

**Laporan Hasil Penelitian****PROFIL PASIEN SINDROMIK KRANIOSINOSTOSIS SELAMA 5 TAHUN DI  
RSUD DR. SOETOMO SURABAYA****Winda Adinda<sup>1</sup>, Magda Hutagalung<sup>2</sup>, Indri Lakhsmi Putri<sup>3</sup>**<sup>1)</sup> PPDS Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, Universitas Airlangga Surabaya<sup>2),3)</sup> Staf Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, Universitas Airlangga Surabaya*Submitted : April 2017   / Accepted : June 2017   / Published : July 2017*

---

**ABSTRACT**

Craniosynostosis is a premature cover of one or more sutures, which may occur as part of syndrome (syndromic) or as a separate defect / isolated defect (nonsyndromic). Cohen and Kreirborg state the incidence of Apert and Crouzon syndromes of 15.5: 1,000,000 and 16.5: 1,000,000 per birth. The incidence of craniosynostosis in Indonesia still not handled properly, as well as low recognition in this disorder. RSUD Dr. Soetomo as an eastern referral hospital, which has one of the centers of plastic surgery education in Indonesia, where craniosynostosis syndromic often occurs, so we have the most total cases handled in Indonesia. This is a retrospective descriptive study discusses more about the profile of patients syndromic craniosinostosis for 5 years in dr. Soetomo Surabaya, performed on twenty-four first syndromic craniosinostosis patients at Dr. Soetomo Surabaya period 1 January 2008 - 31 December 2013. Out of 24 total patients, 12 cases of apert (29%), 6 crouzon cases (54%) and 3 cases of pfeiffer (17%) were obtained. Based on sex, more commonly found in women (54%). With the most common age the patient comes first is aged 5-10 years (37%). Each patient has an average of 2 surgeries, with a type of surgical action on cranial vault remodeling patients. Abnormalities of syndromic craniosinostosis found the most common in women and apert syndrome in RSUD dr.Sutomo. Where the most common age when the arrival of 5-10 years, caused by the late diagnosis of the disorder.

**Keywords** : syndromic craniosinostosis, apert syndrome, Crouzon syndrome,  
Pfeiffer Syndrome

**Correspondence to** : indrilakhsmiputri@gmail.com

**ABSTRAK**

Kraniosinostosis adalah penutupan prematur satu atau lebih sutura, yang dapat terjadi sebagai bagian dari sindrom (sindromik) atau sebagai defek tersendiri / *isolated defects* (nonsindromik). Cohen dan Kreirborg menyatakan insiden sindrom Apert dan Crouzon 15.5 : 1.000.000 dan 16.5 :1.000.000 tiap kelahiran. Insiden kraniosinostosis di Indonesia sendiri masih tidak tercatat dengan baik, begitu juga permasalahan yang sering dijumpai yaitu masih rendahnya kelainan tersebut dikenali. RSUD Dr. Soetomo sebagai rumah sakit rujukan Indonesia bagian timur, yang memiliki salah satu pusat pendidikan bedah plastik tertua di Indonesia, dimana sering

dijumpai kasus kraniosinostosis sindromik, sehingga jumlah kasus yang ditangani saat ini merupakan yang terbanyak di Indonesia. Penelitian ini membahas lebih lanjut tentang profil pasien kraniosinostosis sindromik selama 5 tahun di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan studi *retrospektif*, dilakukan pada dua puluh empat pasien kraniosinostosis sindromik yang pertama kali datang di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 1 Januari 2008 – 31 Desember 2013. Dari 24 total pasien, didapatkan 12 kasus apert (29%), 6 kasus crouzon (54%) dan 3 kasus pfeiffer (17%). Berdasarkan jenis kelamin, lebih banyak dijumpai pada perempuan (54%). Dengan usia tersering pasien datang pertama kali pemeriksaan adalah usia 5-10 tahun (37%). Setiap pasien telah menjalani operasi rata-rata 2 kali, dengan jenis tindakan operasi terbanyak terhadap pasien ialah *cranial vault remodeling*. Kelainan kraniosinostosis sindromik di RSUD Dr. Soetomo dijumpai tersering pada perempuan serta sindroma apert. Dimana usia tersering saat datang ialah 5-10 tahun, diakibatkan oleh terlambatnya diagnosis kelainan tersebut.

**Kata kunci** : sindromik kraniosinostosis, Apert Syndrome, Crouzon syndrome, Pfeiffer Syndrome

**Korespondensi** : indrilakhsmiputri@gmail.com

---

## PENDAHULUAN

Kelainan kongenital merupakan kelainan dalam pertumbuhan struktur bayi yang timbul sejak kehidupan hasil konsepsi sel telur. (Ronan O'Rahilly, 2001). Kelainan kongenital kraniomaksilofasial adalah kelainan bawaan pada area kepala dan tulang wajah. Kelainan ini merupakan kelainan genetik, tetapi tidak selalu diturunkan. Pada kelainan ini memiliki spektrum mulai dari yang ringan hingga yang berat atau mengenai beberapa anggota tubuh yang lain, yang dapat terbagi menjadi kelainan sindromik maupun non sindromik (Marsh JL, et al. 2005).

Beberapa faktor etiologi yang diduga dapat mempengaruhi terjadinya kelainan kongenital antara lain kelainan genetik, faktor mekanik, infeksi, obat, usia ibu dan gizi (WHO, 2014)

Kraniosinostosis adalah penutupan prematur satu atau lebih sutura (Shin JH & Persing JA, 2007), yang dapat terjadi sebagai bagian dari sindrom (sindromik) atau sebagai defek tersendiri / *isolated defects* (nonsindromik), dapat menyebabkan tidak

hanya gangguan distorsi sekunder bentuk kepala disertai dengan kelainan neurologis, ophthalmic dan difungsi respirasi (Ko JM, 2016). Teori ini didukung dengan teori hukum Virchow dimana terhentinya pertumbuhan pada arah tegak lurus dari sutura yang terkena, sedangkan pada arah paralel dari sutura tersebut, pertumbuhan tetap berlangsung. (Virchow, 1851). Cohen dan Kreiborg menyatakan insiden sindrom Apert dan Crouzon 15.5 : 1.000.000 dan 16.5 : 1.000.000 tiap kelahiran (Sven K, Cohen MM Jr, 1992).

Berdasarkan etiologinya dapat dibagi menjadi kraniosinostosis primer dan sekunder (Kimonis V, et al. 2007). Dalam hal ini yang dimaksud dengan kraniosinostosis primer adalah kelainan fusi in-utero yang menghambat pertumbuhan tulang secara normal karena menutupnya sutura sebelum waktunya. Dapat dikarenakan terdapat interaksi antara dura dengan osteoblast, dimana osteoblast terjadi proliferasi secara

cepat sehingga meningkatkan respon pertumbuhan dan bermutasi. Kraniosinostosis primer rata-rata muncul pada bentuk sindrom (Brian U, et al. 2010). Kraniosinostosis sekunder terjadi pada kasus – kasus dengan gangguan metabolisme seperti hyperthyroid, gangguan polycitemia vera, thalassemia, terapi obat-obatan selama kehamilan seperti methotrexate, asam valproat (Khanna PC, 2011).

Kraniosinostosis sindromik merupakan kelainan genetik dan autosomal dominan, autosomal resesif dan cross linked genetik (Derderian C & Seaward J, 2012), antara lain sebagai berikut:

#### **Sindrom Apert (Acrocephalosyndactyly)**

- Diturunkan secara dominan autosom mutasi dari FGFR2 kromosom 10Q26, termasuk mutasi Ser252Trp dan Pro253Arg.
- Rata-rata terjadi sinostosis bikoronal dengan hipertelorisme atau eksorbitisme.
- Strabismus
- proptosis, hipoplasia maxilla, mandibular prognathism (Panigrahi I, 2011)
- cuping telinga yang besar
- sindaktili seluruh jari tangan (mitten hand) dan jari kaki dan retardasi mental yang bervariasi.



**Gambar 1.** pasien anak perempuan usia 3 tahun dengan sindrom Apert



**Gambar 2.** Gambar sindaktili pada tangan dan kaki Sindrom Crouzon (Craniofacial dysostosis)

- Diturunkan secara dominan autosom
- Mutasi dari genetic FGFR 2
- Terjadi synostosis bikoronal (terkadang sagital)
- Hipertelorisme atau eksorbitisme
- Hipoplasia maksila, mikrognatia
- Tidak terdapat kelainan pada tangan atau kaki dan kemampuan Intelegensia normal. (Pournima G, 2011)



**Gambar 3.** Gambar anak balita perempuan dengan sindrom Crouzon

#### **Sindrom Pfeiffer**

- Diturunkan secara dominan autosom terdapat tiga tipe.
- Tipe pertama dikarenakan mutasi FGFRq, termasuk Pro252Arg, kromosom 8p11, 2-p11.
- Sedangkan pada tipe kedua dan ketiga merupakan bentuk mutasi FGFR2
- tipe pertama kelainan cenderung lebih ringan dibanding dengan kedua dan ketiga. Pada tipe kedua dan ketiga termasuk synostosis coronal dengan atau tanpa fusi yang premature pada

sutura calvaria, terdapat syndactyly partial pada jari – jari.

- Terdapat hipoplasia maksila, Ibu jari tangan dan kaki yang besar. Namun rata – rata pada kasus Pfeiffer intelegensia normal.(Panigrahi I, 2011)



**Gambar 4.**gambar anak balita perempuan dengan sindrom Pfeiffer

Tujuan rekonstruksi (tabel 1.1) pada kasus kraniosinostosis adalah mendapatkan kontur kranium yang normal, serta memberi ruang bagi otak untuk tumbuh dengan normal dengan cara menghilangkan sinostosis, yaitu anantara lain :

- Dari segi fungsi yang harus diperhatikan adalah
  - Peningkatan tekanan intrakranial
  - Penurunan visus

- Hydrocephalus
- Paparan cornea
- Dari segi estetik
  - Rekonstruksi tulang kepala dan wajah

Insiden kraniosinostosis di Indonesia sendiri masih tidak tercatat dengan baik, begitu juga permasalahan yang sering dijumpai yaitu masih rendahnya kelainan tersebut dikenali. RSUD Dr. Soetomo sebagai rumah sakit rujukan Indonesia bagian timur, yang memiliki salah satu pusat pendidikan bedah plastik tertua di Indonesia, dimana sering dijumpai kasus kraniosinostosis sindromik, sehingga jumlah kasus yang ditangani saat ini merupakan yang terbanyak di Indonesia. Sehingga pada penelitian ini membahas lebih lanjut tentang profil pasien kraniosinostosis sindromik selama 5 tahun di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan studi *retrospektif* untuk mengetahui profil penderita dengan kelainan kraniosinostosis sindrom periode 1 Januari 2008 – 31 Desember 2013 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian dilakukan pada pasien kraniosinostosis sindromik yang pertama kali datang di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 1 Januari 2008 – 31 Desember 2013.

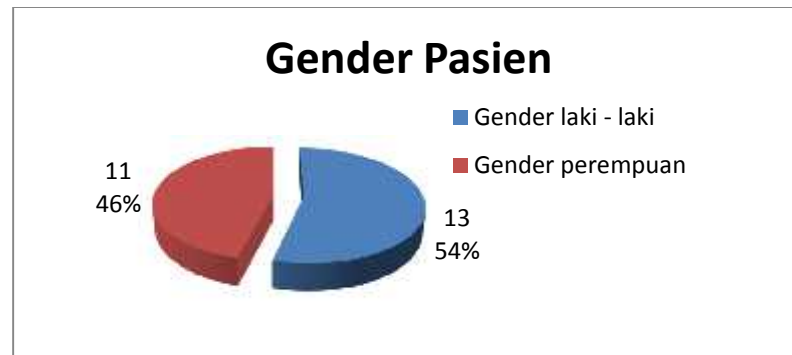
#### HASIL PENELITIAN

Data pasien dengan kelainan sindrom kraniosinostosis sebanyak 24 pasien datang ke RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 1 Januari 2008 – 31 Desember 2013. Didapatkan distribusi berdasarkan jenis kelamin, kejadian tersering ditemukan pada kelompok jenis kelamin perempuan sebanyak 54% (13) kasus dan laki – laki sebanyak 46% (11) kasus yang digambarkan pada (Grafik 1.1).

**TABEL 1. Tahapan Terapi Sindromik Kraniosinostosis**

<b>PROSEDUR</b>	<b>USIA</b>	
Strip craniectomy jika terdapat peningkatan tekanan intrakranial	<6 bln	
<i>Posterior cranial vault distraction</i>	6-12 bulan	Kecuali dibutuhkan perhatian khusus pd mata
<i>Pronto-orbital advancement (FOA)</i>	6-12 bulan	Pada kasus tertentu tidak perlu dilakukan dan dapat mengerjakan anterior vault dengan monobloc distraction, jika terdapat gangguan exposure mata. Jeda antara usia 2-5 tahun cranial vault remodelling dapat dikerjakan lagi untuk koreksi gangguan tulang kepala
Le Fort III osteotomy dan advancement – conventional atau dengan distraksi osteogenesis	4-8 tahun 9-12 tahun	Rekonstruksi Le Fort III sekunder dikerjakan pada usia remaja.  Pada kasus yang tidak berat , dapat menunda tindakan ini pada saat remaja
Le Fort I dengan/ tanpa osteotomi mandibula	14-18 tahun	Tindakan untuk membentuk oklusi normal setelah <i>facial growth</i> berhenti
Monobloc frontofacial advancement –conventional atau dengan distraksi osteogenesis	4-12 tahun	Memperbaiki estetik forehead, orbital, dan midface
Membentuk melalui reduksi, onlay bone graft, bone substitutes atau alloplast	15-19 tahun	Prosedur akhir setelah facial growth berhenti untuk memperbaiki estetik

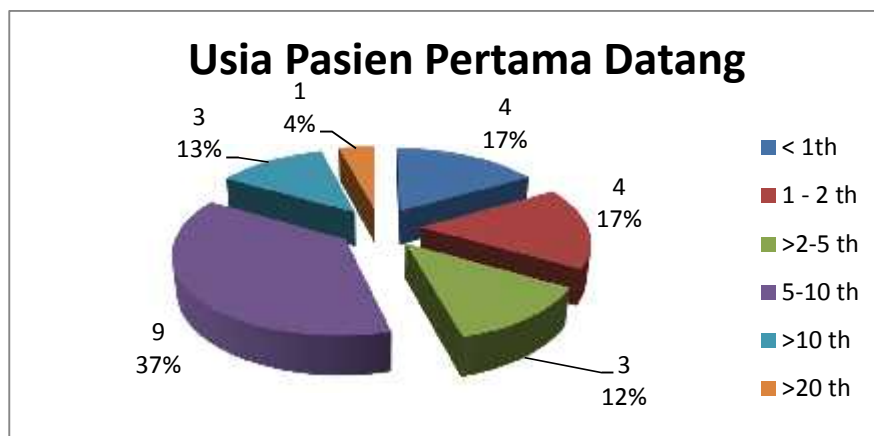
**Sumber :** Bartlett SP. Craniosynostosis Syndromes. Congenital Anomalies and Pediatric Plastic Surgery. Grabb and Smith's 7<sup>th</sup>ed. 2014. pp: 236



**Grafik 1.** Pasien sindromik kraniosinostosis berdasarkan jenis kelamin di RSUD dr. Soetomo per 1 Januari 2008 – 31 Desember 2013

Usia pasien yang datang memeriksakan diri beragam, dengan range usia < 1 tahun (4 dan 11 bulan) hingga > 20 tahun (48 tahun), distribusi usia pasien dijelaskan pada grafik 1.2 . Dengan distribusi usia yang cukup beragam didapatkan usia pasien datang

pertama kali periksa ke RSUD adalah usia < 1 th 17% (4 pasien), usia 1-2 tahun 17% (4 pasien), usia >2-5 tahun 12% (3 pasien), 5-10 tahun 37% (9 pasien), > 10 tahun 13% (3 pasien), >20 tahun 4% 1 pasien).



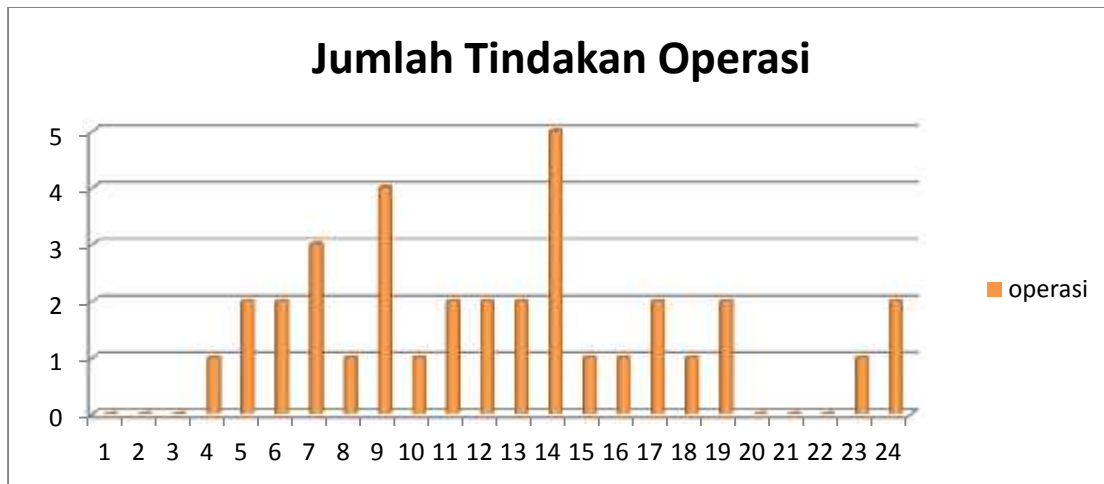
**Grafik 2.** Distribusi usia pasien craniosinostosis sindromik yang pertama kali memeriksakan diri ke RSUD Dr. Soetomo

Pasien – pasien yang terdata dari tahun 2008 – 2013 tercatat tidak hanya sebagai pasien baru tetapi juga pasien yang sebelumnya telah menjalani operasi seperti digambarkan pada grafik 1.3. pasien yang tercatat dengan riwayat operasi terbanyak yaitu 5 kali operasi, dengan total 24 pasien didapat pasien telah menjalani operasi rata – rata 2 kali.

Tindakan operasi pada pasien craniosinostosis sindromik dilakukan lebih

dari satu kali. Maka dari itu berdasarkan jumlah tindakan operasi yang dilakukan distribusi tindakan operasi terbanyak terhadap pasien craniosinostosis sindromik adalah cranial vault remodeling 17 kali dan release syndactyly 10 kali. Dari semua tindakan yang dilakukan terdapat satu kali tindakan yang menyangkut emergensi pada pasien craniosinostosis sindromik yaitu tindakan split palate.

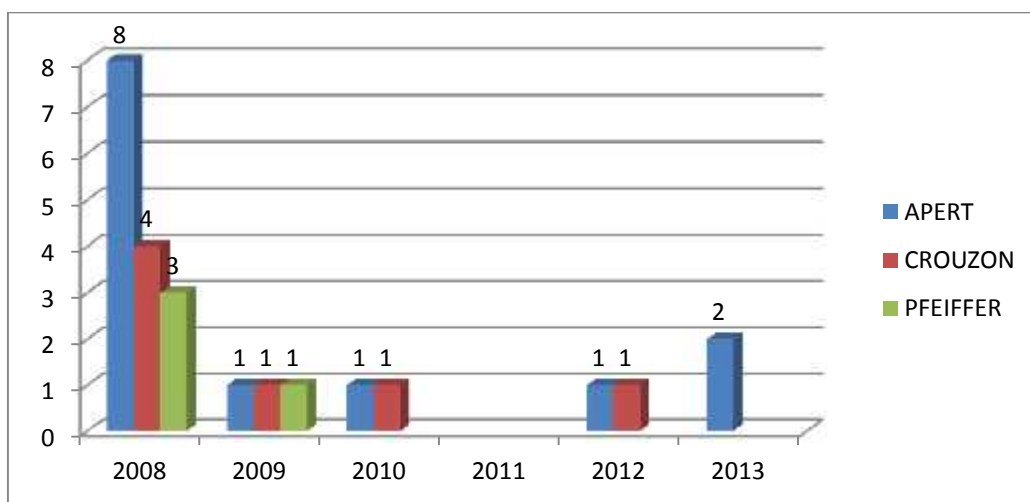




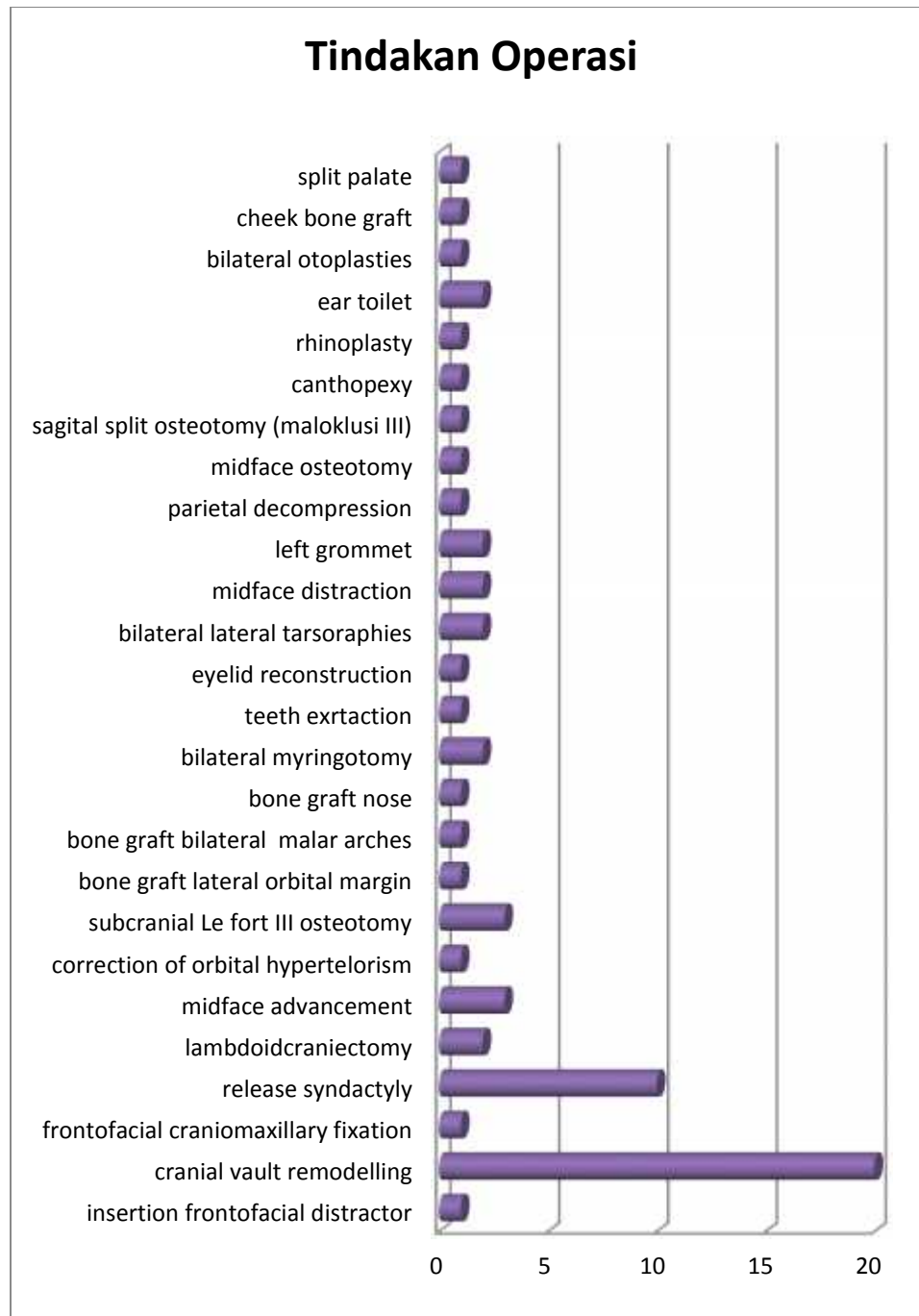
**Grafik 3.**Data pasien berdasarkan jumlah operasi yang dijalani di RSUD Dr. Soetomo per 1 Januari 2008 - 31 Desember 2013

Pasien yang datang untuk memeriksakan diri terbagi menjadi pasien dengan berbagai macam diagnosa kelainan cranosinostosis sindromik. Pada data pasien yang terkumpul didapatkan 3 diagnosa cranosinostosis sindromik; yaitu sindrom Apert, sindrom Crouzon, dan sindrom Pfeiffer. Berdasarkan jumlah pasien datang didapatkan distribusi pasien pertahun seperti digambarkan pada grafik 1.4 diagnosa pasien ini berdasarkan jumlah pasien baru tiap tahun yang datang. Didapatkan hasil penelitian pada tahun 2008 terdapat 8 pasien sindrom Apert, 4 pasien

sindrom crouzon, 3 pasien sindrom Pfeiffer . Pada 2009 didapatkan 1 pasien baru sindrom Apert, 1 pasien sindrom Crouzon, 1 pasien sindrom Pfeiffer. Pada 2010 terdapat 1 pasien baru sindrom Apert dan 1 pasien baru sindrom Crouzon. Pada 2011 tidak didapatkan pasien baru, dan pada tahun 2012 didapatkan 1 pasien baru sindrom Apert dan 1 pasien baru sindrom Crouzon. Pada tahun 2013 didapatkan 2 pasien baru sindrom Apert. Total selama lima tahun didapatkan 24 pasien, dengan 12 kasus apert (29%), 6 kasus crouzon (54%) dan 3 kasus pfeiffer (17%).



**Grafik 4.**Distribusi diagnosapatient yang terdaftar per 1 Januari 2008 -31 Desember 2013 di RSUD Dr. Soetomo



**Grafik 5.** Tindakan operasi yang dilakukan pada pasien craniomaxillofacial 2008 -2013

## PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian ini didapatkan pasien pasien yang datang dengan kraniosinostosis sindromik meliputi 3 diagnosa penyakit; yaitu sindrom Apert, sindrom Crouzon, dan sindrom Pfeiffer. Dari

hasil penelitian didapatkan total 24 pasien, yang sebenarnya dapat digali dari hasil ini adalah apakah ada faktor herediter dari orang tua pasien. Hal ini dikarenakan tingkat kejadian sindrom Apert dan Crouzon merupakan sindrom yang lebih umum terjadi dan diturunkan secara autosomal dominan,



dimana terjadi mutasi dari fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) (Pournima G et al, 2011). Selain dari itu juga dapat dilacak mengenai usia ibu saat melahirkan, dan usia ayah saat membuahi akan meningkatkan resiko mutasi gen pada FGFR2 (Wilkie AO, 2005).

Berdasarkan gender didapatkan hasil presentase pasien laki – laki 54% (13 pasien) dan perempuan 46% (11 pasien) laki-laki lebih banyak dibanding perempuan belum didapatkan sumber yang menjelaskan secara detail mengenai prevalensi craniosinostosis sindromik pada gender, karena dari beberapa jurnal didapatkan jumlah pasien berdasarkan gender bervariasi. Angka kejadian pada pasien sindrom Apert dan sindrom Crouzon hampir sama dengan perbandingan sex ratio 0,79 dari 53 pasien yang lebih banyak pada pasien perempuan (Kniffin CL, 2013).

Pembagian pasien diatas berdasarkan usia dibagi menjadi usia < 1 tahun, >1 tahun – 2 tahun, 3 tahun – 5 tahun, 6 tahun – 10 tahun, > 10 tahun, dan > 20 tahun. Dasar pembagian ini dilakukan untuk mempermudah pendataan distribusi pasien berdasarkan umur. Diagnosa dini pada kraniosinostosis sangat penting, tertundanya rujukan dapat mengakibatkan resiko terjadinya komplikasi maupun hasil operasi yang kurang memuaskan (Chatterjee, 2009). Chatterjee juga menyebutkan bahwa kelainan tersebut sepertiga dikenali saat kelahiran, dengan usia rata-rata 3,1 bulan. Pada penelitian ini, secara keseluruhan pasien memeriksakandiri pertama kali pada usia 5 – 10 tahun. Hal ini dapat disebabkan keterlambatan diagnosa pada unit yang lebih kecil seperti puskesmas, maupun rumah sakit daerah, sehingga pasien cenderung datang terlambat. Berdasarkan Pagnoni (2013) usia saat kedatangan pertama pasien untuk memeriksakan diri dapat membantu untuk perencanaan tatalaksana pada pasien. Pada

usia <6 bulan tindakan operatif dilakukan pada pasien sindromik craniosinostosis pada dengan tujuan untuk menghindari tingkat morbiditas dikarenakan pertumbuhan kranium yang semakin membesar sesuai usia anak, dan diharapkan meminimalisir tindakan operasi invasif pada pasien.

Setiap pasien telah menjalani operasi rata-rata 2 kali. Tindakan operasi yang telah dilakukan tidak hanya tindakan dari bedah plastik saja namun juga bekerja sama dengan sejawat bedah saraf. Tindakan operasi terbanyak terhadap pasien ialah *cranial vault remodeling*. Dari penelitian juga didapatkan 1 pasien dengan operasi emergensi yaitu dengan dilakukan tindakan tracheostomy. Prevalensi pasien dengan craniosinostosis sindromik mengalami sleeping disorder termasuk sleep apneu sebanyak 50% pada pasien dan hal ini mengacu pada kasus emergensi yang membahayakan airway pasien. Maka tindakan yang dapat dilakukan adalah adenotonsilectomy, penggunaan CPAP (Continue Positive Airway Pressure), dan tracheostomy (Bannink, 2010).

Distribusi pasien yang didapatkan sebanyak 29% terdiagnosa dengan sindrom Crouzon, 54% terdiagnosa sebagai sindrom Apert, dan 17% terdiagnosa sebagai sindrom Pfeiffer. Penelitian Di Rocco (2009), menyebutkan distribusi kelainan tersebut diatas sebanyak 28% terdiagnosa dengan sindrom Crouzon, 22% terdiagnosa sebagai sindrom Apert, dan 20% terdiagnosa sebagai sindrom Pfeiffer. Terdapat perbedaan yang mungkin disebabkan masih sulitnya mendiagnosa pasien kraniosinostosis sindromik di Indonesia.

Selama proses penelitian ini, ditemukan beberapa kesulitan dalam mengumpulkan data – data pendukung tentang pasien – pasien kasus craniosinostosis. Kesulitan yang dialami

berupa pencarian data pada tahun 2008-2011, karena belum terdapat sistem komputerisasi berdasarkan diagnosa ICD X seperti saat ini. Kemudian juga tidak terdapatnya data lengkap mengenai riwayat perjalanan penyakit pasien dan juga mengenai pemeriksaan fisik pasien. Kesulitan – kesulitan yang dijumpai ini mengarahkan peneliti pada pembuatan kuisioner yang dapat digunakan untuk mempermudah pengumpulan data ini dan data berguna pada penelitian selanjutnya. Kuisioner ini dibuat berdasarkan kesulitan yang dijumpai dan disadur dari kuisioner Oxford Radcliffe Hospital Questionnaire Molecular Diagnostic 2013. Kuisioner akan dilampirkan pada halaman tersendiri.

## KESIMPULAN

Profil pasien kraniosinostosis sindromik selama 5 tahun di RSUD Dr. Soetono Surabaya, menunjukkan distribusi pasien sebanyak 29% terdiagnosa dengan sindrom Crouzon, 54% terdiagnosa sebagai sindrom Apert, dan 17% terdiagnosa sebagai sindrom Pfeiffer. Kelainan kraniosinostosis sindromik di RSUD Dr. Soetomo dijumpai tersering pada perempuan serta sindroma apert. Dimana usia tersering saat datang ialah 5-10 tahun, diakibatkan oleh terlambatnya diagnosis kelainan tersebut.

Dari penelitian ini menghasilkan sebuah kuisioner yang dapat dimasukkan sebagai saran untuk mempermudah dalam melakukan pendataan, sehingga diharapkan dapat menjaring pasien lebih detail dan memberikan kemudahan dalam diagnosa dan tatalaksana penyakit.

## DAFTAR PUSTAKA

Bannink, N., Nout, E., Wolvius, E.B., Hoeve, H. L. J, Joosten, K. F. M, Mathijssen, M. J. (2010) Obstructive Sleep Apnea In Children With Syndromic Craniosynostosis: Long-Term Respiratory Outcome Of Midface Advancement

*Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* Vol.39, pp.115–21doi:10.1016/j.ijom.2009.11.021,available online at <http://www.sciencedirect.com>

- Bartlett, SP., Derderian, C., Craniosynostosis Syndromes. (2014), *Congenital Anomalies and Pediatric Plastic Surgery*. Grabb and Smith's Plastic Surgery 7<sup>th</sup>ed. pp: 235-40
- Brian U. Ang, Ryan M. Spivak, Hyun-Duck, Richard E. Kirschner. (2010) Dura in the Pathogenesis of Syndromic Craniosynostosis: Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Mutations in Dural Cells Promote Osteogenic Proliferation and Differentiation of Osteoblasts. *J Craniofacial Surg.* Vol.21(2), ISSN: 1049-2275 DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181cfe9a0
- Chatterjee, JS., Mahmoud, M., Karthikeyan, S., Duncan, C., Dover, MS., Nishikawa, H.(2009) Referral pattern and surgical outcome of sagittal synostosis. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* Vol.62, pp.211-5.
- Derderian, C., Seaward, J., (2012)*Syndromic Craniosynostosis. Seminars in Plastic Surgery.* Vol.26(2) pp.64–75. doi: [10.1055/s-0032-1320064](https://doi.org/10.1055/s-0032-1320064)
- Di Rocco, F., Arnaud, E., Meyer, P., Sainte-Rose, C., Renier, D. (2009) Focus session on the changing “epidemiology” of craniosynostosis (comparing two quinquennia: 1985–1989 and 2003–2007 and its impact on the daily clinical practice: a review from Necker Enfants Malades. *Childs Nerv. Syst.* Vol.25, pp.807–11,
- Khanna, PC.,(2011) Pictorial Essay: The Many Faces of Craniosynostosis. *Indian J Radiol Imaging.* Vol.21(1), pp.49–56. doi: [10.4103/0971-3026.76055](https://doi.org/10.4103/0971-3026.76055)
- Kimonis, V., Gold, JA., Hoffman, TL., Panchal, J., Boyadjiev, SA. (2007) Genetics of craniosynostosis. *SeminPediatrNeurol.* Vol.14, pp.150–61
- Kniffin, CL.,(2013) Apert Syndrome : Acrocephalosyndactyly, Type I; Acs I; Apert-Crouzon Disease, Included Acrocephalosyndactyly, Type Ii, included Acs Ii, Included Vogt Cephalodactyly. Online Mendelian Inheritance In Man.
- Ko, JM., (2016) Genetic Syndromes Associated with Craniosynostosis. *J of Korean Neurosurg Soc.* Vol.59(3), pp.187–191. Doi: [10.3340/jkns.2016.59.3.187](https://doi.org/10.3340/jkns.2016.59.3.187)
- Kreiborg, S., Cohen, MM Jr., (1992) Birth Prevalence Studies of the Crouzon syndromes Comparison of Direct and Indirect Methods. *Clin. Genet.*, vol.41, pp.12-15.
- Marsh, JL., Gurley, JM., Kane, AA. (2005) *Nonsyndromic Craniosynostosis* In : Mathes SJ, Hentz VR. Plastic Surgery, 2<sup>nd</sup> ed, WB Saunders, Philadelphia . pp.135-161
- Pagnoni, M., et al. (2014) Surgical timing of craniosynostosis: What to do and when, *J Cranio-Maxillo-Facial Surg.* Vol.42, pp. 513-9.

- Panigrahi, I., (2011) Review Article. Craniosynostosis genetics: The mystery unfolds. *Indian J of Human Gen.*, Vol.17(2). DOI: 10.4103/0971-6866.86171
- Pournima, G., Monica, Y., Meghna, S. (2011) Crouzon Syndrome: A Case Report, *Eur J of Dentistry and Med*, pp.1-6., DOI : 10.3923/ejdm.2011
- O'Rahilly, R., Müller, F., (2001) Human embryology & teratology. Wiley-Liss, New York, ISBN 0-471-38225-6
- Shin, JH., Persing, JA. (2007) *Nonsyndromic Craniosynostosis And Deformational Plagiocephaly. Congenital Anomalies and Pediatric Plastic Surgery*, Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6th Edition. Boston: Little Brown,
- Virchow R. *Berh Phyd Med Gesellsch Wuerzburg*. 1851;2:231-71
- WHO. Congenital Anomaly  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>
- Wilkie, AO., (2005) Bad bones, absent smell, selfish testes: the pleiotropic consequences of human FGF receptor mutations. *Cytokine Growth Factor Rev.* vol.16, pp.187-203.