

Derleme

Gönderim Tarihi: 01.07.2021

Kabul Tarihi: 27.08.2021

Stickler Sendromu'na Genel Bakış: Bir Derleme Çalışması

Ayşe Işıldar¹

Özet

Amaç: Stickler Sendromu (STL) konjenital olarak ortaya çıkan ve çocuğun farklı gelişim alanlarını etkileyen bir bağ dokusu bozukluğudur. Bu çalışmanın amacı, STL'ye ilişkin alanyazındaki çalışmaların taranarak sendromun genel özellikleri, klinik özellikleri, dil ve konuşma özellikleri, tanılama süreçleri ve tedavisine dair bilgilerin derlenmesidir. **Yöntem:** Çalışmada derleme methodu kullanılarak 1990 yılı ile 2021 yılı arasında yayınlanan makaleler incelenmiştir. Makaleler "Stickler Sendromu", "Stickler Syndrome", "Stickler Syndrome speech and language", "Stickler Syndrome clinical features", "Stickler Syndrome genetic", "Stickler Syndrome treatment", "Stickler Syndrome diagnosis", "Pierre Robin Sequence Stickler Syndrome" anahtar sözcükleri kullanılarak Türkçe ve İngilizce olarak aratılmıştır. Hakemli dergilerde yayınlanan ve STL'nin klinik özelliklerine dair bilgi içeren çalışmalar incelemeye dahil edilmiştir. **Bulgular:** İncelenen çalışmalar STL'nin klinik özellikleri, tanılama süreçleri ve tedavisi olmak üzere üç ana başlığa ayrılarak derlenmiştir. Klinik özellikler başlığı ise kraniyofasiyal anomaliler, işitme kaybı, dil ve konuşma özellikleri, oküler anomaliler, iskeletsel anomaliler olmak üzere beş alt başlıkta ele alınmıştır. Her bir başlıkta STL ile ilgili konulara ilişkin yapılan araştırma bulgularına yer verilmiştir. STL'nin klinik özelliklerine bakıldığında sıklıkla işitsel, oküler ve kraniyofasiyal sistemlerin etkilendiği görülmektedir. Mikrognati, damak yarığı, bifid uvula ve işitme kaybı en sık görülen farklılıklardan bazılarıdır. Özellikle kraniyofasiyal sistemlerindeki bu farklılıklar, STL'li çocukların dil ve konuşma gelişimlerini etkilemektedir. **Sonuç:** DKT'lerin ve diğer multidisipliner ekip uzmanlarının STL'nin karakteristik özelliklerini bilmeleri oldukça önemlidir. Yarık damak ya da Pierre Robin Sekansı ile kliniğe başvuran çocuklar mutlaka STL şüphesi ile de değerlendirilmelidir. STL'li bireylerin tedavisi multidisipliner yaklaşım ile tüm gelişimsel yetersizlikleri dikkate alınarak bireyin ihtiyaçlarına özgü planlanmalıdır. Özellikle kraniyofasiyal anomalilerin doğru zamanlama ile yönetimi STL'li çocukların dil ve konuşma gelişimleri bakımından önem arz etmektedir.

Anahtar sözcükler: dil, konuşma, dil ve konuşma terapisti, kraniyofasiyal, Stickler Sendromu.

¹ Sorumlu Yazar, Uzman DKT, İstanbul Medipol Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, ORCID: 0000-0003-1047-5264, aisildar@st.medipol.edu.tr

Bu makaleyi kaynak göstermek için / To cite this article: Işıldar, A. (2021). Stickler Sendromu'na genel bakış: Bir derleme çalışması. *Dil, Konuşma ve Yutma Araştırmaları Dergisi, 4(2)*, 243-260.

A General Overview of the Stickler Syndrome: Literature Review

Summary

Purpose: Stickler Syndrome (STL) is a connective tissue disorder which occurs congenitally and affects several areas of development in childhood. This study aims to review the studies in the literature on STL and compile information about the general characteristics, clinical features, language and speech characteristics, diagnostic processes, and treatment of the syndrome. **Method:** The articles published between 1990 and 2021 were examined using the review method. “Stickler Sendromu”, “Stickler Syndrome”, “Stickler Syndrome speech and language”, “Stickler Syndrome clinical features”, “Stickler Syndrome genetic”, “Stickler Syndrome treatment”, “Stickler Syndrome diagnosis”, “Pierre Robin Sequence Stickler Syndrome” keywords were used to find related articles. Studies published in peer-reviewed journals and containing information about the clinical features of STL were included in the review. **Results:** The reviewed articles were compiled under three main headings: clinical features, diagnosing processes, and treatment of STL. The clinical features are covered under five sub-headings: craniofacial abnormalities, hearing loss, speech and language features, ocular abnormalities, and skeletal abnormalities. There are some research results related to STL under every heading. The genes affected seem to differ by the type of STL observed. STL’s characteristic visual features include a flat nose with a raised tip, visible nostrils and micrognathia (Baker et al. 2011; Robin et al., 2017; Snead and Yates, 1999). The flat facial features are highly detectable in early childhood but become less so as the child grows. Micrognathia is considered as a part of PRS (Pierre Robin Sequence). In addition to micrognathia, PRS is characterised by cleft palate (60-90%) and glossoptosis (Robin et al., 2017). When the clinical characteristics of Stickler Syndrome are considered, it is observed that the condition frequently affects auditory, ocular, and craniofacial systems. Along with micrognathia, cleft palate, bifid uvula, and hearing loss are some of the other most frequent differences. In particular, the differences in craniofacial systems affect the language and speech development of children with STL. **Conclusion:** It is significant for speech and language therapists to recognize the distinguishing characteristic features of STL. Speech and language therapists should definitely evaluate the children who are seen at the clinic with cleft palate or PRS with the suspicion of STL. The treatment of the individuals with STL should be planned with the needs of the individual, thereby considering all developmental deficiencies, adopting a multidisciplinary approach. Intervention with the right timing is required particularly for craniofacial anomalies for the speech and language development of the children with STL.

Keywords: language, speech, speech and language therapist, craniofacial, Stickler Syndrome.

Giriş

Çocuklarda görülen dil ve konuşma bozuklukları sıklıkla konjenital olarak ya da gelişimsel süreçte meydana gelen bazı farklılıklar sebebiyle ortaya çıkabilmektedir. Konjenital olarak görülen kalıtsal bozukluklar yapısal veya fonksiyonel anormalliklere yol açarak çocukların gelişimini farklı derecelerde yaşam boyu etkilemektedir (World Health Organization [WHO], 2021). STL de bireyin iskeletsel, oküler, işitsel ve kraniyofasiyal sistemlerinin etkilendiği bir bağ dokusu bozukluğudur (Nikopoulus ve ark., 2011). İlk olarak 1965 yılında Stickler ve arkadaşları tarafından kalıtsal progresif artro-oftalmopati olarak tanımlanmıştır (Stickler ve ark., 1965; akt. Baker ve ark., 2011). STL'nin prevalansını belirlemeye yönelik herhangi bir çalışma bulunmasa da Pierre Robin Sekansı (PRS) ile doğan ve STL belirtileri sergileyen bebekler arasından, STL'nin karşılaşımla sıklığının 7500 ila 9000 doğumda bir olduğu söylenmektedir (Lee & Hayward, 2008; Printzlau & Andersen, 2004). Türkiye'de ise STL'nin prevalansına ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmacılar, STL'nin yetersiz tanılandığını ve bu durumun da gerçek prevalansı belirlemeyi güçleştirdiğini öne sürmüştür.

STL'nin etiolojisinde bakıldığında daha yaygın olarak otozomal dominant kalıtılırken, otozomal resesif de kalıtıldığı görülmektedir (Robin ve ark., 2021; Snead & Yates, 1999). Otozomal dominant kalıtılan STL Tip I (STL1), Tip II (STL2) ve Tip III (STL3) olmak üzere üç tip içermektedir (Baker ve ark., 2011). STL1 COL2A1 gen mutasyonu (Richards ve ark., 2010; Robin ve ark., 2021), STL2 COL11A1 gen mutasyonu (Richards ve ark., 1996; Richards ve ark., 2010) ve STL3 COL11A2 gen mutasyonu sonucu meydana gelmektedir (Sirko-Osadsa ve ark., 1998; Vikkula ve ark., 1995). Hastalığın otozomal resesif kalıtılan tipleri ise oldukça nadir görülen Tip IV (STL4) ve Tip V'tir (STL5) (Nikopolous ve ark., 2011). STL4 COL9A1 gen mutasyonu sonucu (Nikopoulos ve ark., 2011; Van Camp ve ark., 2006), STL5 ise COL9A2 gen mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (Baker ve ark., 2011). STL'li bireylerde görülen

semptomlar ve dereceleri etkilenen gen mutasyonuna göre bireyden bireye değişiklik gösterdiği için belirtilerin şiddetine göre prognoz da değişiklik göstermektedir (Robin ve ark., 2021). Bu nedenle uzun vadede bulguların nasıl bir ilerleme göstereceğini tahmin etmek zor olabilmektedir.

Literatürde STL'nin genetik özellikleri ve/veya klinik özelliklerine ilişkin çeşitli vaka çalışmaları ya da derleme çalışmaları mevcuttur (Acke ve ark., 2012; Bowling ve ark., 2000). Ancak Türkiye'de STL hakkında yapılan çalışmalar oldukça sınırlı olmakla beraber bu çalışmalar genellikle vaka çalışmalarından ibarettir (Guo ve ark., 2017; Öztürk ve ark., 2018; Yararcan ve ark., 1998). Bu çalışmada, STL ile ilgili alanyazındaki çalışmalar taranarak sendromun genel özellikleri, klinik özellikleri, tanılama süreçleri, tedavisi, prognozu ve özellikle dil ve konuşma problemlerine ilişkin bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda çalışmanın DKT'lere, klinik alanda STL şüphesi taşıyan çocukları ayırt etme ve gerekli yönlendirmeleri yaparak uygun terapi programını sağlama konusunda aydınlatıcı olması ümit edilmektedir.

Yöntem

Bu derleme çalışmasını oluşturma sürecinde STL'ye ilişkin 1990 yılından itibaren Temmuz 2021 yılına kadar yayımlanan Türkçe ve İngilizce makaleler araştırılmıştır. İlişkili makaleleri bulabilmek amacıyla "Stickler Sendromu", "Stickler Syndrome", "Stickler Syndrome speech and language", "Stickler Syndrome clinical features", "Stickler Syndrome genetic", "Stickler Syndrome treatment", "Stickler Syndrome diagnosis", "Pierre Robin Sequence Stickler Syndrome" anahtar sözcükleri kullanılmıştır. Konu ile ilişkili makalelere Google Scholar, Pubmed, Elsevier, Science Direct, Springer elektronik veri tabanları aracılığıyla ulaşılmıştır. Çalışmanın amacı doğrultusunda STL'nin klinik özellikleri, genetik özellikleri, dil ve konuşma özellikleri, tanı ve tedavisine ilişkin bilgi veren bütün makalelere erişim sağlanmıştır. Erişilen makalelerden hakemli bir dergide yayımlanmış olan ve STL'nin

klirik özelliklerine ilişkin bilgi içeren çalışmalar derlemeye dahil edilmiştir. STL'ye ilişkin spesifik klinik özellikler ya da genetik özellikleri ile ilgili derinlemesine medikal terminoloji içeren çalışmalar ise dahil edilmemiştir. İncelenen makaleler STL'nin klinik özellikleri (kraniyofasiyal anormallikler, işitme kaybı, dil ve konuşma özellikleri, oküler anormallikler, iskeletsel anormallikler), tanılama süreçleri ve tedavisi olmak üzere üç ana başlığa ayrılarak derlenmiştir.

Bulgular

Klinik Özellikler

STL'nin klinik alt sınıflaması her bireyde ve ailede gen lokasyonuna göre değişiklik gösterse de vitreous anormallikleri, yarık damak, işitme kaybı, kraniyofasiyal anormallikler ve iskelet malformasyonu gibi bulgulara sıklıkla rastlanmaktadır (Nikopoulos ve ark., 2011). Fakat etkilenen gen ve STL'nin tipine göre bazı bulgular farklılık göstermektedir. Örneğin, STL1 ve STL2'de COL2A1 ve COL11A1 gen mutasyonları sebebiyle gözde anormallikler bulunurken, COL11A2 gen mutasyonunun yol açtığı STL3'te oküler bir bulguya rastlanmamakta ve "non-oküler STL" olarak da adlandırılmaktadır (Nikopoulos ve ark., 2011; Van Camp ve ark., 2006).

Kraniyofasiyal Anormallikler

STL'nin karakteristik yüz özellikleri incelendiğinde düzleşmiş bir yüz profiline eşlik eden basık ve yukarı kalkık bir burun, görünür burun delikleri ve mikrognati ile karşılaşmaktadır (Baker ve ark., 2011; Robin ve ark., 2021; Snead & Yates, 1999). Burun ucunun küçük ve yukarı kalkık olması filtrumun daha uzun görünmesine yol açabilmektedir. Ayrıca maksilla ve burun köprüsünün düzgün gelişmemesi gözlerde epikantal kıvrımlara sebep olabilmektedir (Robin ve ark., 2021). Bebeklik ve çocukluk döneminde kolayca fark edilen bu düzleşmiş yüz profili yaş ile birlikte daha az belirgin hale gelmektedir (Snead & Yates, 1999).

STL'nin en temel belirtilerinden biri olan mikrognati PRS'nin bir parçası olarak görülmektedir. PRS mikrognatiye eşlik eden yarık damak ve glossoptozis ile tanımlanmaktadır (Robin ve ark., 2021). PRS olan bireylerin %60-90'ı yarık damağa sahiptir (Amlani, 2017). Van den Elzen ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı retrospektif bir çalışmada PRS olan bireylerin %36,8'ine bir sendromun eşlik ettiği teşhis edilmiştir. En sık eşlik eden sendromların ise STL ve Velokardiyofasiyal Sendrom olduğu bulunmuştur. Başka bir retrospektif çalışmada da bir hastaneye başvuran PRS olan bireylerin yaklaşık yarısında bir sendromun var olduğu ve STL'nin en sık karşılaşılan sendrom olduğu bulunmuştur (Evans ve ark., 2006). Jackson ve ark. (2020), STL olan bireylerin klinik özelliklerini inceledikleri retrospektif çalışmada STL'li bireylerin %72'sinin PRS tanısı aldığını ortaya koymuştur.

DKT'ler açısından STL'de dikkate alınması gereken en önemli bulgulardan bir tanesi yarık damaktır. STL'li bireylerin yaklaşık dörtte birinde yarık damak, dörtte üçünde ise submuköz yarık ya da bifid uvula gibi bulgulara rastlanmaktadır (Liberfarb ve ark., 2003; Stickler ve ark., 2001). STL'li bireylerin %20'sinden fazlası damak yarığına sahip olsa da temel olarak STL diğer klinik özellikleriyle izole damak yarığı olan bireylerden ayrılmaktadır (Lee & Hayward, 2008).

Dil ve Konuşma Özellikleri

STL olan bireylerdeki dil ve konuşma güçlükleri pek çok faktöre dayandırılabilir. Mikrognatia, düzleşmiş burun, yarık damak vb. orofasiyel anormallikler STL'li çocukların solunum, beslenme, dil ve konuşma gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir. STL'li birçok çocuk sendromlu olmayan çocuklara kıyasla solunum gücünü yaşayarak cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadır (Jackson ve ark., 2020). Benzer şekilde damak yarığı, submuköz yarık ya da bifid uvula da görülebilen STL'li çocuklar, bazı konuşma problemleriyle DKT'ye başvurabilmektedir (Webb & Markus, 2012). Jackson ve arkadaşlarının 2020'de STL'li bireylerin damak ameliyatı sonrası konuşma gelişimlerini

inceledikleri çalışmada, STL’li bireylerin sendromlu olmayan bireylere kıyasla ameliyat sonrasında daha zayıf konuşma becerileri sergilediği görülmüştür. Hipernazalite, nazal emisyon ve artikülasyon hataları bakımından her iki grup da benzer oranlar sergilemiştir. Lee ve Hayward (2008) ise, yapmış olduğu retrospektif çalışmada STL’li çocukların damak ameliyatı sonrası konuşma özelliklerinin sendromlu olmayan gruptan nitel anlamda farklılık göstermediğini ortaya koymuştur.

Konuşma gelişimi, yapılan damak ameliyatının yanı sıra her bireye özgü olan damak anatomisi, yarığın tipi ve büyüklüğü ile maksillar kemikteki ve farengeal kaslardaki yetersizliklerden de etkilenmektedir (Jackson ve ark., 2020). Ancak genellikle damak ameliyatı sonrasında bireyin konuşma becerileri kademeli olarak gelişmektedir. Damak ameliyatının yanı sıra damaktaki yapısal problemlerin yol açtığı işitme kaybı da STL’li çocukların dil ve konuşma gelişimi açısından dikkate alınması gereken bir risk faktörüdür. STL’de görülen beslenme, dil ve konuşma güçlüklerinin altında yatan nedeni anlamak, DKT’lerin çocuğun ihtiyaçlarına uygun bir terapi programı oluşturmasını sağlamaktadır (Nowak, 1998). Dil ve konuşma terapisinden sıklıkla fayda sağlayan STL’li çocukların erken tanınması ve gerekli müdahalelerin yapılması dil ve konuşma terapisi sürecini de kolaylaştırmaktadır (Nowak, 1998; Webb & Markus, 2002).

İşitme Kaybı

İşitme kaybı STL’nin ayırt edici özelliklerinden biri olsa da etkilenen gen mutasyonuna göre işitme kaybının tipi ya da derecesi değişkenlik gösterebilmektedir. STL1’de çoğunlukla hafif düzeyde ve progresif olmayan işitme kaybı görülürken STL2 ve STL3’te daha ileri düzeyde ve progresif işitme kaybı görülmektedir (Acke ve ark., 2012; Robin ve ark., 2021). İşitme kaybı, yarı damak sebebiyle sık geçirilen otitis medianın yol açtığı iletim tip ya da nedeni bilinmeyen sensorinöral bir hasardan kaynaklı sensorinöral tip kayıp olarak görülebilmektedir (Snead & Yates, 1999). Yüksek frekansta sensorinöral tip işitme kaybı yaş

ile birlikte kötüleşerek hiper mobil timpanik membrana yol açabilmektedir (Rose ve ark., 2005). Acke ve arkadaşlarının (2012) STL'li bireylerde işitme kaybının karşılaşımla sıklığını incelediği çalışmada, 313 hastadan elde edilen veriye göre STL'li bireylerin %62,9'unda hafif ve orta şiddette işitme kaybı tespit edilmiştir. Ayrıca bu kayıpların %67,8'inin sensorinöral tip, %14,1'inin iletim tip ve %18,1'inin mikst tip olduğu rapor edilmiştir.

Oküler Anormallikler

STL'de oküler problemler de etkilenen gen mutasyonuna göre çeşitlilik göstermektedir. STL'nin en sık karşılaşılan tipi olan STL1'de çoğunlukla konjenital vitreous anormallikleri görülmektedir (Nikopoulus ve ark., 2011). STL2'de de benzer şekilde miyop, retina dekolmanı, katarakt ya da glokom gibi oküler sorunlara rastlanmaktadır (Baker ve ark., 2011). Stickler ve ark. (2011), oküler problemlerin dağılımını incelediklerinde STL'li bireylerin %90'ında miyop, yaklaşık %60'ında da retina dekolmanı ve/veya katarakt olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca retina dekolmanının en sık 10-30 yaşları arasında ortaya çıktığı belirlenmiştir. STL1 ve STL2'de oküler anormalliklere rastlanırken STL3'te rastlanmamaktadır (Sirko-Osadso ve ark., 1998; Van Camp ve ark., 2006). Bu durumun nedeni, COL11A2 geninin gözde herhangi bir etkiye yol açmamasıdır (Nikopoulus ve ark., 2011).

İskeletsel Anormallikler

STL'li bireylerin ayırt edici bir diğer özelliği iskelet yapılarında meydana gelen anormal durumlardır. İskelet yapılarında epifiz kayması, skolyoz, kifoz, hiper mobil eklemler, erken yaşta osteoartrit ve kemik erimesi görülebilmektedir (Majava ve ark., 2007; Robin ve ark., 2021). Stickler ve ark. (2001), STL'li bireylerin yarısından çoğunda eklem hiper mobilitesi olduğunu ve bu durumun 10 yaş altı çocuklarda daha fark edilir olduğunu bildirmiştir. Ayrıca hastaların çeyreğinde cerrahi gerektirmeyen çarpık bacak ve %17'sinde skolyoz ile göğüs deformiteleri bulunmuştur. Ülkemizde bu sendromla ilgili yapılan olgu sunumlarında vakaların el eklemlerinde genişleme ve hiper mobilite de tespit edilmiştir (Akyol ve ark., 1990; Çaksen

ve ark., 1995). Eklemlerde meydana gelen belirtiler çoğunlukla dejeneratif olduğundan bireylerin aktivite düzeyinin yüksek olması anomalilerin ilerlememesi açısından önemlidir (Stickler ve ark., 2001). Ayrıca iskeletsel yapılarındaki anormallikler dejeneratif olarak ilerlese de bireyler çoğunlukla eklem ağrılarında şikayet etmemektedir (Robin ve ark., 2021).

Tanılama

STL ile ilgili Türkiye’de yapılan araştırmalar incelendiğinde sayılı olgu sunumu çalışmalarına rastlanmaktadır (bkz. Akyol ve ark., 1990; Borazan ve ark., 2008; Çaksen ve ark., 1995; Öztürk ve ark., 2018). STL, ülkemize kıyasla yurtdışında daha sık karşılaşılan bir sendrom olmasına rağmen yine de klinisyenler tarafından kolaylıkla tanılanamamaktadır (Rose ve ark., 2005). Bu durumun PRS ve STL’nin benzer bulgular taşımasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. PRS doğumdan sonra kolaylıkla tanılanabilirken, STL’nin tanılanması diğer bulgular ortaya çıkana kadar gecikebilmektedir. Stickler ve arkadaşlarının (2001), PRS olan 75 bireyin klinik özelliklerini inceledikleri çalışmada vakaların 11’inin doğum sonrası, 22’sinin doğumdan itibaren bir yıl, 25’inin doğumdan itibaren iki yıl içerisinde ve 17’sinin daha ileri yaşlarda STL tanısı aldığı bulunmuştur.

STL’nin tanılanması, özellikle oküler ve işitsel anormalliklerin erken teşhis edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde, hastalar için büyük öneme sahiptir (Rose ve ark., 2005). Tanılama sürecinde gen testleri uygulanarak bireyin klinik bulgularına göre mutasyona uğrayan gen tespit edilebilmektedir (Robin ve ark., 2021). Bunun dışında STL için spesifik olarak oluşturulmuş standardize bir değerlendirme aracı bulunmamaktadır. Ancak Rose ve ark. (2005), STL1 için bazı tanılama kriterleri önermiştir. Önerilen kriterler vakanın klinik özellikleri, aile öyküsü ve moleküler verilerden alınan puanlara dayanmaktadır. Başka bir görüşe göre ise, STL’nin tanılanması için en az bir tane majör ve iki minör fenotipik özelliğin bulunması gerekmektedir (Lee & Hayward, 2008). Ancak yine de yalnızca fasiyal fenotipe bakılarak tanı yapılması klinisyenler için zor olmakla birlikte yanlış tanı yapılmasına

da yol açabilmektedir (Majava ve ark., 2007). Örneğin, STL2 ile aynı genin (COL11A1) mutasyona uğradığı Marshall Sendromu STL1 ve STL2 ile benzer özellikler sergilemektedir (Annunen ve ark., 1999). STL ve Marshall Sendromu'nun tek bir fenotipik sendromu temsil ettiği ya da iki ayrı sendrom olarak ele alınması gerektiğine dair farklı görüşler mevcuttur (Majava ve ark., 2007; Shanske ve ark., 1997; Stratton ve ark., 1991). Özellikle aile öyküsünde miyop, retina dekolmanı, işitme kaybı ya da iskeletsel anormallikler olan çocuklar STL şüphesi ile değerlendirilmelidir (Lee & Hayward, 2008). Erken tanılama, uygun tedavi planını oluşturmak ve gerekli uzmanlara yönlendirmeleri yapmak açısından çok önemlidir. Bu noktada özellikle damak yarığı ile ilgilenen hekimlerin ve DKT'lerin STL şüphesi taşıyan çocukların erken tanınması ve gerekli yönlendirmelerin yapılması açısından önemli bir rolü vardır.

Tedavi

STL ile tanılanan bireylere uygulanacak tedavi yaklaşımı bireyin ihtiyaçlarına özgü planlanmalıdır. Kraniofasial anormallikler için plastik cerrah, kulak burun boğaz uzmanı, ortodontist ile DKT semptomları değerlendirerek iş birliği içerisinde müdahale etmelidir. Henüz tanılanamamış STL olan ve PRS ile doğan bebeklere hava yolu sağlamak için trakeostomiye ihtiyaç duyulabileceği için erken dönemde doğru müdahale hayati önem taşımaktadır (Robin ve ark., 2021). DKT'ler açısından önemli bir bulgu olan yarı damak sonucu da bebekler erken dönemde beslenme güçlükleri, ilerleyen dönemlerde de konuşma problemleri geliştirebilmektedir (Stickler ve ark., 2001). Bu açıdan en iyi konuşma çıktısı için yarı damak müdahalesinin bebek 9-12 aylık iken yapılması gerekmektedir (Peterson-Falzone ve ark., 2016). STL'li bireylerin sahip olduğu orofasiyel anormallikler nedeniyle genellikle ikinci bir cerrahi müdahale gerekebilmektedir. Dolayısıyla bu bireylerin uzun bir süre boyunca DKT'lerin de bulunduğu multisidisipliner bir tedavi ekibi tarafından takip edilmesi gerekmektedir (Jackson ve ark., 2020).

STL’de yarıık damağın yol açabileceği sık otitis media geçirmeden kaynaklı işitme kaybı şüphesi için birey KBB uzmanına ve odyolojik değerlendirmeye yönlendirilmelidir. Oküler anormalliklerde özellikle retina dekolmanının körlüğe sebep olma riskinin yüksek olması sebebiyle, STL’de bireylerin acilen bir göz doktoru tarafından oftalmolojik değerlendirme ve müdahalesinin yapılması gerektirmektedir (Richards ve ark., 2010; Robin ve ark., 2021). Sendromun diğer bir ayırıcı belirtisi olan skolyoz ve çarpık bacak gibi iskeletsel anormallikler için bir ortopedi uzmanının değerlendirme ve müdahalesine ihtiyaç duyulmaktadır (Stickler ve ark., 2001).

Tartışma ve Sonuç

Bu derleme çalışmasında, kalıtsal bir bağ dokusu bozukluğu olan STL’ye ilişkin literatürde yer alan makaleler belirli kriterler çerçevesinde incelenerek üç ana başlıkta incelenmiştir. Bu başlıklarda STL’nin klinik özellikleri, tanılanması ve tedavisine ilişkin yapılan araştırmalardan elde edilen bilgilere yer verilmiştir.

Otozomal veya resesif olarak kalıtılan STL’nin, klinik özelliklerine göre farklılık gösteren beş ayrı tipi bulunmaktadır. Örneğın, STL’nin klinik özelliklerine bakıldığında STL3’te oküler bir anormalliğe rastlanmazken, STL1 ve STL2 de rastlanmaktadır. Dolayısıyla tiplerin, sergilediği semptomlar bakımından birbirinden ayrışmasının, STL’yi tanılamayı güçleştiren faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir. Buna karşın, STL’yi klinik ortamda ayırt edebilmek için pek çok ipucu da bulunmaktadır. Çocuğın düzleşmiş bir yüz profili, basık ve yukarı kalkık bir burun ve mikrognatiye sahip olması STL şüphesi ile yaklaşılmasını gerektirmektedir. Ayrıca STL ile ilgili yapılan çalışmalar, yalnızca PRS tanısı almış ya da PRS belirtilerini taşıyan çocukların mutlaka STL şüphesi ile değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (Evans ve ark., 2006; Jackson ve ark., 2020; Van den Elzen ve ark., 2001). Buna ek olarak, STL şüphesi taşıyan çocukları DKT’lerin ve diğer uzmanların ayırt edebilmesi için bir

diğer önemli kriterin ise damak yarığı olduğu görülmüştür. Damak yarığı ile birlikte diğer klinik özelliklere de sahip olan çocuklar STL bakımından dikkate alınmalıdır.

DKT'ler STL şüphesi taşıyan bir çocukla karşılaştığında dil ve konuşma gelişimi açısından risk oluşturan damak yarığı ya da işitme kaybı gibi durumları değerlendirmelidir. Yapılan çalışmalar, STL'li çocukların damak ameliyatı sonrasında sendromlu olmayan çocuklara kıyasla daha düşük konuşma becerileri sergilediğini ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ortaya koymuştur (Jackson ve ark., 2020; Lee & Hayward, 2008). Bu durum, STL olan ve olmayan iki grubun da konuşma becerilerinin damak yarığından benzer seviyelerde etkilendiğini göstermektedir. Bu açıdan damak yarığı, bifid uvula ya da submuköz yarık ile kliniğe başvuran bir çocuğun STL şüphesine dair değerlendirmeleri yapılarak gerekli uzmanlara yönlendirilmesi gerekmektedir. STL'nin izole damak yarığından ayırt edici bir diğer özelliği de oküler anormalliklerdir. STL'li bireylerin oküler anormalliklerini inceleyen bir çalışmada, bu bireylerin çoğunlukla miyop oldukları görülmüştür (Stickler ve ark., 2011). Bu durum uzmanlara, gözlerde anomalisi olan ya da ailesinde oküler hastalıklar olan çocuklara da STL şüphesi ile yaklaşılması gerektiğini göstermektedir. Ancak bu noktada, STL3'te oküler bir bulguya rastlanmadığı da unutulmamalıdır. STL'li bireylerin tanılabilmesi için dikkat edilmesi gereken bir diğer klinik bulgu ise iskeletsel anomalilerdir. STL şüphesi ile yaklaşılan çocuklarda skolyoz, epifiz, eklem kayması, erken yaşta eklem erimesi gibi durumların da gözlemlenmesi önemlidir.

STL'nin tanılanmasına yönelik makaleler incelendiğinde bu sendromu tanılama amacıyla geliştirilmiş bir değerlendirme aracının bulunmadığı görülmüştür. Ancak bireyden alınan aile öyküsü, bireyin klinik özellikleri ve moleküler verileriyle beraber STL tanısının netlik kazanacağı savunulmaktadır (Rose ve ark., 2005). STL'nin ayırt edilmesini güçleştiren bir başka faktör ise STL2 ile aynı genin mutasyonu sonucu ortaya çıkan Marshall Sendromu'dur. Marshall Sendromu'nun ayrı bir sendrom olarak ele alınmasına dair görüşlerin

net olmamakla beraber, bu durumun STL'nin tanılanmasını daha karmaşık bir hale getirebileceği de düşünülmektedir (Majava ve ark., 2007; Shanske ve ark., 1997).

Sonuç olarak, bu çalışmada klinik alanda STL şüphesi taşıyan bir çocuğu ayırt edebilmek ve erken müdahale ile doğru şekilde destekleyebilmek amacıyla alanyazında yayınlanan makalelerden bilgiler derlenmiştir. Bu bilgiler ışığında, klinisyenlerin STL'li çocukları erken tanılamada ve doğru müdahale planını oluşturmada önemli bir rolü olduğu açıktır. Özellikle dil ve konuşma güçlüğü ile DKT'lere başvurabilecek STL'li çocukların tanılanabilmesi için orofasiyel özelliklerin, oküler ve iskeletsel anormalliklerin mutlaka detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Dil ve konuşma gelişimini erken dönemde maksimum seviyeye çıkarabilmek adına damak yarığı, bifid uvula ya da submuköz yarık bulguları değerlendirilerek cerrahi planlama için ilgili hekime yönlendirilmelidir. İşitme kaybına ilişkin değerlendirmeler de yapılarak dil gelişimi açısından risk faktörleri belirlenmelidir. Damak ameliyatı ve doğru işitme tedavisinin ardından STL'li çocukların DKT'lerden dil ve konuşma terapisi hizmeti almaları da dil ve konuşma gelişimleri bakımından önem arz etmektedir. STL'li çocukları tanılamak ve yaşam boyu desteklemek için gelişimlerinin multidisipliner bir ekip tarafından düzenli olarak değerlendirilmesi, takip edilmesi ve gerekli sağaltım hizmetlerinin verilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Acke, F. R. E., Dhooge, I. J. M., Malfait, F., ve De Leenheer, E. M. R. (2012). Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(1), 84. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-84>
- Akyol, N., Kazancıoğlu, S., ve Kılıç, S. (1990). Stickler Sendromu. *Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports*, 8(6), 559-562. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-stickler-sendromu-52042.html>
- Amlani, G. N. (2017). *Art and science of cleft lip and cleft palate repair*. JP Medical Ltd.
- Annunen, S., Körkkö, J., Czarny, M., Warman, M. L., Brunner, H. G., Kääriäinen, H., Mulliken, J. B., Tranebjærg, L., Brooks, D. G., Cox, G. F., Cruysberg, J. R., Curtis, M. A., Davenport, S. L. H., Friedrich, C. A., Kaitila,

- I.,Krawczynski, M. R., Latos-Bielenska, A., Mukai, S., Olsen, B.R., ... ve Ala-Kokko, L. (1999). Splicing mutations of 54-bp exons in the COL11A1 gene cause Marshall syndrome, but other mutations cause overlapping Marshall/Stickler phenotypes. *The American Journal of Human Genetics*, 65(4), 974-983. <https://doi.org/10.1086/302585>
- Baker, S., Booth, C., Fillman, C., Shapiro, M., Blair, M. P., Hyland, J. C., ve Ala-Kokko, L. (2011). A loss of function mutation in the COL9A2 gene causes autosomal recessive Stickler syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155(7), 1668–1672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34071>
- Borazan, M., Akkoyun, İ., Karalezli, A., ve Akova, Y. A. (2008). Stickler Sendromu'nda Mikrokornea. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*, 16(4), 303-306.
- Bowling, E. L., Brown, M. D., ve Trundle, T. V. (2000). The Stickler syndrome: case reports and literature review. *Optometry (St. Louis, Mo.)*, 71(3), 177-182. <https://europepmc.org/article/med/10970261>
- Çaksen, H., Üzüm, K., Üstünbaş, H. B., Çetin, N., Çağlı, N. ve Tolu, İ. (1995). Bir Stickler Sendromu (Hereditary Artro-Ophthalmopathy) Vakası. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 4(2), 70-72. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-bir-stickler-sendromu-hereditary-artro-ophthalmopathy-vakasi-51224.html>
- Evans, A. K., Rahbar, R., Rogers, G. F., Mulliken, J. B., ve Volk, M. S. (2006). Robin sequence: A retrospective review of 115 patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 70(6), 973–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.10.016>
- Guo, L., Elçioğlu, N. H., Wang, Z., Demirkol, Y. K., İşgüven, P., Matsumoto, N., Nishimura, G., Miyake, N., ve Ikegawa, S. (2017). Novel and recurrent COL11A1 and COL2A1 mutations in the Marshall–Stickler syndrome spectrum. *Human genome variation*, 4(1), 1-4. <https://doi.org/10.1038/hgv.2017.40>
- Jackson O. A., Kaye, A. E., Lee, A., Minugh-Purvis, N., Cohen, M. A., Solot, C. B., McDonald-McGinn, D., Jawad, A. F., Zackla, E. H., ve Kirschner, R. E. (2020). Orofacial manifestations of Stickler syndrome. An analysis of speech outcome and facial growth after cleft palate repair. *Annals of Plastic Surgery*, 84(6), 665-671. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000002114>
- Lee K. H., & Hayward, P. (2008). Retrospective review of Stickler syndrome patients with cleft palate 1997-2004. *Anz Journal of Surgery*, 78(9), 764-766. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04645.x>

- Liberfarb, R. M., Levy, H. P., Rose, P. S., Wilkin, D. J., Davis, J., Balog, J. Z., Griffith, A. J., Szymko-Bennett, Y. M., Johnston, J. J., Francomano, C. A., Tsilou, E., ve Rubin, B. I. (2003). The Stickler Syndrome: genotype/phenotype correlation in 10 families with Stickler syndrome resulting from seven mutations in the type II collagen gene locus COL2A1. *Genetics in Medicine*, 5(1), 21. <https://doi.org/10.1097/00125817-200301000-00004>
- Majava, M., Hoornaert, K. P., Bartholdi, D., Bouma, M. C., Bouman, K., Carrera, M., Devriendt, K., Hurst, J., Kitsos, G., Niedrist, D., Petersen, M. B., Shears, D., Stolte-Dijkstra, I., Van Hagen, J. M., Ala-Kokko, L., Mannikkö, M., ve Mortier, G. R. (2007). A report on 10 new patients with heterozygous mutations in the COL11A1 gene and a review of genotype–phenotype correlations in type XI collagenopathies. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A(3), 258–264. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31586>
- Nikopoulos, K., Schrauwen, I., Simon, M., Collin, R. W. J., Veckeneer, M., Keymolen, K., Van Camp, G., Cremers, F. P. M., ve van den Born, L. I. (2011). Autosomal recessive Stickler syndrome in two families is caused by mutations in the COL9A1 Gene. *Investigative Ophthalmology ve Visual Science*, 52(7), 4774-4779. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-7128>
- Nowak, C. B. (1998). Genetics and hearing loss: a review of Stickler syndrome. *Journal of communication disorders*, 31(5), 437-454. [https://doi.org/10.1016/s0021-9924\(98\)00015-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9924(98)00015-x)
- Öztürk, C., Sezenöz, A. S., Yılmaz, G., ve Akkoyun, İ. (2018). Bilateral Asymmetric Rhegmatogenous Retinal Detachment in a Patient with Stickler Syndrome. *Turkish journal of ophthalmology*, 48(2), 95-98. <https://dx.doi.org/10.4274%2Ftjo.60430>
- Peterson-Falzone, S. J., Trost-Cardamone, J., Karnell, M. P., ve Hardin-Jones, M. A. (2016). *The clinician's guide to treating cleft palate speech*. Elsevier Health Sciences.
- Printzlau, A., & Andersen, M. (2004). Pierre Robin sequence in Denmark: A retrospective population-based epidemiological study. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 41(1), 47–52. <https://doi.org/10.1597%2F02-055>
- Richards, A. J., McNinch, A., Martin, H., Oakhill, K., Rai, H., Waller, S., Treacy, B., Whittaker, J., Meredith, S., Poulson, A., ve Snead, M. P. (2010). Stickler syndrome and the vitreous phenotype: Mutations in COL2A1 and COL11A1. *Human Mutation*, 31(6), E1461–E1471. <https://doi.org/10.1002/humu.21257>

- Richards, A. J., Yates, J. R. W., Williams, R., Payne, S. J., Pope, F. M., Scott, J. D., ve Snead, M. P. (1996). A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha-1(XI) collagen. *Human Molecular Genetics*, 5(9), 1339–1343. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.9.1339>
- Robin, N. H., Moran, R. T., ve Ala-Kokko, L. (2021, May 6). *Stickler syndrome*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302/pdf/Bookshelf_NBK1302.pdf
- Rose, P. S., Levy, H. P., Liberfarb, R. M., Davis, J., Szymko-Bennett, Y., Rubin, B. I., Tsilou, E., Griffith, A. J., ve Francomano, C. A. (2005). Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 138(3), 199-207. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30955>
- Shanske, A. L., Bogdanow, A., Shprintzen, R. J., ve Marion, R. W. (1997). The Marshall syndrome: report of a new family and review of the literature. *American journal of medical genetics*, 70(1), 52-57. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19970502\)70:1%3C52::aid-ajmg11%3E3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19970502)70:1%3C52::aid-ajmg11%3E3.0.co;2-w)
- Sirko-Osadsa, D. A., Murray, M. A., Scott, J. A., Lavery, M. A., Warman, M. L., ve Robin, N. H. (1998). Stickler syndrome without eye involvement is caused by mutations in COL11A2, the gene encoding the alpha2(XI) chain of type XI collagen. *Journal of Pediatrics*, 132(2), 368–371. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70466-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70466-4)
- Snead, M. P., & Yates, J. R. (1999). Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 36(5), 353–9. <https://jmg.bmj.com/content/36/5/353.long>
- Stickler, G. B., Hughes, W., ve Houchin, P. (2001). Clinical features of hereditary progressive arthroophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genetics in Medicine*, 3(3), 192-6. <https://doi.org/10.1097/00125817-200105000-00008>
- Stratton, R. F., Lee, B., ve Ramirez, F. (1991). Marshall syndrome. *American journal of medical genetics*, 41(1), 35-38. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410111>
- Öztürk, C., Sezenöz, A. S., Yılmaz, G., ve Akkoyun, İ. (2018). Stickler Sendromu nedeni ile bilateral asimetric seyirli regmatojen retina dekolmanı. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 48(2), 95-98. <http://www.journalagent.com/z4/vi.asp?pdire=tjo&plng=tur&un=TJO-60430>

Webb, A. C., & Markus, A. F. (2002). The diagnosis and consequences of Stickler syndrome. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(1), 49-51. <https://doi.org/10.1054/bjom.2001.0747>

World Health Organization. (2021, Ağustos 23). *Congenital anomalies*. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/congenital-anomalies>

Van Camp, G., Snoeckx, R. L., Hilgert, N., van den Ende, J., Fukuoka, H., Wagatsuma, M., Suzuki, H., Smets, R. M., Vanhoenacker, F., Declau, F., Van de Heyning, P., ve Usami, S. (2006). A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *American Journal of Human Genetics*, 79(3), 449–457. <https://doi.org/10.1086/506478>

Van den Elzen, A. P. M., Semmekrot, B. A., Bongers, E. M. H. F., Huygen, P. L. M., ve Marres, H. A. M. (2001). Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature. *European Journal of Pediatrics*, 160(1), 47–53. <https://doi.org/10.1007/s004310000646>

Vikkula, M., Madman, E. C., Lui, V. C., Zhidkova, N. I., Tiller, G. E., Goldring, M. B., van Beersum, S. E. C., de Waal Malefijt, M. C., van den Hoogen, F. H. J., Ropers, H-H., Mayne, R., Cheah, K. S. E., Olsen, B. R., Warman, M. L., ve Bruner, H. G. (1995). Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus. *Cell*, 80(3), 431-437. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90493-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90493-x)

Yararcan, M., Boz, U., Derebaşı, H., Akın, I., Ülkücü, N., Çakmaklı, Z. (1998). Stickler Sendromlu olgularımız. *Retina-Vitreous*, 6(2), 140–147. <http://www.retinavitreus.dergisi.org/>

Yazar Katkıları/Author Contributions: Ayşe Işıldar: Fikir/Kavram, Tasarım/Yöntem, Danışmanlık/Denetleme, Veri Toplama ve/veya İşleme, Analiz/Yorum, Literatür Taraması, Makale Yazımı, Eleştirel İnceleme.

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest: Yazar makalenin hazırlanması ve basımı esnasında hiçbir kimse veya kurum ile çıkar çatışması içinde olmadığını beyan etmiştir. / The author has declared that no conflict of interest existed with any parties at the time of publication.

Ekler

Ek 1. Sözlükçe

Artro: Eklem anlamında kullanılan ön ek.

Dominant: Baskın.

Epifiz: Omurgalıların beyninde yer alan mercimek tanesi büyüklüğünde bir bezdir. Uyku paternini ve mevsimsel fotoperiyotları düzenleyen melatonin salgılar.

Epikantal fold: Gözün iç köşesini örten ekstra cilt katında katlanma oluşması.

Filtrum: Üst dudağın orta kısmında yer alan çukur alan.

Glokom: Göziçi sıvısının iyi boşalmaması yüzünden göz tansiyonunun artması.

Glossoptozis: Dilin arkaya doğru konumlanması.

Kifo: Omurganın öne doğru eğilmesiyle ortaya çıkan kamburluk.

Kraniyofasiyal: Baş ve yüz.

Mikrognati: Çenenin normalden küçük olması durumu.

Oftalmoloji: Görme yolları hastalıkları ve cerrahisiyle ilgilenen bir tıp bilim dalı.

Oftalmopati: Gözlerde büyüme.

Oküler: Gözle ilgili olan.

Osteoartrit: Eklem iltihabı.

Otitis media: Orta kulak iltihabı.

Otozomal: Eşey kromozomu olmayan kromozom grubu.

Retina dekolmanı: Retinanın normal konumundan ayrılması.

Resesif: Çekinik.

Skolyoz: Omurga eğriliği.

Trakeostomi: Nefes borusuna tıbbi amaçlarla gırtlak seviyesinin altından dışarı delik açılarak yeni bir nefes alma deliği elde etme işlemi.

Vitreous anomaliler: Göz yuvarlağının arkasını dolduran açık, geçirgen jelimsi maddede oluşan anomaliler.