



**T.C.**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**POLAND SENDROMU TANILI ÇOCUKLARIN  
KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Meltem KAYA HAZIR**

**Antalya, 2024**



**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**POLAND SENDROMU TANILI ÇOCUKLARIN  
KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Meltem KAYA HAZIR**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Banu NUR**

*“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”*

**Antalya, 2024**

## TEŞEKKÜRLER

*Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde bana yol gösteren, destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Banu NUR'a,*

*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle eğitimime katkıda bulunan, mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım başta Prof. Dr. Ercan MIHÇI ve Prof. Dr. Nilgün ERKEK olmak üzere tüm hocalarıma;*

*Bütün emekleri, katkıları ve destekleri için Prof. Dr. Can ÇEVİKOL ve Dr. Öğr. Üyesi ASLI TOYLU hocalarıma,*

*Tez sürecinde güler yüzünü ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen başta Dr. Öznur YILMAZ BAYER ve diğer uzmanlarıma;*

*Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlığımın en mutlu ve en zor günlerinde yanımda olan canım dostlarım Dr. Kumru BAĞ ATALAY, Dr. Ezgi AKGÜL ve Dr. Ceren ÖZTOPRAK'a*

*Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bilgisi, yardımları ve tüm katkıları ile tez sürecinde ve asistanlıkta yanımda olan Dr. Doğukan KALENDEROĞLU'na,*

*Yoluma ışık tutan, bugünlere gelmem için emeklerini, desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim canım aileme,*

*Sevgisini, sabrını esirgemeyen, tökezlediğimde elimden tutan ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Dr. Boran HAZIR'a*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım*

Dr. Meltem KAYA HAZIR

# İÇİNDEKİLER

|                                                   |            |
|---------------------------------------------------|------------|
| <b>KISALTMALAR .....</b>                          | <b>vi</b>  |
| <b>TABLO DİZİNİ.....</b>                          | <b>vii</b> |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                     | <b>1</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                     | <b>3</b>   |
| 2.1. Poland Sendromu .....                        | 3          |
| 2.1.1. Tanımı .....                               | 3          |
| 2.1.2. Tarihçe.....                               | 3          |
| 2.1.3. Epidemiyoloji.....                         | 4          |
| 2.1.4. Etiyopatoloji.....                         | 4          |
| 2.1.5. Klinik .....                               | 7          |
| 2.1.6. Tanı .....                                 | 10         |
| 2.1.7. Tedavi.....                                | 11         |
| 2.2. Trombofili .....                             | 13         |
| 2.2.1. Tanım .....                                | 13         |
| 2.2.2. İnsidans .....                             | 13         |
| 2.2.3. Risk Faktörleri.....                       | 14         |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM : .....</b>                 | <b>17</b>  |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                           | <b>21</b>  |
| 4.1. Demografik ve Antropometrik Özellikler ..... | 21         |
| 4.2. Prenatal Özellikler .....                    | 22         |
| 4.3. Kas ve İskelet Sistem Anomalileri .....      | 23         |
| 4.4. Klinik Bulgular.....                         | 28         |
| 4.5. Kardiyak Sistem Anomalileri .....            | 29         |
| 4.6. Genito-Üriner Sistem Anomalileri .....       | 30         |
| 4.7. Hematolojik Sistem .....                     | 30         |
| 4.8. Laboratuvar Bulguları .....                  | 31         |
| 4.9. Genetik Sonuçlar .....                       | 33         |

|                           |                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------|
| 4.10. Diğer.....          | 37                                      |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>   | <b>41</b>                               |
| <b>6. SONUÇLAR.....</b>   | <b>49</b>                               |
| <b>7. ÖZET .....</b>      | <b>52</b>                               |
| <b>8. ABSTRACT.....</b>   | <b>55</b>                               |
| <b>9. KAYNAKLAR .....</b> | <b>58</b>                               |
| <b>10. EKLER .....</b>    | <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b> |



## **KISALTMALAR**

**ASD:** Atrial Septal Defekt

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CES:** Klinik Ekzom Dizileme

**FVL:** Faktör V Leiden

**Hb:** Hemoglobin

**HDL:** High-Density Lipoprotein

**LDL:** Low-Density Lipoprotein

**MR:** Manyetik Rezonans

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolat Redüktaz

**MVP:** Mitral Valv Prolapsusu

**PAI:** Plazminojen Aktivatör İnhibitör

**PDA:** Patent Duktus Arteriozus

**PFO:** Patent Foramen Ovale

**PS:** Poland Sendromu

**SASDS:** Subklavyen Arter Besleme Kesintisi Dizisi

**sT4:** Serbest Tiroksin

**TAFI:** Trombin ile Aktive Olan Fibrinoliz İnhibitörü

**TG:** Trigliserid

**tPA:** Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü

**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

**TY:** Triküspit Yetmezliği

**VUR:** Veziko-Üreteral Reflü

**VWFag :** Von Willebrand Faktör Antijeni

## TABLO DİZİNİ

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Demografik ve Antropometrik Özellikler.....                                                   | 21 |
| Tablo 2. Prenatal Özellikler .....                                                                     | 22 |
| Tablo 3. Kas-İskelet Sistem Bulguları .....                                                            | 23 |
| Tablo 4. El Grafi Bulguları .....                                                                      | 25 |
| Tablo 5. El Anomali Bulguları .....                                                                    | 26 |
| Tablo 6. El ve Üst Ekstremité Sınıflandırması.....                                                     | 27 |
| Tablo 7. El Anomalilerinin Diğer Kliniklere Göre Dağılımı.....                                         | 28 |
| Tablo 8. Klinik Bulgular .....                                                                         | 29 |
| Tablo 9. Kardiyak Sistem Anomalileri .....                                                             | 29 |
| Tablo 10. Genito-Üriner Sistem Anomalileri .....                                                       | 30 |
| Tablo 11. Hematolojik Sistem Bulguları .....                                                           | 31 |
| Tablo 12. Laboratuvar Bulguları .....                                                                  | 32 |
| Tablo 13. Poland Sendromu Tanılı Hastalar ve Annelerinin Trombofili Gen<br>Analiz sonuçları .....      | 35 |
| Tablo 14. Poland Sendromu Tanılı Hastaların Trombofili Paneli Varyant<br>Dağılımları .....             | 36 |
| Tablo 15. Poland Sendromu tanılı hastaların annelerinin Trombofili Paneli<br>Varyant Dağılımları ..... | 36 |
| Tablo 16. Poland Sendromu Tanılı Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik<br>Bulguları.....         | 38 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Poland Sendromu (OMIM 173800), pektoralis majör kasının hipoplazisi veya aplazisi ile karakterize konjenital bir anomalidir. Poland Sendromu (PS) ile ilişkili diğer anomaliler arasında pektoralis minör kasının yokluğu veya hipoplazisi, meme ve meme ucunun anomalileri, kosta anomalileri, el ve üst ekstremitelerdeki anomalileri, dekstrokardi, ürogenital anomaliler ve aksiller alopesi yer alır (1, 2).

Poland Sendromu'nun canlı doğumlarda 7.000 ile 100.000'de bir arasında değişmektedir (1). Erkekler kadınlara göre 2:1 ile 3 :1 oranında daha sık etkilenir. Poland Sendromu sıklıkla tek taraflı bir sendrom olup %60-75 oranında sağ taraf tutulumu söz konusudur. Bilateral tutulum nadirdir. Çoğu olgu sporadik olmakla birlikte ailesel geçiş %1'in altındadır (1, 3, 4). Günümüzde PS etiyopatogenezi hala bilinmemektedir. Poland Sendromu'nda defektlerin erken embriyogenik evrelerde gerçekleşen vasküler hasardan kaynaklanabileceği yaygın olarak kabul görmektedir (1). Trombofili gen mutasyonlarının fetal mikrovasküler trombozuna bağlı belirtilere neden olabileceğini düşündüren olgular bildirilmiştir (5).

Poland Sendromu'nda temel klinik bulgu pektoral kas yokluğu nedeniyle asimetrik görünümüdür. Pektoralis minör kası yokluğu veya hipoplazisi sendroma %75 oranında katılmaktadır. Ayrıca latissimus dorsi, serratus anterior ve eksternal oblik kasların yokluğu veya hipoplazisi de izlenebilir (4, 6). Poland Sendromu tanımlı hastalarda, tutulan tarafta meme ve meme başı anomalileri görülebilir. Meme tutulumu hafif hipoplaziden tamamen yokluğa (amasti) kadar değişebilir (7). Poland Sendromu genellikle tek taraflı bir sendrom olup %60-75 oranında sağ taraf tutulumu söz konusudur. Sendroma kardiyolojik ve ürogenital sistem anomalileri de eşlik edebilmektedir (1). Poland Sendromu tanısı anamnez ve ayrıntılı fizik muayene ile konulabilmektedir. Tanı sürecinde ve izlemde akciğer röntgeni ve abdominal ultrason taraması gibi radyolojik yöntemlerden de yararlanılmaktadır.

Poland Sendromu'nun nadir olması nedeni ile sendroma ilişkin yayınların çoğunluğunu olgu sunumları oluşturmaktadır ve pediatrik olgu serisi oldukça

azdır. Çalışmamızda, polikliniğimizde takipli Poland Sendromu tanılı hastaların; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının incelenmesi, eşlik edebilecek patolojiler açısından değerlendirilmesi, Trombofili Gen Analizi ile hastaların ve annelerinin taranarak etiyolojiye yönelik incelemelerin yapılması amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Poland Sendromu**

#### **2.1.1. Tanımı**

Poland Sendromu(OMIM 173800), pektoralis majör kasının hipoplazisi veya aplazisi ile karakterize konjenital bir anomalidir. Poland Sendromu (PS) ile ilişkili diğer anomaliler arasında pektoralis minör kasının yokluğu veya hipoplazisi, meme ve meme ucunun anomalileri, kosta anomalileri, el ve üst ekstremitte anomalileri, dekstroardi, ürogenital anomaliler ve aksiller alopesi yer alır (1, 2).

#### **2.1.2. Tarihçe**

Pektoral kasın yokluğuna dair ilk bildiriye Lallemand 1826 yılında, sonrasında Fropie ise 1839 yılında yayınlamıştır (1). Poland Sendromu adını, bu durumu 1841'de tanımlayan tıp öğrencisi Sir Alfred Poland'dan almıştır. Alfred Poland 27 yaşındaki bir mahkûmun kadavrasını incelerken pektoralis majör kasının sternokostal kısmının tek taraflı yokluğunu, pektoralis minör kasın hipoplazisini ve serratus ön ve dış oblik kaslarının yokluğunu fark etmiştir (8). Kosta defektleri, göğüs duvarı depresyonu, meme veya meme başı hipoplazisi veya yokluğu, aksiller pytergium, aksiller alopesi ve cilt altı yağ dokusunun hipoplazisi gibi sendroma ait komponentler tam anlamıyla 1895 yılında Thomson tarafından açıklanmıştır (1, 3, 4). 1900 yılında benzer olguları araştıran Furst göğüs duvarı ve üst ekstremitte defektlerinin nedeni olduğunu düşündüğü muhtemel embriyonik patolojik faktörleri içeren hipotezini yayınlamıştır (9).

Alfred Poland'ın olgusuna benzer bir hastayı 1962 yılında opere eden el cerrahı Patrick Clarkson, Alfred Poland'ın olgusuna atıfta bulunarak "Poland Sindaktilisi" tanımlamasını ilk kez kullanmıştır (1, 9). Gausewitz ve ark. 1984 yılında PS'de görülen el anomalilerini dört tipte sınıflamıştır (10). Bazı deformiteler için bu sınıflamanın yetersiz kaldığını belirten Al-Qattan, 2001

yılında el deformitelerinin yedi gruba ayrılmasını önermiştir. 2012’de Catena ve arkadaşları bu yedi gruba ek olarak 8. grubu tanımlamış olup, bu grup PS’de görülebilen, önceki gruplarda yer almayan diğer tüm el/uzuv anomalilerini kapsamaktadır. Ayrıca bu grupta olgular normal üst ekstremité veya anormal üst ekstremité bulgularına göre ayrılmaktadır (11). Poland Sendromu ve komponentleri için 2003 yılında Foucras sınıflaması yayınlanmış olup pektoral kas etkilenme derecesine ve komponentlerine göre üç gruba ayrılmıştır (12). 2016 yılında Romanini ve arkadaşları toraks, meme, meme ucu-areola kompleksi (TBN) sınıflandırması kullanılmasının cerrahi tedaviye karar vermede yararlı olabileceğini belirtmiştir (13).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Poland Sendromu’nun insidansı, canlı doğumlarda 7.000 ile 100.000’de bir arasında değişmektedir (1). Japonya’da yaklaşık 17.000 canlı doğumda 1 ve Macaristan’da 52.530 canlı doğumda 1 gibi değişen insidans varyasyonları bildirilmiştir (14). Erkekler kadınlara göre 2:1 ile 3 :1 oranında daha sık etkilenir. Poland Sendromu sıklıkla tek taraflı bir sendrom olup %60-75 oranında sağ taraf tutulumu söz konusudur. Bilateral tutulum gösteren çok az sayıda olgu bildirilmiştir. Çoğu olgu sporadik olmakla birlikte ailesel geçiş %1’in altındadır. Ailesel olgularda kadın-erkek oranı ve sağ-sol oranı eşit saptanmıştır (1, 3, 4).

### **2.1.4. Etiyopatoloji**

Günümüzde PS etiyopatogenezi hala bilinmemektedir. Poland Sendromu’nda defektlerin erken embriyogenik evrelerde gerçekleşen vasküler hasardan kaynaklanabileceği yaygın olarak kabul görmektedir. İzole pektoralis majör kas defektlerinin, embriyonik subklavyen ve vertebral arterlerdeki beslemesinin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (1). Poland Sendromu’nun olası vasküler kaynaklı patogenezinde, proksimal subklavian arter ve pektoral kasları besleyen dallarının, 6-8. gebelik haftasında gelişiminin bozulmasına bağlı distal uzuv ve pektoral bölgeye yetersiz kan akışına yol açarak

bölgesel doku kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Akış bozukluğunun yeri ve derecesi, anomalinin kapsamını ve ciddiyetini belirlemektedir.

Bavinck ve Weaver embriyonik damarların bozulmasını tanımlamak için “subklavyen arter besleme kesintisi dizisi” (SASDS) adı verilen terimi kullanmış olup PS, Klippel-Feil ve Moebius Sendromlarında ortak bir patogeneze olduğunu öne sürmüştür (6). SASDS'nin bir sonucu olarak potansiyel defektler şu şekilde tanımlanmıştır:

- İnternal torasik arter akışının bozulması nedeniyle pektoralis majör yokluğu ve ipsilateral meme hipoplazisi olması
- İnternal torasik arterin çıkışının distalinde subklavyen arterin disrupsiyonunu takiben terminal transvers ekstremite defekti
- Vertebral arterin çıkışının distalinde fakat internal torasik arterin çıkışının proksimalinde subklavyen arterin kesintisinden kaynaklanan PS
- Vertebral arterlerin tamamında veya bazı segmentlerinde kan akışının kesilmesinden kaynaklanan Klippel-Feil Sendromu
- Primitif trigeminal arterlerin erken regresyonundan ve/veya baziler ve/veya vertebral arterlerin oluşumunun gecikmesi veya obstrüksiyonundan kaynaklanan Moebius Sendromu

Poland Sendromu'nda subklavyen arterin azalmış boyutu ve düşük akış hızı verileri SASDS teorisini desteklemektedir (15). Atasoy ve ark., PS'li bir erkek çocukta, Trombofili genlerinde (homozigot A1298C MTHFR, heterozigot Faktör V H1299R ve Faktör II G20210A mutasyonları) önemli mutasyonlar saptamış olup, SASDS'nin fetal mikrovasküler trombozuna bağlı belirtilere neden olabileceğini öne sürmüştür (5). Diğer bir hipotez ise, embriyo gelişiminden sonraki 16-28 günler arasında pektoralis kasının geliştiği yer olan lateral plak mezoderminde gerçekleşen hasarlanmanın bu hastalığa neden olabileceğidir (1). Macaristan ve İspanya'da yapılan çalışmalar hamilelikte sigara içenlerde PS geliştirme riskinin iki kat arttığını göstermiştir (16). Travma, viral enfeksiyon

veya kürtaj girişiminden kaynaklanan intrauterin hasar veya çevresel ksenobiyotiklerin teratojenik etkileri gibi çeşitli başka faktörlerin de PS'nin nedenleri olduğu öne sürülmüştür (17).

Poland Sendromu'nun, vasküler kaynaklı patogeneze alternatif olarak, pektoral kuşağın embriyonik gelişimini düzenleyen genlerin tutulumuna bağlı olabileceği de düşünülmektedir (18). Poland Sendromu vakalarının çoğu sporadik olsa da düşük oranda ailesel olgular bildirilmiş olup, bu durum PS'nin altta yatan kalıtsal temelli konjenital bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir. Değişken penetrasyonlu otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olmak üzere farklı kalıtım modellerine sahip vakaların yaklaşık %10'unda ailesel nüks bildirilmiştir (17).

Poland Sendromu tanılı monozigotik ikizlerde kromozom *11q12.3*'ün de novo mutasyonu raporlanmış olup, bu mutasyon ile ilişkili olarak PS'ye neden olduğu öne sürülen hücrel büyüme, farklılaşmayı ve apoptozu kontrol eden genlerde de heterozigot delesyon saptandığı bildirilmiştir (2).

Poland Sendromu ve mental retardasyon birlikteliği olan bir hastada *6q21-q22.1* kromozomunda büyük bir delesyon saptanmış. Hastanın CNV (Copy Number Variations-Kopya Sayısı Farklılıkları) ile örtüşen bazı genlerinin (özellikle *WISP3* ve *COL10A1*) haplo yetmezliğinin, bu hastada bildirilen kas-iskelet kusurlarının patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (19).

Konjenital hiperinsülinizm ve PS fenotipi olan bir bebekte *10p13* ve *10p14* arasındaki bölgede duplikasyon bildirilmiştir. Yazarlar, fetal kıkırdak ve kıkırdak-kemik arayüzünün osteojenik farklılaşmasını kontrol eden UCMA'yı içeren *10p13* ve *10p14* arasındaki bölgedeki duplikasyonun PS fenotipine katkıda bulunabileceğini düşünmüştür (20). Yapılan çalışmalar sonucunda *LAMA4*, *MYH11*, *CDH12*, *DNAH5*, *TRIO*, *REV3L* gen varyantlarının, Poland Sendromu ve klinik bulguları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18).

### 2.1.5. Klinik

Poland Sendromu'nda temel klinik bulgu pektoral kas yokluğu nedeniyle asimetrik görünümüdür. Hastalar pektoral kas yokluğunu genellikle iyi kompanse etmiş olup nadiren fonksiyonel sıkıntı yaşamalarına rağmen estetik sıkıntılar ön plana çıkmaktadır. Tüm hastalarda pektoralis majör kası etkilenmiş olup, bazı hastalarda kasın tamamen yokluğu izlenebileceği gibi kasın sadece sternokostal başı da etkilenmiş olabilir. Poland Sendromu tanılı hastalarda her iki cinsiyette de pektoralis majör kasının aplazisi veya hipoplazisi nedeniyle ön koltuk altı kıvrımı zayıf bir şekilde oluşur. Latissimus dorsi ve teres majör kaslarının oluşturduğu arka kıvrım önden görülebilir. Pektoralis minör kası yokluğu veya hipoplazisi sendroma %75 oranında katılmaktadır. Ayrıca latissimus dorsi, serratus anterior ve eksternal oblik kasların yokluğu veya hipoplazisi de izlenebilir (4, 6).

Poland Sendromu tanılı hastalarda, tutulan tarafta meme ve meme başı anomalileri görülebilir. Meme tutulumu hafif hipoplaziden tamamen yokluğa (amasti) kadar değişebilir ve kadın hastaların üçte birinden fazlasında mevcuttur (7). En sık karşı tarafa kıyasla meme başının küçüklüğü (hipotelia) ve yukarı seviyeli yerleşimli olması görülür. Meme dokusunun hipoplazisi (hipomastia), nadiren meme başı yokluğu (atelia) ve meme dokusu yokluğu (amastia) görülebilir. Birden fazla sayıda (politelia) ve küçük meme başı da izlenebilir (1, 8). Tutulan vücut alanında cilt altı dokusunun zayıflığı, koltuk altı ve/veya pektoral bölgede alopesi ve ter bezlerinin yokluğuna bağlı olarak bu bölgelerde anhidroz görülebilir. Poland Sendromu çeşitli dermatolojik durumlarla bağlantılı olarak bildirilmiştir. Café-au-lait lekeleri, kutanöz diffüz nörofibrom, akkiz perforan dermatoz, konjenital melanositik nevüs, konjenital hemanjiyom ve psoriasis vulgaris PS'ye eşlik edebilir (8).

Poland Sendromu genellikle tek taraflı bir sendrom olup %60-75 oranında sağ taraf tutulumu söz konusudur. Etkilenen tarafta hipoplazik ve deforme kostalar nedeniyle hafif torasik depresyon en sık karşılaşılan göğüs deformitesidir.

Poland Sendromlu hastaların %11-25'inde birden fazla kostanın ön parçasının aplazisi nedeni ile ciddi torasik depresyon görülür. Kosta defektleri, sağ taraflı PS'de %18, sol taraflı PS'de %40 olarak rapor edilmiştir. Kostalar ikinci kostadan dördüncü kostaya veya üçüncü kostadan beşinci kostaya kadar sıralı olarak etkilenmiştir. Göreceli olarak ikinci kosta daha az etkilenmektedir. Nadir olmakla birlikte, çoklu kosta anomalileri solunum fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. PS'li vakaların %1,7'sinde skolyoz bildirilmiştir (1, 3, 4, 21). Akciğer herniasyonu hastaların %8'inde görülür. Bu hastalarda, göğüs duvarının paradoksal hareketi, stres veya ciddi akciğer enfeksiyonları varlığında klinik öneme sahip olabilir. Vital kapasite normalin %48'i kadar düşük olabilir ve cerrahi düzeltmeden sonra normalin %68'ine kadar artabilir (1, 4, 22). Karşılaşılan diğer bir göğüs deformitesi de sendromdan etkilenen tarafın karşısında pektus karinatum deformitesidir. Bu durum füzyon olmuş aplastik kostalar nedeniyle, sternumun etkilenmiş tarafa doğru rotasyonu sonucu oluşmaktadır. Göğüs deformitesinin ilerlemesi daha çok büyüme dönemlerinde ortaya çıkar (1, 23).

Poland Sendrom tanılı hastaların %11,5'inde izole dekstrocardi izlenmektedir. Bu hastalarda situs inversus totalis yoktur, hastalarda daha çok kardiyak dekstopozisyon söz konusudur. İzole dekstrocardi ile sol taraflı PS arasında güçlü bir ilişki saptanmış olup özellikle 2 veya daha fazla kosta defekti olan olgularda dekstrocardi daha sık gözlenmektedir (21). İzole dekstrocardi tüm dünyada 1:30.000 oranında görülmekte olup nadir iki hastalığın yüksek oranda birliktelik göstermesi dikkat çekicidir. İzole dekstrocardili hastalarda doğuştan kalp hastalığı %96 iken, PS'nin bir komponenti olan dekstrocardili hastalarda doğuştan kalp hastalığı oldukça nadirdir (1, 24).

Poland Sendromu'nda el anomalilerinin %13,5 ile %56 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Poland Sendromu'ndaki el anormallikleri tek taraflıdır ve parmaklarda kısalık (brakidaktili), parmaklarda yapışıklık (sindaktili) ve elin tamamen yokluğuna görülebilir. En sık karşılaşılan el anomalisi orta falanksların belirgin hipoplazisi veya aplazisidir. Elin ulnar tarafında orta falanksların aplazisi, radyal tarafa göre daha yaygındır. Sindaktili bulunan hastaların %10'unda PS de bulunmaktadır. Daha nadir olarak el hipoplazisi, önkol kısalığı, parmakların

yokluğu (adaktili) ve el yokluğu (acheiria) izlenebilir. Göğüs deformitesinin kontralateral el tutulumu nadirdir (1, 12, 23).

Pektoralis majör kasının aplazisinin, tek taraflı renal agenezi veya üriner toplayıcı sistemin duplikasyonu gibi renal anomalilerle birlikteliği, akro-pektoral-renal alan defekti olarak tanımlanır ve renal hipertansiyona neden olabilir. 6-7. haftalardaki gelişim sırasında pektoral mezenkim, pektoralis majör ve minör kaslarını oluşturarak ayrılır. Eşzamanlı olarak, mezonefrozun kaybolmasının ardından metanefroz belirgin hale gelir, bu nedenle Poland Sendromu'nda gözlenen pektoral kas ve renal anomalilerinin birlikteliğinin, embriyolojik süreçteki herhangi bir uyumsuzluktan kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (25-27).

Malignite ve PS arasındaki ilişki tartışmalıdır. Poland Sendromu ve lösemi, non-Hodgkin lenfoma, serviks kanseri, leiomyosarkom, akciğer kanseri, nöroblastom, Wilms tümörü, meme kanseri ile ilişkili vakalar bildirilmiştir (28-30). Poland Sendromu tanılı hastalarda özellikle lenfoproliferatif hematopoetik malignite riskinin arttığı düşünülmektedir (31). Poland Sendromu tanılı hastaların meme hipoplazisi/aplazisine rağmen kanser riskinde azalma olmadığı genel popülasyonla aynı meme kanseri riskine sahip olduğu saptanmıştır. Poland Sendromu ile bildirilen meme kanseri olgularında genel popülasyon ile uyumlu olarak en yaygın histolojik tip invaziv duktal karsinomdur. Olguların %86,3'ünde hipoplastik memenin malign dejenerasyonu izlenmiş olup, olguların sadece %9'unda sağlıklı memenin etkilendiği görülmüştür (32-34).

Möbius Sendromu, Klippel-Feil Sendromu, Resesif X'e bağlı iktiyoz, Parry-Romberg Sendromu ve Sprengel anomalisi gibi diğer sendromlar da Poland Sendromu ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Möbius Sendromu, sıklıkla konjenital bilateral fasiyal sinir felci, dışa bakışta kısıtlılık, dismorfik görünüm, ekstremité anomalileri ve nadiren gelişimsel gecikme ile seyreden konjenital bir sendromdur. Primitif trigeminal arterlerin erken gerilemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Möbius Sendromlu hastaların yaklaşık %15'inde pektoral kasların yokluğu ve ipsilateral el deformiteleri gibi Poland Sendromu'nun özellikleri izlenmiştir (1, 35, 36). Klippel-Feil Sendromu, beyin sapı ve

serebellum anormalliklerine ek olarak servikal vertebraların konjenital füzyonunu ile seyreden konjenital bir sendromdur (1, 36). Resesif X'e bağlı iktiyoz, steroid sülfataz eksikliği nedeniyle ciltte ciddi pullanmayla seyreden bir cilt bozukluğudur (8, 37). Parry-Romberg sendromu, edinilmiş ilerleyici bir hemifasiyal atrofidir ve lokalize sklerodermanın bir varyantı olduğu düşünülmektedir (38). Poland Sendromlu bazı hastalarda “Sprengel Deformitesi” olarak da adlandırılan skapula alata (kanat skapula) deformitesi eşlik etmektedir. PS'de bildirilen Sprengel Deformitesi insidansı %15'tir. Bu hastalarda suprascapular arterlerdeki kan akışının azalmasına bağlı olarak serratus anterior kasının üst kısmının yokluğu, skapulanın yükselmesine neden olur (3, 4, 8, 24).

#### **2.1.6. Tanı**

Poland Sendromu göğüs veya ekstremité anomalileri ile ortaya çıktığında, yenidoğan döneminde fizik muayene ile teşhis edilebilir. Antenatal dönemde ultrasonografi ile göğüs ve ekstremité anomalileri varsa teşhis edilebilir. Antenatal dönemde göğüs ve ekstremité anomalisi saptanması halinde subklavyan arter akışının doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilir, üç boyutlu ultrason ile ekstremité anomalilerinin ayrıntılı özellikleri saptanabilir (27, 39).

Çoğu zaman sendromla ilgisi olmayan başka bir tıbbi durum için başvurulduğunda yapılan inceleme ile PS teşhisi konur. Sendromun klinik ciddiyetindeki geniş çeşitlilik yelpazesi nedeniyle tanı yaşı farklılık göstermektedir. Mevcut tüm anormallikleri doğru bir şekilde değerlendirmek için radyolojik inceleme yapılmalıdır. Özellikle akciğer röntgeni ve abdominal ultrason taraması her zaman yapılması önerilir. Akciğer röntgeni, PS ile aynı tarafta hiperlulent akciğer (radikal mastektomi sonrası benzeri görünüm) alanlarını ve normal tarafta kardiyak yer değiştirmeyi gösterir. Görüntüleme yöntemleri tanı için çok önemlidir ve göğüs duvarı deformitesinin spesifik yerini ve özelliklerini saptamada önemli bir role sahiptir. Doğru teşhis koymak, kas-iskelet bileşenindeki lezyonların boyutunu göstermek ve rekonstrüksiyon için en iyi modaliteler konusunda cerrahın karar vermesine yardımcı olmak için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılır. Ayrıca

deformitenin boyutunu ve doku hipoplazisini en doğru şekilde gösterip, kas fleplerinin transpozisyonu ve rekonstrüktif tekniklerin planlanmasına yardımcı olması nedeniyle gerekli olgularda 3D BT görüntüleme önerilmektedir (6, 40). Hastalığın komponentlerinin ve eşlik eden hastalıkların ortaya konulması için bu hastalara hemogram testi ve ekokardiyografi yapılması, gereklilik halinde ise elektromiyografi (EMG) ve solunum fonksiyon testi (SFT) yapılması faydalı olacaktır. Solunum fonksiyon testinin özellikle paradoksal göğüs duvarı hareketi ve restriktif akciğer hastalığı bulguları olan hastalarda yapılması önerilmektedir (6, 24, 27, 40).

### **2.1.7. Tedavi**

Poland Sendromu'nun tedavisi, defektin ciddiyetine ve ortaya çıkan anatomik fonksiyon bozukluğuna göre belirlenir. Poland Sendromu tedavisinde cerrahi ve kök hücre tedavileri uygulanabilmektedir. Poland Sendromu'nda cerrahi tedavi çoğunlukla kozmetik nedenlerle uygulanırken hastanın fonksiyonel durumunu iyileştirmek için cerrahiye nadiren ihtiyaç duyulur. Poland Sendromu'nda cerrahi tedaviler genellikle göğüs anomalisinin cerrahi tedavisi ve el anomalisinin cerrahi tedavisi olmak üzere 2'ye ayrılır (41, 42).

Özellikle göğüs duvarındaki rekonstrüktif ameliyatlar daha çok kozmetik amaçlı olup, solunum sıkıntısına neden olan bir deformite yokluğunda erken dönemde operasyon düşünülmez. Genellikle cerrahi tedavi; yaşla birlikte göğüs duvarının tek taraflı çöküntüsü, akciğer ve kalbin yetersiz korunması, göğüs duvarının paradoksal hareketi, kadınlarda memenin hipoplazisi veya aplazisi, erkeklerde pektoralis majör kası ve ön aksiller kıvrımın olmaması nedeniyle göğüs konturunun iyileştirilmesi gibi endikasyonlarla yapılmaktadır. Cerrahi tedavi seçenekleri, göğüs duvarının kas deri flebi ile rekonstrüksiyonu ve gerektiğinde meme büyütme prosedürünü içerir. Ciddi kosta aplazisi ile birlikte göğüs duvarının tek taraflı çöküntüsü, kosta defekti onarımının ardından kas, flep transpozisyonu ile onarılmaktadır. Onarımda en çok latissimus dorsi flebi kullanılır. Sendromun bir parçası olarak latissimus dorsi kası yokluğunda rektus abdominis, transvers miyokütanöz grasilis flebi kullanılabilir. Kadın hastalarda

kas flebi transpozisyonu ile mamoplasti yapılabilir (6, 42-44). Günümüzde otolog yağ doku enjeksiyonu PS'de göğüs ve meme kusurlarının düzeltilmesinde kullanılabilmektedir. Yağ dokuları sadece adipositlerden değil aynı zamanda kök hücrelerden, yapı iskeletlerinden ve büyüme faktörleri gibi büyüme sinyallerinden de oluşur. Yapılan çalışmalar deri altı adipoz stromal kök hücrelerin anjiyogenik ve antiapoptotik potansiyelini ortaya koymaktadır (45, 46). Yang ve ark. tarafından PS tanılı 23 yaşındaki bir hastada otolog yağ hücresi enjeksiyonunu ile yağ doku kaynaklı kök hücrelerin yoğunluğu artırılarak başarılı bir meme rekonstrüksiyonu yapılmıştır (46).

Ekstremit ve el anomalileri için rekonstrüktif cerrahi, PS'de işlevsel bir el sağlamayı amaçlar. Düzeltici cerrahi, fleksiyon kontraktürleri ve açısal deformite oluşmadan planlanmalıdır (6). Brakidaktilisi olan hastalarda el cerrahisinin parmaklarda fonksiyonel uzunluğu artırabilmesi nedeniyle, parsiyel hafif kutanöz sindaktili hariç tüm durumlarda el cerrahisi önerilir. Genel olarak, ikinci ve üçüncü parmak arası yapışıklığın rekonstrüksiyonu, el fonksiyonu veya ince motor gelişimi üzerinde olumsuz bir etki olmaksızın hasta 18 aylık olana kadar ertelenebilir. Farklı uzunluktaki parmaklar arasındaki sindaktili, fleksiyon kontraktürü veya açısal deformite ile sonuçlanabileceğinden, kenar parmaklar için erken cerrahi önerilir. Periferik parmakların işlevini ve kavramayı iyileştirmek amacıyla işlevsiz merkezi parmaklar eksize edilebilir (47). Cerrahi tedavinin; erken müdahale gerektiren ciddi semptom görülmediği sürece geciktirilmesinin daha iyi olduğu konusunda fikir birliği vardır. Operasyonun ergenlik sonrasına ertelenmesi ile hastanın tedavi konusunda karar verebilmesi sağlanır ayrıca büyüme ile gerekli olabilecek cerrahi revizyonlardan kaçınılmış olur (43).

## **2.2. Trombofili**

### **2.2.1. Tanım**

Tromboz damarların içinde kan elemanları tarafından pıhtı oluşturulması ve oluşan pıhtı sonucunda damarların kısmi veya tam tıkanıklığına yol açan bir hastalıktır. Tromboz patogenezi, 1856 yılında Alman Doktor Rudolf Virchow tarafından, damar endotelinin hasarlanması, kan akımında azalma (staz) ve hiperkoagülopati ile tanımlanmıştır. Tromboz hem arterlerde hem de venlerde görülebilen bir durum olup, arteriyel tromboz patogenezinde endotel hasarı ve trombositlerin disfonksiyonu ön planda iken, venöz tromboz patogenezinde staz ve hiperkoagülopati ön plandadır. Trombofili, tromboza yatkınlığın olması durumudur (48, 49).

Tromboza yol açacak ikincil bir etken olmadan spontan bir şekilde tromboz gelişen, predispozan bir etken sonucunda beklenenden fazla miktarda tromboz oluşan, tekrarlayan tromboz gelişen veya beklenenden daha genç bir yaşta tromboz meydana gelen hastalar trombofili grubunda yer alır. Bunun yanında, hastada tromboz oluşumuna neden olabilecek genetik etmenlerin varlığı da trombofili olarak yorumlanabilir (49).

### **2.2.2. İnsidans**

Medikal teknolojilerde ilerleme, tıbbi bilgi düzeyinde artışla beraber mortalitenin azalması, kateterizasyon gibi tromboza yol açabilecek girişimsel müdahalelerde artma olması nedenleri pediatrik popülasyonda trombozun sıklığında artışa yol açmıştır. Genel pediatrik hasta grubunda tromboz insidansı yaklaşık 0,07-0,14/10.000'dir. Hastane başvurusu olan pediatrik popülasyonda ise bu oran 5,3/10.000 olarak saptanmıştır. Çocuklarda tromboz en sık 1 yaşın altındaki çocuklarda ve adolesanlarda görülür. Çocuklarda arteriyel trombozun, venöz tromboemboliye oranla daha nadir görüldüğü bilinmektedir (49, 50).

### 2.2.3. Risk Faktörleri

Çocuklardaki trombozun tetikleyici bir nedeninin olması, trombozun spontan oluşmasına göre daha sık görülen bir durum olduğu bilinmektedir. Çocuklarda predispozan bir faktör bulunmadan spontan tromboz oluşumu nadir görülen bir durum olup, tromboz saptanan çocukların %5'inden daha azında görülmektedir (49).

Tromboz nedenleri edinsel ve kalıtsal olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Trombozun edinsel nedenleri arasında; santral venöz kateterizasyon, sistemik enfeksiyon ve sepsis, sıklıkla lösemi ve lenfoma olmak üzere maligniteler, dissemine intravasküler koagülopati, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, dehidratasyon, şok, travma, kronik hemolitik anemiler, nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid antikor sendromu, obezite, hiperlipidemi, diabetes mellitus, diyabetik anne bebeği, inflamatuvar barsak hastalığı, romatizmal hastalıklar, geçirilmiş major cerrahi, immobilizasyon, organ nakli, bazı kemoterapötikler, siyanotik kalp hastalığı, gebelik, oral kontraseptifler ve bazı karaciğer hastalıkları sayılabilir (51).

Pediyatrik popülasyonda tromboz tanısı konulan hastalarda, kalıtsal nedenlerle karşılaştırıldığında, edinsel nedenlerin tromboz etiolojisinde daha fazla yer aldığı gösterilmiştir. Tromboz tanısı konulan çocukların %24-64'ünde tromboza sebep olabilecek kalıtsal risk faktörleri saptanmış olup, bu durum kalıtsal risk faktörlerinin de çocuklardaki tromboz etiolojisinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (52).

Trombozun kalıtsal nedenleri arasında; Faktör V Leiden mutasyonu ve aktive protein C direnci, Faktör II 20210A mutasyonu, protein S eksikliği, protein C eksikliği, antitrombin eksikliği, disfibrinojenemi, Faktör VIII, faktör IX, faktör XI yüksekliği, vWFAg düzeyinde artış, ADAMTS13 mutasyonu, lipoprotein a artışı, hiperhomosisteinemi, heparin kofaktör II eksikliği, plazminojen eksikliği, histidinden zengin glikoprotein artışı, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) tip 1 mutasyonu, azalmış doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) aktivitesi, artmış

trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü(TAFI) aktivitesi, trombomodulin mutasyonları, faktör XII mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu sayılabilir (48, 53).

**Faktör V Leiden Varyantı:** Faktör V Leiden mutasyonu çocuklarda venöz trombozun en sık görülen kalıtsal nedenidir. Faktör V geninin 506. bölgesindeki glutaminin yerine argininin gelmesi ile oluşan mutasyon ile meydana gelir. Bu mutasyon sonucunda aktive protein C'nin Faktör V'e bağlanması engellenir ve aktive protein c direnci ortaya çıkar. Aktive protein C direncine karşı faktör Va fazlalığı meydana gelip hiperkoagülabilité durumu ortaya çıkar. Faktör V Leiden mutasyonu otozomal dominant olarak kalıtılmakta olup aktive protein C direncinin %85'ini oluşturduğu gösterilmiştir. Faktör V Leiden mutasyonunun ilk geçirilen venöz tromboemboli ile bağlantılı olduğu ve ilk kez venöz tromboemboli geçirme ihtimalini 3-7 kata kadar artırdığı bildirilmiştir. Heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu tromboz oluşma riskini %5-10 kat artırırken, homozigot Faktör V Leiden mutasyonu olması bu riski 80 kata kadar artırmaktadır (48, 54, 55).

**Protrombin G20210A Varyantı:** Protrombin (Faktör II), karaciğerden K vitamini bağımlı olarak üretilen, Faktör V, Faktör VIII, Faktör XI, Faktör XIII ve trombosit aktivasyonundan sorumlu olan, fibrinojenden fibrin oluşumunda görev alan, tek zincirli bir glikoproteindir. Bu mutasyon, Protrombin genindeki 11. kromozomun 20210 sırasında guanin yerine adenin gelmesiyle oluşan bir mutasyon olup sonucunda protrombin seviyesinde artışa ve böylece tromboza yatkınlığa yol açar. Protrombin G20210A mutasyonu, tromboza yatkınlık yaratan kalıtsal sebepler arasında en sık ikinci kalıtsal nedendir. Bu mutasyon sıklıkla heterozigot olarak gözlemlenmektedir. Protrombin G20210A mutasyonu saptanan kişilerde ilk venöz tromboemboli ihtimali 2-5 kat artmış olduğu bildirilmiştir (56, 57).

**Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Varyantı:** MTHFR, homosisteinin remetilasyonunda görev alan bir enzimdir. MTHFR mutasyonu sonucunda hiperhomosisteinemi meydana gelir. Homosistein düzeyi yüksekliğinde hem arteriyel hem de venöz tromboz riski artmaktadır. Pediatrik yaş grubunda MTHFR mutasyonu, yüksek bir tromboz riski ile ilişkilendirilememiş olmasına rağmen, Faktör V Leiden mutasyonu olan

çocuklarda derin ven trombozu riskinin artmış olduğu bildirilmiştir. MTHFR genindeki en sık görülen mutasyon C677T varyantı olarak bilinen, ilgili gen bölgesinin 677. konumundaki sitozin yerine timin gelmesiyle oluşan mutasyondur. Diğer sık görülen MTHFR mutasyonu ise 1298 konumundaki adenin yerine sitozin gelmesiyle oluşan A1298C mutasyonudur (48, 58).

**Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) Varyantı:** Fibrinolitik aktivite, karaciğerde sentezlenen doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz plazminojen aktivatörü etkisiyle plazminojenin plazmine dönüşmesiyle başlar. Plazminojen aktivatör inhibitörü ise bu aktivatörleri inhibe ederek fibrinoliz dengesini sağlar. PAI 1 geninde meydana gelen bir polimorfizm, plazminojen aktivatör inhibitörü seviyelerindeki artışa ve böylece dengenin fibrinoliz aleyhine bozulmasına neden olarak tromboza yatkınlık yaratır (59).

**Faktör XIII Varyantı:** Faktör XIII hemostazın devamı için gerekli bir proteindir. Pıhtılaşma kaskadında trombüsün mekanik olarak direncini artırılmasında görev alır. Faktör XIII geni ile ilgili birçok genetik polimorfizm tanımlanmış olmakla birlikte ilişkisi en iyi tanımlanan F13A1 V34L polimorfizmidir. Bu polimorfizdeki lösin varyantının Faktör XIII'ün enzim aktivitesinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Artmış Faktör XIII enzim aktivitesi, fibrin yapısını stabilize ederek fibrinin fibrinolitik etkilere karşı daha dirençli olmasını sağlamaktadır. Bu da pıhtılaşmanın daha hızlı ve stabil olmasını sağlayarak tromboembolik olayların sınırlanmasını sağlamaktadır. Faktör XIII Val34Leu polimorfizmi üzerinde yapılan çalışmalar daha çok bu polimorfizmin tromboza karşı koruyucu etkilerinin olabileceği varsayımı üzerinde yoğunlaşmıştır (60).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM :

Çalışmamıza Ocak 2011- Temmuz 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Genetik Hastalıkları polikliniğinde 0-18 yaşları arasında pektoralis major kası total/kısmi yokluğu ile Poland Sendromu tanısı alan 27 hasta dahil edilmiştir. Çalışma için polikliniğimiz arşivindeki hastaların dosyaları ve Akdeniz Üniversitesi Hastanesi hasta bilgi-işlem veri sistemi (MiaMED) üzerinden laboratuvar sonuçları, görüntüleme sonuçları, hastaların fizik muayene kayıtları incelenmiştir. Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 21.09.2022 tarihli 588 numaralı kararı ile onay alınmıştır.

Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğimizde takipli pektoralis major kası total/kısmi yokluğu ile 0-18 yaş aralığında Poland Sendromu tanısı almış olan , kromozom analizi normal olarak sonuçlanan ve aile onamı alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Onam alınamayan hastalar, eşlik eden ek sendrom ve kas hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, prenatal sigara ve ilaç kullanımı, akrabalık öyküsü, aile öyküsü, son muayenedeki antropometrik ölçümleri, klinik bulguları, kan sayımı ve biyokimyasal laboratuvar bulguları kaydedildi. Ekstremiteler, toraks, vertebra direkt grafileri değerlendirildi. Abdomen ultrasonu, yüzeysel doku ultrasonu ile pektoralis major kası incelemesi ve ekokardiyografi (EKO) sonuçları retrospektif olarak incelendi. Eşlik eden sorunları, geçirdiği operasyonları takip formuna kaydedildi. Polikliniğe başvuran hastalardan ve annelerinden Trombofili Genleri Mutasyon Testleri Paneli istendi ve trombofiliye yatkınlık açısından değerlendirildi.

Hastaların son muayenedeki antropometrik ölçümlerinin yaşa göre percentil aralıkları Neyzi ve ark. tarafından hazırlanan ulusal referanslar kullanılarak hesaplandı. Ağırlık, boy ve baş çevresi standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı (61). Boy ölçüm değerleri -2 SDS altı olan skorlamalar boy

kısalığı olarak kaydedildi. Baş çevresi ölçüm değerleri -2 SDS altı olan skorlamalar mikrosefali ve + 2 SDS üzeri ölçümler makrosefali olarak not edildi.

Çocuk genetik uzmanı eşliğinde yüz, gövde ve ekstremitelerin morfolojik özellikleri kaydedildi. Hastaların son muayenede yapılan fizik muayeneye göre mandibular prognatism, ptozis, kulak anomalileri (kulak displazisi, kulakta çentiklenme), sprenkel anomalisi (kanat skapula), meme-meme başı-areola agenezisi/hipoplazisi, pektus karinatum, pektus ekskavatum, aksiller piterjium (web) bulguları kaydedildi. Olguların takip muayenelerinde gelişimsel gerilik gözlenen hastaların mevcut ise psikometrik analiz sonuçları incelendi.

Poland Sendromu'na eşlik edebilecek kardiyak anomali varlığı (ASD, dektrokardi, kalp kapak anomalileri) açısından ekokardiyografi raporları, üriner sistem bozukluklarının (renal agenezi, prenatal hipoplazi, pelvikaliksiyel dilatasyon, üreter dilatasyonu) varlığı açısından üriner sistem ultrasonografi raporları değerlendirildi ve genital muayene ile genital anormallikler (inmemiş testis, hipospadias) kaydedildi. Hastaların pektoralis majör kasına yönelik yapılan yüzeysel doku ultrasonografisine göre kas agenezisi ve hipoplazisi kaydedildi.

Hastaların laboratuvar verileri açısından hemoglobin (g/dl), trombosit(bin/mm<sup>3</sup>), löksosit (bin/mm<sup>3</sup>), HDL (mg/dl) LDL (mg/dl) total kolesterol (mg/dl), trigliserit (mg/dl), D vitamini (µg/l), folat (µg/l), vitamin B12 (ng/l), TSH (mIU/l), serbest t4 (ng/dl) değerlendirildi. Hemoglobin düzeyleri 3-6 ay aralığında <9,5'in, 6 ay-2 yaş aralığında <10,5'in, 2-12 yaş aralığında <11,5'in, 12-18 yaş aralığında kadın cinsiyette <12'nin, 12-18 yaş aralığında erkek cinsiyette <13'ün altında olması anemi olarak kabul edildi (62). Serum vitamin B12 düzeyinin 200 ng/l'nin altında olması vitamin B12 eksikliği ve serum folik asit düzeyinin 5 µg/l'nin altında olması folik asit eksiliği olarak değerlendirildi (63, 64). Trombosit sayısının <150.000/mm<sup>3</sup> olması trombositopeni ve lökosit sayısının 4500/mm<sup>3</sup>'ün altında olması lökopeni olarak kabul edildi (65, 66).

Lipit parametrelerinde cut-off değer olarak serum total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL kolesterol ≥ 130 mg/dl, HDL kolesterol < 40 mg/dl, trigliserid düzeyi 0-9 yaş arası ≥ 100 mg/dl, 10-18 yaş arası ≥130 mg/dl olarak kabul edildi (67). Bu

şartlardan en az birisini sağlayan hasta dislipidemik olarak kabul edildi (67). Çocuklarda D vitamini deposunun ölçülmesi için kullanılan kalsidiol [25-(OH)-D vitamini] <5 µg/l ciddi yetersizlik, <15 µg/l yetersizlik, 15-20 µg/l eksiklik, 20-100 µg/l normal aralık olarak tanımlanmıştır (68).

TSH için alt ve üst sınır değerler sırasıyla 0,35-4,94 mIU/l, sT4 için 0,7-1,48 ng/dl olarak kabul edildi. Serbest T4 düzeyi normal aralıkta iken TSH değerinin yüksek olması (>5 mIU/l) subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. Serbest T4 düşük iken TSH değeri yüksek olgular aşikar hipotiroidi olarak kabul edildi (69).

Hastalar fizik muayene bulguları ve radyolojik görüntülemeleri ile birlikte Catena ve ark. belirlemiş olduğu PS’de “El ve Üst Ekstremitte Anomalileri Sınıflandırması” kullanılarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre 8 grup mevcuttur (11) :

**Tip I:** El ve Üst ekstremitte anomalilerinin olmaması

**Tip II:** Morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri olmayan hipoplastik el

**Tip III:** 5 fonksiyonel parmakla birlikte simbrakidaktili ve falanksların eklem hareket açıklığı kısıtlılığı ile birlikte olan olası anomalileri

**Tip IV:** Bazı fonksiyonel parmaklarla birlikte simbrakidaktili

**Tip V:** Parmakların yokluğu veya işlevsiz olması ile birlikte simbrakidaktili

**Tip VI:** Proksimal radyo-ulnar sinostozla ilişkili el anomalileri

**Tip VII:** Konjenital yüksek skapula (Sprengel skapula) ile birlikte olan el anomalileri

**Tip VIII:** Diğer ilişkili anomaliler

Olguların ve annelerinin hastanemizde yapılan Trombofili Genleri Mutasyon Testleri Paneli sonuçları kaydedilmiştir. Bu çalışma hastanemiz Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezinde bulunan kantitatif PCR yöntemi ile yapılmıştır. Bu panel kapsamında *MTHFR C677T* , *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *F5 G1691A (Leiden)*, *F2 G20210A*, *PAI-1 4G/5G*, *F13A1 V34L* varyantları, nükleotid değişimlerine özgü primer ve proplar kullanılarak kantitatif PCR ve erime eğrisi analizi yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testinden yararlanıldı. Önem düzeyi  $p<0,05$  alınmıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik ve Antropometrik Özellikler

Çalışmamıza Ocak 2011-Temmuz 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Genetik Hastalıkları polikliniğinde 0-18 yaşları arasında pektoralis major kası total/kısmi yokluğu ile Poland Sendromu tanısı alan 27 hasta (11 K, 16 E) dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 9,85, (SS = 6,52), tanı yaşı ortalaması 4,07 (SS = 4,95) olarak gözlenmiştir.

**Tablo 1.** Demografik ve Antropometrik Özellikler

|                    | N     | Ort   | Med   | SS   | Min   | Maks |
|--------------------|-------|-------|-------|------|-------|------|
| Yaş                | 27    | 9,85  | 10,0  | 6,52 | 0,00  | 18,0 |
| Tanı yaşı          | 27    | 4,07  | 1,95  | 5,0  | 0,04  | 16,0 |
| Vücut ağırlığı sds | 27    | 0,02  | 0,00  | 1,36 | -2,22 | 3,04 |
| Boy sds            | 27    | -0,09 | -0,21 | 1,06 | -2,21 | 2,10 |
| Baş çevresi sds    | 27    | -0,46 | -0,21 | 0,93 | -2,65 | 1,21 |
|                    | N     | %     |       |      |       |      |
| Cinsiyet           | Kadın | 11    | 40,70 |      |       |      |
|                    | Erkek | 16    | 59,30 |      |       |      |
| Akraba evliliği    | Var   | 3     | 11,10 |      |       |      |
|                    | Yok   | 24    | 88,90 |      |       |      |
| Aile öyküsü        | Var   | 1     | 3,70  |      |       |      |
|                    | Yok   | 26    | 96,30 |      |       |      |

Vücut ağırlığı standart sapma değeri 1,36 olarak belirlenmiş olup, ortalama vücut ağırlığı standart skoru 0,02'dir. Boy ve baş çevresi standart skorları sırasıyla -0,09 ve -0,46 olarak hesaplanmıştır. Boyun standart sapması 1,06 olup, baş çevresinin standart sapması ise 0,93 olarak belirlenmiştir. Boy kısalığı (<-2 SDS) yalnızca 1 hastada (%3,70) gözlenmiştir. Baş çevresi (<-2 SDS) olan 2 hasta (%7,40) mikrosefali tanımlanmıştır. Hastalarda makrosefali saptanmamıştır.

Ayrıca, akrabalık durumuna göre olguların %11,10'unda anne baba arasında akrabalık mevcutken, %88,9'unda bulunmamaktadır. Aile öyküsü açısından ise, olguların sadece %3,70'sinde aile öyküsü mevcutken, %96,30'u aile öyküsüne sahip değildir.

#### 4.2. Prenatal Özellikler

Tablo 2, olguların prenatal dönemle ilgili özelliklerini detaylı bir şekilde sunmaktadır. Annelerin prenatal ilaç kullanımı incelendiğinde, %18,50'sinde prenatal ilaç kullanımı mevcuttur. Prenatal dönemde olguların maruz kaldıkları ilaçlar propiltiourasil, varfarin, antibiyoterapi, enoxaparin ve antifungal gibi farklı grup ilaçlardır. Hastaların %11,10'unda prenatal dönemde sigara maruziyeti saptanmıştır.

**Tablo 2.** Prenatal Özellikler

|                                         |                 | N  | %     |
|-----------------------------------------|-----------------|----|-------|
| Prenatal ilaç maruziyeti                | Var             | 5  | 18,50 |
|                                         | Yok             | 22 | 81,50 |
| Prenatal ilaç maruziyeti var ise nedir? | Enoxaparin      | 1  | 3,70  |
|                                         | Varfarin        | 1  | 3,70  |
|                                         | Propiltiourasil | 1  | 3,70  |
|                                         | Antibiyoterapi  | 1  | 3,70  |
|                                         | Antifungal      | 1  | 3,70  |
| Prenatal Sigara Maruziyeti              | Var             | 3  | 11,10 |
|                                         | Yok             | 24 | 88,90 |

### 4.3. Kas ve İskelet Sistem Anomalileri

**Tablo 3.** Kas-İskelet Sistem Bulguları

|                      |                                        |     | N  | %     |
|----------------------|----------------------------------------|-----|----|-------|
| Pectoralis Major     | Agenezi                                | Var | 19 | 70,37 |
|                      |                                        | Yok | 8  | 29,63 |
|                      | Hipoplazi                              | Var | 8  | 28,63 |
|                      |                                        | Yok | 7  | 25,93 |
|                      | Agenezi/Hipoplazi                      | Sağ | 20 | 74,10 |
|                      | Lokazilasyonu                          | Sol | 7  | 25,90 |
|                      | Sprengel Anomalisi                     | Var | 3  | 11,10 |
|                      |                                        | Yok | 24 | 88,90 |
|                      | Meme/meme başı areola hipoplazi aplazi | Var | 17 | 63,0  |
|                      |                                        | Yok | 10 | 37,0  |
|                      | Pectus karinatum                       | Var | 3  | 11,10 |
|                      |                                        | Yok | 24 | 88,90 |
|                      | Pectus ekskavatum                      | Var | 7  | 25,90 |
|                      |                                        | Yok | 20 | 74,10 |
|                      | Aksiller Piterjium (web)               | Var | 4  | 14,80 |
|                      |                                        | Yok | 23 | 85,10 |
| Kosta Anomalisi      | Kosta anomalisi                        | Var | 2  | 7,40  |
|                      |                                        | Yok | 25 | 92,60 |
|                      | Kosta agenezisi                        | Var | 1  | 3,70  |
|                      |                                        | Yok | 26 | 96,30 |
|                      | Kosta füzyonu                          | Var | 1  | 3,70  |
|                      |                                        | Yok | 26 | 96,30 |
|                      | Kosta hipoplazisi                      | Var | 2  | 7,40  |
|                      |                                        | Yok | 25 | 92,60 |
| Vertebra Anomalileri | Hemivertebral                          | Var | 1  | 3,70  |
|                      |                                        | Yok | 26 | 96,30 |
|                      | Skolyoz                                | Var | 12 | 44,40 |
|                      |                                        | Yok | 15 | 55,60 |
|                      | Spina Bifida                           | Var | 1  | 3,70  |
|                      |                                        | Yok | 26 | 96,30 |

Tablo 3, olguların kas iskelet sistemine ait anomalileri ve bu anomalilerin dağılımını detaylı bir şekilde göstermektedir. Pectoralis major agenezisi incelendiğinde, olguların %70,37'sinde bu durum görülmüşken, %29,63'ünde görülmemiştir. Pectoralis major hipoplazisi ise olguların %28,63'ünde görülmüş ve %25,93'ünde görülmemiştir. Pectoralis major anomalisi lokasyonuna bakıldığında, bu durumun %74,10'unda sağda, %25,90'nında ise solda olduğu tespit edilmiştir. Sprengel anomalisi %11,10 oranında olgularda bulunurken, %88,90'ında görülmemiştir. Meme/meme başı areola hipoplazi veya aplazi durumu olguların %63'ünde mevcutken, %37'sinde bulunmamıştır. Hastaların %11,10'unda pektus karinatum görülürken %25,90'ında pektus ekskavatum saptanmıştır ve %14,80'inde aksiller piterjium (web) saptanmıştır.

Kosta ve omurga ile ilgili anatomik durumları içeren verilere göre; kosta anomalisi 2 (%7,40) olgumuzda saptanmış olup 1 olgumuzda kosta agenezisi, kosta hipoplazisi, kosta füzyonu ve kosta hipoplazisi birliktelik göstermektedir. Diğer olgumuzda kosta anomalisi olarak izole kosta hipoplazisi saptanmıştır. Hemivertebral anomalisi %3,70 oranında tespit edilmiş ve %96,30 oranında tespit edilmemiştir. Skolyoz ise olguların %44,40'ında görülmüşken, %55,60'ında saptanmamıştır. Spina bifida %3,70 oranında izlenmiş olup, hastaların %96,30'ında izlenmemiştir.

El grafileri incelenmiş olan 22 hastanın el grafi bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir. 22 hastanın 9'unda el grafisinde anomali saptanmamıştır. 13 hastanın grafi anomalileri tabloda belirtilmiştir.

**Tablo 4.** El Grafi Bulguları

| Hasta | El Grafi Bulguları                                                                                                                                              |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Normal                                                                                                                                                          |
| 2     | Sağ el orta ve distal falankslar hipoplazik, metakarp ve proksimal falankslar kısa                                                                              |
| 3     | Sağ el metakarpalar ve tüm falankslar kısa                                                                                                                      |
| 4     | Sol el metakarpalar ve tüm falankslar kısa, sol el 5. parmak orta falanks hipoplazik                                                                            |
| 5     | Normal                                                                                                                                                          |
| 6     | Normal                                                                                                                                                          |
| 7     | Normal                                                                                                                                                          |
| 8     | Sağ elde 2. parmak orta ve distal falanks aplazik, 3-4. parmaklarda distal falanks aplazik, 3-4. parmaklarda orta falankslar hipoplazik                         |
| 9     | Normal                                                                                                                                                          |
| 10    | Normal                                                                                                                                                          |
| 11    | Sol el metakarpaller kısa, 2-3-4. parmaklarda distal falankslar aplazik, 2-3-4-5. parmaklarda tüm falankslar hipoplazik                                         |
| 12    | Normal                                                                                                                                                          |
| 13    | Normal                                                                                                                                                          |
| 14    | Sağ el 2. ve 3. parmakta orta falanks aplazik, sağ el 1.parmak distal falanks hipoplazik, sağ el 4. ve 5. parmak orta falanks hipoplazik                        |
| 15    | Normal                                                                                                                                                          |
| 16    | Sağ elde metakarpaller ve falankslar sol ele göre kısa-hipoplazik                                                                                               |
| 17    | Sağ elde metakarpaller, proksimal ve distal falankslar kısa, 2-3-4-5. parmaklarda orta falankslar hipoplazik, sağ el 2. parmakta orta ve distal falanks füzyonu |
| 18    | Sağ el metakarpalar ve falankslar kısa, 5. parmak orta falanks hipoplazik                                                                                       |
| 19    | Sağ el metakarpalar ve tüm falankslar kısa sağ el 5. parmak orta falanks hipoplazik                                                                             |
| 20    | Normal                                                                                                                                                          |
| 21    | Sağda 2. orta falanksta daha belirgin olmak üzere ayrıca 3. orta falanksta hipoplazi ve 2. distal falanksta ulnar deviasyon                                     |
| 22    | Sağ el 2,3,4,5 falanks distal ve orta falankslar hipoplazik                                                                                                     |

Sindaktili anomalisi incelendiğinde, hastaların %44,40'da sindaktili tespit edilmiş, %55,60'ında ise saptanmamıştır. Brakidaktili, hastaların %59,30'unda görülmüş ve %40,70'sinde saptanmamıştır. Oligodaktili ise hastaların hiçbirinde gözlenmemiştir. Rudimenter parmak, hasta grubunun %3,70'inde tespit edilmiş ve %96,30'unda saptanmamıştır. Fokomeli ise hiçbir hastada gözlenmemiştir. İncelenmiş olan 27 hastadan birinde (Hasta 18), her iki elde el parmak aralarında web izlenmiş olup sağda daha belirgin saptanmıştır ve eşlik eden kamptodaktili izlenmiştir.

**Tablo 5.** El Anomali Bulguları

|                   |     | N  | %     |
|-------------------|-----|----|-------|
| Sindaktili        | Var | 12 | 44,40 |
|                   | Yok | 15 | 55,60 |
| Brakidaktili      | Var | 16 | 59,30 |
|                   | Yok | 11 | 40,70 |
| Oligodaktili      | Var | 0  | 0     |
|                   | Yok | 27 | 100,0 |
| Rudimenter parmak | Var | 1  | 3,70  |
|                   | Yok | 26 | 96,30 |
| Fokomeli          | Var | 0  | 0     |
|                   | Yok | 27 | 100,0 |

El ve üst ekstremité sınıflandırmasında tip 1 - el ve üst ekstremité anomalilesi yokluğu %25,90 oranında, tip 2 - morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri olmayan hipoplastik el %22,20 oranında, tip 3 - 5 fonksiyonel parmakla simbrakidaktili ve hareket açıklığının kısıtlı olduğu falanksların olası morfolojik anomali %37 oranında, tip 4 - bazı fonksiyonel parmaklarla birlikte simbrakidaktili %3,70 oranında, tip 7 - konjenital yüksek skapula ile birlikte olan el anomalileri (Sprengel Skapula) %11,10 oranında gözlenmiştir. Tip 5, 6 ve 8 anomalileri hastalarda gözlenmemiştir.

**Tablo 6.** El ve Üst Ekstremitte Sınıflandırması

|                                                                                                                            |     | N  | %     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|
| Tip 1 - El ve üst ekstremitte anomalisi yok                                                                                | Var | 7  | 25,90 |
| Tip 2 - Morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri olmayan hipoplastik el                                                    | Var | 6  | 22,20 |
| Tip 3 - 5 fonksiyonel parmakla simbrakidaktili ve hareket açıklığının kısıtlı olduğu falanksların olası morfolojik anomali | Var | 10 | 37,0  |
| Tip 4 - Bazı fonksiyonel parmaklarla birlikte simbrakidaktili                                                              | Var | 1  | 3,70  |
| Tip 5 - Parmakların olmaması veya işlevsiz olması ile birlikte simbrakidaktili                                             | Var | 0  | 0     |
| Tip 6 - Proksimal radyo-ulnar sinostozla ilişkili el anomalileri                                                           | Var | 0  | 0     |
| Tip 7 - Konjenital yüksek skapula ile birlikte olan el anomalileri (Sprengel Skapula)                                      | Var | 3  | 11,10 |
| Tip 8 - Diğer ilişkili anomaliler                                                                                          | Var | 0  | 0     |

El anomalisi olmayan ya da hafif düzey izole brakidaktilisi olan hasta grubu ile sindaktilinin eşlik ettiği el fonksiyonunun bozulduğu el anomalisine sahip hasta grubu karşılaştırıldığında birinci grupta pektoralis majör agenezisi %53 (8 hastada var 7 hastada yok) oranında görülürken, ikinci grupta %91 (11 hastada var 1'inde yok) oranında saptanmıştır. Pektoralis majör sağ-sol tutulum açısından değerlendirildiğinde birinci grupta sol taraflı pektoralis majör tutulumu %33 oranında görülürken, ikinci grupta %16 oranında saptanmıştır. Pektus karinatum dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamakla birlikte pektus ekskavatum dağılımı incelendiğinde birinci grupta pektus ekskavatum %33 oranında görülürken, ikinci grupta % 16 oranında saptanmıştır. Meme/meme başı anomalisi ve skolyoz dağılımı her iki grupta benzer, anlamlı fark saptanmadı. Her iki cinsiyette dağılım benzer saptanmıştır. Tablo 7'de ayrıntılı olarak el anomalilerinin diğer kliniklere göre dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 7.** El Anomalilerinin Diğer Kliniklere Göre Dağılımı

|                                  | Birinci Grup:<br>El anomalisi yok veya izole<br>hafif brakidaktili (n:15) | İkinci Grup: Sindaktilinin Eşlik<br>Ettiği El fonksiyonelliğinin<br>bozulduğu anomalileri (n:12) |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pektoralis majör<br>agenezisi    | %53                                                                       | %91                                                                                              |
| Pektoralis Majör<br>tutulumu sol | %33                                                                       | %16                                                                                              |
| Pektus karinatum                 | %13                                                                       | %8                                                                                               |
| Pektus<br>ekskavatum             | %33                                                                       | %16                                                                                              |
| Brakidaktili                     | %33                                                                       | %91                                                                                              |

#### 4.4. Klinik Bulgular

Mandibular prognatizm açısından incelendiğinde, olguların %88,90'ında bu bulgu yok iken, %11,10'u mandibular prognatizm bulgusuna sahiptir. Pitozis açısından da benzer şekilde incelendiğinde, olguların %88,90'ında pitozis yok iken, %11,10'unda pitozis mevcuttur.

Kulak anomalileri açısından, olguların %77,80'i herhangi bir kulak anomalisine sahip değilken, %22,20'si kulak anomalisine sahiptir. Bu kulak anomalileri içerisinde sağda çentik bulunanlar %7,4 olup, solda çentik bulunanlar %3,70 ve displastik kulak anomalisi olanlar ise %11,10 oranında görülmüştür. Klinik bulgular ve hasta dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Klinik Bulgular**

|                         |              | N  | %     |
|-------------------------|--------------|----|-------|
| Mandibular Prognatism   | Var          | 3  | 11,10 |
|                         | Yok          | 24 | 88,90 |
| Pitozis                 | Var          | 3  | 11,10 |
|                         | Yok          | 24 | 88,90 |
| Kulak Anomalisi         | Var          | 6  | 22,20 |
|                         | Yok          | 21 | 77,80 |
| Kulak Anomalisi Bulgusu | Sağda çentik | 2  | 7,40  |
|                         | Solda çentik | 1  | 3,70  |
|                         | Displastik   | 3  | 11,10 |

#### 4.5. Kardiyak Sistem Anomalileri

Dekstrokardi hastaların yalnızca 1'inde (%3,70) gözlenmiştir. Kardiyak anomali ise hastaların 11'inde (%40,70) saptanmıştır. Ayrıca EKO bulguları incelenmiş, tablo 8'de özetlenmiştir. EKO sonuçlarına göre, hastaların %59,30'u normal EKO bulgularına sahipken, %22,20'si patent foramen ovale (PFO), %3,70'i hafif mitral valv prolapsusu (MVP), %3,70'i 1. derece triküspit yetersizliği (TY) + mitral kapakta düzleşme, %3,70'i ince patent duktus arteriozus (PDA) ve %3,70'i sekundum atriyal septal defekt (ASD) bulgularına sahiptir.

**Tablo 9. Kardiyak Sistem Anomalileri**

|                  |                                     | N  | %     |
|------------------|-------------------------------------|----|-------|
| Kardiyak Anomali | Var                                 | 11 | 40,70 |
|                  | Yok                                 | 16 | 59,30 |
| EKO              | Hafif MVP                           | 1  | 3,70  |
|                  | PFO                                 | 6  | 22,20 |
|                  | Normal                              | 16 | 59,30 |
|                  | 1 derece TY+mitral kapakta düzleşme | 1  | 3,70  |
|                  | ince PDA                            | 1  | 3,70  |
|                  | Sekundum ASD                        | 1  | 3,70  |
|                  | Dekstrokardi                        | 1  | 3,70  |

#### 4.6. Genito-Üriner Sistem Anomalileri

Genito-üriner anomaliler incelendiğinde, olguların %81,50'sinde herhangi bir genito-üriner anomali saptanmamış olup, %18,50'sinde genito-üriner anomali saptanmıştır. Genito-üriner anomalilere dair bulgulara baktığımızda, olgular arasında renal taş, parapelvik kist, VUR (vesikoüreteral reflü) ve inmemiş testis gibi anomaliler görülmüştür. Bertini hipertrofisi 2 olgumuzda saptanmış olup %7,40 oranında izlenmiştir. Diğer bulguların her biri %3,70 oranında saptanmıştır. Bu bulgular, genito-üriner sistemde farklı türdeki problemleri yansıtmaktadır. 17 numaralı olguda Bertini hipertrofisi ve VUR birliktelik göstermektedir.

**Tablo 10.** Genito-Üriner Sistem Anomalileri

|                            |                      | N  | %     |
|----------------------------|----------------------|----|-------|
| Genito Üriner Anomali      | Var                  | 4  | 14,80 |
|                            | Yok                  | 23 | 85,18 |
| Ürogenital Anomali Bulgusu | Renal taş            | 1  | 3,70  |
|                            | Bertini hipertrofisi | 2  | 7,40  |
|                            | Parapelvik kist      | 1  | 3,70  |
|                            | VUR                  | 1  | 3,70  |
|                            | İnmemiş testis       | 1  | 3,70  |
|                            |                      |    |       |

#### 4.7. Hematolojik Sistem

Hemoglobin değerlerine göre anemi tanısı alan 10 hastanın hemoglobin ortalaması 11,80 g/dl iken, anemi tanısı almayan 17 hastanın ortalaması 12,60 g/dl'dir. Tüm grup için hemoglobin ortalaması 12,30 g/dl olarak hesaplanmıştır.

Lökosit değerleri incelendiğinde, lökopeni tanısı alan hasta yoktur, lökosit normal aralıkta olan 27 hastanın ortalama değeri  $8,35 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'dir. Trombosit değerleri açısından, trombositopeni tanısı alan hasta saptanmamıştır. Trombosit sayısı normal aralıktaki 27 hastanın ortalama trombosit değeri  $314 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'dir.

**Tablo 11. Hematolojik Sistem Bulguları**

|            |                | N  | %   | Ort   | SS    |
|------------|----------------|----|-----|-------|-------|
| Hemoglobin | Anemi          | 10 | 37  | 11,80 | 0,84  |
|            | Normal         | 17 | 63  | 12,60 | 0,93  |
|            | Tüm grup       | 27 | 100 | 12,30 | 0,98  |
| Lökosit    | Lökopeni       | 0  | 0   | -     | -     |
|            | Normal         | 27 | 100 | 8,35  | 2,58  |
|            | Tüm grup       | 27 | 100 | 8,35  | 2,58  |
| Trombosit  | Trombositopeni | 0  | 0   | -     | -     |
|            | Normal         | 27 | 100 | 314   | 72,56 |
|            | Tüm grup       | 27 | 100 | 8,35  | 2,58  |

#### 4.8. Laboratuvar Bulguları

Hastaların böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) ve karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, albümin) değerleri yaşa göre normal olarak saptandı. D vitamini seviyeleri incelendiğinde, hastaların %14,80'inde yetersizlik, %18,50'sinde eksiklik tespit edilmiş ve %66,70'inde normal düzeyde bulunmuştur. Grup genelinde D vitamini ortalama düzeyi 25,20 ng/ml, standart sapması ise 10,40 ng/ml olarak belirlenmiştir. B12 vitamini seviyelerine bakıldığında, hastaların %7,40'ında eksiklik saptanmış, %92,60'ında ise normal düzeyde bulunmuştur. Ortalama B12 vitamini düzeyi 361 ng/l, standart sapması ise 166 ng/l'dir. Folik asit düzeyleri değerlendirildiğinde, hastaların %3,70'inde eksiklik tespit edilmiş ve %96,30'unda normal düzeyde bulunmuştur. Grup genelinde folik asit ortalama düzeyi 12,42 µg/l, standart sapması ise 5,17 µg/l 'dir.

TSH (tiroid uyarıcı hormon), serbest T4 ve tiroid tanısı değerlendirmesi yapıldığında, tüm hastaların TSH ve serbest T4 değerleri normal aralıkta bulunmaktadır. 1 hasta hipotiroidi ile endokrinoloji takibinde olup levotiroksin tedavisi altında son muayenede normal TSH ve serbest T4 değerlerine sahiptir.

**Tablo 12.** Laboratuvar Bulguları

|                   |                     | N  | %     | Ort    | SS     |
|-------------------|---------------------|----|-------|--------|--------|
| D vitamini        | Yetersizlik         | 4  | 14,80 | 11,60  | 3,58   |
|                   | Eksiklik            | 5  | 18,50 | 18,50  | 0,84   |
|                   | Normal              | 18 | 66,70 | 30,10  | 9,02   |
|                   | Tüm grup            | 27 | 100   | 25,20  | 10,40  |
| B12 vitamini      | B12 Eksikliği       | 2  | 7,40  | 163    | 21,90  |
|                   | Normal              | 25 | 92,60 | 377    | 162,60 |
|                   | Tüm grup            | 27 | 100   | 361    | 166    |
| Folik Asit        | Eksiklik            | 1  | 3,70  | 3,07   | -      |
|                   | Normal              | 26 | 96,30 | 12,79  | 4,91   |
|                   | Tüm grup            | 27 | 100   | 12,42  | 5,17   |
| TSH               | Yüksek              | 0  | 0     | -      | -      |
|                   | Düşük               | 0  | 0     | -      | -      |
|                   | Normal              | 27 | 100   | 2,32   | 1,04   |
|                   | Tüm grup            | 27 | 100   | 2,32   | 1,04   |
| Serbest t4        | Yüksek              | 1  | 3,70  | 1,53   | -      |
|                   | Düşük               | 0  | 0     | -      | -      |
|                   | Normal              | 26 | 96,30 | 1,23   | 0,13   |
|                   | Tüm grup            | 27 | 100   | 1,24   | 0,14   |
| Tiroid tanısı     | Subklinik           | 0  | 0     | -      | -      |
|                   | Aşikâr hipotiroidi* | 1  | 3,70  | -      | -      |
|                   | Normal              | 26 | 96,30 | -      | -      |
| HDL               | <40 mg/dl           | 4  | 14,80 | 33,70  | 2,19   |
|                   | Normal              | 23 | 85,20 | 55,60  | 8,69   |
|                   | Tüm grup            | 27 | 100   | 52,40  | 11,30  |
| LDL               | ≥ 130 mg/dL         | 2  | 7,40  | 140,50 | 4,95   |
|                   | Normal              | 25 | 92,60 | 82,90  | 19,73  |
|                   | Tüm grup            | 27 | 100   | 87,30  | 24,60  |
| Toplam kolesterol | ≥ 200 mg/dL         | 3  | 11,10 | 227    | 27,80  |
|                   | Normal              | 24 | 88,90 | 142    | 28,10  |
|                   | Tüm grup            | 27 | 100   | 152    | 38,80  |
| Dislipidemik      | Evet                | 8  | 29,60 | -      | -      |
|                   | Hayır               | 19 | 70,40 | -      | -      |

\*1 hastanın hipotiroidi tanısı olup, mevcut kan tetkiklerinin tedavi altında normal olduğu gözlenmiştir.

Lipid profili incelendiğinde, HDL düzeyi <40 mg/dl olan hastaların oranı %14,80 iken, LDL düzeyi  $\geq$ 130 mg/dl olan hastaların oranı %7,40 ve toplam kolesterol düzeyi  $\geq$ 200 mg/dl olan hastaların oranı %11,10 olarak belirlenmiştir. Grup genelinde HDL, LDL ve toplam kolesterol ortalama düzeyleri sırasıyla 52,40 mg/dl, 87,30 mg/dl ve 152 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Son olarak, hastaların dislipidemi açısından değerlendirildiğinde hastaların %29,60'ının dislipidemik olduğu tespit edilmiş ve hastaların %70,40'ında dislipidemi saptanmamıştır.

#### 4.9. Genetik Sonuçlar

Kromozom analizi sonuçlarına göre, 16 kişide (%59,30) 46 XY(erkek) kromozom tespit edilmiştir. 11 kişide (%40,70) 46 XX(kız) kromozom saptanmıştır. Bu sonuçlar, kromozom analizi tarafından belirlenen cinsiyet dağılımını ifade eder.

Hasta ve annelerinin Trombofili Gen Analiz sonuçları incelendiğinde 20 hastadan 19'unda (%98) mutasyon saptanmış olup 20 annenin tamamında (%100) mutasyon saptanmıştır. Faktör 5 Leiden varyantı açısından hastaların %20'sinde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır. Faktör 5 Leiden varyantı açısından annelerin %5'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır.

Faktör 2 G20210A varyantı açısından hastaların %5'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır. Faktör 2 G20210A varyantı açısından annelerin %10'unda heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır.

MTHFR A1298C varyantı açısından hastaların %40'ında heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır. MTHFR A1298C varyantı açısından annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır.

MTHFR C677T varyantı açısından hastaların %40'ında heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır. MTHFR C677T varyantı açısından annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır.

PAI-1 4G/5G varyantı açısından hastaların %50'sinde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon %20 oranında saptanmıştır. PAI-1 4G/5G varyantı açısından annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon %30 oranında saptanmamıştır.

F13A1 V34L varyantı: açısından hastaların %20'sinde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır. F13A1 V34L varyantı açısından annelerin %25'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon %5 oranında saptanmamıştır.

Hastalar ve anneleri arasında gen mutasyonlarının görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). (F5 G1691A (Leiden) varyantı  $p=0,1659$ , F2 G20210A varyantı  $p=0,5562$ , MTHFR A1298C varyantı  $p=0,3687$ , MTHFR C677T varyantı  $p=0,7928$ , PAI-1 4G/5G varyantı  $p=0,8226$ , F13A1 V34L varyantı  $p=0,7618$ )

Tablo 13'te, hasta ve annelerinin Trombofili Gen Analiz sonucuna göre homozigot heterozigot ve mutasyon saptanmayan olarak ayrıntılı göstermektedir.

**Tablo 13.** Poland Sendromu Tanılı Hastalar ve Annelerinin Trombofili Gen Analiz sonuçları

| No: | <i>F5 G1691A<br/>(Leiden)<br/>varyantı</i> | <i>F2<br/>G20210A<br/>varyantı</i> | <i>MTHFR<br/>A1298C<br/>varyantı</i> | <i>MTHFR<br/>C677T<br/>varyantı</i> | <i>PAI-1<br/>4G/5G<br/>varyantı</i> | <i>F13A1<br/>V34L<br/>varyantı</i> |
|-----|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| H1  | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 1                                   | 0                                  |
| A1  | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 2                                   | 0                                  |
| H2  | 0                                          | 1                                  | 0                                    | 1                                   | 1                                   | 0                                  |
| A2  | 1                                          | 1                                  | 0                                    | 2                                   | 1                                   | 0                                  |
| H3  | 1                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 1                                   | 0                                  |
| A3  | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 2                                   | 0                                  |
| H4  | 1                                          | 0                                  | 0                                    | 1                                   | 0                                   | 2                                  |
| A4  | 0                                          | 0                                  | 0                                    | 1                                   | 1                                   | 2                                  |
| H5  | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 1                                   | 1                                  |
| A5  | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 0                                   | 1                                  |
| H6  | 1                                          | 0                                  | 2                                    | 0                                   | 1                                   | 0                                  |
| A6  | 0                                          | 0                                  | 2                                    | 0                                   | 0                                   | 0                                  |
| H7  | 1                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 2                                   | 1                                  |
| A7  | 0                                          | 1                                  | 1                                    | 1                                   | 2                                   | 0                                  |
| H8  | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 2                                   | 1                                  |
| A8  | 0                                          | 0                                  | 0                                    | 0                                   | 1                                   | 1                                  |
| H9  | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 2                                   | 0                                  |
| A9  | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 2                                   | 1                                  |
| H10 | 0                                          | 0                                  | 2                                    | 0                                   | 0                                   | 0                                  |
| A10 | 0                                          | 0                                  | 2                                    | 0                                   | 0                                   | 0                                  |
| H11 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 1                                   | 0                                  |
| A11 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 0                                   | 0                                  |
| H12 | 0                                          | 0                                  | 0                                    | 0                                   | 2                                   | 0                                  |
| A12 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 2                                   | 0                                  |
| H13 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 1                                   | 0                                  |
| A13 | 0                                          | 0                                  | 2                                    | 0                                   | 1                                   | 0                                  |
| H14 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 1                                   | 0                                  |
| A14 | 0                                          | 0                                  | 2                                    | 0                                   | 0                                   | 1                                  |
| H15 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 1                                   | 0                                  |
| A15 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 1                                   | 1                                   | 0                                  |
| H16 | 0                                          | 0                                  | 0                                    | 0                                   | 0                                   | 0                                  |
| A16 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 1                                   | 0                                  |
| H17 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 0                                   | 0                                  |
| A17 | 0                                          | 0                                  | 0                                    | 0                                   | 1                                   | 0                                  |
| H18 | 0                                          | 0                                  | 0                                    | 2                                   | 0                                   | 1                                  |
| A18 | 0                                          | 0                                  | 0                                    | 1                                   | 0                                   | 1                                  |
| H19 | 0                                          | 0                                  | 0                                    | 0                                   | 1                                   | 0                                  |
| A19 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 2                                   | 0                                  |
| H20 | 0                                          | 0                                  | 1                                    | 0                                   | 0                                   | 0                                  |
| A20 | 0                                          | 0                                  | 2                                    | 0                                   | 0                                   | 0                                  |

Wild type:0 Heterozigot:1 Mutant:2

**Tablo 14.** Poland Sendromu Tanılı Hastaların Trombofili Paneli Varyant Dağılımları

| Hasta       | F5<br>G1691A<br>(Leiden)<br>varyantı | F2<br>G20210A<br>varyantı | MTHFR<br>A1298C<br>varyantı | MTHFR<br>C677T<br>varyantı | PAI-1<br>4G/5G<br>varyantı | F13A1<br>V34L<br>varyantı: |
|-------------|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| wt          | 16                                   | 19                        | 6                           | 11                         | 6                          | 15                         |
| het         | 4                                    | 1                         | 12                          | 8                          | 10                         | 4                          |
| mut         | 0                                    | 0                         | 2                           | 1                          | 4                          | 1                          |
| toplam      | 20                                   | 20                        | 20                          | 20                         | 20                         | 20                         |
| WT          | 36                                   | 39                        | 24                          | 30                         | 22                         | 34                         |
| MUT         | 4                                    | 1                         | 16                          | 10                         | 18                         | 6                          |
| <b>freq</b> | <b>10,0</b>                          | <b>2,50</b>               | <b>40,0</b>                 | <b>25,0</b>                | <b>45,0</b>                | <b>15,0</b>                |

**Tablo 15.** Poland Sendromu tanılı hastaların annelerinin Trombofili Paneli Varyant Dağılımları

| Anne        | F5<br>G1691A<br>(Leiden)<br>varyantı | F2<br>G20210A<br>varyantı | MTHFR<br>A1298C<br>varyantı | MTHFR<br>C677T<br>varyantı | PAI-1<br>4G/5G<br>varyantı | F13A1<br>V34L<br>varyantı: |
|-------------|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| wt          | 19                                   | 18                        | 5                           | 12                         | 7                          | 14                         |
| het         | 1                                    | 2                         | 10                          | 7                          | 7                          | 5                          |
| mut         | 0                                    | 0                         | 5                           | 1                          | 6                          | 1                          |
| toplam      | 20                                   | 20                        | 20                          | 20                         | 20                         | 20                         |
| WT          | 39                                   | 38                        | 20                          | 31                         | 21                         | 33                         |
| MUT         | 1                                    | 2                         | 20                          | 9                          | 19                         | 7                          |
| <b>freq</b> | <b>2,50</b>                          | <b>5,0</b>                | <b>50,0</b>                 | <b>22,50</b>               | <b>47,50</b>               | <b>17,50</b>               |

#### 4.10. Diğer

Nöro-motor gelişim durumu incelendiğinde, 27 hastanın değerlendirildiği görülmektedir. Bu değerlendirme sonucunda, 4 hastada (hasta 2-5-10-17) (%14,80) gelişimsel gerilik saptanmış olup 23 hastada ise (%85,20) gelişimsel gerilik saptanmamıştır. Klinik muayene ve izlemde Hasta 2'nin konuşma geriliği saptanmış olup psikometrik analiz planlanmıştır. Hasta 5'in gelişim basamakları geri olup *DARSI homozigot* mutasyonu mevcuttur. Hasta 10'un yapılmış olan psikometrik analizi ince motor gerilik ile uyumlu olup hastanın eşlik eden mikrosefalisi de mevcuttur, hastadan "Klinik Ekzom Dizileme" (CES) gönderilmesi planlanmıştır. Hasta 17'nin gelişimsel gerilik nedeniyle yapılmış olan psikometrik analizi hafif mental retardasyon ile uyumlu saptanmıştır ve bu nedenle hastadan "Array" planlanmıştır. Aynı hastanın obezitesi mevcut olması nedeniyle endokrinoloji tarafından insülin direnci saptanmış olup takip edilmektedir.

Hasta 4 dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı mevcut olup çocuk psikiyatrisi izlemindedir. Hasta 7'nin babasının 1. Derece kuzeninde Poland Sendromu mevcuttur. Hasta 9'un cildinde yaygın café au lait lekeleri mevcut olup hastadan Nörofibromatozis Tip 1 gen analizi çalışılması planlanmıştır. 16 numaralı olgu hipotiroidi ve hirsütizm nedeniyle endokrinoloji izlemindedir. İzlemde 3 olgudan (Hasta 3-10-15) "Klinik Exom Dizileme" (CES) gönderilmesi planlandı.

Operasyon durumu değerlendirildiğinde, 8 hastanın (%29,60) operasyon geçirdiği belirlenmiştir. Operasyon geçirmeyen hasta sayısı ise 19'dur (%70,40). Ayrıca, operasyon geçiren 8 hastanın hangi türde operasyonlar geçirdiği incelenmiştir. Bu kapsamda, operasyon geçiren hastaların %75'i sindaktili ameliyatı, %12,50'si vezikoüreteral ameliyatı ve %12,50'si meme augmentasyonu gibi farklı türde operasyonlar geçirmiştir. Toplamda, yapılan operasyonlar arasında sindaktili ameliyatının daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 27 olgunun demografik, klinik ve radyolojik bulguları Tablo 16'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Poland Sendromu Tanılı Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik Bulguları

| No: | K/E | Akrabalık<br>/Aile<br>Öyküsü | Pektoralis<br>Majör<br>Agenezi<br>/Hipoplazisi | Meme/<br>Meme başı<br>/Areola<br>anomalisi | Göğüs<br>anomalisi/<br>Kosta<br>anomalisi | Vertebra<br>anomalisi | El anomalisi                                             | Kardiyak<br>anomalisi                       | Üro-<br>genital<br>Anomali | Operasyon  | Diğer                                       |
|-----|-----|------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|------------|---------------------------------------------|
| 1   | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                               | Var                                        | -                                         | -                     | -                                                        | Hafif MVP                                   | -                          | -          | -                                           |
| 2   | K   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                               | -                                          | -                                         | Skolyoz               | Sindaktili<br>brakidakti-<br>li+falanks<br>hipoplazisi   | PFO                                         | -                          | Sindaktili | Konuşma<br>geriliği                         |
| 3   | K   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                               | -                                          | Pectus<br>ekskavatum                      | -                     | Brakidaktili+<br>Falanks hipoplazisi                     | -                                           | -                          | -          | -                                           |
| 4   | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sol)                               | Var                                        | -                                         | -                     | Sindaktili<br>+brakidaktili+<br>falanks hipoplazisi      | -                                           | -                          | -          | DEHB                                        |
| 5   | E   | -/-                          | Hipoplazi<br>(sağ)                             | Var                                        | -                                         | Skolyoz               | -                                                        | -                                           | -                          | -          | DARS/ mut. -<br>gelişim<br>basamakları geri |
| 6   | E   | -/-                          | Hipoplazi<br>(sağ)                             | Var                                        | Pectus<br>ekskavatum                      | -                     | -                                                        | 1. derece TY-<br>mitral kapakta<br>düzleşme | -                          | -          | -                                           |
| 7   | K   | -/+                          | Agenezi<br>(sol)                               | -                                          | Pectus<br>karinatum                       | Skolyoz               | -                                                        | PFO                                         | -                          | -          | -                                           |
| 8   | K   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                               | Var                                        | Pectus<br>ekskavatum                      | Skolyoz               | Sindaktili+<br>Falanks aplazisi +<br>Falanks Hipoplazisi | PFO                                         | -                          | Sindaktili | -                                           |
| 9   | K   | -/-                          | Hipoplazi<br>(sağ)                             | -                                          | -                                         | -                     | -                                                        | -                                           | -                          | -          | Cafe au lait                                |
| 10  | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sol)                               | Var                                        | P.karinatum<br>+Kosta<br>Hipoplazisi      | Skolyoz               | -                                                        | -                                           | -                          | -          | Gelişim<br>basamakları geri                 |

| No: | K/E | Akrabalık<br>/Aile<br>Öyküsü | Pektoralis<br>Majör<br>Agenezisi<br>/Hipoplazi | Meme/<br>Meme<br>başı/Areola<br>anomalisi | Göğüs anomalisi/<br>Kosta anomalisi                      | Vertebra<br>anomalisi         | El anomalisi                                                                                   | Kardiyak<br>anomalisi | Üro-genital<br>Anomalisi         | Operasyon | Diğer                                                           |
|-----|-----|------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------|
| 11  | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sol)                               | -                                         | -                                                        | -                             | Sindaktili+<br>Brakidaktili+ Falanks<br>hipoplazisi+<br>Falanks aplazisi+<br>Metakarp kısalığı | -                     | -                                | -         | -                                                               |
| 12  | E   | +/-                          | Agenezi<br>(sağ)                               | -                                         | -                                                        | Skolyoz                       | -                                                                                              | -                     | -                                | -         | -                                                               |
| 13  | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sol)                               | Var                                       | Pectus<br>ekskavatum                                     | -                             | -                                                                                              | PFO                   | -                                | -         | -                                                               |
| 14  | K   | -/-                          | Hipoplazi<br>(sağ)                             | -                                         | -                                                        | -                             | Sindaktili+<br>Brakidaktili+ Falanks<br>aplazisi+ Falanks<br>hipoplazisi                       | İnce PDA              | -                                | -         | -                                                               |
| 15  | K   | -/-                          | Hipoplazi<br>(sol)                             | -                                         | Kosta agenezisi+<br>Kosta hipoplazisi<br>+ Kosta füzyonu | Skolyoz+<br>Hemiver-<br>tebra | -                                                                                              | -                     | -                                | -         | -                                                               |
| 16  | K   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                               | Var                                       | Pectus karinatum                                         | Skolyoz                       | Sindaktili+Braki-<br>daktili+Falanks<br>hipoplazisi+<br>Metakarp kısalığı                      | -                     | Bertini<br>hipertrofisi<br>+ VUR | VUR       | Hirutizm+<br>Hipotiroidi                                        |
| 17  | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                               | -                                         | -                                                        | -                             | Sindaktili+<br>Brakidaktili+ Falanks<br>hipoplazisi+ Falanks<br>füzyonu+<br>Metakarp kısalığı  | -                     | Parapelvik kist                  | -         | Gelişim<br>basamakları<br>geri-Obezite-<br>İnstillin<br>direnci |

| No: | K/E | Akrabalık<br>/Aile<br>Öyküsü | Pektoralis<br>Majör<br>Agenezisi<br>/Hipoplazisi | Meme/<br>Meme<br>başı/Areola<br>anomalisi | Göğüs<br>anomalisi/<br>Kosta<br>anomalisi | Vertebra<br>anomalisi       | El anomalisi                                                                                             | Kardiak<br>anomalisi | Ürogenital<br>Anomali | Operasyon                  | Diğer |
|-----|-----|------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|-------|
| 18  | K   | -/-                          | Hipoplazi<br>(sağ)                               | Var                                       | -                                         | -                           | Brakidaktili+ Falanks<br>hipoplazisi+Meta-karp<br>kısıllığı+el parmak<br>aralarında<br>web+kamptodaktili | Sekundum<br>ASD      | -                     | -                          | -     |
| 19  | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                                 | Var                                       | -                                         | Skolyoz                     | Sindaktili+<br>Brakidaktili+ Falanks<br>hipoplazisi+Metakarp<br>kısıllığı                                | PFO                  | -                     | Sindaktili                 | -     |
| 20  | E   | -/-                          | Hipoplazi<br>(sağ)                               | Var                                       | Pectus<br>ekskavatum                      | -                           | -                                                                                                        | -                    | -                     | -                          | -     |
| 21  | E   | -/-                          | Hipoplazi<br>(sağ)                               | -                                         | -                                         | -                           | Brakidaktili+ Falanks<br>Hipoplazisi                                                                     | PFO                  | Renal Taş             | -                          | -     |
| 22  | E   |                              | Agenezi<br>(sağ)                                 | Var                                       | Pectus<br>ekskavatum                      | Skolyoz+<br>Spina<br>Bifida | Sindaktili+Brakidaktili<br>+Falanks hipoplazisi+<br>Ulnar deviasyon                                      | -                    | -                     | Sindaktili                 | -     |
| 23  | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                                 | Var                                       | -                                         | -                           | Sindirtip+<br>Brakidaktili                                                                               | -                    | -                     | Sindaktili                 | -     |
| 24  | E   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                                 | Var                                       | -                                         | -                           | Sindaktili+ Brakidaktili                                                                                 | -                    | -                     | -                          | -     |
| 25  | K   | -/-                          | Agenezi<br>(sağ)                                 | Var                                       | -                                         | -                           | Sindaktili+ Brakidaktili                                                                                 | Dekstreokardi        | -                     | -                          | -     |
| 26  | E   | +/-                          | Agenezi<br>(sağ)                                 | Var                                       | Pectus<br>ekskavatum                      | Skolyoz                     | Brakidaktili                                                                                             | -                    | İmmemiş<br>testis     | -                          | -     |
| 27  | K   | -/-                          | Agenezi<br>(sol)                                 | Var                                       | -                                         | -                           | Sindaktili+ Brakidaktili                                                                                 | -                    | -                     | Meme<br>Augmen-<br>tasyonu | -     |

PFO: Patent Foramen Ovale MVP : Mitral Valv Prolapsusu TY: Triküspit Yetmezliği ASD: Atrial Septal Defekt

PDA:Patent Duktus Arteriozus CES:Klinik Ekzom Dizileme VUR:Veziko-Üreteral Reflü MR: Mental Retardasyon

## 5. TARTIŞMA

Poland Sendromu-(OMIM 173800), pektoralis majör kasının hipoplazisi veya aplazisi ile karakterize konjenital bir anomalidir. Poland Sendromu (PS) ile ilişkili diğer anomaliler arasında pektoralis minör kasının yokluğu veya hipoplazisi, meme ve meme ucunun anomalileri, kosta anomalileri, el ve üst ekstremité anomalileri, dekstrokardi ve ürogenital anomaliler yer almaktadır (1, 2).

Çoğu zaman sendromla ilgisi olmayan başka bir tıbbi durum için başvurulduğunda yapılan inceleme ile Poland Sendromu teşhisi konur. Sendromun klinik ciddiyetindeki geniş çeşitlilik yelpazesi nedeniyle tanı yaşı farklılık göstermektedir. Baldelli ve ark. tarafından 72 hasta ile yapılan çalışmada ortalama tanı yaşı 14 yaş olup olguların %40,35'i erken dönem (ilk bir yaşta) tanı almıştır (70). Çalışmamızda hastalarımızın tanı yaşı ortalaması 4,07 (SS = 4,95) olup %33,30 (9 hasta) ilk bir yaşta tanı almıştır. Tanı yaşındaki bu farklılığın hasta grubumuzun Çocuk Genetik polikliniğinde takipli hastalardan oluşması ve kliniğimizin bölgenin pediatrik hasta grubunda saptanan anomalilerin refere edildiği bir kurum olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Poland Sendromu'nda erkekler kadınlara göre 2:1 ile 3 :1 oranında daha sık etkilenebilmektedir (1, 4). Romanini ve ark. tarafından 245 hasta ile yapılan bir çalışmada olguların %36,70'i kadın olup %63,30'u erkektir (71). Çalışmamızda olguların %40,70'i kadın, %59,30'u erkek olup, veriler literatür ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde akraba evliliği ve Poland Sendromu ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, Sabry ve ark. tarafından Kuveyt'te yapılan 13 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 8 (%61,50) olgunun anne baba arasında akrabalık ilişkisi olduğu bildirilmiştir (72). Çalışmamızda akrabalık durumuna göre olguların %11,10'inde anne baba arasında akrabalık mevcuttur.

Poland Sendromu'nda çoğu olgu sporadik olarak bildirilmiştir. Gorlin ve ark. yaptıkları çalışmaya göre ailesel geçiş %1'in altında bildirilmiştir (73). Baban ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ailesel Poland Sendromu prevalansı %4,20

olarak saptanmışken, Yiyit ve ark. yaptığı çalışmada ise %4,40 saptanmıştır (24, 74). Çalışmamızda ise aile öyküsü olan 1 (%3,70) hastamız mevcuttur.

Poland Sendromu'nun etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, Macaristan ve İspanya'da yapılan çalışmalar prenatal dönemde sigara maruziyetinin, PS gelişme riskini iki kat artırdığını göstermiştir (16). PS olgularımızın %11,10'unda prenatal dönemde sigara maruziyeti mevcuttur.

Poland Sendromu sıklıkla tek taraflı bir sendrom olup ortalama %60-75 oranında sağ taraf tutulumu söz konusudur. Bilateral tutulum gösteren çok az sayıda olgu bildirilmiştir (1). Romanini ve ark. tarafından yapılan çalışmada PS tanılı hastalarda %67'si sağ taraflı %33'ü sol taraflı tutulum saptanmıştır (13). Vaccari ve arkadaşları tarafından yayınlanan seride %59,10 oranında sağ taraf tutulum %41,90 oranında sol tutulum izlenmiştir ve bilateral tutulum izlenmemiştir (18). Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde sağ taraf tutulumu daha yüksek oranda görülmüştür. %74,90 sağ taraflı ve %25,10 sol taraflı tutulum saptanmıştır ve bilateral tutulum izlenmemiştir.

Vaccari ve ark. tarafından yapılan 120 hastalık bir çalışmada, 51 (%42,50) hastada pektoralis majör agenezisi saptanmış ve diğer olgularda pektoralis majör hipoplazisi saptanmıştır (18). Stylianos ve ark. tarafından yayınlanan ve derlemeye dahil edilen 65 hastanın %50,70'inde pektoralis majör kasının agenezisi saptanmış olup diğer olgular hipoplazi/kısmi agenezi olarak saptanmıştır (75). Çalışmamızda olguların %70,30'unda pektoralis majör agenezisi %29,70'inde pektoralis majör hipoplazisi saptanmıştır.

Shamberger ve ark. tarafından yapılan 75 olguluk seride %49,30 oranında meme/meme başı anomalisi saptanmıştır (23). Baban ve ark. tarafından yapılan çalışmada sporadik PS tanılı hasta grubunda (166 hasta) %66 oranında meme/meme başı anomalisi saptanmıştır (74). Çalışmamızda benzer şekilde hastalarımızda %63 oranında meme/meme başı anomalisi saptanmışken, kız olguların (11 hasta) 5'inde (%45,40) meme/meme başı anomalisi saptanmıştır.

Cabrera-Gonzalez ve ark tarafından 2022’de yayınlanan 74 olguluk seride hastaların %27,10’unda üst ekstremité anomalisi saptanmamıştır (76). Çalışmamızda benzer şekilde %25,10 oranında pektoralis agenezisi/hipoplazisine ek olarak herhangi bir üst ekstremité anomalisi eşlik etmemektedir.

Catena ve ark. tarafından yapılan çalışmada Sprengel anomalisi %4,60 oranında saptanmıştır (11). Yiyit ve ark. tarafından yapılan çalışmada Sprengel deformitesi %15,90 oranında saptanmıştır (24). Çalışmamızda ise Sprengel anomalisi %11,10 oranında saptanmıştır.

Torre ve ark. tarafından 122 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların %27’sinde kosta anomalisi saptanmış olup, %7,30’unda kosta hipoplazisi, %19,60’ında kosta agenezisi saptanmıştır (21). Romanini ve ark. tarafından yapılan çalışmada kosta aplazisi %7 oranında görülmüştür (13). Yiyit ve ark. tarafından yapılan çalışmada kosta hipoplazisi %7,90 oranında saptanmıştır (24). Çalışmamızda kosta anomalisi 2 (%7.40) olgumuzda saptanmış olup 1 olgumuzda kosta agenezisi, kosta hipoplazisi, kosta füzyonu ve kosta hipoplazisi birliktelik göstermektedir. Diğer olgumuzda kosta anomalisi olarak izole kosta hipoplazisi saptanmıştır.

Yiyit ve ark tarafından yapılan çalışmada pektus karinatum %9,70 pektus ekskavatum %0,80 oranında görülmüştür (24). Çalışmamızda hastaların %11,10’unda pektus karinatum görülürken %25,90’unda pektus ekskavatum saptanmıştır.

Hamidu ve ark. tarafından yapılan PS tanılı 55 olgunun dahil edildiği çalışmada %7 oranında aksiller piterjium (web) saptanmıştır (77). Çalışmamızda aksiller piterjium (web) %14,80 oranında saptanmıştır.

Literatürde Poland Sendromunda vertebra anomalileri görülebildiği belirtilmiş olmakla birlikte hasta serilerinde hemivertebra ve spina bifida ilgili veri yeterli değildir (4). Baban ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sporadik PS tanılı hasta grubunda (166 hasta) %41 oranında vertebra anomalisi saptanmış olup anomalilerin alt grupları açıklanmamıştır (74). Paladini ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda torakal hemivertebra, kosta anomalileri, pektoralis majör

agenezisi ve agenezi ile ipsilateral üst ekstremitte anomalileri mevcuttur (78). Çalışmamızda benzer şekilde 1 (%3,70) olguda torakal hemivertebral saptanmış olup olgunun eşlik eden kosta anomalisi (füzyon, hipoplazi, agenezi) ve pektoralis majör hipoplazisi mevcuttur. Sunitha ve ark. tarafından bildirilen olguda sol taraf tutulumlu spina bifida ve diyafragma hernisinin eşlik ettiği gözlenmektedir (79).

Yiyit ve ark tarafından yapılan çalışmada skolyoz %1,70 oranında saptanmıştır (24). Catena ve ark tarafından 175 olgu ile yapılan çalışmada vertebra anomalisi saptanmamıştır (11). Wilson ve ark. tarafından yapılan çalışmada %15 oranında skolyoz saptanmıştır (80). Çalışmamızda ise hastaların %44,40'ında skolyoz saptanmıştır.

Foucras ve ark tarafından yayınlanan 37 hastalık seride el anomalileri %12 oranında saptanmıştır (81). Al-Qattan'nın el anomalilerini sınıflandırdığı çalışmasında 20 olgunun %85'inde el anomalisi saptanmıştır (12). Shamberger ve ark tarafından yapılan 75 olguluk seride 50 (%66) hastada el anomalisi saptanmıştır (23). Çalışmamızda benzer şekilde olgularımızın %63'ünde el anomalisi saptanmıştır. Hamidu ve ark. tarafından yapılan PS tanılı 55 olgunun dahil edildiği çalışmada sindaktili %89 brakidaktili %87 saptanmıştır (77). Çalışmamızda sindaktili %44,40 ve brakidaktili %59,30 oranında saptanmıştır. Sindaktili ve brakidaktili birlikteliği 11 (%40,70) olguda saptanmıştır. Literatür verileri değişkenlik göstermektedir. Özellikle pediatrik hasta grubunda daha fazla çalışmanın yapılmasında fayda olduğunu düşünmekteyiz.

Catena ve ark. tarafından 175 hastanın dahil edildiği çalışmada, önerilen el ve üst ekstremitte sınıflandırmasına göre en sık tip 1 (%42,30) ve ikinci sık olarak da tip 3 (%20,60) görülmüştür. Bu çalışmada en nadir görülen grup tip 6 (%1,10) olmuştur (11). Çalışmamızda Catena ve ark. çalışması ile benzer şekilde en sık görülen hasta gruplarının tip 1 (%25,90) ve tip3 (%37) olduğu görülmüştür. Catena ve ark. çalışmasından farklı olarak çalışmamızda tip 2 (%22,2) hasta grubunun oranı daha fazla saptanmış olup tip 5, tip 6, ve tip 8 hasta görülmemiştir. Bu farklılığın hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Bamforth ve ark. tarafından yayınlanan olgunun sol taraf tutulumlu pektoralis majör sternokostal başında eksikliğe ek olarak humerus, radius, ulna yokluğu eşlik etmektedir. Olgunun 2 adet non-fonksiyone parmağı mevcuttur (82). Poland Sendromu olgularında fokomeli nadir görülmektedir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda fokomeli ve benzeri klinik saptanmamıştır. Çalışmamızda el anomalisi olmayan ya da hafif düzey izole brakidaktilisi olan hasta grubu ile sindaktilinin eşlik ettiği el fonksiyonunun bozulduğu el anomalisine sahip hasta grubu karşılaştırıldığında birinci grupta pektoralis majör agenezisi %53 oranında görülürken, ikinci grupta % 91 oranında saptanmıştır. Sindaktilinin eşlik ettiği fonksiyonelliğin bozulduğu el anomalisi olan hastalarda pektoralis majör agenezisinin hipoplaziden daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Poland Sendromunun çeşitli dermatolojik durumlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Göçmen ve ark. tarafından sol taraf tutulumlu erkek bir olguda yaygın cafe au lait lekelerinin saptandığı bildirilmiştir (83). Çalışmamızda ise 1 (%3,70) olguda yaygın cafe au lait lekeleri saptanmıştır.

Tang ve ark. tarafından bildirilen PS olgusunda bilateral pitozis, bilateral ekzoftalmi ve oftalmoparezi mevcut olup, olgu miyastenia gravis ve Graves oftalmopatisi tanısı almıştır (84). Çalışmamızda 3 olgumuzda izole pitozis mevcuttur. Olguların tiroid fonksiyon testleri normal saptanmıştır, göz hareketlerinde kısıtlılık yoktur ve eşlik eden fasiyal paralizi yoktur.

Poland Sendromu tanıları hastaların çeşitli kardiyak ve vasküler malformasyonlarla birlikteliği bildirilmektedir. Konar ve ark. tarafından yayınlanan olgunun PS ek olarak Dandy-Walker varyantı ve parsiyal venöz dönüş anomalisi eşlik etmektedir (85). Poland Sendromu ile en sık bildirilen kardiyak anomali dekstrokaridir. Yiyit ve ark. tarafından yapılan, 113 hastanın dahil edildiği çalışmada dekstrokaridi %7 oranında saptanmıştır. Bu çalışmaya göre izole dekstrokaridi saptanan 8 hastanın 5'inde kısmi kosta agenezisi saptanmıştır. Ayrıca çalışmada 1 olguda persistan sol superior vena kava ve 1 olguda mitral valv prolapsusu saptanmıştır.

Torre ve ark. tarafından yapılan çalışmada %11,5 oranında dekstrokardi görülmüştür. Bu çalışmada dekstrokardinin sol taraflı kısmi kosta aplazisi ile ilişkili olduğu ve ilgili kaburga sayısı ne kadar yüksek olursa dekstrokardi riskinin de o kadar yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yazarların da belirttiği üzere dekstrokardi daha çok kalbin dekstopozisyonu olarak açıklanabilir. Kardiyak dekstopozisyonun, erken embriyonik gelişme döneminde kosta anomalilerine sekonder basınç artışına bağlı olarak kalp apeksinin sağa doğru yönelmesiyle oluştuğu düşünülmektedir (21). Lee ve ark. tarafından yayınlanan olgu, literatürden farklı olarak sağ taraf tutulumlu PS tanılı olup, sendroma eşlik eden dekstrokardisi mevcuttur. Olgunun situs inversus totalisi mevcut olup, kosta anomalisi eşlik etmektedir (86). Atasoy ve ark. tarafından bildirilen 6 yaş bir erkek olguda, sağ taraf tutulumlu PS mevcut olup, eşlik eden situs inversus totalisi mevcuttur (5). Samath ve ark. tarafından sol taraf tutulumlu PS olgusunda sendroma ek olarak ASD birlikteliği bildirilmiştir (87). Bafna ve ark. tarafından 2022’de yayınlanan olgu sunumunda, sol taraf tutulumlu PS tanısı olan, 16 yaşında erkek bir hastaya, perkütan olarak ASD kapama işlemi başarıyla uygulanmıştır (88). Çalışmamızda hastalarımızın %59 oranında ekokardiyografi bulgusu normal saptanmıştır. İzole dekstrokardi %3,70 oranında 1 olguda saptanmış olup olgumuz sağ taraf tutulumludur ve olguda eşlik eden kosta anomalisi veya kardiyak diğer anomaliler saptanmamıştır. Diğer kardiyak anomaliler açısından çalışmamızda 6 olguda PFO, 1 olguda 1. derece TY ve mitral kapakta düzleşme birlikteliği, 1 olguda ince PDA ve 1 olguda sekundum ASD saptanmıştır.

Poland Sendromu ürogenital anomali birlikteliği literatürde incelendiğinde daha çok renal agenezi, renal hipoplazi, inmemiş testis birlikteliği saptanan olgular karşımıza çıkmaktadır. Miller ve ark. tarafından yayınlanan olguda sağ pektoralis majör agenezisi ile birlikte sol renal agenezi ve sol inmemiş testis saptanan olgunun, aynı zamanda akut lenfoblastik lösemi öyküsü mevcuttur(89). Hegde ve ark. tarafından yayınlanan olguda sağ pektoralis majör kasının sternokostal kısmında agenezi ve ipsilateral renal agenezi bildirilmiştir(26). Assadi ve ark. tarafından yayınlanan olguda sağ pektoralis majör agenezisi ile ipsilateral renal agenezi saptanmıştır ve aynı olgunun eşlik eden atriyal septal

defekt öyküsü mevcuttur. Kafi ve ark. tarafından sağ taraf tutulumlu PS ve böbrek taşının eşlik ettiği bir olgu bildirilmiştir (90). Çalışmamızda renal agenezi veya hipoplazi saptanmamıştır. Çalışmamızda 1 (%3,70) olguda inmemiş testis ve 1 (%3,70) olguda renal taş saptanmıştır.

Poland Sendromu'na gelişimsel gerilik nadir olarak eşlik etmektedir. Hamburg ve ark tarafından yayınlanan 23 olguluk seride 2 hastada mental gerilik saptanmıştır. Bu çalışmada olguların ek klinik özellikleri belirtilmemiştir (91). Baas ve ark. tarafından 2018 yayınlanan literatürde yer alan Poland Sendromu vakalarının incelendiği derlemede 112 olguda %8 oranında nörolojik anormallik saptandığı belirtilmiş olup nörolojik anormallikler tanımlanmamıştır (92). Larrandaburru ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada birinci olguda pektoralis majör sternokostal başı aplazik, pektoralis minör aplazik ve ipsilateral üst ekstremitte anormallikleri mevcuttur. Olgunun eşlik eden gelişimsel gerilik, saldırganlık, işitme kaybı ve fasiyal paralizi mevcuttur. Olgu Poland-Mobius Sendromu tanısı ile izlenmiştir. İkinci olgu birinci olgunun teyzesi olup olgunun pektoralis majör hipoplazisi ve ipsilateral üst ekstremitte anomalisi mevcuttur. İkinci olgunun nörolojik gelişimi normaldir (93). Tassano ve ark tarafından bildirimi yapılan bir olgunun PS ve gelişimsel gerilik, zihinsel gerilik, mikrosefali birlikteliğimevcuttur. Olgunun *6q21q22.1* kromozomunda büyük bir delesyon saptanmıştır. Yazarlar hastanın CNV (Copy Number Variations-Kopya Sayısı Farklılıkları) ile örtüşen bazı genlerinin (özellikle *WISP3* ve *COL10A1*) haplo yetmezliğinin, bu hastada bildirilen kas-iskelet kusurlarının patogeneğinde rol oynayabileceğini düşünmektedir (19). Çalışmamızda 4 hastamızda gelişimsel gerilik saptanmıştır (hasta 2-5-10-17). Gelişimsel geriliğin eşlik ettiği olgularda sadece Hasta 10'da mikrosefali saptanmıştır . Hasta 5'te *homozigot DARS1 mutasyonu* saptanmıştır. Hasta 17'de yapılmış olan psikometrik inceleme ile hafif derece mental retardasyon saptanmış olup “Array” çalışılması, Hasta 10'da ise CES analizi planlanmıştır.

Trombofili gen analizi yapılan hastalar ve anneleri arasında gen mutasyonlarının görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu çocuklarda venöz

trombozun en sık görülen kalıtsal nedenidir. Faktör V Leiden mutasyonu sıklığı toplumlara göre değişkenlik göstermekte olup Özbek ve ark tarafından sağlıklı Türk popülasyonunda FVL mutasyonunun incelendiği derlemede 4267 hastanın %7,90'ı heterozigot Faktör V Leiden mutasyonuna sahip olduğu saptanmıştır (94). Ekim ve ark tarafından yapılan çalışmada, sağlıklı Türk popülasyonundan oluşan hasta grubunda homozigot FVL mutasyonu saptanmamış olup heterozigot FVL mutasyonu %19 oranında bildirilmiştir (95). Çalışmamızda Faktör 5 Leiden varyantı açısından hastaların %20'sinde, annelerin %5'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır.

Protrombin G20210A mutasyonu, tromboza yatkınlık yaratan kalıtsal sebepler arasında en sık ikinci kalıtsal nedendir (56). Gürgey ve ark tarafından yapılan çalışmada 87 hastanın dahil edildiği sağlıklı kontrol grubunda heterozigot Protrombin G20210A varyantı allel frekansı %1,10 saptanmıştır (96). Çalışmamızda Faktör 2 G20210A varyantı allel frekansı hasta grubunda %2,50 iken, hastaların annelerinde allel frekansı %5 saptanmıştır.

Sazcı ve ark. tarafından 1684 olgunun dahil edildiği çalışmada MTHFR C677T varyantı allel frekansı %47,40 MTHFR A1298C varyantı allel frekansı %43,70 olarak saptanmıştır (97). Çalışmamızda hasta grubunda MTHFR C677T varyantı allel frekansı %25, MTHFR A1298C varyantı allel frekansı %40, hastaların annelerinde MTHFR C677T varyantı allel frekansı %22,50 iken, MTHFR A1298C varyantı allel frekansı %50 olarak saptanmıştır.

Trombofili gen mutasyonlarındaki literatür ile karşılaştırıldığında saptanan farklılıklar hasta sayılarındaki farklılıklar, etnik köken farklılıkları kaynaklanabiliyor olabileceği gibi PS'nin henüz aydınlatılamamış etiyopatogenezi kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle PS tanılı pediatrik hasta grubunda daha fazla çalışma yapılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Genetik Hastalıkları polikliniğinde 0-18 yaşları arasında pektoralis major kası total/kısmi yokluğu ile Poland Sendromu tanısı alan 27 hasta dahil edilmiştir.

1. Çalışmamızda 11 hasta (%40,70) kız cinsiyette, 16 hasta (%59,20) erkek cinsiyet saptandı.
2. Hastaların tanı yaşı ortalaması 4,07 (SS = 4,95) olarak saptanmıştır.
3. Hastalarımızın %11,10'unda anne baba arasında akrabalık, %3,70'inde aile öyküsü, %11,10'unda prenatal dönemde sigara maruziyeti vardır.
4. Hastaların %70,37'sinde pektoralis majör agenezisi, %28,63'ünde pektoralis majör hipoplazisi saptanmıştır. Pektoralis major anomalisi %74,10'unda sağda, %25,90'ında ise solda olduğu tespit edilmiştir.
5. Hastaların meme/meme başı areola hipoplazi veya aplazi durumu olguların %63'ünde saptanmıştır.
6. Hastalarda %11,10 oranında Sprengel anomalisi, %11,10'unda pektus karinatum görülürken %25,90'ında pektus ekskavatum, %3,70'inde hemivertebra, %3,70'inde spina bifida, %44,40'ında skolyoz saptanmıştır.
7. Çalışmamızda kosta anomalisi 2 (%7,40) olgumuzda saptanmış olup 1 olgumuzda kosta agenezisi, kosta hipoplazisi, kosta füzyonu ve kosta hipoplazisi birliktelik göstermektedir. Diğer olgumuzda kosta anomalisi olarak izole kosta hipoplazisi saptanmıştır.
8. Çalışmamızda el grafi bulguları incelenen 22 hastanın %59'unda anomali saptanmış diğer hastalarda el grafiplerinde anomali saptanmamıştır.
9. Hastaların %44,40'ında sindaktili, %59,30'unda brakidaktili görülmüştür. 1 (%3,7) hastada rudimenter parmak saptandı. Hastalarda oligodaktili, fokomeli görülmedi .
10. Poland Sendromu El ve Üst Ekstremité Sınıflandırmasında en sık tip 1 (%25,90) ve tip 3 (%37) saptanmıştır.
11. El anomalisi olmayan ya da hafif düzey izole brakidaktilisi olan hasta grubu ile sindaktilinin eşlik ettiği el fonksiyonunun bozulduğu el anomalisine sahip hasta grubu karşılaştırıldığında birinci grupta pektoralis

majör agenezisi %53 oranında görülürken, ikinci grupta %. 91 oranında saptanmıştır. Pektus karinatum dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamakla birlikte pektus ekskavatum dağılımı incelendiğinde birinci grupta pektus ekskavatum %33 oranında görülürken, ikinci grupta %16 oranında saptanmıştır. Meme/meme başı anomalisi ve skolyoz dağılımı her iki grupta benzer, anlamlı fark saptanmadı. Her iki cinsiyette dağılım benzer saptanmıştır.

12. Kardiyak anomali hastaların 11'inde (%40,70) saptanmıştır. EKO sonuçlarına göre, %22,20'si PFO, %3,70'i hafif MVP, %3,70'i 1. derece TY+mitral kapakta düzleşme, %3,70'i ince PDA, %3,70'i sekundum ASD ve %3,70'i dektrokardi bulgularına sahiptir.
13. Hastaların %18,50'sinde genito-üriner anomali saptanmıştır. Renal taş %3,70, parapelvik kist %3,70, VUR (vesikoüreteral reflü) %3,70, inmemiş testis %3,70 ve Bertini hipertrofisi %7,40 oranında görülmüştür.
14. Faktör 5 Leiden varyantı açısından hastaların %20'sinde, annelerin %5'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır.
15. Faktör 2 G20210A varyantı açısından hastaların %5'inde, annelerin %10'unda heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır.
16. MTHFR A1298C varyantı açısından hastaların %40'ında, annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup, her iki grupta da homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır.
17. MTHFR C677T varyantı açısından hastaların %40'ında, annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup her iki grupta homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır.
18. PAI-1 4G/5G varyantı açısından hastaların %50'sinde, annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup hastaların %20'sinde, annelerin %30'unda homozigot mutasyon oranında saptanmıştır.
19. F13A1 V34L varyantı açısından hastaların %20'sinde, annelerin %25'inde heterozigot mutasyon mevcut olup her iki grupta homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır.

20. Hastalar ve anneleri arasında gen mutasyonlarının görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).
21. Çalışmamızda hastaların %14,80'inde gelişimsel gerilik saptanmıştır. Gelişimsel geriliği mevcut hastalarımızdan birinde *homozigot DARS1* mutasyonu saptanmış olup diğer hastaların etiyoloji açısından ileri tetkikleri planlanmıştır.



## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Poland Sendromu, pektoralis majör kasının hipoplazisi veya aplazisi ile karakterize, etiyojisi belirsiz konjenital bir anomalidir. Sendroma pektoralis minör kasının yokluğu/hipoplazisi, meme/meme başı anomalileri, kosta anomalileri, el ve üst ekstremitte anomalileri, dekstroardi, ürogenital anomalileri eşlik edebilmektedir. Çalışmamızda, polikliniğimizde takipli PS tanılı hastaların; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının incelenmesi, eşlik edebilecek patolojiler açısından değerlendirilmesi, Trombofili Gen Analizi ile hastaların ve annelerinin taranarak etiyojije yönelik incelemelerin yapılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğimizde takipli pektoralis major total/kısmi yokluğu ile 0-18 yaş aralığında PS tanısı almış olan, kromozom analizi normal olarak sonuçlanan ve aile onamı alınan, 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, prenatal sigara ve ilaç maruziyeti, akrabalık öyküsü, aile öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları kaydedildi. Radyolojik görüntülemeleri retrospektif olarak incelendi. Poland Sendromu El ve Üst Ekstremitte Anomalileri Sınıflandırması'na göre hastalar gruplandırıldı. Hastalardan ve annelerinden Trombofili Genleri Mutasyon Testleri Paneli istendi ve trombofiliye yatkınlık açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 11 hasta (%40,70) kız cinsiyette, 16 hasta (%59,20) erkek cinsiyet saptandı. Hastaların tanı yaşı ortalaması 4,07 (SS = 4,95) olarak saptanmıştır. Hastalarımızın %11,10'unda anne baba arasında akrabalık, %3,70'inde aile öyküsü, %11,10'unda prenatal dönemde sigara maruziyeti vardır. Hastaların %70,37'sinde pektoralis majör agenezisi, %28,63'ünde pektoralis majör hipoplazisi, %63'ünde meme/meme başı areola hipoplazi/aplazi durumu saptanmıştır. Pektoralis major anomalisi %74,10'unda sağda, %25,90'ında ise solda olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda %11,10'unda Sprengel anomalisi, %11,10'unda pektus karinatum görülürken %25,90'unda pektus ekskavatum, %7,40'ında kosta anomalisi, %3,70'inde hemivertebral, %3,70'inde spina bifida, %44,40'inde skolyoz saptanmıştır. El grafi bulguları incelenen hastaların %59'unda anomali saptanmıştır. Hastaların %44,4'ünde sindaktili, %59,30'unda brakidaktili saptandı. Poland Sendromu El ve Üst Ekstremitte Sınıflandırması'na

göre en sık tip 1 (%25,90) ve tip 3 (%37) saptanmıştır. El anomalisi olmayan ya da hafif düzey izole brakidaktilisi olan hasta grubu ile sindaktilinin eşlik ettiği el fonksiyonunun bozulduğu el anomalisine sahip hasta grubu karşılaştırıldığında birinci grupta pektoralis majör agenezisi %53 oranında görülürken, ikinci grupta %91 oranında saptanmıştır. Pektus ekskavatum dağılımı incelendiğinde birinci grupta pektus ekskavatum %33 oranında görülürken, ikinci grupta %16 oranında saptanmıştır. Pektus karinatum, meme/meme başı anomalisi, skolyoz dağılımı ve her iki cinsiyette dağılımında anlamlı fark görülmemiştir. 1 olguda (%3,70) dekstrocardi saptanmıştır. Hastaların %18,50'sinde genito-üriner anomali saptanmıştır. Faktör 5 Leiden varyantı açısından hastaların %20'sinde, annelerin %5'inde heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır. Faktör 2 G20210A varyantı açısından hastaların %5'inde, annelerin %10'unda heterozigot mutasyon mevcut olup homozigot mutasyon saptanmamıştır. MTHFR A1298C varyantı açısından hastaların %40'ında, annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup, her iki grupta da homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır. MTHFR C677T varyantı açısından hastaların %40'ında, annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup her iki grupta homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır. PAI-1 4G/5G varyantı açısından hastaların %50'sinde, annelerin %35'inde heterozigot mutasyon mevcut olup hastaların %20'sinde, annelerin %30'unda homozigot mutasyon oranında saptanmıştır. F13A1 V34L varyantı açısından hastaların %20'sinde, annelerin %25'inde heterozigot mutasyon mevcut olup her iki grupta homozigot mutasyon %5 oranında saptanmıştır. Hastaların %14,8 inde gelişimsel gerilik saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyette ve sağ taraflı tutulum daha sık saptanmıştır. Hastalarda kas anomalisine ek olarak üste ekstremitte bulguları sıklıkla eşlik etmektedir. Sindaktilinin eşlik ettiği fonksiyonelliğin bozulduğu el anomalisi olan hastalarda pektoralis majör agenezisinin hipoplaziden daha sık görüldüğü saptanmıştır. Hastalar ve anneleri arasında gen mutasyonlarının görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Poland Sendromu'nun nadir olması nedeni ile sendroma ilişkin yayınların çoğunluğunu olgu sunumları oluşturmaktadır ve pediatrik olgu serisi oldukça azdır. Etiyolojinin

aydınlatılabilmesi ve eşlik eden klinik bulgular ile ilgili daha fazla bilgi edinilmesi açısından bu konuda pediatrik hasta grubunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Poland Sendromu, Pektoralis Majör, Sindaktili, Brakidaktili, Trombofili Gen Analizi



## 8. ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Poland Syndrome is a congenital anomaly characterized by hypoplasia or aplasia of the pectoralis major muscle with unknown etiology. The syndrome may be accompanied by absence/hypoplasia of the pectoralis minor muscle, breast/nipple anomalies, rib anomalies, hand and upper extremity anomalies, dextrocardia, and urogenital system anomalies. In our study, our objective was to examine the clinical, laboratory, and radiological findings of patients diagnosed with PS who were followed up in our outpatient clinic, to assess for associated pathologies, and to undertake inquiries towards etiology by screening patients and their mothers with Thrombophilia Gene Analysis.

**Materials and Methods:** In our Pediatric Genetic Diseases outpatient clinic, 27 patients diagnosed with Poland Syndrome (PS) between the ages of 0-18, who have either total or partial absence of the pectoralis major muscle, with normal chromosome analysis results and obtained family consent, were included in the study. The patients' age, age at diagnosis, gender, prenatal smoking and drug exposure, parental consanguinity, family history, physical examination findings, and laboratory records were recorded. Radiological images were examined retrospectively. Patients were organized into groups according to the Poland Syndrome Hand and Upper Extremity Anomalies Classification. Thrombophilia Genes Mutation Tests Panel was conducted on patients and their mothers and evaluated for thrombophilia susceptibility.

**Results:** In our study, 11 patients (40,70) were female and 16 patients (59,20) were male. The average age at diagnosis of the patients was 4,07 (SD = 4,95). 11,10 of our patients have a consanguineous relationship between parents, 3,70 have a family history, and 11,10 have been exposed to smoking during the prenatal period. Pectoralis major agenesis was detected in 70,37 of the patients, pectoralis major hypoplasia in 28,63, and breast/nipple areola hypoplasia/aplasia in 63. Pectoralis major anomaly was found to be on the right in 74,10 and on the left in 25,90. Sprengel anomaly was observed in 11,10 of the patients, pectus carinatum in 11,10, pectus excavatum in 25,90, rib anomaly in 7,40, hemivertebra in 3,70, spina bifida in 3,70, and scoliosis

was observed in %44,40. When hand radiograph findings were examined, anomalies were spotted in %59 of the patients. Syndactyly was detected in %44,40 of the patients and brachydactyly in %59,30. According to the Poland Syndrome Hand and Upper Extremity Classification, the most common types were type 1 (%25,90) and type 3 (%37). When comparing the patient group with no hand anomaly or mild isolated brachydactyly to the patient group with hand anomaly in which hand function was impaired accompanied by syndactyly, pectoralis major agenesis was observed at a rate of %53 in the former group, while it was detected at a rate of %91 in the latter group. When the distribution of pectus excavatum was examined, pectus excavatum was seen in %33 in the first group, while it was found in %16 in the second group. There was no significant difference in the distribution of pectus carinatum, breast/nipple anomaly, scoliosis and distribution in both genders. Dextrocardia was detected in 1 (%3,70) case and genitourinary anomalies were detected in %18,50 of the patients. Concerning the Factor 5 Leiden variant, heterozygous mutation was present in 20% of the patients and %5 of the mothers, but no homozygous mutation was identified. When evaluated for the Factor 2 G20210A variant, heterozygous mutation was present in 5% of the patients and %10 of the mothers, but no homozygous mutation was recorded. Regarding the MTHFR A1298C variant, %40 of the patients and %35 of the mothers had a heterozygous mutation, and homozygous mutation was recorded in %5 of both groups. When evaluated in terms of MTHFR C677T variant, heterozygous mutation was present in %40 of the patients and %35 of the mothers, and homozygous mutation was observed at a rate of %5 in both groups. In terms of the PAI-1 4G/5G variant, heterozygous mutation was detected in %50 of the patients and %35 of the mothers, and homozygous mutation was spotted in %20 of the patients and %30 of the mothers. As for the F13A1 V34L variant, heterozygous mutation was present in %20 of the patients and %25 of the mothers, and homozygous mutation was detected in %5 of both groups. Additionally, developmental delay was documented in %14,80 of the patients.

**Conclusion:** In our study, consistent with the literature, male gender and right-sided involvement were found to be more frequent. Furthermore, our study reveals that alongside muscle anomalies, patients commonly exhibit upper

extremity findings. It has been found that pectoralis major agenesis is more common than hypoplasia in patients with hand anomalies accompanied by syndactyly and impaired functionality. There is no statistically significant difference between the patients and their mothers in terms of the frequency of gene mutations ( $p>0,05$ ). Due to the rarity of Poland Syndrome, the majority of publications on the syndrome are case reports and pediatric case series are notably scarce. More studies are needed on this subject in the pediatric patient group in order to elucidate the etiology and obtain more information about the accompanying clinical findings.

**Keywords:** Poland Syndrome, Pectoralis Major, Syndactyly, Brachydactyly, Thrombophilia Gene Panel

## 9. KAYNAKLAR

1. Fokin AA, Robicsek F. Poland's syndrome revisited. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):2218-25.
2. Vaccari CM, Romanini MV, Musante I, Tassano E, Gimelli S, Divizia MT, et al. De novo deletion of chromosome 11q12.3 in monozygotic twins affected by Poland Syndrome. *BMC Med Genet.* 2014;15:63.
3. Yiyit N, Isitmangil T, Saygin H. Eight patients with multiple bilateral thoracic anomalies: a new syndrome or bilateral Poland's syndrome? *Ann Thorac Surg.* 2014;97(5):1758-63.
4. Moir CR, Johnson CH. Poland's syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(3):161-6.
5. Atasoy HI, Yavuz T, Altunrende S, Guven M, Kilicgun A, Polat O, et al. A unique case of right-sided Poland syndrome with true dextrocardia and total situs inversus. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):269-72.
6. Hashim EAA, Quek BH, Chandran S. A narrative review of Poland's syndrome: theories of its genesis, evolution and its diagnosis and treatment. *Transl Pediatr.* 2021;10(4):1008-19.
7. Haller JA, Jr., Colombani PM, Miller D, Manson P. Early reconstruction of Poland's syndrome using autologous rib grafts combined with a latissimus muscle flap. *J Pediatr Surg.* 1984;19(4):423-9.
8. Vazirnia A, Cohen PR. Poland's syndrome: a concise review of the clinical features highlighting associated dermatologic manifestations. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(4):295-301.
9. Darian VB, Argenta LC, Pasyk KA. Familial Poland's syndrome. *Ann Plast Surg.* 1989;23(6):531-7.
10. Gausewitz SH, Meals RA, Setoguchi Y. Severe limb deficiency in Poland's syndrome. *Clin Orthop Relat Res.* 1984(185):9-13.
11. Catena N, Divizia MT, Calevo MG, Baban A, Torre M, Ravazzolo R, et al. Hand and upper limb anomalies in Poland syndrome: a new proposal of classification. *J Pediatr Orthop.* 2012;32(7):727-31.

12. Al-Qattan MM. Classification of hand anomalies in Poland's syndrome. *Br J Plast Surg*. 2001;54(2):132-6.
13. Romanini MV, Torre M, Santi P, Dova L, Valle M, Martinoli C, Baldelli I. Proposal of the TBN Classification of Thoracic Anomalies and Treatment Algorithm for Poland Syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(1):50-8.
14. Cingel V, Bohac M, Mestanova V, Zabojsnikova L, Varga I. Poland syndrome: from embryological basis to plastic surgery. *Surg Radiol Anat*. 2013;35(8):639-46.
15. Merlob P, Schonfeld A, Ovadia Y, Reisner SH. Real-time echo-Doppler Duplex Scanner in the evaluation of patients with Poland sequence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1989;32(2):103-8.
16. Martinez-Frias ML, Czeizel AE, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E. Smoking during pregnancy and Poland sequence: results of a population-based registry and a case-control registry. *Teratology*. 1999;59(1):35-8.
17. Freire-Maia N, Chautard EA, Opitz JM, Freire-Maia A, Quelce-Salgado A. The Poland syndrome-clinical and genealogical data, dermatoglyphic analysis, and incidence. *Hum Hered*. 1973;23(2):97-104.
18. Vaccari CM, Tassano E, Torre M, Gimelli S, Divizia MT, Romanini MV, et al. Assessment of copy number variations in 120 patients with Poland syndrome. *BMC Med Genet*. 2016;17(1):89.
19. Tassano E, Mirabelli-Badenier M, Veneselli E, Puliti A, Lerone M, Vaccari CM, et al. Clinical and molecular characterization of a patient with interstitial 6q21q22.1 deletion. *Mol Cytogenet*. 2015;8:31.
20. Giri D, Patil P, Hart R, Didi M, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism and Poland syndrome in association with 10p13-14 duplication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017.
21. Torre M, Baban A, Buluggiu A, Costanzo S, Bricco L, Lerone M, et al. Dextrocardia in patients with Poland syndrome: phenotypic characterization provides insight into the pathogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(5):1177-82.
22. Martin LW, Helmsworth JA. The management of congenital deformities of the sternum. *JAMA*. 1962;179:82-4.

23. Shamberger RC, Welch KJ, Upton J, 3rd. Surgical treatment of thoracic deformity in Poland's syndrome. *J Pediatr Surg.* 1989;24(8):760-5; discussion 6.
24. Yiyit N, Isitmangil T, Oksuz S. Clinical analysis of 113 patients with Poland syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(3):999-1004.
25. Assadi FK, Salem M. Poland syndrome associated with renal agenesis. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(4):269-71.
26. Hegde HR, Leung AK. Aplasia of pectoralis major muscle and renal anomalies. *Am J Med Genet.* 1989;32(1):109-11.
27. Singh R, Gupta K. Poland Syndrome: Its Prevalence and Associated Implications. *Current Overview on Disease and Health Research Vol 3.* 2022:9-20.
28. Boaz D, Mace JW, Gotlin RW. Poland's syndrome and leukaemia. *Lancet.* 1971;1(7694):349-50.
29. Ahn MI, Park SH, Park YH. Poland's syndrome with lung cancer. A case report. *Acta Radiol.* 2000;41(5):432-4.
30. Athale UH, Warriar R. Poland's syndrome and Wilms tumor: an unusual association. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30(1):67-8.
31. Sackey K, Odone V, George SL, Murphy SB. Poland's syndrome associated with childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Dis Child.* 1984;138(6):600-1.
32. Carragee EH, Arleo EK. Poland's Syndrome: When there is no breast. *Breast J.* 2017;23(6):726-30.
33. Mojallal A, La Marca S, Shipkov C, Sinna R, Braye F. Poland syndrome and breast tumor: a case report and review of the literature. *Aesthet Surg J.* 2012;32(1):77-83.
34. de la Cruz Cuadrado C, Camacho Fernandez-Pacheco BA, Hernandez AAT, Benitez VV, Hernandez JRH. Breast cancer and Poland's syndrome. *Cir Esp (Engl Ed).* 2023;101(3):228-31.
35. Kuklik M. Poland-Mobius syndrome and disruption spectrum affecting the face and extremities: a review paper and presentation of five cases. *Acta Chir Plast.* 2000;42(3):95-103.

36. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Mobius anomalies. *Am J Med Genet.* 1986;23(4):903-18.
37. Velez A, Moreno J. Poland's syndrome and recessive X-linked ichthyosis in two brothers. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(4):308-11.
38. Dintiman BJ, Shapiro RS, Hood AF, Guba AM. Parry-Romberg syndrome in association with contralateral Poland syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 2):371-3.
39. Berdel AL, Henrich W. Antenatal sonographic features of Poland syndrome on 2- and 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2010;29(4):679-80.
40. Ribeiro RC, Saltz R, Mangles MG, Koch H. Clinical and radiographic poland syndrome classification: a proposal. *Aesthet Surg J.* 2009;29(6):494-504.
41. Blanco FC, Elliott ST, Sandler AD. Management of congenital chest wall deformities. *Semin Plast Surg.* 2011;25(1):107-16.
42. Buckwalter VJ, Shah AS. Presentation and Treatment of Poland Anomaly. *Hand (N Y).* 2016;11(4):389-95.
43. Seyfer AE, Fox JP, Hamilton CG. Poland syndrome: evaluation and treatment of the chest wall in 63 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(3):902-11.
44. Mahrhofer M, Schoeller T, Casari M, Bachleitner K, Weitgasser L. Development of A Surgical Treatment Algorithm for Breast Reconstruction in Poland Syndrome Patients Considering Severity, Sex, and BMI. *J Clin Med.* 2021;10(19).
45. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 2004;109(10):1292-8.
46. Yang H, Lee H. Successful use of squeezed-fat grafts to correct a breast affected by Poland syndrome. *Aesthetic Plast Surg.* 2011;35(3):418-25.
47. Ireland DC, Takayama N, Flatt AE. Poland's syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(1):52-8.

48. Yang JY, Chan AK. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1443-62.
49. Celkan T, Dikme G. Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary? *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(1):1-9.
50. Heleen van Ommen C, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):794-801.
51. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Crump C. Gestational age and risk of venous thromboembolism from birth through young adulthood. *Pediatrics*. 2014;134(2):e473-80.
52. Unver O, Ekinici G, Kutlubay BI, Gulten T, Gunes S, Hacifazlioglu NE, Turkdogan D. Evaluation of cases with cerebral thrombosis in children. *Turk Pediatri Ars*. 2016;51(2):87-93.
53. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation*. 2006;113(2):e12-6.
54. de Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood*. 1999;93(4):1271-6.
55. Lichtman MA, Kaushansky K, Prchal JT, Levi MM, Burns LJ, Armitage JO. Hereditary Thrombophilia. *Williams Manual of Hematology*, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
56. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, Kornbrot N, Peretz H, Mannhalter C, et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood*. 1998;92(4):1119-24.
57. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ*. 2014;349:g4387.
58. Dikmen M, Ozbabalik D, Gunes HV, Degirmenci I, Bal C, Ozdemir G, Basaran A. Acute stroke in relation to homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(5):307-14.
59. Zhang Q, Jin Y, Li X, Peng X, Peng N, Song J, Xu M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous

- thromboembolism - a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020;49(2):141-6.
60. Balogh I, Szoke G, Karpati L, Wartiovaara U, Katona E, Komaromi I, et al. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. *Blood*. 2000;96(7):2479-86.
  61. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, Bas F. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):280-93.
  62. Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. *Am Fam Physician*. 2010;81(12):1462-71.
  63. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr*. 2001;138(1):10-7.
  64. Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, et al. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr*. 2022;59(10):782-801.
  65. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
  66. Leeman R, Shoag J, Borchetta M, Mitchell C, Davis JA, Corrales-Medina FF. Clinical Implications of Hematologic and Hemostatic Abnormalities in Children With COVID-19. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(1):e282-e6.
  67. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.
  68. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug, Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.

69. Çelik E, Anık A. The Characteristics of Children with Abnormalities Detected in Thyroid Function Tests, and Distribution of Diagnoses. *J Behcet Uz Child Hosp.* 2020;10(3):231-8.
70. Baldelli I, Baccarani A, Barone C, Bedeschi F, Bianca S, Calabrese O, et al. Consensus based recommendations for diagnosis and medical management of Poland syndrome (sequence). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):201.
71. Romanini MV, Calevo MG, Puliti A, Vaccari C, Valle M, Senes F, Torre M. Poland syndrome: A proposed classification system and perspectives on diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(3):189-99.
72. Sabry MA, Al Awadi SA, El-Alfi A, Goudah SA, Kazi NA, Farag TI. Poland Syndrome and Associated Dextrocardia in Kuwait. *Medical Principles and Practice.* 2008;4(3):121-6.
73. Gorlin RJ. Risk of recurrence in usually nongenetic malformation syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15(5C):181-8.
74. Baban A, Torre M, Costanzo S, Gimelli S, Bianca S, Divizia MT, et al. Familial Poland anomaly revisited. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(1):140-9.
75. Stylianos K, Constantinos P, Alexandros T, Aliki F, Nikolaos A, Demetriou M, Petros P. Muscle abnormalities of the chest in Poland's syndrome: variations and proposal for a classification. *Surg Radiol Anat.* 2012;34(1):57-63.
76. Cabrera-Gonzalez M, Gutierrez-de la Iglesia D, Fontecha CG, R GG, Ortega-Centol A, Perez-Lopez LM. Poland syndrome: a new classification system based on a retrospective analysis of 74 cases. *J Hand Surg Eur Vol.* 2022;47(10):1027-31.
77. Hamidu A, Musa A, Tahir M. Poland's syndrome: an incidental finding on routine medical examination. *Nigerian Journal of Surgical Research.* 2006;8(1).
78. Paladini D, D'Armiento MR, Martinelli P. Prenatal ultrasound diagnosis of poland syndrome. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 2):1156-9.
79. Sunitha VC, Narayanan S, Nair PP, Prakash ML. Left-sided Poland's syndrome in a girl with rare associations like spina bifida and diaphragmatic hernia. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
80. Wilson MR, Louis DS, Stevenson TR. Poland's syndrome: variable expression and associated anomalies. *J Hand Surg Am.* 1988;13(6):880-2.

81. Foucras L, Grolleau JL, Chavoin JP. [Poland's syndrome and hand's malformations: about a clinic series of 37 patients]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2005;50(2):138-45.
82. Bamforth JS, Fabian C, Machin G, Honore L. Poland anomaly with a limb body wall disruption defect: case report and review. *Am J Med Genet.* 1992;43(5):780-4.
83. Gocmen H, Akkas Y, Doganay S. Poland syndrome: rare presentation in two cases. *N Z Med J.* 2010;123(1321):71-7.
84. Tang J, Qin C. Rare concurrent ocular myasthenia gravis and Graves' ophthalmopathy in a man with Poland syndrome: a case report. *BMC Neurol.* 2020;20(1):444.
85. Konar MC, Sil A, Das A, Ghosh T. Poland syndrome with some rare associations, and brief literature review. *Indian Journal of Case Reports.* 2018;4(1):61-3.
86. Lee SH, Kim JB, Park NH, Keum DY, Kim YH. Rare combination of dextrocardia with right-sided Poland syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(4):e103-4.
87. Samant AR, Sridhar S, Dessar KB, Benchimol A. Association of atrial septal defect with Poland's syndrome. *Am Heart J.* 1983;106(1 Pt 1):159-61.
88. Bafna A, Deokate V. Percutaneous atrial septal defect closure in a case of Poland syndrome with dextrocardia: ASD closure in Poland syndrome with dextrocardia. *AsiaIntervention.* 2022;8(1):56-7.
89. Miller RA, Miller DA. Letter: Congenital absence of the pectoralis major muscle with acute lymphoblastic leukemia and genitourinary anomalies. *J Pediatr.* 1975;87(1):146-7.
90. Kafi N, Bakhshaei S, Mousavi M, Shafiepour M. Poland Syndrome With Renal Stone: A Case Report. *Acta Medica Iranica.* 2020.
91. Hamburg S, Oldenbeuving N, Nicolai J, Bauland C, Spauwen P. Poland's syndrome: a review of 23 cases. *European Journal of Plastic Surgery.* 2002;25(1):1-6.
92. Baas M, Burger EB, Sneiders D, Galjaard RH, Hovius SER, van Nieuwenhoven CA. Controversies in Poland Syndrome: Alternative Diagnoses in

Patients With Congenital Pectoral Muscle Deficiency. *J Hand Surg Am*. 2018;43(2):186 e1- e16.

93. Larrandaburu M, Schuler L, Ehlers JA, Reis AM, Silveira EL. The occurrence of Poland and Poland-Moebius syndromes in the same family: further evidence of their genetic component. *Clin Dysmorphol*. 1999;8(2):93-9.

94. Ozbek N. Factor V 1691 G-A mutation distribution in a healthy Turkish population. *Turk J Haematol*. 2009;26(1):9-11.

95. Ekim M, Ekim H, Yilmaz YK. The prevalence of Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in healthy Turkish population. *Hippokratia*. 2015;19(4):309-13.

96. Gurgey A, Hicsonmez G, Parlak H, Balta G, Celiker A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol*. 1998;59(2):179-80.

97. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct*. 2005;23(1):51-4.