22q11.2 syndrome by specialty and indication. *Pediatr Dev Pathol* 2005, 8:557-567.
19. Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet (London, England)* 2007, 370:1443-1452.
20. Lambert MP, Arulsevan A, Schott A, Markham SJ, Crowley TB, Zackai EH, McDonald-McGinn DM: The 22q11.2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. *Am J Med Genet A* 2018, 176:2121-2127.

21. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, Chiu CH: Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2011, 110:750-758.
22. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, Li J, McCarthy EA, Gupton SE, Chinn IK, Hale LP, Kepler TB, He M *et al*: Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood* 2007, 109:4539-4547.
23. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH, Hain HS: 22q11.2 Deletion Syndrome. In: *GeneReviews((R))*. Edited by Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A. Seattle (WA); 2020.
24. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011, 90:1-18.
25. McLean-Tooke A, Barge D, Spickett GP, Gennery AR: Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:362-367, 367.e361-364.
26. Miranda M, Martins AT, Carvalho S, Serra-Caetano A, Esteves I, Marques JG: [Live Vaccine in Children with DiGeorge/22q11.2 Deletion Syndrome]. *Acta medica portuguesa* 2019, 32:514-519.
27. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE: The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2017, 173:2366-2372.
28. Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, Notarangelo LD, Haddad E, Davies EG, de la Morena MT, Hartog N, Yu JE, Hernandez-Trujillo VP *et al*: Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol* 2023, 43:247-270.
29. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Benjamin Gathmann MA, Davis O, Sullivan KE: Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *The Journal of pediatrics* 2012, 161:950-953.
30. Perez EE, Boksaczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE: Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics* 2003, 112:e325.
31. Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE: T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood* 2004, 103:1020-1025.
32. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M *et al*: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997, 34:798-804.
33. Samanek M, Voriskova M: Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol* 1999, 20:411-417.
34. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, Hedges S, Weksberg R, Fishman L: An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2015, 167:1560-1564.
35. Soyak Aytakin E, Keskin A, Tan C, Yalçın E, Dogru D, Ozcelik U, Kiper N, Tezcan I, Cagdas D: Differential diagnosis of primary immunodeficiency in patients with BCGitis and BCGosis: A single-centre study. *Scandinavian journal of immunology* 2021, 94:e13084.
36. Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan KE: Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16:226-230.
37. Süleyman M, Cagdas D, Kiper P, Ütine GE, Çavdar MK, Tezcan F: Clinical and Immunological Features of a Large DiGeorge Syndrome Cohort. *J Clin Immunol* 2025, 45:103.
38. Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol Rev* 2019, 287:186-201.
39. Van L, Heung T, Graffi J, Ng E, Malecki S, Van Mil S, Boot E, Corral M, Chow EWC, Hodgkinson KA *et al*: All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2019, 21:2328-2335.
40. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T, Jr.: Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics* 1998, 101:929-932.
41. Yi JS, Cox MA, Zajac AJ: T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology* 2010, 129:474-481.

42. Zehra Şule Haskolođlu Aİ: Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromu (Digeorge Sendromu/Velokardiyofasiyal Sendrom). *Turkish Journal of Immunology* 2014, 2:57-66.
43. Zemble R, Luning Prak E, McDonald K, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan K: Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol* 2010, 136:409-418.

22q11.2 MİKRODELESYON SENDROMUNDA GÖRÜLEN KARDİYAK SORUNLAR

DR. NİLAY KORGAL*
DR. TEVFİK KARAGÖZ**

*UZMAN DOKTOR, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI
**PROFESÖR DOKTOR, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI

GİRİŞ

1968 yılında tanımlanan dismorfik yüz görünümü, timüs bezinin hipoplazisi/aplazisi, paratiroid bezinin hipoplazisi/aplazisi ve konotrunkal kardiyak defektlerle karakterize DiGeorge sendromunun, daha sonraki yıllarda tanımlanmış velokardiyofasyal ve konotrunkal anomali yüz sendromu ile klinik olarak örtüştüğü görülmüştür. Bu sendromların ortak bir genetik etiyojolojiyi paylaştığı anlaşılınca tümü “22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2DS)” başlığı altında toplanmıştır. Her 2.000-7.000 canlı doğumda bir görülen bu sendrom, doğumsal kalp hastalıklarında (DKH) görülen en sık kromozom hastalıklarından biridir.

EPİDEMİYOLOJİ

22q11.2DS 90'dan fazla geni etkileyen, genotipik ve fenotipik olarak son derece heterojen bir tablodur. Klinik bulgular arasında dismorfik yüz görünümü, hipokalsemi, beslenme sorunları, damak anomalileri, renal sorunlar, iskelet anomalileri, immün yetmezlik ve gelişimsel sorunlar yer almaktadır. Doğumsal kalp hastalıkları (DKH) bu çocuklarda %60 ile 80 arasında değişen oranda görülmektedir ve mortalitede en önemli belirleyicidir.

Prenatal tanı yöntemlerinin gelişmesi ile 22q11.2DS tanısı intrauterin hayatta konulabilmektedir. Fetal hayatta tanı alan hastalarda DKH prevalansı %90'a kadar çıkabilmektedir.

Erişkin yaşa ulaşan hastalarda DKH prevalansı %25-35 arasında bildirilmiştir. En sık görülen malformasyonlar Fallot tetralojisi (FT) ve ventriküler septal defektir (VSD). Çocukluk çağında DKH varlığı, uzun dönem sağ kalımı olumsuz etkileyerek erişkin dönemde prevalansın azalmasına neden olabilir. Ayrıca DKH olmasa bile erişkin hastalarda ani kardiyak ölüm ve kalp yetmezliği mortalitenin en önemli sebeplerindedir.

KARDİYOYASKÜLER FENOTİP İLE İLİŞKİLİ GENLER

TBX1 geni, 22q11.2DS'da görülen kardiyak anomalilerin temel genetik belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Fare modelleri ve insan mutasyon analizleri, *TBX1*'in kalp çıkış yolunun (“outflow tract”, OFT) hizalanması, aort ve pulmoner arter ayrımı, trunkal kapak septasyonu ve kardiyak nöral krest hücrelerinin göçü gibi gelişimsel süreçlerde kritik rol oynadığını göstermiştir. *TBX1*'in fonksiyon bozukluğu; FT, IAA-B, trunkus arteriozus ve aberrant ark anomalileri gibi defektlerle ilişkilidir. Özellikle FT'nin *TBX1*'e bağımlı olan subpulmoner infundibulumun yetersiz gelişimine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

22q11.2DS'de *TBX1* dışında özellikle *CRKL* geni çıkış yolu defektleri ve aortik ark anomalileriyle, *DGCR8* ise miRNA biyogenezi yoluyla kalp gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bölge dışındaki genetik varyantlar (örneğin *SLC2A3* duplikasyonları ve histon modifikasyonu ile ilişkili SNP'ler) fenotipin şiddetini etkileyebilir. Hemizigotluk nedeniyle bozulmuş sinyal yolları ve gen-gen etkileşimleri, kardiyak defektlerin neden bazı bireylerde daha ağır seyrettiğini açıklamada önemli olabilir.

22q11.2 DELESYON SENDROMUNDA GÖRÜLEN DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

22q11.2DS hastalarında Fallot tetralojisi (FT), ventriküler septal defektli pulmoner atrezi (PA-VSD), kesintili aortik ark, majör aortopulmoner kollateral arter (MAPCA), tip B trunkus arteriozus ve konoventriküler VSD sıklıkla görülür. Aortik ark anomalileri, bu kalp defektlerine eşlik edebileceği gibi, bazı hastalarda izole olarak da görülebilir. Bu nedenle hastaların servikal aortik ark, çift aortik ark, sağ aortik ark, aberran subklaviyan arter ve vasküler ring açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekir.

Daha nadir olarak atriyal septal defekt (ASD), hipoplastik sol kalp sendromu, heterotaksi sendromları, biküspid aorta ve pulmoner kapakta darlık görülebilir. 22q11.2 delesyonu büyük arter transpozisyonu (BAT) ve çift çıkışlı sağ ventrikül gibi anormal büyük arter ilişkili konotrunkal defektlerde çok nadiren görülür.

22q11.2 DELESYON SENDROMUNDA GÖRÜLEN DİĞER KARDİOVASKÜLER SORUNLAR

Kardiyak malformasyonlara ek olarak izlemde aortik kök genişlemesi bu hastalarda takip edilmesi gereken bir antitedir. Aortik kök genişlemesi FT'li ve pulmoner kapak anomalili hastalarda daha sık görülür. Bazı serilerde sıklığı %10'ları bulan ve ilerleyici olarak tanımlanan bu durum için literatürde belirtilmiş diseksiyon yoktur. Bu durumun erişkin yaşta klinik önem kazanıp kazanmayacağı ve genetik altyapısı henüz tam aydınlatılmamıştır.

Öte yandan, 22q11.2DS'li erişkinlerdeki erken ölümlerin sıklıkla ani kardiyak ölüm, kalp yetmezliği ve inme nedeniyle olduğu görülmüştür. Ancak bu ani ölümler, mevcut aritmi bulgularıyla her zaman açıklanamamaktadır ve bu nedenle daha fazla genetik ve postmortem çalışma gereklidir.

22q11.2DS'li bireyler, sendroma eşlik eden diğer sistemik durumlar nedeniyle de kardiyovasküler hastalık açısından risk altındadır. Hipokalsemi, tiroid bozuklukları, otoimmün hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar aritmi, hipertansiyon ve elektrolit dengesizliklerine yol açabilir. Ayrıca düşük fiziksel aktivite, hipotoni, gelişimsel gecikme, psikiyatrik sorunlar ve antipsikotik/antiepileptik ilaçların metabolik yan etkileri (obezite, dislipidemi, diyabet) de bu bireylerde kardiyovasküler riskleri artıran multifaktöriyel etmenler arasındadır.

TANISAL YAKLAŞIM

22q11.2DS tanısında, hem kardiyak hem de kardiyak dışı bulguların birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Tablo II'de belirtilen kriterlerin yanı sıra konoventriküler, posterior malalignment ve konoseptal hipoplazili VSD ve aortik ark anomalilerinde de moleküler genetik çalışma önerilir. Tanının erken dönemde konulması hipokalsemik nöbetler ve beslenme güçlüğünün yanlış değerlendirilmesi gibi durumların önüne geçer.

PERİOPERATİF VE POSTOPERATİF DÖNEM

22q11.2DS'li hastaların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekmektedir. Pre-operatif dönemde immünolojik tetkiklerin tamamlanması, özellikle T hücre fonksiyonlarının gözden geçirilmesi gereklidir. Bu

sonuçlar, antibiyotik ve antifungal profilaksi ve tedavi planını etkilemektedir. Transfüzyon gereksinimi olan hastalarda CMV-negatif, ışınlanmış ve filtrelenmiş kan ürünleri tercih edilmelidir. Ağır IgA eksikliği durumunda anafilaksi riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipokalsemiye yatkınlık bu hastalarda bilinen bir antitedir. Pre-operatif dönemde kalsiyum seviyesi kontrol edilmelidir. Hipokalsemi, post-operatif komplikasyonları ve mortalite riskini artırmaktadır. Hem hemodinamik stabilitenin sağlanması hem de nöbetlerin önlenmesi adına kalsiyum seviyeleri yakın monitorize edilmeli, hipokalsemik nöbet geçirmiş hastalarda profilaktik kalsiyum tedavisi verilmesi düşünülmelidir.

Pre-operatif değerlendirmede tam kan sayımında trombosit sayısına dikkat edilmelidir. Bu hastalarda trombositopeniye ve uzamış kanama zamanına yatkınlık olduğu unutulmamalıdır.

Velofaringeal, üst servikal omurga ve boyun damar anomalileri bu sendroma eşlik edebilir. Bu nedenle ameliyat öncesinde anestezi, kulak-burun-boğaz ve plastik cerrahi bölümleri tarafından hastalar değerlendirilmeli; vasküler ring, ya da servikal omurga anomalileri şüphesi oluşması haline manyetik rezonans görüntüleme istenmelidir.

22q11.2DS hastalarında ameliyat sonrasında uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacının akciğer enfeksiyonları riskini artırdığı, bu hastaların daha uzun süre inotrop ve hava yolu hiperreaktivitesi nedeniyle bronkodilatör ihtiyacının olduğu unutulmamalıdır.

Hastalar reflü, intestinal malrotasyon, beslenme sorunları, Hirschsprung hastalığı ve imperfore anüs gibi gastrointestinal problemler açısından ameliyat öncesinde batin ultrasonografisi ile değerlendirilmelidir. Gereklik halinde reflü, kabızlık tedavisi verilmeli; oral beslenemeyen hastaların tüp ile enteral beslenmelerine devam edilmelidir. Hastalar cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında yutma ve beslenme rehabilitasyon programı ile desteklenmelidir.

Literatürde hastaların uzamış yoğun bakım ve hastanede kalış sürecinin kötü nörogelişimsel sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak doğumsal kalp hastalığının şiddeti ile bu durum arasında doğrudan bir ilişki henüz net olarak gösterilememiştir.

22q11.2 DELESYON SENDROMUNDA KARDİYAK CERRAHİ SONUÇLARI

Fallot Tetralojisi

22q11.2DS'li çocukların %20-40'ında görülür. Bu sendroma sahip olmayan Fallot tetralojili (FT) çocuklara göre cerrahi tüm düzeltme açısından ek bir risk faktörü belirtilmemiştir. Palyatif cerrahi girişimler yerine tüm anatomik düzeltme tercih edilmelidir. Kardiyopulmoner by-pass süresi, hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi, post-operatif mantar enfeksiyonu ve yara enfeksiyonu riski bu hastalarda daha yüksek olmasına rağmen uzun dönem sağkalımları sendromik olmayan hastalardan farklı bulunmamıştır.

Ventriküler Septal Defektli Pulmoner Atrezi +/- Major Aortopulmoner Kollateral Arterler

22q11.2DS'li çocukların %10-25'inde görülür. Bu durum FT'nin ağır bir formudur ve FT'nin aksine 22q11.2 delesyonu cerrahi açıdan artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Bu durumun nedenleri literatürde açık değildir. Bazı yayınlarda kardiyak anatomiden ziyade immünolojik durum ve bu durumun yol açtığı enfeksiyonlara yatkınlığa bağlanmış, bazı yayınlarda ise pulmoner yatak ile ilgili sorunlar ile ilişkilendirilmiştir.

Trunkus Arteriozus

Trunkus arteriozus, 22q11.2 delesyon sendromlu çocukların yaklaşık %10'unda görülmektedir ve sendromun karakteristik kardiyak fenotiplerinden biridir. Bu sendromdan etkilenmiş hastaların trunkus arteriozus için

düzeltilici girişimler etkilenmemiş hastalara göre daha erken dönemde yapılmaktadır. Delesyonlu hastaların yeniden operasyon ve plevral efüzyon, aritmi, diyaliz ihtiyacı gibi post-operatif komplikasyon riski daha fazladır.

Kesintili Aortik Ark

22q11.2DS'li çocukların %5-20'sinde görülür. Bu delesyon, kesintili aortik arkın özellikle sol karotis arter ve sol subklavyen arter arasında olduğu tip B kesintili aortik ark ile ilişkilidir. Bu hastalarda hipoplastik infundibüler septum, biküspid aort kapağı ve subaortik obstrüksiyon gibi anatomik özellikler cerrahi yönetimi zorlaştırabilir. Bazı çalışmalarda, 22q11.2DS'nin postoperatif mortaliteyi artırabileceği belirtilmiş olsa da, daha güncel veriler mortalitede anlamlı fark olmadığını; ancak bu hastalarda mekanik ventilasyon, yoğun bakım süresi ve yeniden operasyon oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.

KARDİYOLOJİK İZLEM ÖNERİLERİ

Tüm yaş gruplarında 22q11.2DS tanılı bireylerde kardiyolojik izlem esastır. Tanı anında elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, serum kalsiyum, elektrolit ve tiroid fonksiyon testleri standart değerlendirme protokolüne dâhil edilmelidir. Aortik ark anomalileri (örn. sağ aortik ark, aberrant subklavian arter) ve vasküler ring varlığı beslenme ve solunum semptomlarına katkıda bulunabileceğinden, bu yapıların anatomisi rutin olarak değerlendirilmelidir. Bu amaçla, özellikle daha büyük çocuk ve erişkinlerde kardiyak MRG gerekebilir. Ayrıca, aort kökü dilatasyonu izole olgularda dahi görülebildiğinden, eğer başlangıçta dilatasyon yoksa bile her beş yılda bir eko ile tarama önerilir.

Doğumsal kalp hastalığı onarılmış olan hastalarda ömür boyu kardiyolojik izlem şarttır. Bu takip; çıkış yolu obstrüksiyonu, ventrikül fonksiyon bozukluğu, aritmi, kapak yetersizlikleri, endokardit ve aort kökü dilatasyonu gibi geç komplikasyonların izlenmesini kapsar. Ayrıca, 22q11.2DS'li bireylerin anlamlı bir kısmında tekrarlayan girişimsel işlemler, kateterizasyonlar ve yeniden cerrahi gerekebilir. Kalp anatomisi normal olan bireylerde bile, sendroma özgü metabolik, endokrin ve immün bozukluklara bağlı artmış kardiyovasküler risk nedeniyle adolesan dönemde, pediatrik bakım sonrası geçiş döneminde ve erişkin takiplerinde düzenli kardiyolojik kontrol önerilir. Bu yaklaşım, kişiye özgü kardiyovasküler bakımın temelini oluşturur.

GEBELİK VE PRENATAL TANI

22q11.2 delesyon sendromlu ve doğumsal kalp hastalığı olan kadınlarda gebelik ve kontrasepsiyon planlaması, kalp defektinin tipi ve ek risk faktörleri dikkate alınarak multidisipliner şekilde yapılmalıdır. Bu bireylerde %50'ye varan tekrarlama riski nedeniyle; gebelik öncesinde genetik danışmanlık, fetal eko, amniyosentez veya preimplantasyon genetik tanı gibi yöntemler hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Bu hastaların, uzman gebelik takibi ve doğum sonrası bakım sunan üçüncü basamak merkezlere yönlendirilmesi önemlidir.

Genel popülasyonda ise fetal ultrasonografi veya ekokardiyografide konotrunkal kalp defekti (özellikle kesintili aortik ark, trunkus arteriozus veya FT) saptanan olgularda 22q11.2 delesyonu açısından genetik test önerilmelidir. Ayrıca, diğer doğumsal kalp hastalıklarının, ek yapısal anomaliler (örneğin damak yarığı, renal anomaliler, polihidramniyozis, vertebra defektleri) ile birlikte izlendiği durumlarda da prenatal tanı önerilir. Amniyosentez yapılmayan durumlarda, timus hipoplazisi/aplazisinin fetal eko ile saptanması veya NIPT (non-invazif prenatal test) gibi yöntemler tanısal süreci yönlendirmede faydalı olabilir.

SONUÇ

22q11.2 delesyon sendromu, yalnızca doğumsal kalp hastalıklarıyla değil, çok boyutlu sistemik etkileriyle de yüksek düzeyde klinik dikkat gerektiren bir sendromdur. Kardiyak fenotiplerin çeşitliliği, genetik temelin giderek daha iyi anlaşılması ve perioperatif risklerin tanımlanması sayesinde, artık bu hastalara daha erken dönemde, hatta prenatal süreçte, hedefe yönelik bilgi sunmak ve bireyselleştirilmiş bir yol haritası çizmek mümkündür. Bu bütüncül yaklaşım, sadece cerrahi başarıyı değil, uzun dönem yaşam kalitesini ve bakım maliyetlerinin etkin yönetimini de doğrudan etkiler.

Tablo I. 22q11.2 Delesyon Sendromu ile İlişkili Doğumsal Kalp Hastalıklarının Prevalansı

Doğumsal Kalp Hastalığı	22q11.2DS Hastalarında Görülme Oranı (%)	Olgularda 22q11.2DS Sıklığı (%)
Fallot Tetralojisi	20-45	10-15
Pulmoner Atrezi + VSD	10-25	30-45
Aortik Ark İnterrupsiyonu	5-20	50-80
Trunkus Arteriozus	5-10	30-50
Konovertriküler VSD	10-50	5
İzole Aortik Ark Anomalileri	10	25

Tablo II. 22q11.2DS İçin Moleküler Genetik Araştırma Yapılmasını Gerektiren Klinik Durumlar*

Bir kriter varlığı	İki ya da daha fazla temel kriter varlığı	Bir temel kriter + bir ilişkili durum varlığı
Konotrunkal anomali (FT, kesintili aortik ark, TA, MAPCA)	Karakteristik yüz tipi	Uzun ince parmaklar ve eller
	Konotrunkal anomaliler dışındaki kardiyak defektler	Kısa boy
Etkilenmiş ebeveynin çocuğu	Öğrenme güçlüğü/gelişimsel gecikme	Hipotoni
	Yarı damak, velofaringeal yetmezlik ya da yutma güçlüğü	Renal anomali / Potter sekansı
	Hipokalsemi	Psikiyatrik bozukluklar
	İmmün yetmezlik ya da timik hipoplazi	Ailede DKH öyküsü

FT: Fallot Tetralojisi, TA: Trunkus Arteriozus, MAPCA: Major Arteriyopulmoner Kollateraller, DKH: Doğumsal Kalp Hastalığı

*Wonkam ve ark. kaynaktan alıntılanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bassett, A.S., et al., *Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome*. J Med Genet, 2009. 46(5): p. 324-30.
2. Botto, L.D., et al., *A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population*. Pediatrics, 2003. 112(1 Pt 1): p. 101-7.
3. Carotti, A., et al., *Determinants of outcome after surgical treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. 140(5): p. 1092-103.
4. Diniz, B.L., et al., *Congenital Heart Defects and 22q11.2 Deletion Syndrome: A 20-Year Update and New Insights to Aid Clinical Diagnosis*. J Pediatr Genet, 2023. 12(2): p. 113-122.
5. Goldmuntz, E., *22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease*. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 2020. 184(1): p. 64-72.
6. Mahle, W.T., et al., *Deletion of chromosome 22q11. 2 and outcome in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect*. The Annals of thoracic surgery, 2003. 76(2): p. 567-571.
7. Momma, K., *Cardiovascular Anomalies Associated With Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome*. The American Journal of Cardiology, 2010. 105(11): p. 1617-1624.
8. Oskarsdóttir, S., M. Vujic, and A. Fasth, *Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden*. Arch Dis Child, 2004. 89(2): p. 148-51.
9. Putotto, C., et al., *22q11.2 Deletion Syndrome: Impact of Genetics in the Treatment of Conotruncal Heart Defects*. Children, 2022. 9(6): p. 772.
10. Unolt, M., et al., *Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers*. Am J Med Genet A, 2018. 176(10): p. 2087-2098.
11. Wonkam, A., et al., *The 22q11.2 Deletion Syndrome in Congenital Heart Defects: Prevalence of Microdeletion Syndrome in Cameroon*. Glob Heart, 2017. 12(2): p. 115-120.

DiGEORGE SENDROMUNDA DAMAK YARIKLARI: CERRAHİ PERSPEKTİF

DR. MURAT KARA

DOÇENT DOKTOR, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PLASTİK REKONSTRÜKTİF
VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

GİRİŞ

Dudak damak yarıkları (DDY), konjenital kraniofasiyal anomaliler içinde en sık rastlanan malformasyonlardan biridir. Yaklaşık sıklığı 700 doğumda bir olup baş boyun bölgesinin en sık görülen konjenital anomalisidir ve tüm konjenital anomalilerin %13'ünü oluşturmaktadır. DDY bir sendroma eşlik edebilir veya nonsendromik olabilir.

DDY'li hastalarının yönetimi, doğumdan itibaren başlayan ve büyüme süreci boyunca devam eden uzun soluklu bir süreci kapsar. DDY; beslenme, konuşma, solunum, işitme, ortodontik ve estetik bütünlüğü etkileyerek bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Geniş yelpazedeki bu sorunların giderilmesi ve kapsayıcı bir tedavinin sağlanması için multidisipliner hasta yönetimi gerekmektedir. Bu süreçte plastik ve rekonstrüktif cerrahi, kulak burun ve boğaz hastalıkları, ortodonti, dil ve konuşma terapisi, pedodonti, genetik ve pediatri gibi branşlardan uzmanlardan oluşan bir ekibin koordineli çalışması gereklidir. Bu ekip çalışması sayesinde hastaların fonksiyonel, estetik ve psikososyal gereksinimleri karşılanarak optimal sonuçların elde edilebilmesi mümkün olabilmektedir.

Multidisipliner yaklaşımın en önemli unsurlarından biri, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasıdır. Her hasta için cerrahi zamanlamanın belirlenmesi, konuşma gelişiminin desteklenmesi ve ortodontik müdahalelerin planlanması büyük önem taşır. Cerrahi müdahaleler genellikle 9 ila 12. aylar arasında yapılmakla beraber, eşlik eden sendromlar veya anomaliler gibi hastanın medikal durumu, cerrahi süreci direkt olarak etkilemektedir. Bu bağlamda DiGeorge sendromu, DDY'nin sıklıkla eşlik ettiği sendromlar arasındadır.

DiGeorge sendromu (22q11.2 delesyon sendromu) embriyonik gelişimin erken dönemlerinde faringeal arkların anormal gelişimiyle karakterize, oldukça değişken fenotipe sahip bir genetik hastalıktır. Plastik cerrahi perspektifinden, DiGeorge sendromunun en sık görülen orofasiyal anomalilerinden biri DDY'dir.

DiGEORGE SENDROMUNDA DUDAK DAMAK YARIKLARI VE VELOFARİNGEAL YETMEZLİK

DiGeorge sendromunda kraniofasiyal gelişim bozuklukları, embriyonik dönemde üçüncü ve dördüncü faringeal arkların etkilenmesiyle ilişkilidir. Bu gelişimsel anomali; mikrotia, küçük çene (mikrognati), burun hipoplazisi ve en yaygın olarak damak yarıkları gibi fenotipik özelliklere neden olabilir. Delesyonlu hastalarda görülen en sık tam kat DDY tipi (mukoza yarık eşlik ettiği) dudak yarığının eşlik etmediği izole damak yarığıdır (İDY) (Şekil 2c). Çalışmalarda DiGeorge sendromlu hastalarda İDY görülme oranı %9 olarak raporlanmıştır. Literatürdeki bazı hasta serilerinde, İDY olgularında DiGeorge sendromu görülme oranı %6,7 ile %35 arasında raporlanmıştır.

Delesyonlu hastalarda en sık görülen damak anomalisi submüköz damak yarığı (SDY) ve velofaringeal yetmezliktir (VFY). Literatürde VFY sıklığı delesyonlu hastalarda %32-90 oranında bildirilmiştir. VFY'de

seslerin oluşturulması için gerekli olan yeterli intraoral basınç oluşturulamamaktadır. Nitekim damak yarığında nazal ve oral pasajlar anatomik olarak ilişkilidir. Submüköz damak yarığında ise, anatomik olarak yarık görülmemektedir, çünkü velum kasları ayırık olsa da mukoza bütünlüğü devam ettiği için anatomik olarak yarık gözlenmemektedir. Bu durumda, istirahat pozisyonunda oral ve nazal pasajlar arasında anormal bir bağlantı bulunmamaktadır. Ancak konuşma esnasında, velar kaslardaki disfonksiyona bağlı velum hareketlenerek posterior faringeal duvara temas edemediğinden, bu aşamada kapalı olması gereken velofaringeal port farklı düzeylerde açık kalmaktadır. Bu durum, konuşma esnasında buruna hava kaçışına neden olarak, hipernazaliteye neden olmaktadır.

Cerrahi yönetim açısından değerlendirildiğinde, nonsendromik DDY ile DiGeorge sendromlu hastalarda cerrahi sonuçlar açısından önemli farklılıklar mevcuttur. Nonsendromik olgularda cerrahi başarı oranları genellikle yüksektir ve postoperatif VFY daha nadir görülürken, DiGeorge sendromlu hastalarda çeşitli faktörler nedeniyle VFY oranında ve buna bağlı sekonder cerrahi girişim oranlarında yükseklikler görülmektedir. Rouillon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, damak yarığı onarımı sonrası VFY görülme sıklığı DiGeorge sendromunda %32-90 arasında olduğu raporlanmıştır. Aynı çalışmada, VFY olgularında DiGeorge sendromlu hastaların bulunma oranı %12,5-30 olduğu raporlanmıştır. Öte yandan, nonsendromik olgularda VFY oranı %10-25 oranında raporlanmıştır. Nonsendromik olgularla kıyaslandığında, delesyonlu hastalarda suboptimal cerrahi sonuçların ve sekonder cerrahi girişimlerin yüksek olmasının çeşitli iyatrojenik, anatomik ve fizyolojik nedenleri vardır. Bu nedenler arasında tanı ve tedavinin gecikmesi, orofasiyal anatomik bozukluklar, eşlik eden anomaliler ve hastanın psikososyal gelişimi sayılabilir.

DiGEORGE SENDROMUNDA SUBMÜKÖZ DAMAK YARIĞI TANISININ GECİKMESİ

Delesyonlu hastalarda en sık görülen damak yarığı prezantasyonu olan SDY’de mukoza bütünlüğünün korunmuş olması nedeniyle intraoral muayene ile tanı konması güçtür. Bu durum tanı ve tedavide gecikmelere neden olarak konuşma ve işitme fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Fleming ve ark. sendromik ve sendromik olmayan SDY karşılaştırdıkları çalışmalarında, SDY ortalama tanı yaşının sendromik grupta 5,2 yıl iken, sendromik olmayan grupta 3,5 yıl olarak raporlamışlardır. Esmailzade ve ark. ortalama tanı koyma yaşını 9,4 yıl olarak bildirmişlerdir.

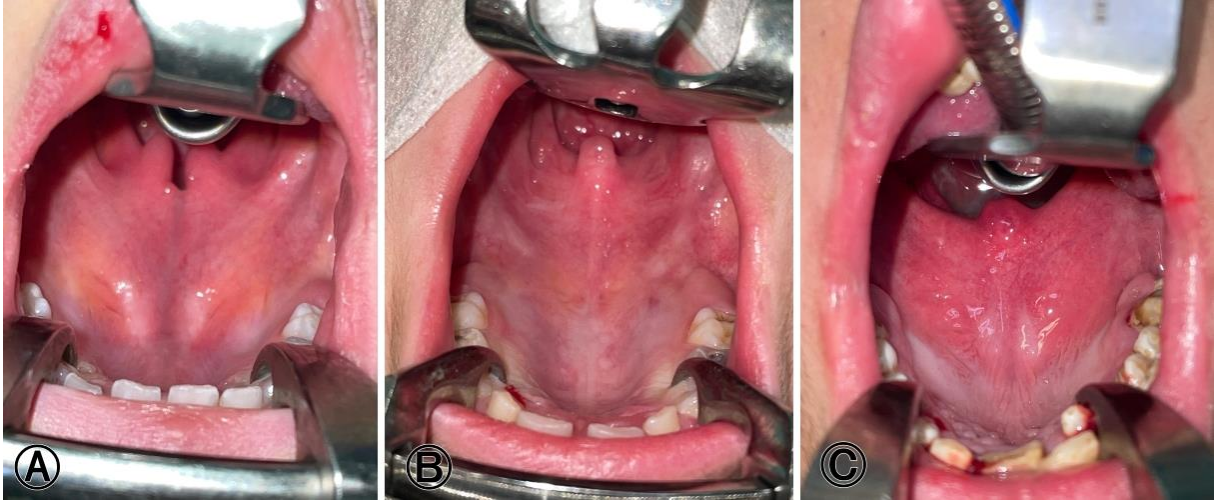
Yapılan bazı çalışmalarda, VFY’li olgularda ortalama cerrahi tedavi yaşı 4-6 yaşları arasındadır. Oysa optimum konuşma sonuçları için damak yarığı onarımının 12. aydan önce yapılması önerilmektedir. Bunun temel nedeni, konuşmanın en hızlı 12. aydan önce öğrenilmesidir. Özellikle hayatın 8 -10. aylarında, konuşmanın gelişimi aşamalarından olan ve hecelerin tekrarlandığı dönem olan “babbling” evresi, konuşmanın öğrenilmesinde önemli bir yere sahiptir. Konuşmanın gelişimindeki diğer kritik yaş 24. aydır. Konuşmanın entegrasyonunun sağlandığı bu yaş, gelişimde önemli bir dönemeçtir. Bu gelişim basamağının önemine binaen, Amerikan Damak Yarığı ve Kraniofasiyal Derneği, yaklaşık altı aylık ödem formasyonunu da göz önünde bulundurarak, damak onarımının mümkün ise 12. aydan önce, değil ise en geç 18. aya kadar yapılmasını önermektedir. SDY’de tanının gecikmesi ve dolayısıyla tedavinin 3-6 yaşa kayması, konuşmanın gelişimi aşamalarının uygun olmayan bir şekilde tamamlanmasına, dolayısıyla konuşma ve işitme fonksiyonlarında bozulmalarla sonuçlanmaktadır. İşitmede bozulma oranının, bazı çalışmalarda %31,6’ya kadar olduğu bildirilmiştir.

SUBMÜKÖZ DAMAK YARIĞI TANISI

Submüköz damak yarığı (SDY) tanısı anamnez, intraoral muayene ve konuşma değerlendirmesi ile elde edilen verilerin analizi ile konmaktadır. Hastanın anamnezinde gıdaların buruna regürjitasyonu, yutkunmada zorluk, sık orta kulak yolu enfeksiyonu ve konuşmanın burundan olması (hipernazalite) görülebilmektedir. Ancak SDY tanısı için bu bulguların tamamının olması gerekmemektedir.

İntraoral muayenede, SDY olan hastada tamamen normal görünümlü bir damak olabilmektedir ve bu duruma okült SDY denmektedir (Şekil 1b). SDY tanısında kullanılan Calnan triadı, tarihsel öneme sahip olup hastaların yaklaşık %46'sında bulunmaktadır. Calnan triadının komponentleri bifid uvula, zona pellucida ve sert damak posteriorunda çentik görüntüsüdür. Esmailzade ve ark.'nın hasta serilerinde Calnan triadı ile tanı konabilen SDY oranını %47,4 iken, hastaların %52,6'sı okült tip SDY olduğu raporlanmıştır.

SDY'de görülen bifid uvula, füzyon defekti sonucu sağ ve sol uvula segmentlerinin intrauterin dönemde birleşmemeleri sonucunda birbirlerinden ayrı görülmeleridir (Şekil 1a). Zona pellucida, velar kasların orta hatta birleşmemesi sonucu, velum orta hatta görülen vertikal oluk görüntüsüdür (Şekil 1a). Velum orta hatta submukozal glandların yoğun olması durumunda bu hat belirsiz olabilmektedir (Şekil 1b ve c). Ters durumda ise ince bir mukozal hat olarak da görülebilmektedir. İntranazal yaklaşımla yapılacak translüminasyon testi ile, zona pellucidanın görünürlüğü artırılarak tanıda yardımcı muayene olarak kullanılabilir. Sert damak posteriorunda çentiklenme, posterior nazal çıkıntı aplazisine bağlı görülmektedir (Şekil 1c).



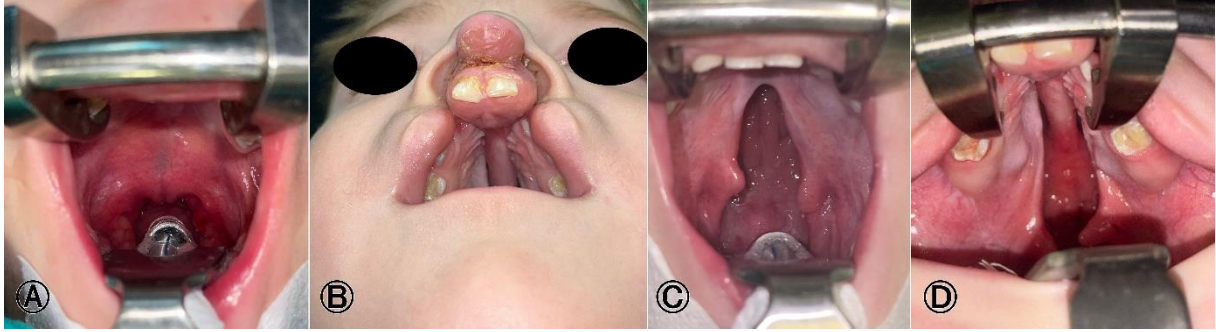
Şekil 1. SDY nedeniyle opere olan üç farklı hastanın damak görüntüleri. A: Calnan triadının tüm komponentleri görülebilmektedir. B: Tamamen normal görünümlü bir damak görüntüsü görülmektedir; okült SDY. C: Uvulada ve sert damak posteriorunda çentiklenme olan hasta.

SDY tanısında konuşmanın uygun şekilde değerlendirilmesi için hastanın muayeneye uyumlu olması gerekmektedir ve bu genellikle 4-6 yaşlarını tekabül etmektedir. Konuşmanın değerlendirilmesinde ilk aşama ve altın standart teknik algısal değerlendirmedir. İdeal şartlarda; algısal değerlendirme, dil ve konuşma terapisi uzmanı tarafından konuşmanın genel anlaşılabilirliği, nazalite düzeyi, nazal emisyon, artikülasyon bozukluğu, rezonans, glottal stop ve burun kırıltırma gibi VFY bulgularının değerlendirilmesiyle yapılmaktadır. Hafif VFY olgularında bu değerlendirme yeterli iken, orta ve ileri derece olgularda, cerrahi endikasyonun ve/veya tekniğin belirlenebilmesi amacıyla enstrümental değerlendirme tekniklerine başvurulmaktadır. Enstrümental değerlendirme teknikleri arasında nazometri, nozendoskopik değerlendirme, manyetik rezonans (MR) ve videofloroskopi gibi teknikler mevcuttur. Tüm tekniklerin avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte, nazometrinin noninvazif, ucuz, hızlı ve pratik olması belirgin avantaj sağlamaktadır. Bunun yanında, nazometri objektif veriler sunarak, değerlendirici bağımlı biasların önüne geçebilmektedir.

Konuşmanın değerlendirilmesinin yanında, SDY hastalarında, tensör veli palatini kas disfonksiyonu nedeniyle orta kulak ventilasyonunda bozulma görülmektedir. Buna bağlı olarak, erken dönemde sık orta kulak efüzyonları, orta ve uzun vadede ise sık otitis media atakları ve iletim tipi işitme kayıpları görülebilmektedir. Otolojik muayenede ve takiplerde, şüphe uyandıran bulgularla birlikte tekrarlayan efüzyon durumunda SDY tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

DiGEORGE SENDROMLU DAMAK YARIĞI HASTALARINDA ANATOMİK ÖZELLİKLER

DiGeorge sendromunda damak yarıkları farklı anatomik konfigürasyonlarda bulunabilmektedir. Bilateral dudak ve damak yarığında başlayan orofasiyal yarık prezentasyonu, tüm Veau tiplerinde ve submüköz damak yarığı şeklinde görülebilmektedir (Şekil 2). Bunun yanında, çeşitli nöromusküler anomalilerden dolayı velofaringeal disfonksiyona bağlı konuşma bozuklukları görülebilmektedir.



Şekil 2. DiGeorge sendromunda görülebilen bazı yarık tipleri. **A:** Submüköz damak yarığı, **B:** Bilateral dudak damak yarığı. İleri derecede premaxiller protrüzyon, maksillada kollaps ve yüksek damak dikkat çekmektedir, **C:** İzole (Veau 1) damak yarığı, **D:** Bilateral komplet (Veau 4) damak yarığı.

DiGeorge sendromlu hastaların %30'unda nervus vagusta anomaliler saptanmıştır. Bu durum, sendromlu hastalarda velar paraliziye bağlı suboptimal konuşma bozukluğunu açıklamaktadır. Uyarım defektine bağlı velar kas hacminde ve uzunluğunda azalma, buna bağlı velum kalınlığında da incelmeye görülmektedir. Velar kas-sinir anomalilerinin yanında, bu hastalarda bulunan kafa tabanı ve servikal anomaliler, derin (yüksek) damak yapısına neden olarak VFY'ye katkı sunmaktadırlar.

İnternal karotid arter medializasyonu diğer önemli anatomik varyasyondur. Literatürde bu varyasyonu ilk olarak MacKenzie-Stepner ve ark. raporlamıştır. Literatürdeki çalışmalarda hastaların %12-31'inde posterior veya lateral faringeal duvarlarda arteryel pulsasyon varlığı raporlanmıştır. Ancak pulsasyon varlığının spesifik olarak medializasyonu göstermediği göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim MR çalışmalarında, DiGeorge sendromlu hastaların yaklaşık %20 ila %70'inde vasküler anomaliler (karotid arter, vertebral arter) gösterilmiştir. Bu varyasyon özellikle faringeal flep yapılacak olgularda önem arz etmektedir. VFY olgularında, literatürde en sık uygulanan teknik olan faringeal flebin elevasyonu sırasında, bu anomali nedeniyle karotid arter hasarlanması riski mevcuttur. Bu durum ciddi bir mortalite potansiyeli doğurmaktadır. Bu nedenle, DiGeorge sendromu gibi baş-boyun anomalilerin olduğu olgularda işlem öncesi vasküler yapıların görüntüleme teknikleriyle (MR, BT anjiyo) değerlendirilmesi önerilmektedir.

EŞLİK EDEN ANOMALİLER VE PSİKOSOSYAL GELİŞİM

Literatürde damak yarığı onarımı, sıklıkla 12 aydan önce tek aşamalı olarak gerçekleştirilmektedir. Ancak sendromik olgularda bulunan anomaliler, hastanın büyüme ve medikal durumunu etkilediğinden, SDY tanısı ve cerrahi zamanlama sıklıkla değişmektedir.

Damak yarığı onarımı için, hastanın cerrahiye tolere edebileceği kiloya ulaşması gerekmektedir. Daha önemlisi, hastada kardiyak anomali olması durumunda, işlem sırasında ve sonrasında kardiyak dekompanzasyona bağlı genel durumda bozulma görülebilmektedir. Bu nedenle, damak yarığı onarımı öncesinde mevcut kardiyak anomalilerin tedavi edilmesi öncelenmektedir. Cerrahi girişime ihtiyaç olmayan kardiyak anomali durumlarında ise, hastanın kompanzasyonunun artırılması amacıyla, cerrahi sıklıkla 12 aydan sonra yapılmaktadır.

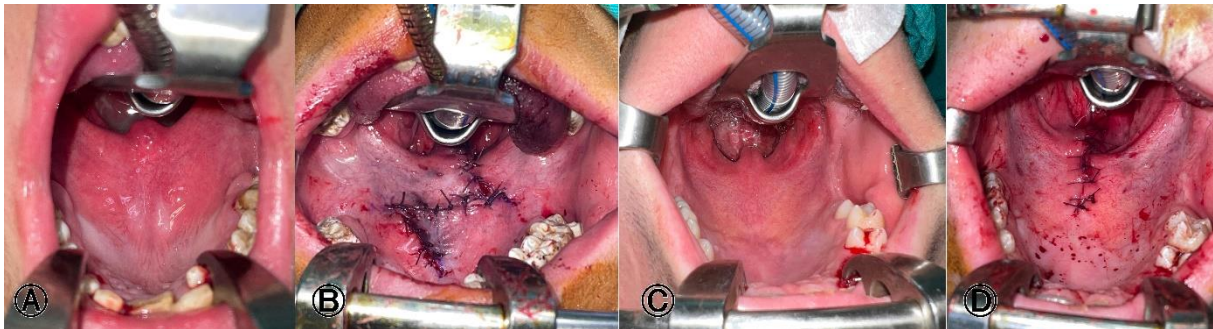
CERRAHİ TEDAVİ

DiGeorge sendromlu bireylerde görülen VFY, konuşma terapisinden cerrahi girişimlere kadar geniş bir tedavi yelpazesi gerektirir. SDY cerrahi tedavi seçenekleri, sendromik olmayan olgularla aynıdır. Cerrahi seçenekler, hastanın yaşı, VFY'nin derecesi ve damağın anatomik özelliklerine göre değişmektedir. Seçilecek teknik, yarık konfigürasyonu ve cerrahın tecrübesi göz önünde bulundurularak, cerrahi başarı şansını mümkün olan düzeyde arttıran teknik olmalıdır. Ancak cerrahi öncesi hastanın cerrahiye hazırlanması kritik öneme sahiptir. DDY olgularda cerrahiye hazırlık protokolünün başında cerrahi öncesi ortodontik tedavi gelmektedir. Bunun için multidisipliner hasta yönetimi ön plana çıkmaktadır.

Cerrahi öncesi ortodontik tedavi protokolünün amacı, yarık konfigürasyonunu manipüle ederek boyutların değiştirilmesi ve iyileştirilmesidir. Bunun için hayatın erken dönemlerinde dokuların plastisite özelliğinden, yani verilen şeklin korunması özelliğinden faydalanılmaktadır. Plastisite özelliği, yenidoğan döneminde bebek dolaşımında yüksek oranda bulunan anne östrojeninin katkısı ile görülmektedir. Bu nedenle, ortodontik tedavi yenidoğan döneminde başlanmalıdır. Sıklıkla 10. gün-2. hafta başlayan tedavi süreci, dudak yarığı onarımının sıklıkla yapıldığı 3. aya kadar devam etmektedir. Günümüzde en sık kullanılan ortodontik tedavi protokolü nazoalveolar *molding* (NAM)'dir. NAM tedavisi ile yarık hattından daralma, dudak ve alveol segmentlerinin hizalanması ve daraltılması, yarık tarafında burun kanadı yayvanlığında düzelme ve burun ucu yüksekliğinde iyileşme sağlanmaktadır.^{35,36} NAM dışında dudak bantlama, dudak adhezyonu ve Latham cihazı kullanılan diğer tekniklerdir. Hayatın erken dönemlerinde, kullanılması için girişimsel işlem gerekliliğinden dolayı, dudak adhezyonu ve Latham cihazı genellikle kullanılmamaktadır. Dudak bantlama tekniği ise, ortodontik imkânların olmadığı bölgelerde tercih edilen basit ancak etkili bir tekniktir. Çalışmalarda dudak bantlama tekniğinin alveolar yarık genişliğini %53 oranında daralttığı ortaya konmuştur. Bu iyileşme oranı, cerrahi sonuçların optimize edilmesine katkı sağlayarak sekonder cerrahi girişim oranlarının da azaltılmasını sağlamaktadır.

SDY'de, cerrahi tedavi gerekliliğine belirleyen temel parametre VFY'nin derecesidir. Hafif ve orta VFY'li olgularda ilk aşama tedavi konuşma terapisi olabilmektedir. Literatürde SDY'de cerrahi tedavi gerekliliğinin %50'den az olduğu raporlanmıştır. Ancak delesyonlu SDY olgularında, uygun konuşma sonuçları için cerrahi gereklilik oranı klinik ve istatistiksel olarak daha yüksek oranda olduğu çalışmalarda ortaya konmuştur. Fleming ve ark.nın çalışmasında bu oran %89,7 olarak raporlanmıştır.

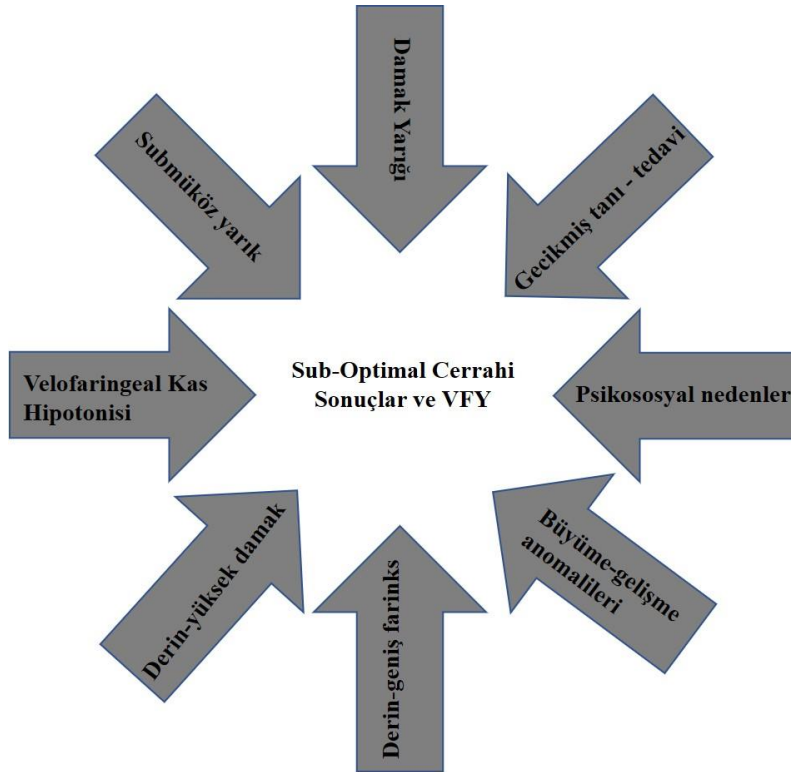
Literatürdeki çalışmalarda, damak yarığı tipi, hastanın onarım sırasında yaşı, yumuşak damak uzunluğu, cerrahi teknik ve cerrahın deneyimi, cerrahi sonuçları etkileyen değişkenlerden bazılarıdır. Bu değişkenlerin kısmen kontrol altına alınması, cerrahi yaklaşımın hasta bazlı seçilmesi ve modifiye edilmesi ile mümkün olabilmektedir. Submüköz damak yarığı tedavisinde Furlow palatoplasti, intravelar veloplasti, faringeal flep ve sfinkter faringoplasti teknikleri sık kullanılmaktadır (Şekil 3). Bazı hastalarda, tekniklerin kombinasyonu cerrahi sonuçların başarısını arttırmaktadır. Örneğin literatürdeki bazı çalışmalarda, Furlow palatoplasti ile sfinkter faringoplasti eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3. SDY'de bazı cerrahi teknikler. **A ve C:** SDY onarım öncesi görüntümler, **B:** Furlow palatoplasti ile onarım, **D:** Faringeal flep ile yapılan onarım.

KOMPLİKASYONLAR VE KONUŞMA SONUÇLARI

Yukarda bahsedilen fizyolojik, anatomik ve psikososyal durumlar, delesyonlu hastalarda cerrahi sonuçları direkt ve indirekt mekanizmalar ile etkilemektedir (Şekil 4). Örneğin, delesyonlu hastalarda gözlenen velofaringeal kas hipotonisi, hareket bozuklukları ve damak derinliğinde artma durumu, preoperatif ve postoperatif nazal hava kaçıışı, kompanzuar artikülasyon ve konuşma terapisine uyumsuzluk durumlarını arttırmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda, delesyonlu hastaların VFY tedavisi sonucu geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir. Çalışmalar, VFY tedavisi başarı oranını %0-91 arasında bildirmiştir. Bazı çalışmalarda, VFY cerrahisi ile hipernazalite, nazal tribülans, nazal emisyon ve konuşmanın genel anlaşılabilirliğinde belirgin bir gelişmenin sağlanmadığı rapor edilmiştir. Bu durum, anatomik devamlılıkta olan sorunların yanında, literatürde VFY dışında gelişimsel konuşma bozukluklarına bağlanmıştır. Hastalarda bulunabilen artikülasyon, fonolojik ve motor konuşma bozukluklarının yanında, öğrenme güçlükleri ve kognitif bozukluklar, cerrahi başarıyı olumsuz etkileyerek komplikasyon oranlarını ve sekonder cerrahi girişim sıklığını arttırmaktadır. Delesyonlu hastalarda öğrenme bozukluğu ve kognitif sorunların görülme sıklığı hastaların %99'a kadar yüksek bir oranda görülebilmektedir. Delesyonlu hastalarda, sözel ve performans IQ seviyelerinin yaşlarına göre düşük olması, cerrahi öncesi döneme kadar ve sonraki süreçte konuşma gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu bağlamda, cerrahi dışı tedavi modaliteleri de delesyonlu hastalarda etkilenmektedir. Fleming ve ark. çalışmasına göre, SDY'li hastalarda konuşma terapisi ile kötü prognoz oranı delesyonlu hastalarda %42,9 iken, bu oran sendromik olmayan grupta %9,1 olarak raporlanmıştır. Yine aynı çalışmada, postop nazal hava kaçağı delesyonlu ve nonsendromik SDY olgularında sırasıyla %45,7 ve %27,3 olarak raporlanmıştır. Öte yandan, delesyonlu hastalarda eşlik eden kardiyak ve diğer anomaliler nedeniyle cerrahi onarım genellikle gecikmeli yapılmaktadır. Bu durum konuşmanın gelişimi aşamalarını sekteye uğratarak VFY insidansında ve sekonder cerrahi girişim oranlarında artmaya neden olmaktadır. Nitekim, Ghanem ve ark. 57 hastadan oluşan çalışma serilerinde, 10 yıl içerisinde gerekli olan sekonder cerrahi girişim oranını %59 olarak raporlamıştır. Öte yandan, nonsendromik damak yarıklarında ise, VFY'ye bağlı sekonder cerrahi girişim oranları %10-25 arasında raporlanmıştır.



Şekil 4. Delesyonlu hasta grubunda, diğer hasta serilerine kıyasla uygun olmayan cerrahi sonuçlar ve yüksek VFY insidansının bazı nedenleri.

Literatürde SDY onarım yaşının kıyaslandığı sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte, bir çalışmada 7 yaşından önce yapılan onarımlarda hipernazalite oranı %64 olarak raporlanırken, 7 yaşından sonra yapılan onarımlarda bu oranın %84 olduğu raporlanmıştır. Benzer şekilde, Swanson ve ark. çalışmalarında 4 yaşından önce yapılan onarımların daha iyi konuşma sonuçları olduğunu raporlamışlardır.

SONUÇ

DiGeorge sendromunda damak yarıkları, gelişimsel süreçteki genetik ve embriyolojik faktörlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve genellikle diğer sistemik anomalilerle birliktelik gösterir. Delesyon içermeyen damak yarıkları ile karşılaştırıldığında, DiGeorge sendromundaki damak yarıkları fonksiyonel ve cerrahi yönetim açısından farklılık gösterir ve genellikle başarı oranları daha düşüktür. Bu nedenle, DiGeorge sendromlu hastaların yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri uygulanmalıdır. Gelecekte yapılacak genetik ve klinik çalışmalar, bu hastaların prognozunu iyileştirmek ve tedavi yaklaşımlarını optimize etmek için önemli veriler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abyholm FE. Submucous cleft palate. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1976;10(3):209-12. doi:10.3109/02844317609012970
2. Barillas I, Dec W, Warren SM, Cutting CB, Grayson BH. Nasoalveolar molding improves long-term nasal symmetry in complete unilateral cleft lip-cleft palate patients. *Plast Reconstr Surg.* Mar 2009;123(3):1002-1006. doi:10.1097/PRS.0b013e318199f46e
3. Bashir MA, Hodgkinson PD, Montgomery T, Splitt M. 22q11 Deletion in children with cleft lip and palate- is routine screening justified? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(2):130-2. doi:10.1016/j.bjps.2007.06.018
4. Batra P, Duggal R, Parkash H. Genetics of cleft lip and palate revisited. *J Clin Pediatr Dent.* Summer 2003;27(4):311-20. doi:10.17796/jcpd.27.4.k7j3628944237392
5. Baylis AL, Munson B, Moller KT. Factors affecting articulation skills in children with velocardiofacial syndrome and children with cleft palate or velopharyngeal dysfunction: a preliminary report. *Cleft Palate Craniofac J.* Mar 2008;45(2):193-207. doi:10.1597/06-012.1
6. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* Jul 2003;112(1 Pt 1):101-7. doi:10.1542/peds.112.1.101
7. Calnan J. Submucous cleft palate. *Br J Plast Surg.* Jan 1954;6(4):264-82. doi:10.1016/s0007-1226(53)80060-3
8. Carpeta S, Pineda T, Martínez MC, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome in Colombian Patients With Syndromic Cleft Lip and/or Palate. *Cleft Palate Craniofac J.* Jan 2019;56(1):116-122. doi:10.1177/1055665618770307
9. Carvajal DCÁ, Aguilera MMP, Meneses MBG, Bravo-Torres S, Villarroel CG. 22q11.2 deletion: surgical and speech outcomes of patients with velopharyngeal insufficiency treated with a superiorly based pharyngeal flap as the primary surgery. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2018;29(6):1480-1485.
10. Chapman KL, Hardin-Jones MA, Goldstein JA, Halter KA, Havlik RJ, Schulte J. Timing of palatal surgery and speech outcome. *Cleft Palate Craniofac J.* May 2008;45(3):297-308. doi:10.1597/06-244
11. Esmailzade Moghimi S, Rezaei P, Sadeghi S, Feizi A, Derakhshandeh F. Outcomes of primary repair of cleft palate using sommerled intravelar veloplasty associated with velocardiofacial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Apr 2024;179:111940. doi:10.1016/j.ijporl.2024.111940
12. Fleming J, Morrell N, Zavala H, Chinnadurai S, Roby BB. Submucous Cleft Palate Repair in Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome. *The Cleft Palate Craniofacial Journal.* 2021;58(1):84-89. doi:10.1177/1055665620942436
13. Ghanem AM, Borg TM, Youssef G, et al. Surgical Management of Submucous Cleft Palate by Radical Muscle Dissection Veloplasty: Speech Outcomes in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* Mar 2024;61(3):498-507. doi:10.1177/10556656221150707
14. Hultman CS, Riski JE, Cohen SR, et al. Chiari malformation, cervical spine anomalies, and neurologic deficits in velocardiofacial syndrome. *Plast Reconstr Surg.* Jul 2000;106(1):16-24. doi:10.1097/00006534-200007000-00004
15. Hultman SC, Riski JE, Cohen SR, et al. Chiari Malformation, Cervical Spine Anomalies, and Neurologic Deficits in Velocardiofacial Syndrome. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2000;106(1):16-24.
16. Jiramongkolchai P, Kumar MS, Sowder D, Chinnadurai S, Wootten CT, Goudy SL. Speech outcomes in children with 22q11.2 deletion syndrome following surgery for velopharyngeal insufficiency. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2016;88:34-37.
17. Kara M, Calis M, Kara I, Kulak Kayikci ME, Gunaydin RO, Ozgur F. Comparison of speech outcomes using type 2b intravelar veloplasty or furlow double-opposing Z plasty for soft palate repair of patients with unilateral cleft lip and palate. *J Craniomaxillofac Surg.* Mar 2021;49(3):215-222. doi:10.1016/j.jcms.2021.01.003
18. Katzel EB, Basile P, Koltz PF, Marcus JR, Giroto JA. Current surgical practices in cleft care: cleft palate repair techniques and postoperative care. *Plast Reconstr Surg.* Sep 2009;124(3):899-906. doi:10.1097/PRS.0b013e3181b03824

19. Katzel EB, Shakir S, Naran S, et al. Speech Outcomes After Clinically Indicated Posterior Pharyngeal Flap Takedown. *Ann Plast Surg.* Oct 2016;77(4):420-4. doi:10.1097/sap.0000000000000632
20. Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. *Clin Plast Surg.* Apr 2014;41(2):271-82. doi:10.1016/j.cps.2013.12.002
21. Kohli SS, Kohli VS. A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. *J Oral Maxillofac Pathol.* Jan 2012;16(1):64-72. doi:10.4103/0973-029x.92976
22. Kuhl PK, Meltzoff AN. Infant vocalizations in response to speech: vocal imitation and developmental change. *J Acoust Soc Am.* Oct 1996;100(4 Pt 1):2425-38. doi:10.1121/1.417951
23. Kummer AW, Clark SL, Redle EE, Thomsen LL, Billmire DA. Current practice in assessing and reporting speech outcomes of cleft palate and velopharyngeal surgery: a survey of cleft palate/craniofacial professionals. *Cleft Palate Craniofac J.* Mar 2012;49(2):146-52. doi:10.1597/10-285
24. Kummer AW. *Cleft palate and craniofacial conditions: A comprehensive guide to clinical management: A Comprehensive guide to clinical management.* Jones & Bartlett Learning; 2018.
25. Kummer AW. Evaluation of Speech and Resonance for Children with Craniofacial Anomalies. *Facial Plast Surg Clin North Am.* Nov 2016;24(4):445-451. doi:10.1016/j.fsc.2016.06.003
26. Kurnik NM, Calis M, Sobol DL, Kapadia H, Mercan E, Tse RW. A Comparative Assessment of Nasal Appearance following Nasoalveolar Molding and Primary Surgical Repair for Treatment of Unilateral Cleft Lip and Palate. *Plast Reconstr Surg.* Nov 1 2021;148(5):1075-1084. doi:10.1097/prs.0000000000008462
27. Lai JP, Lo LJ, Wong HF, Wang SR, Yun C. Vascular abnormalities in the head and neck area in velocardiocardial syndrome. *Chang Gung Med J.* Aug 2004;27(8):586-93.
28. Lam AS, Kirkham EM, Dahl JP, Kinter SL, Perkins JA, Sie KC. Speech outcomes after sphincter pharyngoplasty for velopharyngeal insufficiency. *The Laryngoscope.* 2021;131(6):E2046-E2052.
29. MacKenzie-Stepner K, Witzel MA, Stringer DA, Lindsay WK, Munro IR, Hughes H. Abnormal carotid arteries in the velocardiocardial syndrome: a report of three cases. *Plast Reconstr Surg.* Sep 1987;80(3):347-51. doi:10.1097/00006534-198709000-00002
30. Mishima K, Sugii A, Yamada T, Imura H, Sugahara T. Dialectal and gender differences in nasalance scores in a Japanese population. *J Craniomaxillofac Surg.* Jan 2008;36(1):8-10. doi:10.1016/j.jcms.2007.07.008
31. Mitnick RJ, Bello JA, Golding-Kushner KJ, Argamaso RV, Shprintzen RJ. The use of magnetic resonance angiography prior to pharyngeal flap surgery in patients with velocardiocardial syndrome. *Plast Reconstr Surg.* Apr 1996;97(5):908-19. doi:10.1097/00006534-199604001-00005
32. Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* Mar 2005;164(3):146-53. doi:10.1007/s00431-004-1577-8
33. Parameters For Evaluation and Treatment of Patients With Cleft Lip/Palate or Other Craniofacial Differences. *Cleft Palate Craniofac J.* Jan 2018;55(1):137-156. doi:10.1177/1055665617739564
34. Persson C, Lohmander A, Jönsson R, Oskarsdóttir S, Söderpalm E. A prospective cross-sectional study of speech in patients with the 22q11 deletion syndrome. *J Commun Disord.* Jan-Feb 2003;36(1):13-47. doi:10.1016/s0021-9924(02)00133-8
35. Pool R, Farnworth TK. Preoperative lip taping in the cleft lip. *Ann Plast Surg.* Mar 1994;32(3):243-9. doi:10.1097/0000637-199403000-00003
36. Prabhu S, Krishnapillai R, Jose M, Prabhu V. Etiopathogenesis of orofacial clefting revisited. *J Oral Maxillofac Pathol.* May 2012;16(2):228-32. doi:10.4103/0973-029x.99074
37. Rohrich RJ, Gosman AA. An update on the timing of hard palate closure: a critical long-term analysis. *Plast Reconstr Surg.* Jan 2004;113(1):350-2. doi:10.1097/01.Prs.0000097286.00667.4f
38. Rouillon I, Leboulanger N, Roger G, et al. Velopharyngoplasty for noncleft velopharyngeal insufficiency: results in relation to 22q11 microdeletion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Jul 2009;135(7):652-6. doi:10.1001/archoto.2009.64
39. Ruotolo RA, Veitia NA, Corbin A, et al. Velopharyngeal anatomy in 22q11.2 deletion syndrome: a three-dimensional cephalometric analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* Jul 2006;43(4):446-56. doi:10.1597/04-193.1
40. Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, et al. Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate. *Am J Med Genet A.* Jan 15 2007;143a(2):129-34. doi:10.1002/ajmg.a.31445

41. Spruijt N, Widdershoven J, Breugem C, et al. Velopharyngeal dysfunction and 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal study of functional outcome and preoperative prognostic factors. *The Cleft palate-craniofacial journal*. 2012;49(4):447-455.
42. Sullivan SR, Vasudavan S, Marrinan EM, Mulliken JB. Submucous cleft palate and velopharyngeal insufficiency: comparison of speech outcomes using three operative techniques by one surgeon. *Cleft Palate Craniofac J*. Sep 2011;48(5):561-70. doi:10.1597/09-127
43. Swanson JW, Mitchell BT, Cohen M, et al. The Effect of Furlow Palatoplasty Timing on Speech Outcomes in Submucous Cleft Palate. *Ann Plast Surg*. Aug 2017;79(2):156-161. doi:10.1097/sap.0000000000001056
44. Timbang MR, Gharb BB, Rampazzo A, Papay F, Zins J, Doumit G. A systematic review comparing Furlow double-opposing Z-plasty and straight-line intravelar veloplasty methods of cleft palate repair. *Plast Reconstr Surg*. Nov 2014;134(5):1014-1022. doi:10.1097/prs.0000000000000637
45. Vieira TP, Monteiro FP, Sgardioli IC, et al. Clinical Features in Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome Ascertained by Palatal Abnormalities. *Cleft Palate Craniofac J*. Jul 2015;52(4):411-6. doi:10.1597/13-233
46. Wagner RD, Wolfswinkel EM, Buchanan EP, Khechoyan DY. Surgical outcomes for speech surgery in 22q11.2 deletion syndrome: the dilemma of persistent velopharyngeal insufficiency after pharyngeal flap operation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(5):1320-1324.
47. Weatherley-White RC, Sakura CY, Jr., Brenner LD, Stewart JM, Ott JE. Submucous cleft palate. Its incidence, natural history, and indications for treatment. *Plast Reconstr Surg*. Mar 1972;49(3):297-304.
48. Webster DB, Webster M. Neonatal sound deprivation affects brain stem auditory nuclei. *Arch Otolaryngol*. Jul 1977;103(7):392-6. doi:10.1001/archotol.1977.00780240050006