

**DERLEME****Kraniofasial Bölgeyi İlgilendiren Brankial Ark Sendromları ve Diş Hekimliği Açısından Önemi**Merve ALKIŞ<sup>1</sup>, Elif Merve AYDIN<sup>2</sup>*J Dent Fac Usak Univ, 2022; 1: 2-7***ÖZ****Kraniofasial Bölgeyi İlgilendiren Brankial Ark Sendromları ve Diş Hekimliği Açısından Önemi**

Kraniofasial bölgeyi etkileyen birçok sendrom bulunmaktadır. Sendromların çoğu ağız ve baş-boyun bölgesinde birçok belirti vermektedir. Diş hekimlerine rutin olarak gelen sağlıklı bireylere göre daha az sıklıkla gelmekte olan sendromlu bireyler, özel durumlarına özgün özellikler göstermektedirler. Bu özellikler, bireylerin hayatını tehdit edecek ciddiyette olabilmektedir. Bu nedenle, bu bireylerin hekim tarafından ayırt edilebilmesi; doğru tanının konması, ihtiyaç duydukları tedavi planının doğru bir şekilde oluşturulabilmesi ve gerekirse bireyin ve ailesinin yönlendirilmesi bakımından çok büyük önem taşımaktadır. Brankial arklar prenatal dönemde baş ve boyun yapılarının köken aldığı yapılardır. Özellikle birinci ve ikinci brankial arklarda anomaliler geliştiğinde maksilla, mandibula ve kulak gibi yerlerde malformasyonlar gelişmektedir. Teşhis, diğer sendromlarda olduğu gibi multidisipliner bir yaklaşımla konular ve tedavi semptomlarına yönelik yapılır. Bu derlemenin amacı diş hekimi kliniğine gelen brankial ark sendromlu bireylerde özellikle ağız, diş ve çenelerde görebileceğimiz anomalileri tanımak ve bu bireylerin tedavisine yaklaşımı değerlendirmektir.

**ANAHTAR KELİMELER**

Kraniofasial bölge, Brankial ark sendromları, Anomali

**GİRİŞ**

Kafatası malformasyonları, baş-boyun bölgesinin oluşma ve gelişme aşamalarındaki aksamalar ya da sapmalar sonucu ortaya çıkan yapısal ve işlevsel bozukluklardır. Kafatasının etkilendiği olguların büyük bölümünde çene-yüz bölgesinin de etkilenmesi kaçınılmazdır; bu tür olgulara kraniofasial anomaliler ya da kraniofasial malformasyonlar nitelemesi yapılır.<sup>1,2</sup>

Kraniofasial malformasyonların bir bölümü ailesel-izole olgulardır. Çoğunluğu sendroma özgü bir bulgu olarak saptanır.<sup>1,2</sup>

Başvuru Tarihi: 05.11.2022

Yayına Kabul Tarihi: 15.12.2022

**ABSTRACT****Branchial Arch Syndromes Relating to the Craniofacial Region And Its Importance in Dentistry**

Many syndromes affect the craniofacial region. In most syndromes, there are numerous symptoms in the mouth, head, and neck regions. Individuals with syndromes, who visit the dentist less frequently than healthy individuals who routinely visit the dentist, have features that are unique to their particular conditions. These features can be severe enough to threaten the lives of those affected. It is crucial to make the correct diagnosis, develop the proper treatment plan, and guide the affected individual and their family as needed. Branchial arches are structures from which head and neck structures develop in the prenatal period. Especially when anomalies develop in the first and second branchial arches, malformations develop in places such as maxilla, mandibula and ear. Diagnosis, as with other syndromes, is made with a multidisciplinary approach, and treatment is based on symptoms. This review aims to identify the anomalies that we can diagnose, especially in the mouth, teeth, and jaw of individuals with the branchial arch syndrome who apply to the dental clinic, and to evaluate the approach to treating these individuals.

**KEYWORDS**

Craniofacial region, Branchial arch syndromes, Anomaly

Kraniofasial sendromlar, kafatası, yüz ve çeneleri etkileyen büyüme bozukluklarıdır. Etkilenen çocukların bazılarında eller, ayaklar, kalp, böbrekler gibi iç organları da ilgilendiren anomaliler gelişmektedir.<sup>3</sup>

Diş hekimleri ve tıp hekimleri sendromlu bireylerin tedavisini, multidisipliner olarak birlikte yürütmektedir.

**Kraniofasial Bölgeyi Etkileyen Sendromlar**<sup>3,4</sup>

1) Dudak ve damak yarıkları

2) Kraniosinuzozlar (Kraniofasial dizostoz sendromları)

a) Apert Sendromu

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye  
ORCID: 0000-0001-5206-6675

<sup>2</sup> Arş. Gör., Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-1108-1243

- b )Carpenter Sendromu
- c )Crouzon Sendromu
- d) Pfeiffer Sendromu
- 3) Branşiyal Ark Sendromları
  - a) Hemifasiyal Mikrozomi
  - b) Goldenhar Sendromu
  - c) Treacher-Collins Sendromu
  - d) Moebius Sendromu
  - e) Orofaciodijital Sendrom
  - f) Nager Sendromu
- 4) İskeletsel Sendromlar
  - a) Klediokraniyal Displazi
  - b) Marfan Sendromu
  - c) Mc-Cune Albright Sendromu
  - d) Kraniyometafizyal Displazi
- 5) Osteokondroplaziler
  - a) Akondroplazi
  - b) Osteogenezis İmperfekta
- 6) Deri Hastalıkları
  - a) Ehler-Danlos Sendromu
  - b) Leopard Sendromu
  - c) Okulokütanöz Albinizm
- 7) Sinir Sistemi Hastalıkları
  - a) Nörofibromatozis
  - b) Cockayne Sendromu
- 8) Hamartoneoplastik Sendromlar
  - a) Sturge-Weber Sendromu
  - b) Gorlin-Gotz Sendromu
  - c) Peutz-Jeghers Sendromu
  - d) Maffuci Sendromu
- 9) Kromozomal Sendromlar
  - a) Down Sendromu
  - b) Cri-Du-Chat Sendromu
  - c) Turner Sendromu
  - d) Fragile-X Sendromu
- 10) Diğer Sendromlar
  - a) Di George Sendromu

- b) Pierre-Robin Sendromu
- c) Klippel-Feil Sendromu

Brankial ark sendromları, kraniyofasiyal deformiteler içinde en sık görülenlerinden biridir. Doğum öncesi dönemde baş-boyun yapıları, brankial arklardan gelişir. Bu yüzden bu arklarda herhangi bir sebeple gelişebilecek sorun; baş-boyun yapılarında anomali veya malformasyon şeklinde ortaya çıkacaktır.<sup>5</sup>

### Brankial Ark Sendromları

#### 1) Goldenhar Sendromu

Goldenhar sendromu, birinci ve ikinci brankial arkın gelişim anomalisi sonucu oluşan hemifasiyal mikrozomi, göz, kulak ve vertebra anomalileri ile karakterize bir sendromdur (Resim 1). Tam etiyoloji henüz bilinmemektedir; ancak gebelikte annenin talidomid, retinoik asit gibi teratojen ilaçlara maruz kalması ve gestasyonel diyabetten şüphelenilmektedir.<sup>6-8</sup>



Resim 1: Goldenhar Sendromu<sup>30</sup>

Literatüre göre malformasyonlar ve anomaliler sadece çeneler, ağız ve kulakları kapsadığında ‘‘Hemifasiyal Mikrozomi’’ olarak adlandırılır. Eğer vertebra ve göz anomalileri de mevcutsa ‘‘Goldenhar Sendromu’’ olarak tanımlanır. Bunlara ek olarak kompleks anomaliler de mevcutsa ‘‘Oculo-Auriculo-Vertebral Spektrum’’ olarak adlandırılır.<sup>3</sup>

İskeletsel ve ağız içi bulgular: Belirgin skolyoz veya kifoz, az gelişmiş mandibula, yüzde asimetri ve vertebral anomaliler, maloklüzyonlar; bazı hastalarda yarı dudak ve damak, temporomandibular eklemler malformasyonlarıdır.<sup>9,10</sup>

#### 2) Hemifasiyal Mikrozomi

Mandibula, maksilla, zigoma ve temporal kemiğe ek olarak dış ve orta kulakta aynı zamanda yüzün yumuşak

dokularında asimetrik gelişim yetersizliğine neden olan doğum öncesi dönemde oluşan anormallikler ile karakterize bir sendromdur. Her ne kadar hemifasiyal terimi yüzün yarısını belirtse de çoğunlukla bilateraldir ve yüzün bir yarısının gelişim geriliği diğer yarısına göre daha fazladır. Bu anomali için tipik 2 bulgu: Tek taraflı ramus ve kondil yokluğu ile etkilenen taraftaki kulak kepçesi anomalisidir.<sup>11-13</sup>

İskeletsel ve ağız içi bulgular: Yüzün bir yarısı diğer yarısına göre küçüktür ve sagittal, transversal ve vertikal yönlerde asimetri mevcuttur. Bu asimetrinin nedeni; bir tarafta ramus mandibularis ve kondilin hiç oluşmayışıdır. Etkilenen tarafta masseter, temporal ve pterygoid kaslar da oluşmadığı için fonksiyon yoktur. Fonksiyonun olmadığı bu bölgede de büyüme ve gelişim olmaz ve anatomik yapılar küçük kalır (mikrosomi). Etkilenen tarafta maksilla ve zigomatik kemik küçük kalmıştır. Damak asimetrik ve derindir; fakat yarı yoktur.<sup>11,13,14</sup>

### 3) Oculo-Auriculo-Vertebral Spektrum

Baş, yüz ve vertebranın önemli bir kısmında malformasyonlar görülür. Kraniyofasiyal malformasyonların etkilendiği bölge, karşı tarafa göre daha küçüktür. Malformasyon çift taraflı olsa bile yüzün bir tarafı daha çok etkilenmiştir ve fasiyal asimetri belirgindir. Mental retardasyon ve serebral malformasyonlar ek olarak görülebilir. Kulak malformasyonları görülür. Preaurikular sarkık deri uçları, tragus ve ağız köşesi arasına yerleşmiştir.<sup>3</sup> (Resim 2).

İskeletsel ve ağız içi bulgular: Malar bölge, maksilla, mandibula ve temporal kemik hipoplazisi, makrostomia (büyük ağız), parotis bezi agenezi/displazisi, anoftalmi (gözün hiç gelişmemesi) / mikroftalmi (gözün az gelişmesi), dudak-damak yarığı görülebilir.<sup>3</sup>

Diş gelişimi de geridir. Bu gecikmiş gelişim sadece lingual ve palatinal malformasyonlu hipoplazik tarafta ortaya çıkar.<sup>3</sup>

### 4) Treacher-Collins Sendromu (Mandibulofasiyal Dizostoz)

Yanakların dış üst kısmında, mandibulada, maksillada ve göz çevresinde gelişim geriliği ile karakterize doğum öncesi dönemde oluşan bir sendromdur<sup>15</sup> **Resim 2:** Bu sendrom, TCOF1 genindeki mutasyondan kaynaklanır. Bu gen kraniyofasiyal yapıların erken embriyonik gelişiminde önemli rol oynayan proteinleri kodlar.<sup>6,16</sup>

İskeletsel ve ağız içi bulgular: Yüzde karakteristik bir supraorbital sırt bulunur. Burun, diğer kemik ve kartilajların tam gelişmemesi nedeniyle olduğundan büyük görülür.<sup>3</sup> Zigomatik kemik ve mandibulada hipoplazi, dış ve iç kulak kemiklerinde anomaliler, göz kapağı anomalileri, yarı damak, kısa ramus, büyük gonial açığı; bunlara bağlı olarak iskeletsel açık kapanış ve

tipik kuş yüzü görünümü vardır.<sup>17,18</sup> Dişlerde anormal pozisyonlara, diastemalara ve hipoplazilere sık rastlanır.<sup>3</sup>

Yeni doğanda bu sendromun karakteristik özelliği olarak ortaya çıkan ciddi mikrognati hayati önem taşımaktadır. Havayolu tıkanmalarına ve beslenmede zorluğa neden olabilmektedir.<sup>17</sup>



**Resim 2:** Oculo-auriculo-vertebral Sendromda preaurikular sarkık deri uçları<sup>31</sup>

### 5) Moebius Sendromu

Nervus (N.) Abdusens (6. Kraniyal sinir) ve N. Facialis (7. Kraniyal sinir)'in doğumsal olarak çift veya tek taraflı, tam veya kısmi felci ile karakterize bir sendromdur. N. Abdusens felcine bağlı, gözlerde hassasiyet, şaşılık, motor gecikmeleri ve yan bakışların azalması söz konusudur. N. Facialis felci sonucu, fasiyal paralizi ve gülme kabiliyetine sahip olmayan, maskeye benzer ifadesiz bir yüz ortaya çıkmaktadır. Bu iki sinir dışında N. Trigeminalis (5. Kraniyal sinir), N. Vagus (10. Kraniyal sinir), N. Accessorius (11. Kraniyal sinir) ve N. Hypoglossus (12. Kraniyal sinir) felçleri görülebilir. Bu sinirlerin felçleri de genellikle çiğneme, yutma ve öksürme gibi solunum komplikasyonlarına yol açar.<sup>6,19,20</sup> Hastalar yutkunurken başlarını geriye atar ve genelde salya akışı vardır. Mental retardasyon görülebilir.<sup>3</sup>

İskeletsel ve ağız içi bulgular: Mikroglossi, dil hareketlerinde kısıtlanma, mikrostomi (küçük ağız), yarık damak, mandibular mikrognati, derin ve dar sert damak, artmış overbite, şiddetli çapraşıklık, iskeletsel sınıf II maloklüzyona eğilim görülür.<sup>6,21-23</sup>



**Resim 3:** Treacher-Collins Sendromu<sup>32</sup>

### 6) Orofasiodijital Sendrom (OFD)

Ağız boşluğu, yüz ve parmak anomalileri ile karakterize gelişimsel bir sendromdur. Sık episodik nöromusküler rahatsızlıklar, farklı derecelerde mental retardasyon, kısa kol ve bacaklar, el ve ayak malformasyonları ve yarık damak sık görülür. En az 13 farklı tipi tanımlanmıştır. I Yüz anomalileri daha çok OFD-I'de görülür.<sup>24</sup>

İskeletsel ve ağız içi bulgular: Frontal çıkıntı, hipertelorizm, alopesi (saç dökülmesi), şaşılık, burun kökü basıklığı, mikrognati, mandibula ramus hipoplazisi ve fasiyal asimetrisi, yarık dudak ve damak, çok sayıda hiperplazik frenulum, ankiloglosi, hamartomatöz büyümeleri olan lobule dil, dar üst dudak görülür. İskeletsel olarak büyük bir gonial açı ve yüksek bir mandibular düzlem, mikrognati ile birlikte anterior açık kapanışa, maksiller ark anomalilerine ve posterior çapraz kapanışa neden olur. Dişsel olarak eksik dişler, süpernumere dişler, mine displazisi görülür. Bu hastalarda çapraşıklık ve dar dental arklar sonucu diş çürüğü yaygındır.<sup>6,24-26</sup>

### 7) Nager Sendromu

Kraniyofasiyal bölgeyi, ekstremiteleri, kas ve iskelet sistemini etkileyen bir sendromdur (Resim 4). 9q32 kromozomundaki bir değişiklikten kaynaklanmaktadır. Kranioyofasiyal anomaliler; işitme, konuşma ve beslenme sorunlarına neden olabilir. Bu hastalarda kardiyovasküler anomaliler ve belirli derecelerde zeka geriliği de görülmektedir. Hastalarda mortalite ve morbidite oranını arttıran asıl sebep, hava yollarının daralmasına bağlı olarak yaşanan solunum sıkıntılarınıdır.<sup>27,28</sup>

İskeletsel ve ağız içi bulgular: Az gelişmiş zigoma, maksilla ve mandibula; küçük dişler, mine hipoplazisi,

oligodonti, dişsel maloklüzyonlar, yarık dudak ve damak, kısa yumuşak damak, palpebral fissürlerin aşağı doğru konumlanması, alt göz kapağı kirpiklerinin yokluğu, düz burun köprüsü, düşük yerleşimli, arkaya dönük kulak görülür. Bu hastalarda kısıtlı ağız açıklığı nedeniyle çiğneme ve oral hijyen yeterince sağlanamaz.<sup>27-29</sup>



**Resim 4:** Nager Sendromu<sup>33</sup>

### SONUÇ

Günümüzde diş hekimleri sağlık alanında önemli bir role sahiptir. Ağız sağlığına verilen önem giderek artmakta ve bireyler bilinçlenmektedir. Diş hekimleri; ağız içi ve dişlere yönelik hastalıkları tedavi ederken, var olabilecek diğer sistemik hastalıkları ve bunların özelliklerini de soruşturmalı ve tedavi planlamasını oluşturmalıdır. Bununla beraber doğuştan var olan yapısal, davranışsal, fonksiyonel, ve metabolik bozuklukların özellikle baş ve boyun bölgesinde meydana getirdiği malformasyonlar ve deformasyonların klinik olarak erken dönemde ve doğru tanımlanabilmesi diş hekimliğinde önemli bir sorumluluğu da gündeme getirmektedir. Bu derlemede çeneleri ve çevre dokuyu etkileyen brankial ark sendromları irdelenmiştir.

Orofasiyal bölgeyi etkileyen tüm sendromların tanısı multidisipliner yaklaşımla konur ve tedavisi semptomlara yönelik olarak yapılır. Diş hekimleri bu hastalarla karşılaştığında, gerekli dental tedavilerini yapabilmeli ve ilgili hekimlere hastayı konsülte etmelidirler.

### REFERANSLAR

1. Freihofer HPM, Gorlin RJ, Cohen MM Jr., Levin LS, Syndromes of the Head and Neck, Oxford University Press, bruxelles (1990). Published online
2. Mooney MP, Siegel MI. Understanding Craniofacial Anomalies: The Etiopathogenesis of Craniosynostoses and Facial Clefting. 2006. Wiley-Liss.
3. Belge OM. Diş Hekimliğinde Kraniofasiyal Sendromlar. 1st ed. 2006 Yurtmim. Ankara.

4. Burgdorf WHC. Syndromes of the Head and Neck. 4th Ed. Vol 47.; 2002. doi:10.1016/s0190-9622(02)70055-8.
5. Shen L-F, Zhou S-H, Chen Q-Q, Yu Q. Second branchial cleft anomalies in children: a literature review. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(12):1251-1256. doi:10.1007/s00383-018-4348-8.
6. Yalçın ED. Brankial Arklarla İlgili Sendromlar. Published online 2018:55-60.
7. Hartsfield JK. Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (hemifacial microsomia). *Orthod Craniofac Res.* 2007;10(3):121-128.
8. Verona LL, Damian NGC, Pavarina LP, Ferreira CHF, Melo DG. Monozygotic twins discordant for Goldenhar syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:75-78.
9. Tuna EB, Orino D, Ogawa K, et al. Craniofacial and dental characteristics of Goldenhar syndrome: a report of two cases. *J Oral Sci.* 2011;53(1):121-124.
10. Bayraktar S, Bayraktar ST, Ataoglu E, Ayaz A, Elevli M. Goldenhar's syndrome associated with multiple congenital abnormalities. *J Trop Pediatr.* 2005;51(6):377-379.
11. Ülgen M. Ortodonti Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları; 2015. <http://www.dentistry.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/28/2017/03/ulgen2.pdf>
12. Kaneyama K, Segami N, Hatta T. Congenital deformities and developmental abnormalities of the mandibular condyle in the temporomandibular joint. *Congenit Anom (Kyoto).* 2008;48(3):118-125.
13. Meazzini MC, Brusati R, Caprioglio A, et al. True hemifacial microsomia and hemimandibular hypoplasia with condylar-coronoid collapse: Diagnostic and prognostic differences. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2011;139(5):e435-e447.
14. BANİ AA, TÜRKÖZ Ç. Sendromlar ve eşlik ettikleri kraniyofasiyal anomaliler. *Eur Ann Dent Sci.* 2012;39(1):35-47.
15. Kobus K, Wójcicki P. Surgical treatment of Treacher Collins syndrome. *Ann Plast Surg.* 2006;56(5):549-554.
16. Posnick JC, Tiwana PS, Costello BJ. Treacher Collins syndrome: comprehensive evaluation and treatment. *Oral Maxillofac Surg Clin.* 2004;16(4):503-523.
17. Thompson JT, Anderson PJ, David DJ. Treacher Collins syndrome: protocol management from birth to maturity. *J Craniofac Surg.* 2009;20(6):2028-2035.
18. Hylton JB, Leon-Salazar V, Anderson GC, De Felipe NLO. Multidisciplinary treatment approach in Treacher Collins syndrome. *J Dent Child.* 2012;79(1):15-21.
19. Kumar D. Moebius syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(2):122-126.
20. Rizos M, Negrón RJ, Serman N. Möbius syndrome with dental involvement: a case report and literature review. *Cleft palate-craniofacial J.* 1998;35(3):262-268.
21. Sjögreen L, Andersson-Norinder J, Jacobsson C. Development of speech, feeding, eating, and facial expression in Möbius sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;60(3):197-204. doi:10.1016/s0165-5876(01)00532-8.
22. Sforza C, Grandi G, Pisoni L, Di Blasio C, Gandolfini M, Ferrario VF. Soft tissue facial morphometry in subjects with Moebius syndrome. *Eur J Oral Sci.* 2009;117(6):695-703.
23. Martins Mussi MC, Moffa E, Castro T, et al. Salivary parameters and oral health in the Moebius syndrome. *Spec Care Dent.* 2016;36(5):265-270.
24. Romero M, Franco B, Del Pozo JS, Romance A. Buccal anomalies, cephalometric analysis and genetic study of two sisters with orofaciogigital syndrome type I. *Cleft palate-craniofacial J.* 2007;44(6):660-666.
25. Tagliani MM, Gomide MR, Carrara CFC. Oral-facial-digital syndrome type 1: oral features in 12 patients submitted to clinical and radiographic examination. *Cleft palate-craniofacial J.* 2010;47(2):162-166.
26. Al-Qattan MM. Cone-shaped epiphyses in the toes and trifurcation of the soft palate in oral-facial-digital syndrome type-I. *Br J Plast Surg.* 1998;51(6):476-479.
27. Lin J-L. Nager syndrome: a case report. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(2):147-150.
28. Abdollahi Fakhim S, Shahidi N, Mousaviagdas M. A case report: nager acrofacial dysostosis. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2012;24(66):45-50.
29. Vargervik K. Mandibular malformations: growth characteristics and management in hemifacial microsomia and Nager syndrome. *Acta Odontol Scand.* 1998;56(6):331-338. doi:10.1080/000163598428266
30. Hosseinzadeh Nik T, Gorjizadeh F. Differential Diagnosis and Treatment Approaches of Hemifacial

Microsomia: A Review. Iran J Orthod. 2015;10.  
doi:10.17795/ijo.4994

31. Forbes BJ. Congenital craniofacial anomalies. Curr Opin Ophthalmol. 2010;21(5).  
[https://journals.lww.com/co-ophthalmology/Fulltext/2010/09000/Congenital\\_craniofacial\\_anomalies.10.aspx](https://journals.lww.com/co-ophthalmology/Fulltext/2010/09000/Congenital_craniofacial_anomalies.10.aspx)

32. Chang CC, Steinbacher DM. Treacher collins syndrome. Semin Plast Surg. 2012;26(2):83-90.  
doi:10.1055/s-0032-1320066

33. Lansinger Y, Rayan G. Nager syndrome. J Hand Surg Am. 2015;40(4):851-854.  
doi:10.1016/j.jhsa.2014.10.064

**Yazışma Adresi:**

Elif Merve AYDIN  
Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Cumhuriyet Mah. Kolej Sk. No:3  
64200 Merkez/Uşak  
0276 221 22 31  
E-Posta: elif.aydin@usak.edu.tr