



**T.C.**  
**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORTİKAL GELİŞİMSEL MALFORMASYONLARIN KLİNİK,  
ELEKTROFİZYOLOJİK, NÖROGELİŞİMSEL VE NÖROBİLİŞSEL  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. OLCAY ŞAH**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2017**





**T.C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORTİKAL GELİŞİMSEL MALFORMASYONLARIN KLİNİK,  
ELEKTROFİZYOLOJİK, NÖROGELİŞİMSEL VE NÖROBİLİŞSEL  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. OLCAY ŞAH**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. DİLŞAD TÜRKDOĞAN**

**İSTANBUL-2017**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ilgi ve hoşgörüsü ile beni destekleyen, kendimi geliştirmemde örnek aldığım tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Dilşad Türkdoğan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç ve eğitim danışmanı hocam Prof. Dr. Huriye Nursel Elçioğlu'na,

Bu uzun ve meşakkatli yolda her birinden öğrendiklerimle geliştığım Marmara Pediatri ailesini oluşturan tüm değerli hocalarıma,

Nöroradyolojik incelemelerin değerlendirilmesinde katkılarını esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gazanfer Ekici ile her zaman destek ve yardımını gösteren Uzm. Dr. Ruslan Asadov'a,

Hastaların gelişimsel değerlendirilmelerini özveri ile yapan Çocuk Gelişim Uzmanı Selda Küçük ve Psikolog Gülnur Takış'a,

EEG kayıtlarının yapılmasını sağlayan EEG teknisyeni arkadaşlarıma,

Başta Yrd. Doç. Dr. Olcay Ünver, Uzm. Dr. Gülten Thomas, Uzm. Dr. Büşra Kutlubay ve Uzm. Dr. Safiye Güneş Sağer olmak üzere yandal uzmanlarımıza ve tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışması ile sınırlı olmayıp, doktorluk hayatımda ve tecrübelerimde çok büyük yardımları dokunan Uzm. Dr. Saygın Abalı'ya,

Hayatım boyunca karşılıksız sevgi, destek ve fedakarlıklarıyla hep yanımda olan sevgili anneme ve babama, varlığıyla mutlu ve şanslı olduğum canım ablam Bilge ve yeğenim Güney'e,

Son olarak da bu süreçte gösterdiği sonsuz sabır ve anlayışla birlikte, hayatıma sevgisi ile anlam veren, beni benden çok sevdiğine ve düşündüğüne inandığım, varlığından huzur duyduğum biricik eşim Hülya'ya ve ailemize yeni katılan ve varlığı ile yaşama sevincim olan oğlum Ata Deniz'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Olcay Şah

Ekim 2017

## ÖZET

Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM); çocukluk çağında mental motor gerilik, epilepsi, duyuşsal ve motor bozuklukların önemli nedenleri arasındadır. KGM'ler, günümüzde kortikal formasyonun proliferasyon, migrasyon ve organizasyon şeklindeki üç embriyolojik ana başlığı altında sınıflandırılmış olup; alt grupların belirlenmesinde klinik, histopatolojik, radyolojik ve genetik veriler kullanılmıştır.

Bu çalışmada; retrospektif olarak, KGM'li çocuk ve ergenlerden oluşan olgu grubunun kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına göre güncel sınıflama zemininde belirlenmiş alt grupları arasında klinik, epilepsi ve elektroensefalografi (EEG) özelliklerinin incelenmesi; malformasyonların türü, oluşum evresi, lokalizasyonu, lateralizasyonu ve nöbet/epilepsi ile ilişkisinin nörogelişimsel ve nöropsikolojik işlevlere etkisinin aydınlatılması hedeflenmiştir.

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda Nisan 2013 - Aralık 2016 tarihleri arasında kraniyal MRG incelemesine göre KGM tanısı ile izlenen, yaşları 1 ay ile 16.5 yaş arasında, 42'si erkek, 33'ü kız 75 olgu çalışmaya alındı. Gruplandırma Barkovich kortikal gelişimsel malformasyon sınıflandırması 2012 güncellemesi kullanıldı ve olgular tip 1- anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar [mikrosefali, hemimegalensefali (HMG), fokal kortikal displazi (FKD), diffüz kortikal disgenezi, tuberozskleroz (TS)], tip 2 - anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar (heterotopi, lizensefali) ve tip 3 - anormal postmigrasyonel gelişim sonucu oluşan malformasyonlar [polimikrogiri (PMG), şizensefali] olarak gruplara ayrıldı. Bu 3 ana grubun dışında, alt gruplar içindeki hasta sayıları gözetilerek olgular; mikrosefali, TS, lizensefali, PMG ve şizensefali alt başlıkları altında ve ayrıca MRG'deki lezyon tutulum derecesine göre fokal (unilateral/bilateral), hemisferik/multilober ve diffüz tutulum olmak üzere 3 grup altında incelendi. Olguların tıbbi ve aile öyküsü ile birlikte ayrıntılı nörolojik muayeneleri, EEG incelemeleri ve nörogelişimsel- nörobilişsel değerlendirilmeleri yapıldı.

Olguların %44'ünü premigrasyonel (mikrosefali %14.6 TS %24, FGD %2.7, HMG %1.3 ve diffüz kortikal disjenezi %1.3 ), %17.3 'ünü migrasyonel (lizensefali %14.6, heterotopi %2.7) ve %38.6'sını postmigrasyonel malformasyonlar (şizensefali %14.6, PMG %24) oluşturmaktadır; kortikal lezyon tutulum derecelerine göre ise olguların %34.7'si hemisferik/multilober, %33.3'ü diffüz ve %32'si fokal tutulum göstermekteydi. Olguların yarısına yakınında prenatal sorun öyküsü, yarısında ailede epileptik nöbet ve/veya nöromotor psikososyal gerilik öyküsü, yaklaşık 1/3'ünde annede abort öyküsü, 1/4'ünde ise intrauterin mikrosefali, gelişme geriliği, hidrosefali gibi tanılar mevcuttu. Anne baba arası akrabalık, olguların %38.7'sinde mevcut olup; mikrosefali ve lizensefaliler ile çoğunluğunu oluşturdukları diffüz patolojilerde anlamlı olarak daha sıklıkla görülmekte, özellikle motor ve postür değişiklikleri belirgin olmak üzere migrasyonel malformasyonlar (lizensefaliler) ve diffüz tutulumlarda sıklıkla, premigrasyonel malformasyonlar (TS) ve hemisferik/multilober tutulumlarda daha az görülmekteydi. KGM'lerin yarısına eşlik eden korpus kallosum hipoplazisi (KKH)/agenizisi (KKA), ventrikülomegali gibi ek radyolojik bulguların varlığı da nörolojik defisit ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Olguların %75'inde nöbet öyküsü ve bunların %90'dan fazlasında dirençli epilepsi mevcuttu. Tüm çalışma grubunda, klinik nöbeti olmayan olguların %41'inde EEG'de bozukluk bulunmaktaydı. Nöbetler mikrosefaliler ve ardından lizensefaliler ile çoğunluğunu oluşturdukları diffüz malformasyonlarda en erken başlangıç göstermekte ve ilk EEG'lerde bu iki grupta epileptik ensefalopati daha sıklıkla görülmekteydi. Şizensefaliler ve fokal malformasyonlar ise nöbet ve EEG özellikleri olarak en az patolojiye sahip grupları oluşturmaktaydı. KGM'lere eşlik eden mikrosefali varlığı erken nöbet başlangıcı ve dirençli epilepsi için anlamlı risk faktörüydü. Olguların %95'inde, Denver-II gelişimsel tarama testi (DGTT) veya Bayley bebeklik ve erken çocukluk dönemi gelişimsel değerlendirme ölçeği-III (Bayley-III) ile saptanmış en az bir düzeyde gelişimsel gerilik mevcut olup; nöbet sıklığı fazla olan olgularda gelişimsel gerilik anlamlı olarak daha sıklıkla görülmekteydi. Yaklaşık %65 olguda Wechsler'in çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) ile saptanmış çeşitli derecelerde zeka geriliği mevcut olup, diffüz patolojilerde, nöbet kontrolü zor olup sık nöbet geçiren olgularda ve mikrosefali eşlik eden KGM'lerde zeka geriliği anlamlı olarak daha sıklıkla ve ağırdır.

KGM olguları çocukluk çağında, malformasyon türü, yaygınlığı ve tutulum yerine bağı olarak geniş bir spektrumda klinik göstermektedir. Sorunlu prenatal ve benzer aile öyküsü ile birlikte dirençli epilepsi, gelişimsel gerilik ve fonksiyonel kayıp ile izlenmekte olan hastalarda nöroradyolojik yöntemlerle KGM araştırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kortikal gelişimsel malformasyon, Barkovich 2012 sınıflaması



## **ABSTRACT**

Malformations of cortical development (MCDs) are among the major causes of mental motor retardation, epilepsy, sensory and motor disorders in childhood. Nowadays, MCDs are classified under three main embryological title of cortical formation: proliferation, migration and organization; and clinical, histopathological, radiological and genetic data were used in identification of subgroups.

This study was aimed retrospectively to identify clinical, epilepsy and electroencephalographic (EEG) features among subgroups which was specified on the current classification basis according to cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of a case group of children and adolescents with MCDs; and to elucidate the effect of neurodevelopmental and neuropsychological functions on the type, formation phase, localization, lateralization and seizure/epilepsy of malformations.

A total of 75 patients, 42 male and 33 female, aged between 1 month and 16.5 years diagnosed and monitored with MCD according to their cranial MRI examinations in Marmara University Faculty of Medicine, Pendik Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology between April 2013 and December 2016 were included in the study. The revised 2012 Barkovich classification system for malformation of cortical development was used in the grouping and the cases were classified into 3 groups: Type I- malformations due to abnormal neuronal and glial proliferation or apoptosis [(microcephaly, hemimegalencephaly (HMG), focal cortical dysplasia (FCD), diffuse cortical dysgenesis, tuberous sclerosis (TS)], type II- malformations due to abnormal neuronal migration (heterotopia, lissencephaly) and type III- malformations due to abnormal postmigrational development [(polymicrogyria (PMG), schizencephaly)]. Apart from these 3 main groups, the cases were examined under microcephaly, TS, lissencephaly, PMG and schizencephaly subtitles and further focal (unilateral / bilateral), hemispheric / multilobar and diffuse involvement according to the degree of lesion involvement in MRI when the number of patients in subgroups were considered. Detailed neurological examinations, EEG examinations and



neurodevelopmental-neurocognitive assessments of the cases were performed with medical and family history.

44% of the cases were premigrational (microcephaly 14.6%, TS 24%, FCD 2.7%, HMG 1.3% and diffuse cortical dysgenesis 1.3%), 17.3% migrational (lissencephaly 14.6%, heterotopia 2.7%) and 38.6% of the cases were malformations due to postmigrational development (schizencephaly 14.6%, PMG 24%); the cases were 34.7% hemispheric/ multilobar, 33.3% diffuse and 32% focal involvement according to the degree of involvement of cortical lesions. Nearly half of the cases were diagnosed with prenatal medical story, half of the cases were epileptic seizure and / or neuromotor psychosocial retardation story and in nearly one-third of the cases were abortion history in mother, one-fourth of the cases were intrauterine microcephaly, developmental retardation and hydrocephalus. Parental relationship was present in 38.7% of the cases; microcephaly and lissencephaly were significantly more common in diffuse pathologies that majority of them formed. Neurological deficit were seen in 83% of MCDs, especially frequent in malformations due to neuronal migration (lissencephaly) and diffuse involvements with significant motor and posture changes and less frequent in premigrational malformations (TS) and hemispheric/multilobar involvement. The presence of additional radiological findings, such as hypoplasia (HCC) / agenesis (ACC) of corpus callosum and ventriculomegaly were also significantly associated with the neurological deficit. 75% of the cases had a history of seizures and more than 90% of them had refractory epilepsy. In the entire study group, 41% of patients without clinical seizure had a disorder in EEG. Seizures were the earliest onset with diffuse malformations, most of which consisted of microcephaly followed by lissencephaly and epileptic encephalopathy was more common in the first EEGs in these two groups. Schizencephaly and focal malformations constituted the groups with at least pathology according to their seizures and EEG features. The presence of concomitant microcephaly with MCDs was a significant risk factor for early seizure onset and refractory epilepsy. 95% of the cases had at least one level of developmental delay detected by the Denver-II Developmental Screening Test (DDST) or The Bayley Scale of Infant and Toddler Development (Bayley-III). Developmental retardation was significantly more frequent in cases with high seizure frequency. There are

various degrees of mental retardation identified with The Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) were present in about 65% of cases. In diffuse pathologies, seizure control was difficult, and mental retardation was more frequent and severe in cases with frequent seizures and concomitant microcephaly with MCDs.

MCD cases clinically manifest in childhood in a wide spectrum depending on the malformation type, prevalence and area of involvement. MCD should be investigated with neuroradiological methods in patients with resistant epilepsy, developmental retardation, and functional loss concurrently with problematic prenatal and similar family history.

**Key words: Malformations of cortical development, Barkovich classification (2012)**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Embriyoloji.....	5
2.3. Serebral Korteksin Oluşumu .....	9
2.3.1. Nöronal glial proliferasyon .....	9
2.3.2. Nöronal migrasyon.....	11
2.3.3. Kortikal organizasyon .....	16
2.4. Etiyoloji.....	16
2.5. Sınıflandırma .....	17
2.6. Tanımlamalar.....	22
2.6.1. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar .....	22
2.6.1.1. Grup 1 A ve 3 D: Mikrosefaliler.....	22
2.6.1.2. Grup I B: Megalensefaliler .....	24
2.6.1.3. Grup I C: Anormal Hücre Proliferasyonlu Kortikal Disgenezi, Neoplastik Olmayan.....	24

2.6.1.4.	Grup I D: Anormal Hücre Proliferasyonlu Kortikal Displazi ve Neoplazi	29
2.6.2.	Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan anomaliler.....	29
2.6.2.1.	Grup II A: Nöroependimal anormalliklerle ilgili malformasyonlar: Periventriküler heterotopi .....	30
2.6.2.2.	Grup II B: Jeneralize anormal transmantle migrasyon sebebi ile oluşmuş malformasyonlar (radyal ve non-radyal) .....	31
2.6.2.3.	Grup II C: Lokalize anormal geç radyal veya tanjansiyel transmantle migrasyona sekonder olduğu düşünülen malformasyonlar .....	37
2.6.2.4.	Grup II D: Anormal terminal migrasyon ve pial sınırlayıcı membran defektleri nedeniyle meydana gelen malformasyonlar .....	39
2.6.3.	Anormal postmigrasyonel gelişim sonucu oluşan malformasyonlar ...	41
2.6.3.1.	Grup III A: Polimikrogiri ile birlikte olan veya polimikrogiriye benzer malformasyonlar.....	41
3.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	45
4.	BULGULAR.....	50
4.1.	Olguların Genel Özellikleri .....	50
4.2.	Olguların Embriyolojik Ana Başlıklarda Değerlendirilmesi.....	58
4.3.	Olguların Kortikal Gelişimsel Malformasyon Alt Gruplarında Değerlendirilmesi.....	60
4.4.	Olguların Kortikal Gelişimsel Malformasyon Lezyon Tutulumuna Göre Değerlendirilmesi.....	63
4.5.	Olguların Nöbet - EEG Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi .....	67
4.6.	Olguların Nörogelişimsel Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	81
4.7.	KGM'ye Eşlik Eden Baş Çevresi Küçüklüğüne Göre Olguların Değerlendirilmesi.....	86
5.	TARTIŞMA .....	92
5.1.	Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	92

5.2.	Olguların Nöbet ve EEG Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	106
5.3.	Olguların Nörogelişimsel Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	114
6.	SONUÇLAR .....	117
6.1.	Embriyolojik Ana Başlıklar, KGM Alt Grupları ve Malformasyon Tutulum Derecelerine Göre Anlamlı Sonuçlar .....	122
7.	YORUMLAR VE ÖNERİLER.....	124
8.	KAYNAKLAR .....	127
9.	EKLER.....	143
9.1.	EK-1: Hasta Takip Formu .....	143
9.2.	EK-2: Prenatal-Perinatal Risk Sorgulama Formu .....	147
9.3.	EK-3: Olguların MRG Örnekleri .....	148
9.4.	EK-4: Olguların EEG Örnekleri.....	152
9.5.	EK-5: Etik Kurul Onayı .....	156

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACTH:</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>AGA:</b>	Appropriate for gestational age
<b>AGTE:</b>	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
<b>Bayley-III:</b>	Bayley bebeklik ve erken çocukluk dönemi gelişimsel değerlendirme ölçeği-III
<b>BÇ:</b>	Baş çevresi
<b>CMV:</b>	Sitomegalovirüs
<b>C/S:</b>	Cesarean Section
<b>DGTT:</b>	Denver-II gelişimsel tarama testi
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNET:</b>	Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
<b>DSVB:</b>	Dış subventriküler bölge
<b>EEG :</b>	Elektroensefalografi
<b>FKMD:</b>	Fukuyoma Konjenital Musküler Distrofisi
<b>FKD:</b>	Fokal kortikal displazi
<b>GİS:</b>	Gastrointestinal sistem
<b>GÜS:</b>	Genitoüriner sistem
<b>HMG:</b>	Hemimegalensefali
<b>ILAE:</b>	International League Against Epilepsy
<b>ILS:</b>	İzole lizensefali sekansı
<b>İSVB:</b>	İç subventriküler bölge
<b>İUGG:</b>	İntrauterin gelişme geriliği
<b>İYE:</b>	İdrar yolu enfeksiyonu
<b>KD:</b>	Kortikal displazi
<b>KGBH:</b>	Kas-Göz-Beyin Hastalığı
<b>KGM:</b>	Kortikal gelişimsel malformasyonlar
<b>KKA:</b>	Korpus kallosum agenezisi
<b>KKH:</b>	Korpus kallosum hipoplazisi
<b>KVS:</b>	Kardiyovasküler sistem
<b>LGA:</b>	Large for gestational age

<b>MDS:</b>	Miller-Dieker Sendromu
<b>MKAP:</b>	Megalensefali-kapiller malformasyon-polimikrogiri
<b>MPPH:</b>	Makrosefali, polimikrogiri, polidaktili, hidrosefali
<b>MRG:</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MSS:</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>MV:</b>	Mikrosefali vera
<b>NVD:</b>	Normal vaginal doğum
<b>PMG:</b>	Polimikrogiri
<b>PNH:</b>	Periventriküler nodüler heterotopi
<b>SD:</b>	Standart deviasyon
<b>SGA:</b>	Small for gestational age
<b>SGP:</b>	Sadeleşmiş giral patern
<b>SS:</b>	Solunum sistemi
<b>SVB:</b>	Subventriküler bölge
<b>TS:</b>	Tuberozskleroz
<b>TSK:</b>	Tuberozskleroz kompleksi
<b>WISC-R:</b>	Wechsler'in çocuklar için zeka ölçeği
<b>WWS:</b>	Walker Warburg Sendromu
<b>XLAG:</b>	X'e bağlı geçişli lizensefali
<b>YDYBÜ:</b>	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Beyin gelişiminin major olayları ve kritik dönemleri.....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Gelişen beyin bölümleri.....	7
<b>Tablo 2.3.</b> Serebral korteksin gelişim basamakları .....	9
<b>Tablo 2.4.</b> Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması .....	19
<b>Tablo 2.5.</b> Fokal kortikal displazilerde histopatolojik sınıflandırma .....	26
<b>Tablo 4.1.</b> Olgularda kortikal gelişimsel malformasyon tiplerinin dağılımı.....	50
<b>Tablo 4.2.</b> Olgularda kortikal gelişimsel malformasyonların lezyon tutulum derecesine göre dağılımı. ....	50
<b>Tablo 4.3.</b> Olguların başvuru yaşı ve takip süreleri (ay).....	51
<b>Tablo 4.4.</b> Olguların prenatal özellikleri ve intrauterin tanıları. ....	51
<b>Tablo 4.5.</b> Olguların perinatal özellikleri. ....	52
<b>Tablo 4.6.</b> Olguların akrabalık ve soygeçmiş özellikleri. ....	53
<b>Tablo 4.7.</b> Olguların nörolojik muayene özellikleri. ....	54
<b>Tablo 4.8.</b> Olguların sistemik muayene özellikleri. ....	55
<b>Tablo 4.9.</b> Tartı ve/veya boy ölçümleri 3 persentil altında olan olguların nörolojik-diğer sistem muayene özellikleri. ....	55
<b>Tablo 4.10.</b> Olguların cilt bulguları.....	56
<b>Tablo 4.11.</b> Ek radyolojik bulgular. ....	57
<b>Tablo 4.12.</b> Ek radyolojik bulgular ile nörolojik-sistemik muayene özelliklerinin karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 4.13.</b> Olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin embriyolojik gelişim aşamalarına göre dağılımı. ....	58
<b>Tablo 4.14.</b> Olguların ilk başvuru şikayetlerinin embriyolojik ana başlıklarda dağılımı. ....	59
<b>Tablo 4.15.</b> Eşlik eden radyolojik bulguların embriyolojik ana başlıklar altında dağılımı. ....	60
<b>Tablo 4.16.</b> KGM alt gruplarına göre olguların sosyodemografik ve klinik değişkenlere göre dağılımı.....	61
<b>Tablo 4.17.</b> Başvuru şikayetlerinin KGM alt gruplarında dağılımı. ....	62
<b>Tablo 4.18.</b> Ek radyolojik bulguların KGM alt başlıkları altında dağılımı.....	63



<b>Tablo 4.19.</b> Embriyolojik ve KGM 5 alt grubunda kortikal lezyon tutulumu. ....	64
<b>Tablo 4.20.</b> Kortikal lezyon tutulum derecesine göre olguların sosyodemografik ve klinik değişkenlerinin dağılımı. ....	65
<b>Tablo 4.21.</b> İlk hastane başvuru şikayetlerinin lezyon tutulumuna göre dağılımı. ...	66
<b>Tablo 4.22.</b> Eşlik eden radyolojik bulguların kortikal lezyon tutulum derecesine göre dağılımı. ....	67
<b>Tablo 4.23.</b> Nöbet ve nöbet dışı şikayetlerin alt başlıklarda dağılımı. ....	68
<b>Tablo 4.24.</b> Olguların nöbet başlangıç zamanının alt gruplarda dağılımı. ....	69
<b>Tablo 4.25.</b> Nöbet başlangıç zamanının kategorize şekilde alt gruplarda dağılımı. .	70
<b>Tablo 4.26.</b> Nöbet varlığı ve sıklığının dağılımı. ....	71
<b>Tablo 4.27.</b> Nöbet türü değişiminin alt gruplarda dağılımı. ....	71
<b>Tablo 4.28.</b> Olgularda ilk başlayan nöbet tiplerinin alt gruplara göre dağılımı. ....	72
<b>Tablo 4.29.</b> Olguların tüm görülen nöbet tiplerinin alt gruplara göre dağılımı. ....	73
<b>Tablo 4.30.</b> Nöbet kontrolünün alt gruplarda dağılımı. ....	75
<b>Tablo 4.31.</b> Nöbet kontrolünde monoterapi-politerapi kullanım dağılımı. ....	76
<b>Tablo 4.32.</b> Kullanılan antiepileptiklerin genel dağılımı. ....	77
<b>Tablo 4.33.</b> Çoklu antiepileptik kullanımı ile nöbet kontrolü ilişkisi. ....	77
<b>Tablo 4.34.</b> EEG kayıt zamanları, iki EEG arası süre özellikleri. ....	78
<b>Tablo 4.35.</b> EEG özelliklerinin alt gruplarda dağılımı. ....	79
<b>Tablo 4.36.</b> Nöbet başlangıç zamanı ile ilk ve ikinci EEG kayıt özelliklerinin dağılımı. ....	80
<b>Tablo 4.37.</b> EEG prognozları. ....	81
<b>Tablo 4.38.</b> Olguların kaba motor ve işlevsel değerlendirilmesi. ....	82
<b>Tablo 4.39.</b> Olguların nörogelişimsel değerlendirilmesi. ....	83
<b>Tablo 4.40.</b> Olguların DGTT veya Bayley-III sonuçlarının alt gruplarda dağılımı. .	83
<b>Tablo 4.41.</b> Olguların DGTT veya Bayley-III sonuçları ile nöbet sıklıklarının karşılaştırılması. ....	84
<b>Tablo 4.42.</b> Olguların WISC-R sonuçlarının alt gruplarda dağılımı. ....	85
<b>Tablo 4.43.</b> Olguların WISC-R sonuçları ile nöbet sıklıklarının karşılaştırılması. ....	85
<b>Tablo 4.44.</b> Olguların WISC-R sonuçları ile tedavi yanıtlarının karşılaştırılması. ....	86
<b>Tablo 4.45.</b> KGM'ye eşlik eden baş çevresi küçüklüğünün alt gruplarda dağılımı. .	87

<b>Tablo 4.46.</b> İlk hastane başvuru zamanının mikrosefali olan ve olmayan grupta dağılımı. ....	87
<b>Tablo 4.47.</b> İlk başlayan nöbet tiplerinin mikrosefali olan ve olmayan grupta dağılımı. ....	88
<b>Tablo 4.48.</b> Nöbet- tedavi yanıtı özelliklerinin mikrosefali olan ve olmayan grupta dağılımı. ....	89
<b>Tablo 4.49.</b> İlk ve ikinci EEG'lerin baş çevresi küçüklüğüne göre dağılımı.....	89
<b>Tablo 4.50.</b> EEG prognozlarının mikrosefali olan ve olmayan gruplar arasında değerlendirilmesi.....	90
<b>Tablo 4.51.</b> Olguların kaba motor özelliklerinin mikrosefali olan ve olmayan gruplarda dağılımı.....	90
<b>Tablo 4.52.</b> Olguların DGTT veya Bayley-III- WISC-R sonuçlarının mikrosefali olan ve olmayan gruplarda dağılımı. ....	91

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nöral tüpün oluşumu .....	6
Şekil 2.2. Primer beyin vezikülleri .....	7
Şekil 2.3. Gelişen insan beyin dokusunun dördüncü, altıncı, sekizinci gestasyonel aylarda ve neonatal dönemde lateral görünümü .....	8
Şekil 2.4. Kortikal tabakaların oluşumu .....	10
Şekil 2.5. Nöronların ventriküler alandan kortekse doğru göçü .....	12
Şekil 2.6. Korteksin gelişiminde radyal migrasyon .....	12
Şekil 2.7. Kortikal nöronların ışınsal ve teğetsel migrasyonu .....	13
Şekil 2.8. İnsan serebral korteksi formasyonunun ana basamakları .....	14
Şekil 2.9. Serebral korteks tabakaları, hücre yapıları ve mikroskopik incelemede görünümü .....	15
Şekil 2.10. Periventriküler nodüler heterotopi.....	31
Şekil 2.11. Lizefalinin derecelendirmesi .....	32
Şekil 2.12. Normal ve lizefalik korteksin şematik görünümü.....	33
Şekil 2.13. Miller-Dieker Sendromu tanılı olgularda yüz dismorfizmi .....	34
Şekil 2.14. Lizefali spektrumu ve kaldırım taşı lizefali .....	38
Şekil 2.15. Tip 1 lizefalinin ve tip 2 lizefalinin şematik görünümü.....	39
Şekil 4.1. Olguların cinsiyet dağılımı.....	51
Şekil 4.2. Olguların ilk başvuru şikayetleri.....	53
Şekil 4.3. Olguların motor sistem patolojileri .....	54
Şekil 4.4. Olguların nöbet başlangıç zamanı dağılımı.....	69

## 1. GİRİŞ

Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM); özellikle çocukluk çağında mental motor gerilik, epilepsi, duyuşal ve motor bozuklukların önemli nedenleri arasındadır ve özellikle son iki dekatta nöroradyoloji ile genetikte olan gelişmeler sonucunda artan sıklıkta tanınmaya başlanmıştır (1-3). Korteksin malformasyonları embriyonik, fetal veya perinatal dönemlerde oluşabilmekte ve bu süreçteki ağır malformasyonlar, yaşarla bağdaşmazken; yaşayan bireylerde ise heterojen klinik tablolara yol açmaktadır.

KGM'lerin sıklığı hakkındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte sıklığın 1/100.000 doğumda olduğu düşünülmektedir (4, 5). Sınıflandırmanın çatısını kortikal formasyonun üç farklı, ancak birbiri ile örtüşen süreci oluşturmaktadır. Bunlar: ventriküler bölgeden, nöron oluşturmak üzere prekürsör hücrelerin çoğalmasını içeren nöronal ve glial proliferasyon; post mitotik nöronların köken aldığı bölgeden kortekste son olarak yerleşeceği bölgeye hareketini içeren nöronal migrasyon ve son olarak; nöroblastların bir nöronun akson, dendrit yapısını oluşturması, nörotransmitter salgılama ve uygun sinaps oluşturması ile nöronun şekilsel ve diğer karakteristik özelliklerini kazanmasını içeren kortikal organizasyon evreleridir. KGM'ler; yukarıda sıralanan üç gelişimsel sürecin bir veya daha fazla basamağında olan duraksama sonucu meydana gelirler (6).

KGM oluşumu, gelişen beyin yapısının genetik ve çevresel faktörlere genel bir yanıtı olarak değerlendirilmektedir (7). Genetik mutasyonlar ya da çevresel hasarlar, prenatal beyin gelişim sürecinin farklı evreleri ile, kortikogenezden sonraki perinatal ya da postnatal dönemde de KGM gelişimine yol açabilir (8, 9).

Klinik bulgular etkilenen alanın fonksiyonuna bağlı olarak değişkendir (10). Epilepsi, mental-motor gecikme ve fokal nörolojik bozukluklar en önemli klinik bulguları oluşturur. Epilepsi prevalansı ve şiddeti farklı malformasyonlarda değişkenlik göstermekle birlikte; KGM bulunan hastaların %70'den fazlasının hayatlarının herhangi bir döneminde epilepsi tanısı aldığı bildirilmiştir (11, 12). Dirençli epilepsisi olan çocuklarda %20- 40 oranında ve medikal tedaviye dirençli nöbetler nedeniyle epilepsi cerrahisi yapılan çocuklarda ise %50'ye varan oranda KGM gösterilmiştir (13, 14). Nöbetler, lezyonun yayılımına bağlı olarak parsiyel

veya jeneralize ataklardan oluşur; sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde görülmekle birlikte, hastaların hepsinde nöbet olmayabilir ve antiepileptik ilaçlara farklı yanıtlar alınabilir (1, 15). Motor bulgular, orta derecede hemiplejiden ağır atonik diplejiye kadar; mental bulgular normal zeka veya hafif öğrenme güçlüğünden ağır zeka geriliğine kadar değişken olabilir (15, 16). Nörobilişsel değerlendirmede yaşa göre gelişimsel tarama testleri ya da her iki beyin işlevlerini ayrıntılı inceleyen zeka testleri uygulanabilir.

Elektroensefalografi (EEG) tanıya yardımcıdır, ancak bulgular spesifik olmamakla birlikte alt tiplere ve lokalizasyona bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. KGM nedeniyle oluşan epilepsi hastalarının %72'sinde anormal EEG bulguları bildirilmiştir ve temel olarak iki EEG paterni tanımlanmıştır (7). İlki; anormal yüksek amplitüdü zemin aktivitesi, 15-25 Hz anormal beta aktivitesi ve devam eden burstler şeklindedir. Bu patern, sıklıkla yoğun KGM'li vakalarda özgül olarak görülebilir. Diğer patern ise zemin aktivitesi amplitüdünde azalma ile düşük amplitüdü fokal interiktal keskin veya diken dalga, asimetric uyku içcikleri ve tek taraflı elektrokremental patern şeklindedir. Tekrarlayan epileptiform deşajlar ve devamlı epileptiform aktivite lokalize KGM'nin duyarlı ve özgül göstergesidir (1, 15). Klinik nöbet tanımlanamayan hastalarda da EEG'de bozukluklar saptanabilir; bu nedenle klinik nöbet olmasa da EEG kaydı yapılmalıdır (10).

MRG, KGM'lerin tanısında en değerli tanısal yöntem olup; bozuklukların %50-70'nin tanınmasını sağlamaktadır (10). Son yıllarda MRG tekniğindeki hızlı gelişmelerle günümüzde serebral korteksin kalınlığı, sulkusların derinliği-dağılımı, gri-beyaz cevher sınır özellikleri, myelinizasyon ve volümün ayrıntılı bilgileri üç boyutlu olarak alınabilmekte ve KGM'lerin alt tipi, lokalizasyonu ve genişliği saptanabilmektedir. En uygun anatomik değerlendirme için T1 ağırlıklı serilerde devamlı ince kesit görüntüleri gerekirken birlikte T2-ağırlıklı seriler de yararlıdır (15). Çalışmalarda anormal MRG bulguları ile klinik-EEG bilgileri arasında %84 uygunluk saptanmıştır (17).

Günümüzde KGM'lerin tipleri ve yerleşim yerlerine göre klinik özellikleri ve prognoz arasındaki ilişkileri belirlemeye yönelik artan sayıda çalışma yapılmaktadır. Özellikle dirençli epileptik nöbetler başta olmak üzere klinik olarak mental motor gelişme bozukluğu, değişen derecelerde duyuşsal-motor nörolojik muayene bulguları,

dismorfik özellikler ve çocukluk çağına özgü davranış bozukluklarının bir ya da bir kaçına sahip çocuklarda KGM araştırılması gerekmektedir. Klinik, nöroradyolojik, ve EEG bulgularının ayrıntılandırılması ile birlikte genetik gelişmeler ve KGM patofizyolojisinde rol oynayan hücresel yolların saptanması; sınıflandırma stratejisi, prenatal tanı ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesi açısından yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmada; retrospektif olarak oluşturulan KGM'li çocuk ve ergenlerden oluşan bir olgu grubunun kraniyal MRG bulgularına göre güncel sınıflama zemininde belirlenmiş alt grupları arasında epilepsi/EEG ve klinik özelliklerinin incelenmesi yapılarak; malformasyonların türü, oluşum evresi, lokalizasyonu, lateralizasyonu ve nöbet/epilepsi ile ilişkisinin nörogelişimsel ve nöropsikolojik işlevlere etkisi araştırılmış ve elde edilen veriler doğrultusunda; klinik, MRG ve EEG özelliklerinin nörobilişsel prognoz üzerindeki rolünün aydınlatılması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Sinir sistemini şekillendiren gelişimsel olaylarla ilgili çalışmalar ve tartışmaların tarihi nörobilimin kurucularına kadar dayanmaktadır. Camillo Golgi'nin 1885'de ve ardından Giuseppe Magini ve Ramon Cajal'ın 19. yüzyılda yapmış olduğu çalışmalar ile serebral korteks embriyolojisi ile ilgili temel bilgiler açığa çıkarılmıştır (18). On dokuzuncu yüzyıldan kalma raporlarda epileptik hastalardaki nöropatolojik bulgulardan söz edilmekle birlikte, 1910 yılında Ranke, fetal gelişim sırasında oluşabilecek bazı minör nöronal organizasyon bozukluklarının epilepsiye sebep olabileceğini raporlamıştır (19). PMG ilk tanımı 1905'te Oekonamakis tarafından yapılmış ve 1915'de Bielschowsky tarafından isimlendirilmiştir (20). Şizensefali terimi ise 1946 yılında Yakolev ve Wadsworth tarafından tanımlanmıştır (21).

KGM'lerin preoperatif ya da hasta hayatta iken görüntülenme olasılığının olmadığı dönemlerde lezyonlar ancak post mortem olarak tanımlanabiliyordu ve bu nedenle; bu malformasyonların ender oldukları, çok ciddi nörolojik bulgulara sahip hastalarda görüldükleri ve yaşamın erken dönemlerinde ölüme yol açtıkları sanılmaktaydı. İlk kez 1971 yılında Taylor tarafından kortikal gelişim anomalilerinin ciddi gelişimsel bozukluğu olmayan hastalarda da görülebildiği ve dirençli epilepsiye neden olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, epilepsi cerrahisi örneklerinden elde edilmiş ve makroskobik olarak artmış kortikal kalınlık ile giden fokal değişiklikler, FKD olarak tanımlanmıştır (22). Meencke ve arkadaşları primer jeneralize epilepsili hastaların frontal kortekslerinde ve subkortikal beyaz cevherlerinde saptadıkları ektopik nöronları "mikrodisgenezi" olarak tanımlamışlar, daha sonraları ise Hardimann ve arkadaşları tarafından dirençli parsiyel epilepsi sebebi ile opere edilen hastaların temporal loblarında ve kompleks parsiyel epilepsili hastaların subkortikal beyaz cevher dokularında nöronal ektopiler tanımlanmıştır (19, 23, 24). Günümüzde nöroradyoloji, genetik ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sonucunda KGM'ler tekrar ilgi odağı olmuş ve giderek artan sıklıkta tanı almaya başlamıştır.

KGM tanımlamasında eskiden farklı terimler kullanılmakta ve klinisyenler arasında kafa karışıklığına yol açmaktaydı (24). "Kortikal displazi (KD)" terimi bir

çok raporda lezyonun histolojisinden bağımsız olarak bozulmuş nöronal migrasyon ve/veya anormal nöroglial diferansiyasyon kombinasyonunu tanımlamak üzere kullanılmaktaydı (15, 25, 26). Bu anlamı ile KD, genel olarak korteksin herhangi bir tipteki anormal gelişimini tanımlamakla birlikte; KD tanımı gerçekte tüm KGM'leri kapsamamaktadır. Ayrıca histopatolojik kanıt olmadan "displazi" tanımının kullanılmasının yanlış olduğu belirtilmektedir (15). Nöronal migrasyon anomalileri tanımı da gerçekte serebral korteksin laminer ve kolumnar yerleşiminin dezorganizasyonu ile karakterli bir grup gelişimsel bozukluğun karşılığı olduğu halde; nihai kortikal organizasyon anomalilerini tanımlamak üzere kullanılmaktaydı (19, 27, 28). Günümüzde serebral korteksi ilgilendiren bütün gelişimsel anomaliler için 1996 yılında Barkovich ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan "kortikal gelişimsel malformasyon" teriminin kullanılması tercih edilmektedir (6, 29). Bu terim; kortikal bandın normal görüldüğü bazı mikrosefali, megalensefali ve heterotopi tiplerini de kapsamaktadır (29).

## 2.2. Embriyoloji

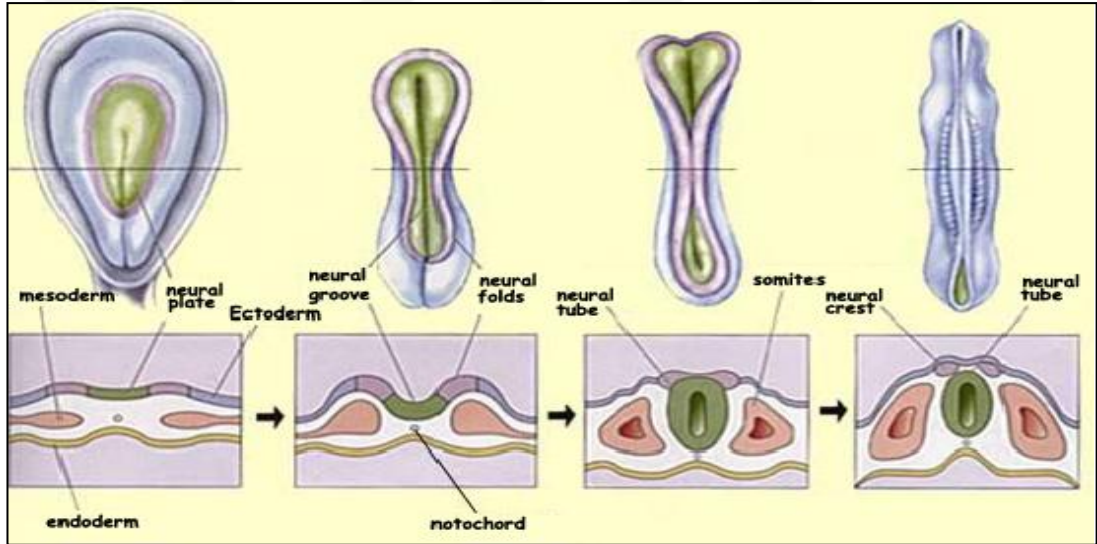
Embriyo gelişimine üç farklı hücre tabakasından oluşan düz bir disk şeklinde başlar. Germ tabakaları; dışta ektoderm, içte endoderm ve iki tabaka arasında mezoderm olarak bilinir. Sinir sistemi ve deri ektodermden kaynaklanır. Santral sinir sisteminin gelişimi oldukça karmaşık bir süreçtir bir çok hücrel sürecin bütünlüğünü gerektirir (30). Beyin gelişiminin major basamakları ve kritik dönemleri tablo 2.1' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Beyin gelişiminin major olayları ve kritik dönemleri (31).

Major olay	Kritik dönem
Primer nörolasyon	İntrauterin 3-4 hafta
Prozensefalik gelişim	İntrauterin 2-3 ay
Nöronal proliferasyon	İntrauterin 3-4 ay
Nöronal migrasyon	İntrauterin 3-5 ay
Organizasyon	İntrauterin 5. aydan postnatal yıllar
Myelinizasyon	Doğumdan postnatal yıllar

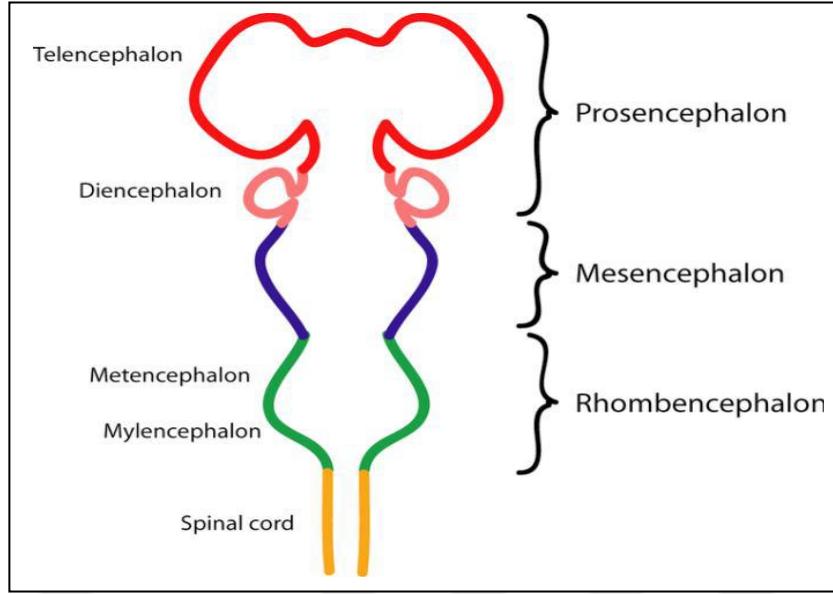


Gestasyonun 2. haftasında embriyo yüzeyindeki ektodermal hücreler nöral plak dokusunu yapmak üzere çoğalarak primitif çukur oluştururlar. Primitif çukurdan invajine olan hücreler notokordiyal plak halinde endoderme karışırlar. Gelişimin daha ileri evrelerinde notokordiyal plak endodermden ayrılır ve solid bir kordon görünümünde orta hatta aksiyal iskeletin ana çatısını oluşturan notokordu; notokordun üzerinde bulunan ektoderm ise kalınlaşıp nöral plağı oluşturur (32-35). Sonrasında rostralden kaudale uzanan nöral oluk (groove) belirir. Gelişimin 3. haftasında nöral kanat olarak bilinen nöral plağın lateral katlantıları kalınlaşmaya başlar. Kanat içindeki aktin myofibriller kasılarak nöral katlantıları içeri doğru kıvrır ve dorsal hatta her iki kenar birleşir (33-35). Bu birleşme ile nöral tüp açığa çıkar ve nöral plak oluşumundan itibaren bu süreç nörolasyon olarak adlandırılır (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Nöral tüpün oluşumu (36).

Santral sinir sisteminin tamamı nöral tüpün duvarlarından gelişir. Nöral tüpün sefalik ucu (anterior por), gestasyonun 25. gününe doğru; kaudal uç (posterior por) ise gestasyonun 25-27. günleri arasında kapanır (33-35). Anterior nöroporun kapandığı sırada bir tüp şeklinde olan beyin dokusundan üç dilatasyon veya vezikül ortaya çıkar. Tüm beyin dokusunu oluşturan bu 3 primer vezikül prozensefalon (forebrain), mezensefalon (midbrain) ve rombensefalon (hindbrain) olarak adlandırılır ve 6. haftadan itibaren farklılaşmaya başlarlar (Şekil 2.2) (Tablo 2.2) (30).



**Şekil 2.2.** Primer beyin vezikülleri (37).

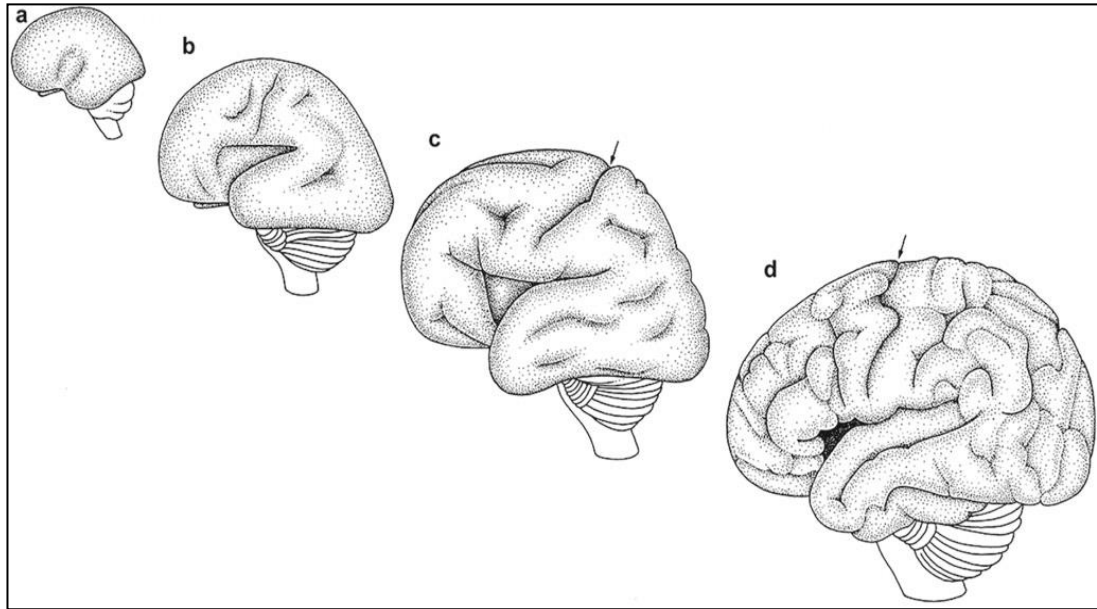
**Tablo 2.2.** Gelişen beyin bölümleri.

Temel vezikül	Temel Bölüm	Alt Bölüm	Gelişen yapılar
Ön beyin vezikülü	Prozensefalon	Telensefalon	Serebral hemisferler, korteks
		Diensefalon	Talamus, hipofiz
Orta beyin vezikülü	Mezensefalon	Mezensefalon yapıları	Tektum, tegmentum, krus serebri
Arka beyin vezikülü	Rombensefalon	Metensefalon Miyelensefalon	Pons, serebellum Medulla oblongata

Prozensefalon, gelişimin 5. haftasında primitif serebral hemisferlerin oluşturduğu telensefalon ve optik veziküllerin dışa bükülmesi ile oluşan diensefalon olmak üzere 2 beyin vezikülünden oluşur. Telensefalonu oluşturan hücreler lateral ventrikül duvarındaki germinal matriksten; diensefalonu oluşturan hücreler ise 3. ventrikül duvarındaki germinal matriksten köken alır. Diensefalon yan duvarlarından talamus, hipotalamus ve epitalamus; tavan plağından ise epifiz ve hipofiz bezi meydana gelir (35, 38). Serebral hemisferler, gelişimin 35. gününde foramen Monro'dan telensefalona uzanan bilateral çıkıntılar şeklinde kronolojik olarak filogenetik bir sıra ile oluşmaya başlarlar ve gelişimin erken haftalarında düz görünürler (35). İlk oluşan sulkus, gelişimin 4. ayında görüntülenebilen silvian sulkustur. Sonrasında sırasıyla gelişimin 5. ayında kalkarin, parietookspital ve singulat sulkus; 6. ayın sonlarında rolandik, interpariyetal ve superior temporal

sulkus; 7. ayında presantral, postsantral, superior frontal, orta temporal; 8. ayında sekonder singulat, oksipitotemporal ve inferior temporal sulkus gelişir. Gelişimin geç haftalarına kadar süren bu süreç 34. haftada sekonder oksipital ve insuler sulkusun oluşumu ile devam eder (Şekil 2.3) (37, 39). Bu haftalarda kortikal sulkusların büyük kısmı görülebilmekle birlikte; 38-40'ıncı haftalarda normal erişkin sulkus yapısı oluşur (40). Kortikal sulkusları değerlendirmede gebelik haftasının doğru bilinmesi ileri gebelik haftasına kadar devam eden sulkusların gelişimi sebebi ile çok önemlidir. Bu durum özellikle preterm yenidoğanlarda yanlışlıkla lizensefali tanısı konulmasına sebep olabilir (41). Mezensefalon beyin veziküllerinin en ilkel olanıdır. Görme ile ilişkili anterior ve işitme ile ilişkili posteriyor kollikuluslar olmak üzere 4 büyük nöron grubunu oluşturur (42).

Rombensefalon; en kaudaldeki beyin vezikülü olup; denge ve hareket koordinasyon merkezi serebellum ile birlikte spinal kord ve serebral korteksler arasında uzanan bilgi akışını sağlayan sinir liflerini içeren ponsun bulunduğu metensefalon ve omurilik ile korteks arasındaki iletim merkezi olarak görev yapan medulla oblongata'nın da bulunduğu miyelensefalon olmak üzere iki bölümden oluşur (38, 42).



**Şekil 2.3.** Gelişen insan beyin dokusunun dördüncü (a), altıncı (b), sekizinci (c) gestasyonel aylarda ve neonatal dönemde (d) lateral görünümü. Oklar sentral sulkusu göstermektedir (43, 44).

### 2.3. Serebral Korteksin Oluşumu

Serebral korteks modüler bir yapıya sahiptir; bu nöronal modüller, nöroepitelyal bir tabakada uyarılırlar; sonrasında farklılaşır, göç eder ve fonksiyonel bir serebral korteks içinde organize olurlar (6). Bu süreç; intrensek genetik mekanizmaların ve ekstrensek bilginin, talamokortikal girdiler ve büyük ölçüde bilinmeyen diğer faktörleri tarafından kortekse iletim sırasında birbirleri arasındaki etkileşimler tarafından düzenlenir (45, 46). Bu hüresel mekanizmalardan birinde oluşacak bozulma belirgin ve aynı tip KGM oluşumuna yol açar (47). Serebral korteksin matürasyonunu nöronal ve glial proliferasyon, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon olarak tanımlanan 3 farklı; ancak iç içe geçmiş süreç oluşturur (Tablo 2.3) (6).

**Tablo 2.3.** Serebral korteksin gelişim basamakları.

Evre	Süreç	Zaman
Nöronal ve glial proliferasyon	Ventriküler zonda, nöron oluşturmak üzere prekürsör (progenitör) hücrelerin çoğalması	Gestasyonun 3-4. ayı
Nöronal migrasyon	Nöronların köken aldığı bölgeden kortekste son olarak yerleşeceği bölgeye hareketi	Gestasyonun 3-5. ayı
Kortikal organizasyon	Nöroblastların bir nöronun şekilsel ve diğer karakteristik özelliklerini alması; nöronun akson, dendrit yapısını oluşturması, nörotransmitter salgılaması ve uygun sinaps oluşturması	Gestasyonun 5. ayından postnatal döneme kadar

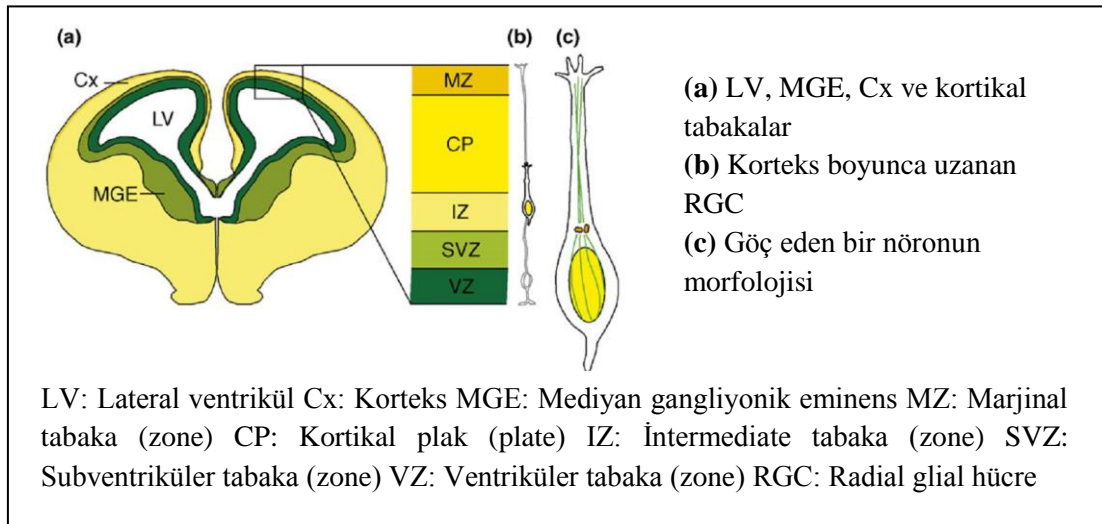
#### 2.3.1. Nöronal glial proliferasyon

Kortikal gelişimin başlangıcında farklılaşmamış homojen bir hücre populasyonu mevcuttur. Serebral korteksin gelişimsel şekillenmesinde bu hücre topluluğundan neokorteks; tek bir hücre için progresif olarak onun seçimlerini ve kaderini kısıtlayan, kısmen irreversibl ve ardışık adımlardan geçerek oluşturulur (18).

Gestasyonun 7. haftasında lateral ventrikül duvarının subependimal tabakasında genç nöronların proliferasyonu olur. Bu subventriküler bölge (SVB), psödostratifiye kolumnar epitel yapısında olup; germinal matriks veya germinal zon

olarak adlandırılmaktadır ve serebral korteksi oluşturan iki proliferatif tabakadan ilkinini oluşturur (37) (Şekil 2.4). Burada kök hücreler mitoz geçirip proliferatif olarak, matür beyni oluşturacak nöron ve glial hücreleri üretirler. Proliferatif olan nöronların bir bölümü oldukları yerde kalırken büyük bir bölümü serebral korteksi oluşturacakları kalıcı yerlerine göç eder (6, 30, 48). Memelilerin kortikogenezinde büyük SVB ayırt edici özellik olarak yer alır (48). Bu SVB, ince fiber bir katman ile iç subventriküler bölge (İSVB) ve dış subventriküler bölgeye (DSVB) ayrılır (49-51). Neokortikal hacim ve yüzey alanı artışı, özellikle insanda, progenitor hücrelerin DSVB'de genişlemesi ile ilişkilidir (49, 52, 53). Kortikal nöron proliferasyonu, gestasyonun 6. haftasında başlamasına rağmen, DSVB gestasyonun 11. haftasına kadar oluşmaz. Sonraki 6 haftada, DSVB dramatik bir şekilde genişleyip neokortekste baskın germinal bölge olur (54). Bu bölgede progenitor hücrelerin yoğun çoğalması, yüzey alanının ve memeli korteksindeki girifikasyonun açıklanmasına yardımcı olur (50, 54).

İkinci proliferatif tabaka; gelecekteki bazal ganglionların primordiyumu olan ve ventral ön beyinde yerleşim gösteren median ve kaudal ganglionik eminensler (Şekil 2.4) (18, 37).



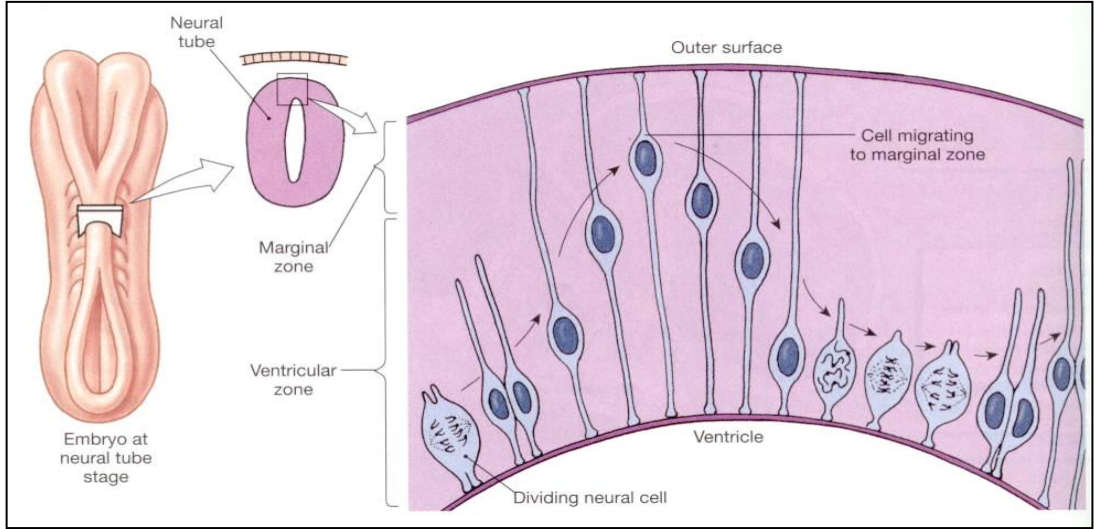
**Şekil 2.4.** Kortikal tabakaların oluşumu (37).

### **2.3.2. Nöronal migrasyon**

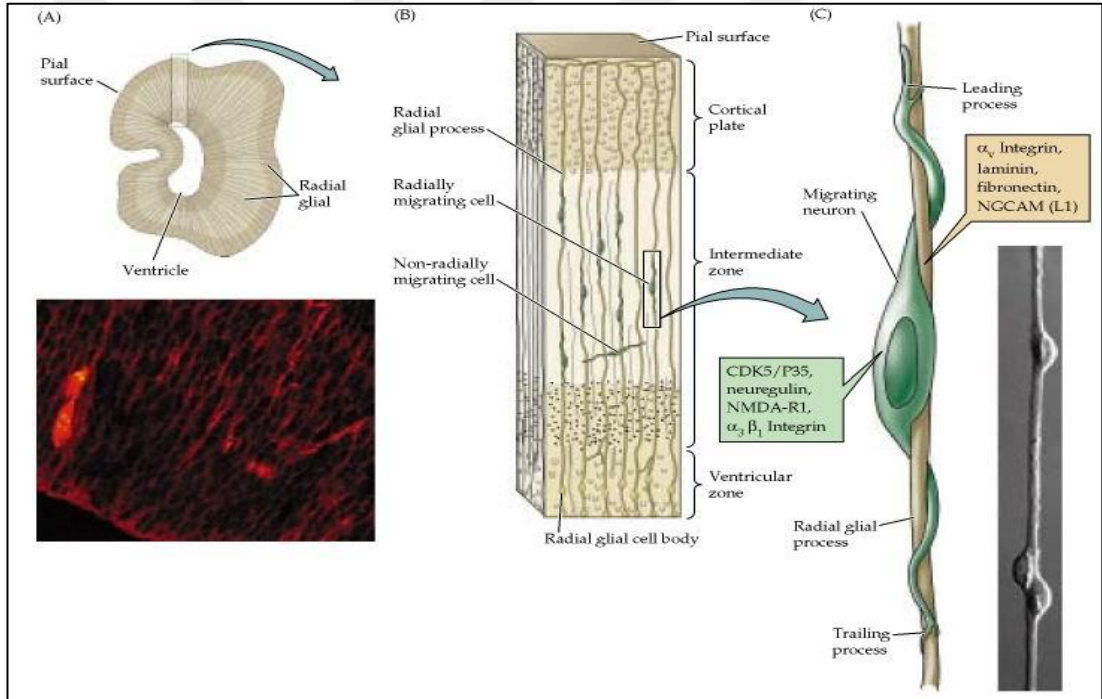
Memeli türleri arasında nöral hücre çoğalması arasında farklılıklar olsa da, GABAerjik kortikal internöronlar (nöron progenitörleri), yukarıda anlatılmış olan dorsal (pallial) germinal epitelin subventriküler bölgesi ile medial ve kaudal ganglionik eminenslerde üretilirler. Medial ganglionik eminens köken alan nöronlar, gelişen kortekse teğet (tanjansiyel) olarak; SVB'den üretilen nöronlar ise radyal (ışınsal) olarak göç ederler.

Subventriküler bölgedeki nöroepitelyal hücreler, sayılarını arttırmak için simetrik bölünürler (bu bölünmede progenitör hücre oluşmaz) ve ayrıca radyal glial hücrelere kısmen fibroblast büyüme faktörünün desteği ile farklılaşırlar (55). Radyal glial hücreler ise hem kendilerini yenilemek hem de kısıtlı ara progenitör hücreler üretmek için asimetrik bölünürler. Bu hücreler kısıtlı sayıda progenitör hücre üretmek dışında esas olarak nöronların serebral korteksi oluşturacakları varış noktalarına varmak için göç sırasında kullanacakları tüm hemisfer kalınlığına yayılan bir klavuz gibi iş görürler (6, 18, 48). Radyal glial hücreler ve ara progenitör hücrelerin her ikisi de glutamerjik nöronlar üretir (56, 57). Sonuç olarak radyal göç eden nöronlar, primer olarak eksitator ve nörotransmitter olarak glutamati kullanan piramidal nöronlara (projeksiyon nöronları) dönüşmüş olurlar (18).

Işınsal nöron migrasyonunun somal translokasyon ve radial glial hücre aracılı migrasyon olmak üzere iki aşaması vardır. Nöronal migrasyonun erken aşamalarında, nöronlar somal translokasyon yoluyla göç eder. Somal translokasyon, nöronlar uzadıkça hücrenin ventriküler zondan en uzak yerine nükleusun mikrotübül aracılığıyla hareket etmesi ve hücrenin geri kalan kısmının nükleusu izlemesi ile olur (37). Serebral hemisferlerin büyümesi ile hücrelerin göç edeceği uzaklıklar artar ve nöron migrasyonunda yukarıda anlatılmış olan radyal glial hücrelerin klavuzluğu devreye girer (6, 18, 37). Bu hücreler; ventrikül yüzeyi ve pia mater arasında köprü oluştururlar (Şekil 2.5). Nöron tarafından glial hücrenin tanınması, nöronun gliaya tutunması ve nörona kalsiyum girişi aşamalarından sonra glia hücrelerinin klavuzluğunda nöronların göçü devam eder. Klavuz hücrelerin içlerindeki glial fibriler asidik protein ve olası başka faktörlerin işlemleriyle bir enerji yükü oluşur ve bu enerji ile pia matere uzanım gerçekleşir (Şekil 2.6) (30).



**Şekil 2.5.** Nöronların ventriküler alandan kortekse doğru göçü (36).



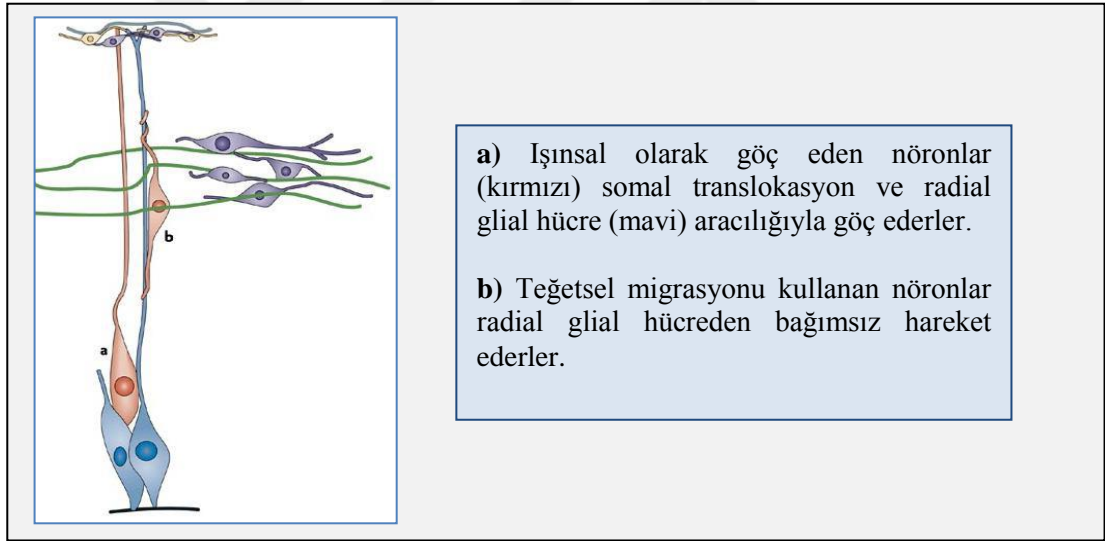
**Şekil 2.6.** Korteksin gelişiminde radyal migrasyon (30).

Radyal glial hücreler 4-10 göç hücresinden oluşan fasiküller halinde grup olma eğilimindedir (48). Radyal glial hücrelerin migrasyon dışında korteksin kolumnar organizasyonunu (vertikal laminasyon) kolaylaştırmak gibi başka bir işlevi de vardır. Migrasyon tamamlandıktan sonra glial lifler retraksiyona uğrayarak; matür astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücrelere dönüşürler (30).



Göç etmekte olan nöronun radyal glial hücreden ayrılacağı seviye, nöronun germinal bölgede bulunduğu son mitoz döngüsünde diğer hücrelerle kısa mesafeli etkileşimleri tarafından belirlenmektedir (58, 59). Nöronun ayrılışı önceden salgılanmış olan reelin isimli glikoproteininin 1. tabakadaki öncü nöronlar (Cajal-Retzius hücreleri) tarafından sekresyonunu gerektirir (60, 61).

Radyal göç eden glutamaterjik nöronların aksine; tanjansiyel göç eden nöronlar GABAerjiktirler. Gangliyonik eminente üretilen hücreler kortikal çatıya ulaşmak için uzun bir tanjansiyel migrasyon rotası izlerler ve GABAerjik olan nonpiramidal nöronların (kortikal internöronlar) büyük bir kısmını ve striatal zona ulaşarak başlıca bazal gangliyon nöronlarını oluştururlar (62-64). SVB'den üretilen ve radyal gliayı iskele olarak kullanan nöronların aksine; tanjansiyel göç eden nöronlar kortikofugal fiber sistem aksonları ile yakın ilişki içerisinde göç ederler (Şekil 2.7) (62-64).



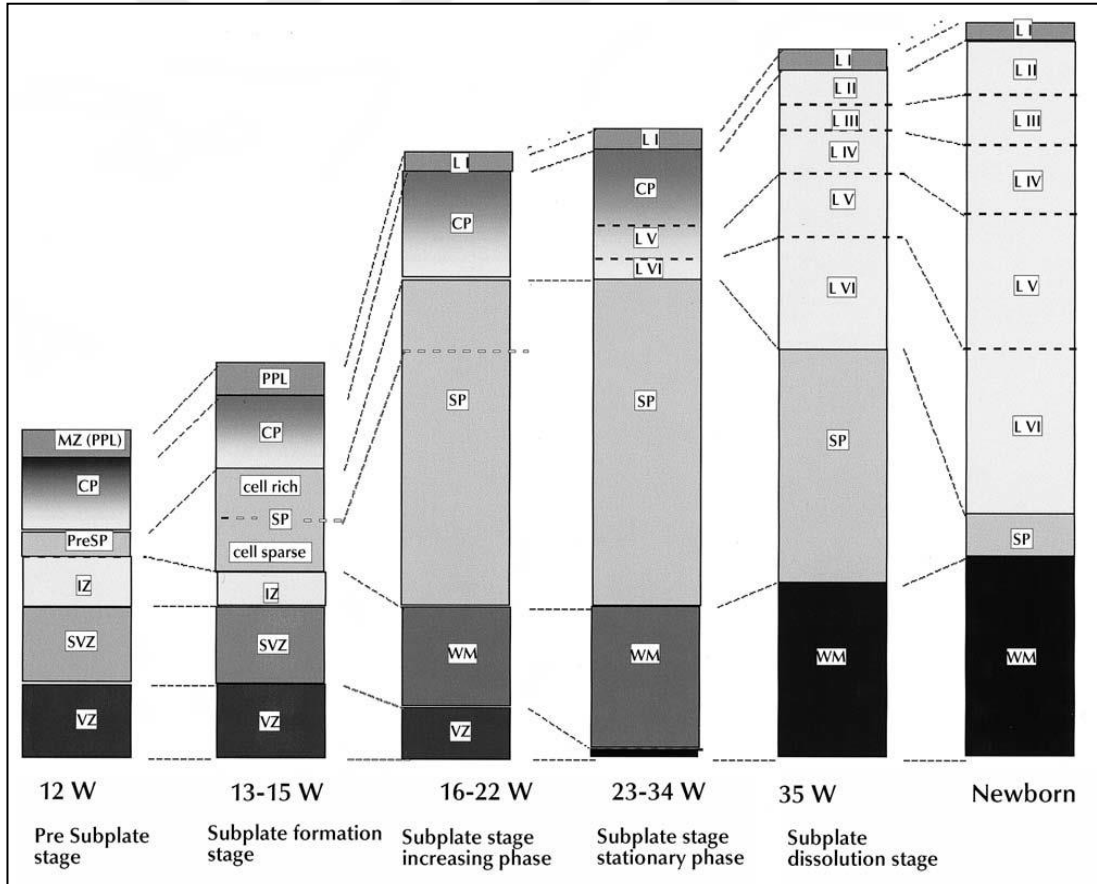
**Şekil 2.7.** Kortikal nöronların ışınsal ve teğetsel migrasyonu (37).

Son yıllardaki çalışmalar, nöronal göçün intrasellüler düzeyde anlaşılmasını sağlamıştır (65-68). Mikrotübül transportu, sentrozomal konumlandırma, nükleus göçü (LIS1 ile ilişkili), mikrotübül stabilizasyonu (DCX ile ilişkili), vezikül trafiği ve füzyonu (ARFGEF2 ve FLNA) ve nöroependimal bütünlüğün (MEKK4 ve FLNA), nöronal migrasyondaki önemleri iyi bilinmekle birlikte, bunlarda gelişen mutasyonlar mikrotübül proteinleri olan TUBA1A, TUBA8, TUBB2B VE TUBB3'ü etkileyerek; anormal nöronal göç (lizensefali) ve anormal postmigrasyonel gelişime



(PMG) sebep oldukları gösterilmiştir (69-76). Radyal glial hücrelerin ventriküler epitelyuma (BIG2) veya pial sınırlayıcı membrana (GPR56) tutunma fonksiyonlarında görevli proteinler de migrasyonu etkiler (71, 77). Leptomeninksler radyal glial hücrelerin hayatta kalması için gereklidir; meninkslerin çıkarılması ile bu hücrelerin apoptotik hücre ölümüne gittikleri gösterilmekle birlikte; leptomeninkslerde Foxc1 aktivitesinin azalmasının ise nöronal overmigrasyon ve subpial heterotopi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (78, 79).

Genel olarak nöronlar, germinal bölgeden kortekse içten dışa doğru (ters yüz) bir sırayla göç ederler Bu nöronlardan geçici en derin kortikal tabaka olan 7. tabaka (subplate) için yola çıkanlar öncelikle göç ederler ve bu tabakayı sırasıyla 6, 5, 4, 3 ve 2. tabakanın göçü takip eder (Şekil 2.8). Nöronal migrasyondaki içten dışa kuralının istisnası, 1. tabaka (moleküler tabaka) için yola çıkan nöronların kortekse ilk ulaşan nöronlar olmasıdır (80, 81).

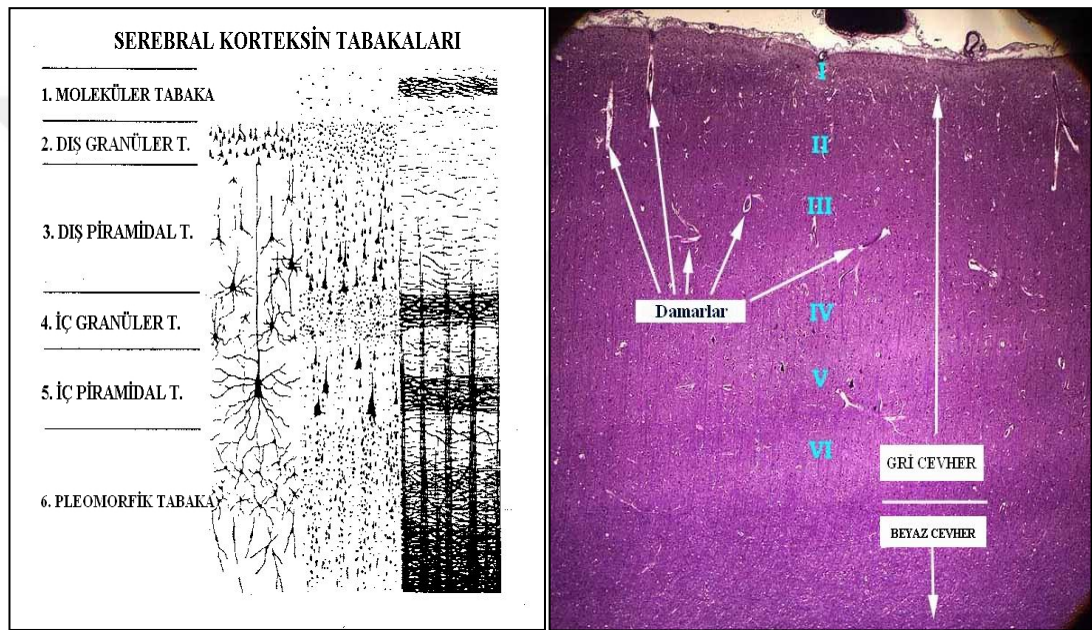


**Şekil.2.8.** İnsan serebral korteksi formasyonunun ana basamakları (18).

Kısaltmalar: CP, kortikal plak (cortical plate); IZ, intermediate tabaka (zone); PPL, primordial pleksiform tabaka (layer); SP, geçici derin tabaka (subplate); SVZ, subventriküler tabaka (zone); VZ, ventriküler tabaka (zone); W, hafta (week); WM, beyaz cevher (white matter).

Nöronal migrasyon sonrasında serebral korteks laminaları yüzeyden derine doğru şu şekilde sıralanmaktadır (Şekil 2.9) (82):

1. Moleküler tabaka ( Lamina molekularis )
2. Dış granüler tabaka ( Lamina granularis eksterna )
3. Dış piramidal tabaka ( Lamina piramidalis eksterna )
4. İç granüler tabaka ( Lamina granularis interna )
5. İç piramidal tabaka ( Lamina piramidalis interna )
6. Pleomorfik hücre tabakası ( Lamina multiformis )



**Şekil 2.9.** Serebral korteks tabakaları, hücre yapıları ve mikroskopik incelemede görünümü (82).

Laminaların kalınlıkları, laminalar içerisindeki nöron tipleri ve dağılımı, serebral korteksin her yerinde aynı değildir. Korteksin bazı bölgelerinde laminaların bir kısmı ayırt edilemez ve bu bölgeler heterotipik korteks olarak adlandırılır. Altı laminanın da belirgin olduğu korteks bölgeleri ise homotipik korteks olarak adlandırılmaktadır.

### **2.3.3. Kortikal organizasyon**

Kortekse ulaşan nöronların sonraki aşamada organizasyon süreci başlar. Bu süreç yaklaşık olarak gebeliğin 5. ayı ile doğum sonrası bir kaç yılı kapsamaktadır (83). Son yıllardaki çalışmalarda, kortikal organizasyon sürecinin nöronal migrasyon sona ermeden önce başladığı gösterilmiştir (6).

Kortikal organizasyondaki temel gelişimsel süreç şu basamakları kapsar (83-85):

1. Alt tabaka nöronlarının yerleşmesi ve farklılaşması
2. Kortikal nöron tabakalarının dizilmesi, yönelimi ve tabakaların oluşumu
3. Dendritik ve aksonal dallanma
4. Sinapsların oluşumu
5. Hücre ölümü ve sinapsların selektif eliminasyonu
6. Glial proliferasyon ve farklılaşma
7. Myelinizasyon (en son gerçekleşen gelişimsel olay)

İnsanda myelinizasyon zamanı çok uzundur, gebelikte ikinci üç ayda ön beyinde başlayıp; erişkin yaşama kadar devam eder. Doğum sonrası 6 ay ile 2 yaş arası, myelinizasyonda en hızlı artışın olduğu dönem olup yaklaşık %50 oranında artış görülür (85).

### **2.4. Etiyoloji**

Serebral korteks gelişim basamaklarından biri ya da birkaçında oluşabilecek bozukluk KGM oluşumuna yol açabilir. KGM oluşumu, gelişen beyin yapısının genetik ve çevresel faktörlere genel bir yanıtı olarak değerlendirilmektedir (7). Günümüzde çoğu KGM'nin genetik kaynağının olduğu bilinmektedir; 100'den fazla gen, farklı KGM tipleri ile ilişkili bulunmuştur ve eşlik eden çok sayıda genetik sendrom tanımlanmıştır (86). Genetik mutasyonlar ya da çevresel hasarlar, prenatal beyin gelişim sürecinin farklı evreleri ile, kortikogenezden sonraki perinatal ya da postnatal dönemde de KGM gelişimine yol açabilir (8, 9). Çevresel etkilerin zamanı, ciddiyeti, oluşum şekli ve / veya genetik faktörler; malformasyonun tip ve derecesi

ile ilişkilidir (87). Çevresel faktörler içinde intrauterin enfeksiyonlar (özellikle sitomegalovirüs-CMV), plasental perfüzyon bozuklukları, iyonize radyasyon, gelişen beyin dokusunun fizik travmaya maruziyeti, metabolik yollardaki anormalliklerden kaynaklanan endojen toksinler ile; etanol, vitamin A, kokain, organik civa, ergotaminler, karbonmonoksit gibi eksojen toksik ajanlar sayılabilir (15, 27, 88-93).

## **2.5. Sınıflandırma**

KGM'ler, radyolojik yöntemlerin gelişimi ile (özellikle MRG) on yıllardır klinisyen ve nörobilimcilerin ilgi odağında olmuştur (94-96). Bu zamana kadar birkaç sınıflandırma şeması önerilmiş ve bu şemalar başlangıç zamanı, etiyoloji, MRG bulguları ve histopatolojik bulgular temel alınarak yapılmıştır. Mischel ve arkadaşları patoloji ağırlıklı sınıflandırma yapmışlar; ancak invaziv olması ve az sayıdaki seçilmiş hasta gruplarından elde edilebilmesi sebebi ile klinik olarak pratik bulunmamıştır (29, 97). Raymonde ve arkadaşları epilepsi türlerine göre hastaları ayırmışlardır; ancak bu sınıflama ile gelişme geriliği, neonatal ensefalopati ve doğumsal motor disfonksiyon ile gelen hastalar açıkta bırakılmıştır (98, 99). Sarnat'ın moleküler genetik üzerine yapmış olduğu sınıflandırma ise yine pratik bulunmamıştır (99, 100).

KGM'ler ile ilgili artan tecrübeler benzer morfoloji ve patofizyolojiye sahip malformasyonların farklı genetik yapıya sahip olabileceklerini göstermiştir. Bu nedenle Barkovich ve arkadaşları; iyi bir sınıflama sisteminde klinik, histopatolojik ve radyolojik bulgularla birlikte genetik bilgilerin de ışığında sınıflandırma yapılmasının klinik açıdan daha pratik ve faydalı olacağını savunmuşlar ve 1996 yılında yeni bir sınıflama önermişlerdir. Bu sınıflamada anomalileri önce kortikal formasyonun proliferasyon, migrasyon ve organizasyon şeklindeki üç embriyolojik basamağını göz önüne alarak sınıflandırmışlar; sonrasında ise lezyonları bu ana başlıklar altında klinik, histopatolojik, radyolojik ve genetik özelliklerine göre tekrar gruplandırmışlardır (29). Sınıflandırmada 2001 ve 2005 yılında daha çok genetik yeniliklere bağlı güncelleştirmeler yapılmış; devam etmekte olan moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeler sebebi ile asla sonlandırılmayacağı, yeniliklerle

beraber yeniden güncelleştirilmeler gerektireceği belirtilmiştir (60, 101). Bir önceki 2005 güncellemesinde; KGM'ler ilk etkilenen kortikal gelişim basamağına dayalı sınıflamada dört gruba ayrılmıştır (101).

1. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar
2. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar
3. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar
4. Sınıflandırılmayan kortikal gelişimsel malformasyonlar

Son yıllarda KGM'li hastalarda tanımlanmış olan bir çok yeni gen mutasyonu ve normal kortikal gelişim alanında saptanmış olan yeni gelişmeler sonucunda 2012 yılında sınıflandırmada Barkovich ve arkadaşları tarafından yeni güncelleştirmeler yapılmakla birlikte; optimal sınıflamanın genler üzerine değil, spesifik gen mutasyonları sonucunda etkilenmiş olan protein fonksiyonları ve etki mekanizmaları ile yolaklar üzerinde olması gerektiği belirtilmiş ve bu güncel sınıflamanın yolak temelli sınıflama oluşturulurken bir ara sistem olarak görülebileceği vurgulanmıştır (Tablo 2.4) (6). Bu yeni sınıflandırmada, genel çerçeve aynı kalmakla birlikte 3. grubun adı, kortikal organizasyon sürecinin nöronal migrasyon sona ermeden önce başladığının gösterilmesinden dolayı 'Anormal postmigrasyonel gelişime sekonder malformasyonlar' olarak güncellenmiş; dördüncü grup listeden çıkarılarak daha önce bu grupta tanımlanmış anomaliler uygun gruplara taşınmıştır (6). Bu sınıflamada KGM'ler; üç ana başlık altında, radyolojik bulgular ile birlikte kalıtım paternlerine göre (otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı, poligenik vb.) sınıflandırılmış olup; bozuklukların klinik veya genetik olup olmadığı tanımlanmıştır (6, 48).

**Tablo 2.4.** Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması (Barkovich 2012) (6, 48).

## **1. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar**

### **A. Ciddi konjenital mikrosefali, migrasyon öncesi azalmış proliferasyon veya artmış apoptozis**

1. Mikrosefali, ciddi intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve kısa boy ile beraber (otozomal resesif kalıtım)
2. Mikrosefali, değişken kısa boy ile (ciddi IUGG, hafif kısa), orta-ciddi gelişme geriliği/ entellektüel yetersizlik, normal-ince korteks, sadeleşmiş giral patern, +/- kallosal hipogenez (otozomal resesif kalıtım)
3. Mikrosefali, hafif boy kısalığı veya normal büyüme ile beraber, hafif-orta GG/ZG, normal ya da ince korteks, +/- SGP, +/- kallosal hipogenez ve +/- fokal PNH (otozomal resesif kalıtım)
4. Mikrosefali, hafif kısa boy veya normal gelişim, ciddi GG/ZG, değişken kortikal gelişim SGP veya kortikal disgenез ile beraber ve +/- KKA (SGP'den disgenetik korteks veya PMG arasında değişen spektrumda genleri içerir.) (otozomal resesif ya da X'e bağlı kalıtım)
5. Mikrosefali, değişken anomaliler ve daha az iyi karakterize sendromlar ile beraber, +/- SGP; +/- PNH, +/- SH (muhtemelen otozomal resesif kalıtım)
6. Mikrosefali, ciddi GG/ZG ve dejenerasyon kanıtları ile beraber, +/- hafif boy kısalığı, +/- genişlemiş ekstraaksiyel boşluklar, +/- KKA, +/- atipik kortikal disgenез (otozomal resesif kalıtım)
7. Mikrosefali, LZS (MLZS) ile beraber kalın korteks veya görece kalın, düz-gri ak madde bileşkesi (otozomal resesif kalıtım)
8. Mikrosefali, genişlemiş ventriküller (hidrosefali veya hidransefali) ve doku kaybı ile beraber, +/- kortikal displazi ve +/- KKA (klinik olarak tanımlanmış ekstresek nedenlere bağlı, non genetik)

### **B. Megalensefali (MEG), konjenital ve erken postnatal dönemleri içerir**

1. Megalensefali, normal korteksli (ya da olasılıkla normal korteks), klinik olarak tanımlanmış poligenik ya da otozomal resesif
2. Megalensefali, PNH + diğer anomaliler ile birlikte, klinik olarak otozomal resesif ya da bilinmeyen kalıtım
3. Megalensefali, PMG ve diğer kortikal disgenезlerle birlikte, klinik olarak nedeni bilinmeyen

### **C. Anormal hücre proliferasyonlu kortikal displazi, neoplastik olmayan**

1. Diffüz kortikal disgenезi (otozomal resesif kalıtım)
2. Fokal ve multifokal kortikal ve subkortikal disgenез, klinik olarak postzigotik mozaizm olanlar (izole veya nörokutanöz sendromlarla birlikte HMEG, FKD tip 2) ve genetik olarak otozomal dominant kalıtım gösterenler (tuberozskleroz) ile birlikte.

### **D. Anormal hücre proliferasyonlu kortikal displazi ve neoplazi**

1. Primitif hücreli neoplastik disgenезi
2. Matür hücreli neoplastik disgenезi

**Tablo 2.4.** Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması (Barkovich 2012) (6, 48). - devamı

## **2. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar**

### **A. Nöroependimal anormalliklerle ilgili malformasyonlar: Periventriküler heterotopi**

1. Anterior ağırlıklı ve diffüz PNH
2. Posterior ağırlıklı (temporal-trigonal) PNH, klinik nedeni bilinmemekte
3. PNH, nodüler olmayan (unilateral veya bilateral), klinik nedeni bilinmemekte
4. Şerit benzeri heterotopi, bilateral dalgalı heterotopik bant, klinik nedeni bilinmemekte

### **B. Jeneralize anormal transmantle migrasyon sebebi ile oluşmuş malformasyonlar (radyal ve non-radyal)**

1. Anterior ağırlıklı veya diffüz klasik (4 katmanlı) LZS ve SBH, klinik olarak nedeni bilinmemektedir.
2. Posterior ağırlıklı veya diffüz klasik (4 katmanlı) ve 2 katmanlı (hücreden fakir zonu bulunmayan) LZS ve SBH, klinik olarak nedeni bilinmemektedir.
3. X'e bağlı LZS (3 katmanlı, hücreden fakir zonu bulunmayan), kallosal agenezi ve ambiguus genitale ile, klinik olarak nedeni bilinmemektedir.
4. Reelin tip LZS (ters kortikal laminasyon, hücreden fakir zonu bulunmayan), kallosal agenezi ve ambiguus genitale ile, klinik olarak nedeni bilinmemektedir.
5. LZS varyantı (diğer nadir türler, az karakterize özellikler ile birlikte)

### **C. Lokalize anormal geç radyal veya tanjansiyel transmantle migrasyona sekonder olduğu düşünülen malformasyonlar**

1. Subkortikal heterotopi (kortikal katlanma ve bant heterotopi dışında), klinik nedeni bilinmemektedir.
2. Sublobar displazi, klinik olarak nedeni bilinmemektedir.

### **D. Anormal terminal migrasyon ve pial sınırlayıcı membran defektleri sebebiyle meydana gelen malformasyonlar**

1. Distroglukan-laminin kompleks anomalileri ile beraber kaldırım taşı malformasyon kompleksi +/- konjenital müsküler distrofi, klinik olarak tanımlanmış, otozomal resesif kalıtılmakla birlikte nedeni olan gen bilinmemektedir.
2. GKB içinde kaldırım taşı malformasyonu, genetik olarak otozomal resesif kalıtılır.
3. Bilinmeyen glikozilasyon defektli kaldırım taşı malformasyonu
4. Kortikal disgenез ve marjinal glionöral heterotopi ile birlikte diğer sendromlar, ancak normal hücre tipleri ile birlikte, klinik olarak tanımlanmış ekstrinsik veya bilinmeyen nedenler.

**Tablo 2.4.** Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması (Barkovich 2012) (6, 48). - devamı

### **3. Anormal postmigrasyonel gelişim sonucu oluşan malformasyonlar**

#### **A. PMG ile birlikte olan malformasyonlar veya PMG'ye benzer malformasyonlar**

1. Transmantle klefitle (şizensefali) veya kalsifikasyonla beraber klasik PMG
2. Kleftilerin veya kalsifikasyonun olmadığı lokalizasyona göre sınıflandırılan PMG
3. PMG'li sendromlar (nöropatoloji klasik PMG'den farklı olabilir), klinik olarak otozomal dominant, otozomal resesif ve muhtemel X'e bağlı kalıtılan sendromlar; genetik olarak otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtılan sendromlar

#### **B. Doğumsal metabolizma bozukluklarına sekonder gelişen kortikal disgenezi (nöropatoloji klasik PMG'den farklılık gösterir), genetik ve biyokimyasal olarak tanımlanmış otozomal resesif kalıtılan**

1. Mitokondriyal bozukluklar ve piruvat metabolizma bozuklukları
2. Peroksizomal hastalıklar

#### **C. Geç gelişimsel bozukluklara sekonder fokal kortikal displaziler (dismorfik nöronlar yoktur), klinik/histolojik tanımlanmış ve sporadik (FKD tip 1,3)**

1. Kortikal gelişimin minör malformasyonları
2. Tip 1 FKD
3. Tip 3 FKD

#### **D. Postmigrasyonel gelişimsel mikrosefali (önceden postnatal mikrosefali olarak adlandırılmakta idi), baş çevresi doğumda -3 SD veya daha büyük, sonraki süreçte baş çevresi beyin hasarına ait kanıt olmadan -4 SD ve altında**

1. Postmigrasyonel mikrosefali, sınırlı fonksiyonel defisit, klinik olarak tanımlanmış
2. Postmigrasyonel mikrosefali, gelişimsel ensefalopati ile uyumlu yaygın fonksiyonel defisit (Angelman-like, Rett-like bozukluklarının sınıfı), klinik olarak tanımlanmış otozomal resesif kalıtılır.

Kısaltmalar: FKD: fokal kortikal displazi; GG: gelişme geriliği; GKB: glikolizasyonun konjital bozuklukları; HMEG: hemimegalensefali; IUGG: intrauterin gelişme geriliği; KKA: korpus kallosum agenizisi; LZS: lizensefali; MLZS: mikrosefali ile birlikte lizensefali (mikrolizensefali); MEG: megalensefali; PMG: polimikrogiri; PNH: periventriküler nodüler heterotopi; SH: serebellar hipoplazi; SBH: subkortikal bant heterotopi; SGP: sadeleşmiş giral patern; SD: standart deviasyon (standart sapma); ZG: zeka geriliği



## 2.6. Tanımlamalar

### 2.6.1. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar

#### 2.6.1.1. Grup 1 A ve 3 D: Mikrosefaliler

Mikrosefali, baş çevresinin (BÇ) yaş ve cinsiyet ortalamasına göre belirlenmiş olan 2 standart deviasyonun (SD) altında olması olarak tanımlanır (102, 103). Ağır mikrosefali ise; BÇ'nin ortalamasının 3 SD'den fazla altında olması olarak kabul edilir (104-107). İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) hikayesi, eşlik eden boy kısalığı, mental gelişim, görüntüleme bulguları, eşlik eden diğer kortikal genetik malformasyonların varlığı (lizensefali - PMG gibi) ve kalıtım şekillerine göre güncel sınıflamada 7 başlık altında incelenmektedir. Genel olarak mikrosefalinin genetik nedenlerinin anlaşılmasında büyük ilerlemeler kaydedilmekle birlikte; bu gelişmeler şu an için tamamen genetik veya yolaklara dayanan bir klasifikasyon için yeterli değildir (6). Güncel sınıflamada; normal veya biraz küçük baş çevresi (ortalamanın - 2 SD veya daha az altında) ile doğan ve doğumdan sonraki ilk 1-2 yıl içinde ciddi mikrosefalisi gelişen hastalar postmigrasyonel gelişimsel mikrosefali başlığı altında grup 3 KGM (Grup 3 D) içinde listelenmektedir.

Geniş bir spektrumu içeren mikrosefali, etyolojik olarak multifaktöriyel olup; gelişiminde çevresel ve genetik sebepler rol oynar (108-110). Sık tanımlanmış çevresel faktörler CMV gibi konjenital infeksiyonlar, teratojenik ajanlar ve fetal-perinatal periyottaki hipoksik iskemik hasarlardır (111). Genetik olarak bir çok sendromda tanımlanmış olup; genetik mikrosefali sendromlarını sınıflandırmada ise mikrosefalinin konjenital-postnatal başlangıcı, beyin MRG görüntülemelerinde korteks yapısının normal-anormal olup olmadığı ve santral sinir sistemi dışı fenotipik özelliklerin olup olmadığı önemlidir (108, 111).

Azalmış proliferasyona sekonder gelişen mikrosefaliler; primer mikrosefali ve sadeleşmiş giral paternin eşlik ettiği mikrosefaliler, polimikrogiri ve/veya kortikal displazinin eşlik ettiği mikrosefaliler ve kalın korteksin eşlik ettiği mikrolizensefali başlıkları altında özetlenebilir (111).

Primer mikrosefali (mikrosefali vera) (MV), prototip mikrosefali sendromudur. Konjenital mikrosefali bulunmaktadır (109). Nöron sayısında olan azalma sebebi ile beyin çok küçüktür, giral patern ve korteks kalınlığı korunmuştur ve major bir patolojik anomali gözlenmez. Olgularda genellikle orta derecede mental retardasyon görülmekle birlikte çoğu olgunun nörolojik problemi ve nöbetleri yoktur (37). Primer mikrosefaliye sebep olduğu bilinen birçok gen, nörogenezi içeren yolları etkilemektedir (6): transkripsiyon regulasyonu (MCPH1, CENPJ, CDK5RAP2) (112); hücre döngü ilerlemesi ve kontrol noktası regulasyonu (MCPH1, CENPJ, CDK5RAP2) (112); sentrozom olgunlaşması (CDK5RAP2 ve CENPJ) (112); dynein bağlanma ve sentrozom duplikasyonu (NDE1) (113, 114); DNA tamiri (MCPH1) (112); progenitör proliferatif kapasite (ASPM ve STIL) (115-117); mitotik iğ oluşumunun engellenmesi (WDR62, NDE1) (118-120); ve DNA tamir defekti (PNKP ve PCNT) (121, 122).

Sadeleşmiş giral paternin (SGP) eşlik ettiği mikrosefalilerde görüntülemelerde giral patern anormaldir; çok az sayıda girus ve anormal sığ sulkuslar (normal derinliğin yarısından az) izlenmektedir. Primer ve sekonder sulkuslar oluşmakla birlikte tersiyer sulkuslar oluşmaz ve göreceli olarak frontal loblar hipoplazik görünümündedir. Korteks tabakası normal-ince olarak izlenmektedir (104, 123, 124). Klinik olarak 5 tipe ayrılırlar, tip 1 hafif-orta mental retardasyonu olan olguları içerir; diğer tipler ise ağır mental retardasyon, erken başlangıçlı nöbetler ve ağır prognoz ile ilişkilidir. Kalıtımının otozomal resesif ile uyumlu olduğu düşünülmektedir (37, 123) .

Anormal nöronal ve glial proliferasyon, MV ve SGP eşlik ettiği mikrosefaliye sebep olurken; proliferasyon ile birlikte eş zamanlı nöronal migrasyon basamağında oluşabilecek defektler mikrolizensefali ile sonuçlanmaktadır (123). Bu gruptaki hastalar, kalınlaşmış korteksle tamamen ya da tama yakın ağır bulgular gösterirler. Çoğu korpus kallosum agenezisi (KKA) ya da serebellar hipoplazi (SH) ile ilişkilidir. Yaşamın ilk haftasında başlayan erken başlangıçlı epilepsi ve ağır mental motor retardasyon klinik özelliklerini oluşturur (48). Başka grupta (grup 2) yer alan lizensefalilerin çoğu mikrosefali ile ilişkilidir; ancak sıklıkla bunlarda BÇ 2-3 SD'nin altında değildir. Mikrolizensefalilerde ise BÇ -3 SD altındadır (125).

#### 2.6.1.2. Grup I B: Megalensefaliler

Nöronal ve glial artmış proliferasyon veya azalmış apoptosiz sonucunda oluşan megalensefali, yaş ve cinsiyet için ortalama değeri 2 SD ile aşan anormal derecede büyük beyin dokusu olarak tanımlanmaktadır (126). Klinik olarak ise megalensefali terimi için; beyin boyutlarının ortalamanın 3 SD üzerinde alınmasının, benign familial megalensefalileri de kapsamı sebebi ile daha kullanışlı olduğu bildirilmektedir (86). Megalensefali, PMG hastalarının yaklaşık %6'sında görülmektedir. Megalensefalik PMG sendromları, makrosefali, PMG, polidaktili, hidrosefali (MPPH) olarak isimlendirilmiştir (127). Ayrıca Makrosefali-Kutis Marmorata Telenjektatika Konjenika ve Makrosefali Kapiller Malformasyon sendromları tanımlanmıştır (128, 129). Bu sendromların tümünde KGM'lerin birkaç türü, özellikle PMG bulunmaktadır. Barkovich ve arkadaşları, 2012 güncellemesinde PMG ve makrosefalili tüm hastaları megalensefali-kapiller malformasyon-polimikrogiri (MKAP) adı altında tek bir grupta listelemiştir; ancak genetik bulgular ve ilişkili anomalilere bağlı daha fazla alt kategoriye sonradan ayrılmasının olası olduğunu da bildirmişlerdir (6). Hemimegalensefali; güncel sınıflamada dismorfik hücreler içermesi sebebi ile bu gruba dahil edilmemiştir (6); ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, görüntüleme normal kortikal dokuya sahip megalensefalilerin, PMG eşlik eden megalensefalilerin ve displastik megalensefalilerin (klasik hemimegalensefali) PI3K-AKT yolağındaki aynı gen mutasyonlarından kaynaklandığının gösterilmesinden sonra yolak bazlı sınıflamada aynı başlık altında incelenmesi gerektiği önerilmektedir (86, 130-132).

#### 2.6.1.3. Grup I C: Anormal Hücre Proliferasyonlu Kortikal Disjenezi, Neoplastik Olmayan

**Hemimegalensefali (Unilateral megalensefali):** Hemimegalensefali (HMG), bir serebral hemisferin bütün olarak hamartamatöz büyümesini tanımlar (133). Görülme sıklığı tüm KGM'ler içinde %1-14 arasında değişir; prevalansı ise 1000 epilepsili çocukta 1-3 olgu olarak bildirilmiştir (134, 135). Bazı araştırmacılar, HMG'de etkilenen hemisferde dış kortikal katmanlarda ve beyaz cevherde artmış hücre

yoğunluğu olduğunu ama iç kortikal katmanlarda azalmış hücre yoğunluğu olduğunu gözlemlemişlerdir (136, 137). Etkilenmiş hemisferler, pakigiri, PMG ve heterotopi alanları ile birlikte dislaminyasyon, genişlemiş nöronlar, balon hücreleri ve ak madde gliosizi içerirler. (98, 138, 139). Klinik olarak 3 tipte olabilir; beyin izole olarak etkilenebileceği gibi ciltle ilgili anormalliklerle veya vücudun aynı tarafının hemihipertrofisi ile birlikte görülebilir (140).

a) İzole HMG: Sporadiktir ve vücut yarısında hipertrofi vardır. Cilt ve sistemik tutulum görülmez. En sık görülen tiptir.

b) Sendromik HMG: Temel olarak nörokütan sendromlar olmak üzere diğer hastalıklar ile birlikte. Vücut yarısında hipertrofi gözlenebilir. Birliktelik gösterdiği hastalıklar; epidermal nevüs sendromu, Klippel Trenaunay-Weber sendromu, Proteus Sendromu, Ito'nun unilateral hipomelanosizi, nörofibrinomatosis tip 1, Aicardi sendromu, TS ve Hirschsprung hastalığı olarak sayılabilir.

c) Total HMG: Serebrum ile aynı tarafta beyin sapı ve serebellumun da yarısı genişlemiştir.

Nöroradyolojik olarak tanınması kolay olup, MRG' de sıklıkla kalın geniş giruslar, sığ sulkuslar, korteks-ak madde ayırımında belirsizleşme ve kortikal kalınlık artışından oluşan displastik korteks görülür (138, 141). Radyolojik görünüm zamanla değişiklik gösterebilir (142).

Etkilenmiş çocuklar genellikle makrosefali doğarlar. Klinik spektrum yenidoğan evresinde başlayan ağır epileptik ensefalopatiden, normal kognitif gelişim ve geç başlangıçlı parsiyel nöbetlere kadar değişkenlik gösterebilir (143). Ağır vakalarda prognoz kötü olup; yaşamın ilk yıllarında yüksek mortalite görülür. Hafif vakalar ise normal yaşamlarını sürdürebilir. İzole vakaların prognozu daha iyi seyretmektedir (140).

Hastalarda nöbetin kontrolü tedavinin temel hedefini oluşturur ve sıklıkla çoklu anti-epileptik kullanımı gerekmektedir (30). Dirençli epilepsi vakalarında fonksiyonel veya anatomik hemisferektomi yapılabilir; ancak hemisferektomi karşı hemisferde KGM mevcut ise kontrendikedir (140, 144).

**Fokal kortikal displazi:** Fokal kortikal displazi (FKD), ilk olarak 1971 yılında Taylor ve arkadaşları tarafından epilepsi cerrahisi serilerinden çıkarılan dokularda tanımlanmıştır (22). KGM'ler açısından değerlendirildiğinde epilepside en sık karşılaşılan anomaliyi oluşturmaktadırlar (30). Fokal gelişimsel bozukluklara sahip parsiyel epilepsili hastaların %25'inde FKD saptanmış ve bu hastaların yaklaşık %76'sında medikal tedaviye dirençli epilepsi gösterilmiştir (14, 145, 146). Epilepsi cerrahi serilerinde ise FKD insidansı %12 ile %40 arasında değişmektedir (147, 148). Bu lezyonlarda karakteristik patolojik anormallik; kötü farklılaşmış glial elementler, balon hücreler ve kortikal tabakalanmanın bozukluğundan oluşur (7).

FKD terimi, kortikal dislaminasyon, hücresel yapı ile ilgili lezyonlar ve ak madde hastalıkları altında yatan anormallikleri içeren geniş bir lezyon spektrumu için kullanılmaktayken; günümüzde ise KGM'lerin alt tiplerini tanımlamak için kullanılmaktadır (6, 149). 2011 yılında Uluslararası Epilepsi Topluluğu (ILAE) tarafından FKD subtipleri tanımlanmıştır (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5.** Fokal kortikal displazilerde histopatolojik sınıflandırma (48).

<b>FKD Tip I (izole)</b>	Anormal radyal kortikal laminasyona bağlı FKD (FKD Tip-Ia)	Anormal tanjansiyel kortikal laminasyona bağlı FKD (FKD Tip-Ib)	Anormal radyal ve tanjansiyel kortikal laminasyonlara bağlı FKD (FKD Tip-Ic)	
<b>FKD Tip II (izole)</b>	Dismorfik nöronlu FKD (FKD Tip-IIa)		Dismorfik nöron ve balon hücreli FKD (FKD Tip-IIb)	
<b>FKD Tip III (temel lezyonlar ile ilişkili)</b>	Temporal lobda kortikal laminasyon anormallikleri ile ilişkili Hipokampal Skleroz (FKD Tip-IIIa)	Glial veya Glio-nöronal tümör ile ilişkili kortikal laminasyon anormallikleri (FKD Tip-IIIb)	Vasküler malformasyon ile ilişkili kortikal laminasyon anormallikleri (FKD Tip-IIIc)	Erken yaşta meydana gelen herhangi diğer bir lezyon ile ilişkili kortikal laminasyon anormallikleri(travma, iskemik yaralanma, ensefalit) (FKD Tip-IIID)

FKD tip I temel olarak çeşitli yönlerde anormal kortikal laminasyon ile karakterizedir. FKD tip II a dismorfik nöronlar ve FKD tip II b buna ek olarak balon hücreler içermektedir. FKD tip III' de ise kortikal laminasyon bozuklukları primer bir lezyon ile ilişkilidir (150).

FKD'ler, değişken boyut ve lokalizasyonda olabilirler ve birden fazla lobu etkileyebilirler. Displazi alanı büyük olmadığı sürece, hastalarda ciddi nörolojik defisit ve esas klinik bulgu olan epilepsi beklenmez. Nöbetler herhangi bir yaşta

başlayabilmekle birlikte genellikle 2-3 yaşından sonra olan erken çocukluk döneminde başlar ve sıklıkla ilaca dirençlidir. Nöbetlerin kliniği lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır ve genellikle tip I ve tip II displazilerde nöbet sıklığı daha fazladır (151). Status epileptikus hastaların % 50'sinde bildirilmiştir ve bazı hastalarda epileptik tablonun ilk ortaya çıkış şekli olabilmektedir (7). FKD tip II, daha çok ekstratemporal alanlarda, özellikle frontal loblarda görülür. Ekstratemporal FKD'lerde nöbet başlama yaşı temporal FKD'lerden daha erkendir (7, 151). İnteriktal EEG'de çok sık ritmik keskin dalga deşajları veya lokalize subklinik elektrografik iktal deşajlar gösterilebilir (7).

FKD'lerin tipik MRG anomalileri bölgesel kortikal kalınlaşma alanları, gri-beyaz cevher kavşağında kötü farklılaşma ve T2 ağırlıklı kesitlerde artmış subkortikal intensite olarak sayılabilir (15, 152). Eksik myelinizasyon T2, FLAIR ve T1 ağırlıklı görüntülemelerde kortikal kalınlaşma görünümü verebilir, parsiyel myelinize ak madde geçici olarak korteks ile izointens olur. Bu durum immatür ve myelinize olmamış beyinde tanı koymayı zorlaştırmaktadır (153).

Epilepsili çocuklarda FKD'nin erken tanı alması, ilaca dirençli vakalarda cerrahi tedavi seçeneğinde önemlidir. Cerrahi sonrası nöbet sonuçları çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte Kloss ve arkadaşları cerrahi sonrası hastaların %50'sinde bir yıllık izlemde nöbet gözlenmediğini bildirmişlerdir (154).

FKD tip II'de bulunan hücrelerin protein fenotipinin, TS kompleksinin yumrularında görülen protein yapısına benzediği, her ikisinin de gelişimin erken safhasında görülen, derin hücre katmanlarında mevcut multipotent veya pluripotent kök hücrelerde bulunan progenitör proteinler olduğu; FKD tip I'den elde edilen hücrelerin ise çok az sayıda progenitör protein eksprese ettikleri ve eden hücrelerin de daha yüzeysel katmanlarda yer aldığı gösterilmiştir (155). FKD tip III, kortikal gelişimin geç evrelerinde meydana gelen korteks hasarı ile ilişkili laminasyon anormallikleri ile oluşmaktadır (150). Yeni gelişmeler doğrultusunda 2012 güncel Barkovich sınıflamasında, FKD tip II, premigrasyonel gelişim anomalileri başlığı altında değerlendirilirken; FKD tip I ve tip III post migrasyonel gelişim anomalileri içinde sınıflandırılmıştır (6).

**Tuberozskleroz:** Tuberozskleroz (TS) ya da Tuberozskleroz kompleksi (TSK), primer olarak santral sinir sistemi, deri ve böbrekleri tutan otozomal dominant, multisistemik bir hastalıktır. Prevalansı 1/30 000-50 000'dir (156). Tüm olguların %50-70'i sporadik olmakla birlikte TS için iki gen gösterilmiştir: 9q34 (TSC1), 16p13.3 (TSC2). Olguların % 90'ı bu iki genden birini taşır. TSC1 geni, hamartin, TSC2 geni ise tuberin adlı proteini kodlamaktadır (157).

Klinik spektrum, hafif cilt lezyonlarından ciddi kognitif problemler, dirençli nöbetler ve renal yetmezliğe kadar değişkenlik göstermektedir (30). Bulgular hastanın yaşına ve etkilenen organlara göre değişir. Beyin ve deri bulguları tanıda önemlidir. Patognomik bulgular; kortikal tüberler, subependimal nodüller, alın ve skalpta fibröz plaklar, shagren lekeleri, adenoma sebaceum, hipopigmente lekeler, unguall fibromlar, retinal hamartomlar, benign intrakardiyak multipl rabdomyomlar ve multipl renal anjiyomyolipomlardır (48, 158). Beyinde en karakteristik bulgular ise kortikal tüberler (glianöral hamartomlar), subependimal nodüller, subependimal dev hücreli astrositomlar ve beyaz cevher heterotopisidir (displastik veya dismyelinizan beyaz cevher) . Kortikal tüberler %95-100 oranında saptanır, anormal nöronlar, seyrek balon hücreleri ve gliosis ile karakterizedir (99, 159).

TS'de epileptik nöbetler %79-90 oranında görülür ve %60' ı hayatın ilk yılındadır. Nöbetler genelde erken infantil dönemde başlamakla birlikte yenidoğan döneminde de bildirilmiştir (48). Fokal, tonik, klonik, epileptik spazm gibi nöbet tipleri görülebilir. İnfantil spazmlar epilepsi başlangıcında en sık görülen nöbet tipidir. Daha az oranda ise ilk olarak parsiyel nöbetler görülebilmektedir. Bu olguların hepsinde EEG anormalliği görülür. Hastaların yarısından fazlasında öğrenme güçlüğü bildirilmiştir; kortikal tuberlerin sayı ve lokalizasyonu ile epilepsi nöbetleri ve kognitif bozukluklar arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (159, 160). TSC2 geni taşıyanlarda SSS tutulumu daha sık ve nöbet frekansı daha fazladır (157).

Tanı klinik kriterler ve/veya genetik testler ile konur. TSK'lı hastalar tek bir epileptojenik odak olup olmadığının belirlenmesi açısından dikkatlice araştırılmalıdır; çünkü bu alanın cerrahi olarak çıkarılması nöbetlerin kontrolü açısından iyi sonuçlar verebilmektedir (11, 14).

#### 2.6.1.4. Grup I D: Anormal Hücre Proliferasyonlu Kortikal Displazi ve Neoplazi

**Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET):** Supratentoryal yerleşimlidir; genellikle temporal ve frontal lob tümörü olarak görülür. Ventriküle doğru uzanan bir kuyruk ile kama şeklinde olup, iyi sınırlıdır. FKD ile birlikteği sık görülmektedir ve tipik olarak oligodendrositler, nöronlar, astrositler ve diğer hücreleri içeren multinodüler yapıdadır. MRG'de çok yüksek T2-A sinyali ve düşük T1-A sinyali tipiktir; sıklıkla multinodüler veya psödokistik görünüme sahiptir, kalsifikasyon gözlenmez (7, 40). Çocukluk ve genç erişkinlik döneminde sık görülür, epilepsi cerrahisi serilerinde sıklığı yaklaşık %5-8 olarak bildirilmektedir. Klinik olarak sıklıkla dirençli parsiyel nöbetler görülür; eğer lezyon tam olarak çıkarılabilirse cerrahi tedavi nöbet kontrolünde oldukça etkilidir. Ancak epileptik ensefalopatinin eşlik ettiği vakalarda cerrahi ile nöbet dışındaki nörogelişimsel problemlerde düzelme olması beklenmez (99, 161).

**Gangliogliom ve gangliositomlar:** Gangliogliom; erişkinlere göre çocukluk yaş grubunda daha sık görülür. Düşük dereceli astrositomlarla birlikte temporal lob spesimenlerinde en sık saptanan tümörlerdir. En sık olarak temporal lobda ve mezial yüzeyde yerleşir; MRG'de T1-A'da genellikle hipointens, T2-A'da hiperintens görülür. Spesifik olmamakla birlikte kontrast tutulumu, fokal kalsifikasyon ile birlikte kistik temporal lob lezyonu gangliogliom tanısını destekler. Patolojik olarak neoplastik glial ve nöronal komponent ile birlikte kalsifikasyon içermektedir. Klinik, DNET ile benzerlik gösterir (7, 162-164). Gangliositom ise; farklı olarak sadece nöronal hücre içerir ve daha nadir görülür. Solid ve kistik komponentlere sahiptir ve kontrastlanma gösterir (7, 105).

#### 2.6.2. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan anomaliler

Bu grup; dört subgruba ayrılmıştır: (1) esas olarak periventriküler heterotopiyi içeren nöroependim anomalilerinden kaynaklanan malformasyonlar; (2) esas olarak lizensefali spektrumunu (agiri-pakigiri-subkortikal bant heterotopi) içeren



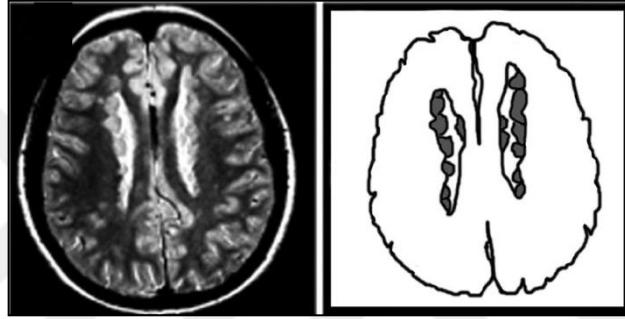
jeneralize transmantle göç anomalilerinden kaynaklanan malformasyonlar; (3) esas olarak subkortikal heterotopiyi içeren lokalize transmantle göç anomalilerinden kaynaklanan malformasyonlar; (4) esas olarak kaldırım taşı malformasyonlarını içeren anormal terminal migrasyon anomalileri.

#### 2.6.2.1. Grup II A: Nöroependimal anormalliklerle ilgili malformasyonlar: Periventriküler heterotopi

Heterotopiler, migrasyon bozukluklarının en hafif formudur. Radyal migrasyonun durması ile nöronların olmaları gerekenden farklı bir yerde ektopik olarak yerleşmelerine gri madde heterotopileri denir. Radyal glial liflerin hasarı sonucu ya da radyal glial lif-nöron ilişkisinin bozulması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (60, 133, 165-167). Nöronlar ventrikül ile pia arasındaki herhangi bir yerde yerleşebilirler (48). İzole KGM olabileceği gibi diğer malformasyonlara da eşlik edebilirler. Klinik, prognostik ve görüntüleme özelliklerine göre 3 ana grupta incelenirler: (1) Periventriküler nodüler (subependimal) heterotopi, güncel sınıflamada nöroependimal anormalliklerle ilgili malformasyonlar arasında yer almaktadır, (2) Subkortikal heterotopi, güncel sınıflamada lokalize anormal geç radyal veya tanjansiyel transmantle migrasyon anomalileri arasında yer almaktadır, (3) Subkortikal bant heterotopi (çift korteks), güncel sınıflamada jeneralize anormal transmantle radyal/non-radyal migrasyon anomalileri (lizensefali spektrumu içinde) arasında yer almaktadır.

**Periventriküler nodüler (subependimeal) heterotopi (PNH):** Serebral gelişimsel bozuklukların en sık formlarından biri olan PNH, gri cevherin nodüler kitlesidir. Çoğunlukla asimetric olup, ventrikül trigonlarında, temporal-okspital hornlarda yerleşimlidir, lümen içine uzanabilir. Mikroskopik olarak, yuvarlak demet şeklinde heterotopik gri cevherden oluşan düzensiz nodüller, myelinli fiber tabakaları ile birbirinden ayrılırlar (40, 47, 152, 165). İzole veya SSS malformasyonları ile birlikte (KKA, Chiari tip II malformasyonu, sefaloseller), megalensefali, HMG, lizensefali, PMG, şizensefali gibi KGM'ler ile birlikte ya da metabolik bozukluklar (neonatal adrenolökodistrofi, Zelveger sendromu) ile birlikte olabilir. Nadiren aileseldir;

ailesel olanlar X'e bağılı veya otozomal resesif kalıtım gösterirler. Yeni çalışmalar ile Xq28 kromozomunda lokalize flamin-1 geni bazı nodüller tipte subependimal heterotopi vakaları ile ilişkili saptanmıştır (47, 168). MRG'de nodüller yuvarlak veya oval şekilde olabilirler ve tüm sekanslarda gri madde ile izointensitirler. Ovoid olanların uzun aksı komşu ventrikül duvarına paraleldir. Ventriküler boşluk içine hafifçe uzanmış şekilde görülebilirler. Üçüncü ve dördüncü ventriküller korunmuştur (60). TS'nin subependimal hamartomları ayırıcı tanıda yer alır; ancak bunlarda sınırlar düzensiz, aksları ventrikül duvarına dik ve bu hamartomlar beyaz madde ile izo/hipointens görülmektedirler (165, 166, 169).



**Şekil 2.10.** Periventriküler nodüler heterotopi (87).

Klinikte en sık bulgu epilepsidir ve %80-90 hastada görülmektedir. Nöbetler sıklıklar yaşamın ikinci on yılında başlar; çoğu olguda parsiyel nöbetlerin değişik tipleri görülür ve nöbetler sıklıkla tekrarlayıcı ve tedaviye dirençlidir. EEG bulguları heterojendir; periventriküler nodun lokalizasyonu ile ilişkili olarak fokal veya jeneralize EEG anormallikleri saptanabilir (7). Hastaların çoğunda normal zeka düzeyi görülür, motor fonksiyonlar genel olarak normaldir.

#### 2.6.2.2. Grup II B: Jeneralize anormal transmantle migrasyon sebebi ile oluşmuş malformasyonlar (radyal ve non-radyal)

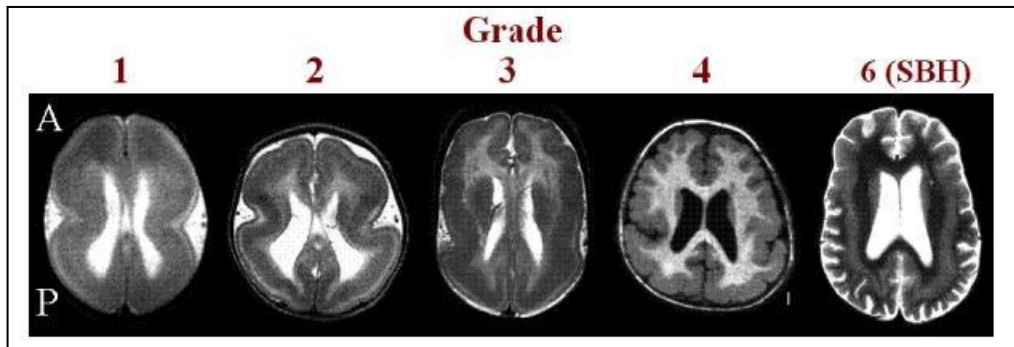
**Lizensefali:** Lizensefali terimi, düz beyin anlamındadır ve beyin yüzeyinde sulkal ve giral gelişim duraksamasını tanımlamak için kullanılmaktadır. Lizensefali ilk kez 1868 yılında Owen tarafından tanımlanmıştır (170). Prevalansı milyonda 11.7 doğum; insidansı ise 100.000'de 1 olarak bildirilmektedir (170, 171). Lizensefaliler,

en erken tanı alan KGM tipidir ve yaklaşık %62.5 hasta ilk bir yaşta tanı almaktadır. İlk başvuru şikayetleri genel olarak nöbet geçirme ve mikrosefalidir (15). Lizenfali spektrumuna; agiri, pakigiri ve subkortikal bant heterotopi (SBH) gibi yaygın anormal göç nedeniyle ortaya çıkan malformasyonlar dahil edilmiştir (6).

**1) Klasik lizenfali (Tip 1 lizenfali, agiri-pakiri-subkortikal bant spektrumu):**

Klasik lizenfali, patoloji literatüründe tip 1 lizenfali (Bielschowsky tipi lizenfali) olarak bilinmektedir (24). Agiri; girusların yokluğunu tanımlamakta olup "komplet lizenfali" ile eş anlamlı kullanılmaktadır. Pakigiri; azalmış girus sayısı olarak tanımlanmakta ve "inkomplet lizenfali ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (172, 173). Agiri-pakigiri terimlerinin doğru kullanımı kalın korteks ile prezente olmayı gerektirmektedir (48). SBH, korteks ile lateral ventrikül yüzeyi arasındaki ak maddenin içinde gri maddenin bilateral ve simetrik bir bant oluşturmasıdır; lizenfali spektrumunun en hafif şeklidir. Bu spektrum MRG görüntülerine göre 6 derecede sınıflandırılmıştır (105):

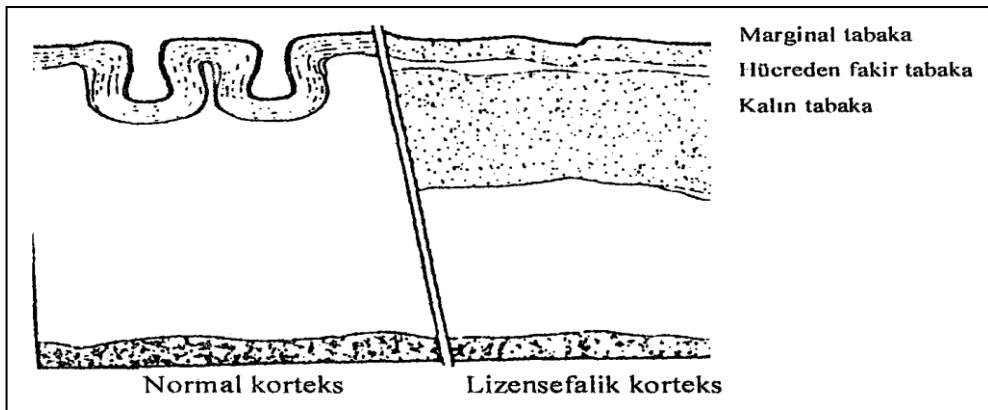
- 1) Grade 1: Diffüz agiri
- 2) Grade 2: Frontotemporal alanda pakigiri - diğer alanlarda diffüz agiri
- 3) Grade 3: Geniş agiri ve pakigiri alanları (genellikle pakigiri frontalde, agiri ise santral ve pariyetal konveksite bölgesindedir)
- 4) Grade 4: Diffüz veya parsiyel pakigiri
- 5) Grade 5: Mikst pakigiri ve subkortikal bant heterotopi
- 6) Grade 6: Subkortikal bant heterotopi



**Şekil 2.11.** Lizenfalinin derecelendirmesi (174, 175).

Histolojik incelemede kortekste normal 6 tabaka yerine 4 tabakalı kalın ve kötü organize olmuş korteks yapısı izlenmektedir. Korteks sıklıkla normalin 10 katından daha kalındır. Bu yapı (1) artmış hücreli yapılı kötü farklılaşmış marginal tabaka, (2) diffüz dağılık nöronlu yüzeysel kortikal gri tabaka, (3) nispeten seyrek nöronlu tabaka ve (4) derin kortikal gri tabakadan oluşur. Yüzeysel kortikal gri tabaka, gerçek korteksin karşılığıdır; ancak normal tabakalanma ve organizasyon yoktur. Derin kortikal gri tabaka ise yüzeysel hücreli tabakadan daha kalındır ve çok sayıda nöronla oluşur (Şekil 2.12). Bu gelişimsel anormallikler 10-14. gestasyon haftasında nöronal migrasyonun duraklaması ile oluşurlar (125, 166, 169, 176).

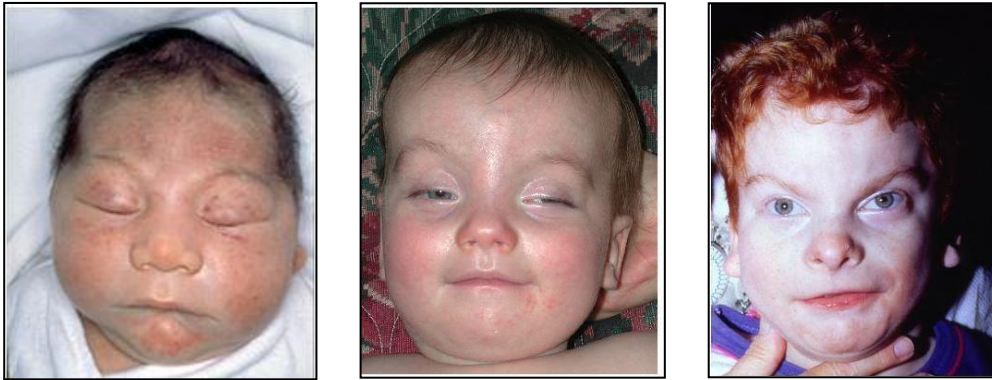
Lizensefali ile birkaç ikincil malformasyon birlikte bulunabilir. Bunlar arasında sylvian fissürün olmaması ya da sığ olması, genişlemiş ve dismorfik görünümde lateral ventriküller, korpus kallosumun hipoplazisi (sıklıkla rostrum kısmı veya vermis hipoplazisi) ya da parsiyel agenezisi, persistan kavum septum pellucidum ve orta derecede serebellar vermis hipoplazisi sayılabilir (176, 177). MRG'de beyaz cevherin azaldığı, beyin yüzeyinin düz (geniş, düz giruslar ve sığ sulkuslar) ve korteksin kalın olduğu görülür (15, 85, 166, 169, 176, 178). Korteksin kalın olması ile basitleşmiş giral yapı ile oluşan mikrosefaliden ayrılır. Transvers kesitlerde vertikal sylvian fissürden kaynaklı beyin "8" rakamına benzer şekilde izlenir (179-181).



**Şekil 2.12.** Normal ve lizensefalik korteksin şematik görünümleri.

Klinik olarak klasik lizensefalisi olan çocuklarda hemen her zaman global gelişme geriliği ile birlikte epileptik nöbetler görülmektedir. Klinik tablonun ciddiyeti ve başlangıç yaşı, kortikal malformasyon ciddiyetine ve altta yatan genetik nedene bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (179, 180).

Klasik lizensefalili bazı hastalarda 17p13.3 lokusunda yer alan LIS1 (PAFAH1B1) geninde defekt saptanmıştır (182). Bu hastaların bir bölümünde belirgin alın, bitemporal çöküklük, dışa dönük burun deliklerinin olduğu küçük bir burun, ince vermilion sınırının olduğu yukarı kalkık bir üst dudak ve küçük çenenin olduğu tipik bir yüz görünümü ve bazılarında ek olarak konjenital kalp anomalileri, duodonal atrezi, böbrek anomalileri, sakral çukurluk, klinodaktili, el içinde derin çizgiler ve erkeklerde genital anomaliler bulunmaktadır. Bu hastalar Miller-Dieker Sendromu (MDS) olarak sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 2.13) (183). 17p13.3 delesyonu MDS'de %90-92 oranında saptanır. Bazılarında da 17. kromozom halka şeklinde görülmektedir (4). LIS1 proteini hücre nükleusu göçünde rol oynamaktadır; azalmış LIS1 ürününün gelişen beyinde teğetsel hücre göçünü (inhibitör internöron) ve ışınsal hücre göçünü (eksitator projeksiyon nöronları) kesintiye uğrattığı gösterilmiştir (173, 184). Bu hastaların kraniyal MRG bulguları anormal derecede kalınlaşmış korteksin olduğu diffüz agiri ve pakigiridir (183) (Grade 1-2); arka beyin bölgeleri öne göre daha fazla tutulur. Bazı hastalarda KKH/KKA eşlik edebilir ve septum pellucidum veya korpus kallosum alanlarında küçük orta hat kalsifikasyonları görülebilir (85, 152, 175, 183).



**Şekil 2.13.** Miller-Dieker Sendromu tanılı olgularda yüz dismorfizmi (174, 185).

Klinik bulgular, sıklıkla ağır zeka geriliği, infantil spazm şeklinde dirençli epilepsi, başlangıçta hipotoni ve bunu izleyen dönemde hipertoni, opistotonus, beslenme güçlüğü ve nöromotor retardasyondur. MDS'li çocukların çoğu ilk iki yıl içinde kaybedilirler, az sayıda olgu 10'lu yaşlara ulaşır (37) .

Klasik lizensefalili hastaların yaklaşık %20'sinde kromozom Xq22.3-q23'te yer alan DCX (XLIS) geninde mutasyon vardır. Bu hastalar tipik olarak annelerinde band heterotopi olan erkek çocuklardır. Bu gen ürünü olan doublecortin proteini, nöroblastların göçü sırasında mikrotübül stabilizasyonunda ve somal translokasyonda görev almaktadır (186). DCX geni ile ilişkili lizensefali, erkek olgularda klasik lizensefaliye, dişi olgularda ise SBH'ye neden olan nöronal migrasyon anomalisidir.

LIS1 ve DCX mutasyonlarına sahip lizensefalili hastalar benzer nörolojik bulgular göstermektedirler. Ağiri olan olgularda, belirgin hipotoni ve hareketlerde azlık karakteristiktir. Spastikte yaşamın birinci yılına kadar gelişmez. Pakigiri olan olgularda ise daha az şiddetli motor anormallik ve hipotoni görülmektedir. Optik sinir ve makula hipoplazisi, optik sinirde atrofi, kortikal körlük ve retina displazisi gibi göz bulguları da görülebilir (176). Çocukların %80'inde yaşamın birinci yılında infantil spazm görülür, bu hastalarda EEG'de hirs aritmi saptanabilir, uzun dönemde anti epileptik tedaviye yanıt kötüdür ve ağır gelişimsel gerilik oluşur. Lizensefalili hastalarda %69.2'ye varan oranda nöbet rekürrens oranları verilmiştir (7). Büyük kısmı Lenox-Gastaut sendromu kriterlerini taşırlar. EEG anormallikleri sıklıkla bilateraldir, klinik nöbet öyküsü olmayan vakalarda da anormal EEG bulguları saptanabilir. Lizensefalide tipik EEG paterni şunları içermektedir: (1) Belirgin yüksek amplitüdümlü hızlı aktivite, (2) teta frekanslı hızlı aktivite (yaşla daha olgun hale gelir), (3) yüksek amplitüdümlü keskin ve yavaş dalga komplekslerinin burstleri, (4) diffüz voltaj baskılanma ile bölünen keskin yavaş dalga kompleksleri ve (5) diken veya keskin dalga aktivitesinin olmadığı, hirsaritmiyi andıran yüksek amplitüdümlü teta ve delta aktivitesinin karmaşık dizisi (1, 15, 85, 152, 187, 188).

Klasik lizensefalili hastalarda görülen posterior-anterior gradient mutasyonun tipi ile ilişkilidir. 17. kromozom mutasyonu olan hastalarda agiri en sık parietookspital bölgede, pakigiri ise en sık frontal ve temporal bölgelerdedir (181). Xq22.3-23 mutasyonu olanlarda ise oksipital loblarda hafif tutulum olmakla birlikte, frontal loblarda ciddi agiri veya pakigiri alanları izlenmektedir (179, 181).

Klasik lizensefalinin izole olup, belirgin dismorfizmin bulunmadığı durum izole lizensefali sekansı (ILS) olarak tanımlanır. Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalilerine eşlik eden anomaliler nadirdir (37). Klinik bulgular klasik lizensefaliye benzer (10). ILS'li olguların %75'inden LIS1 ve DCX genleri sorumludur (173, 189).

SBH, korteks ile lateral ventrikül yüzeyi arasındaki ak maddenin içinde gri maddenin bilateral ve simetrik bir band oluşturmasıdır. Agiri-pakigiri-SBH spektrumunun en hafif şeklidir (105, 181). Çift korteks olarak da isimlendirilir; ancak gerçek kortekse benzeyen organizasyona sahip değildir. (190). Üstteki korteks tabakası normal kalınlıkta olup sığ sulkusludur veya pakigirik olabilir. Heterotopi kalın (>7mm), orta (5-7 mm) ve ince (<5 mm) olarak bölümlenebilir. Kortikal giral displazinin derecesi gri cevher heterotopi bandının kalınlığı ile ilişkilidir (166, 169). Sıklıkla frontoparietal bölge üzerinde daha belirgindir (166). Değişken derecede mental gerilik, orta veya ağır gelişme geriliği ve nöbetler ile genellikle çocukluk çağında klinik verirler. Klinik bulgular bandın kalınlığı (duraklamış nöron tabakasının kalınlığı) ve eşlik eden pakigiri derecesine göre değişkendir (166, 169). SBH'lerin çoğu kızlarda gözlenir (%90'dan fazla). DCX gen mutasyonu yaygın veya bazı kısmi frontal bandı olan ailesel vakaların %70-90'ında bildirilmiştir (152). DCX ile ilgili mutasyonlar erkeklerde klasik lizensefali, dişilerde ise SBH ile ilişkilidir (37). LIS1 ile ilişkili SBH nadiren görülür. DCX mutasyonuna sahip SBH hastalarında diffüz veya parsiyel frontal tutulum görülürken; LIS1 mutasyonlu hastalarda oksipitotemporal tutulum izlenmektedir (125).

**2) Kallozal agenezi ve ambigu genitale ile birlikte X'e bağlı lizensefali:** Xp22.13 kromozomundaki ARX geni ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen DCX geninden sonra lizensefali ile ilişkilendirilen ve X kromozomuna lokalize olan ikinci gen olup LISX2 olarak adlandırılmaktadır (37). ARX, spesifik olarak ön beyinin nöronları arasında ve erkek gonadın interstisyumunda ekprese edilmektedir; ARX mutasyonu hemizigot erkeklerde anormal genitelyalı X'e bağlı geçişli lizensefaliye (XLAG) yol açar (175, 191). Görüntülemelerde korteks kalın olmakla birlikte (6-7mm) LIS1 ve DCX mutasyonlarında izlenen korteks kalınlığına (ortalama 15 mm) oranla incedir (191). Olgularda frontoparietal bölgelerde pakigiri; parietookspital bölgelerde ise agiri izlenir. Bulgulara ağır konjenital veya postnatal mikrosefali, KKA ve displastik-agenezik bazal gangliyonlar eşlik etmektedir. Klinik olarak yenidoğan döneminde

başlayan dirençli epilepsi, ısı kontrol bozukluğu, kronik diyare ve kuşkulu veya gelişmemiş genital yapı mevcuttur (191). XLAG görülen tüm vakalar erkek olmakla birlikte; ARX mutasyonuna sahip KKA'lı semptomatik veya asemptomatik birkaç kadın vaka saptanmıştır (175, 192).

**3) Reelin (RELN) mutasyonuna sekonder lizensefali:** 7q22 kromozomunda yerleşimli reelin gen mutasyonu sonucu oluşur. Bu gen tarafından sentezlenen proteinler serebrum ve serebellumda nöronların migrasyon sırasında radyal glial hücrelerden ayrılmasını sağlar (37, 48). Görüntülemelerde, lizensefali orta derecede kalın (5-10 mm) korteks ile karakterizedir; anterior bölgelerde posteriora göre daha belirgindir. Hipokampus malformasyonu, küçük beyin sapı ve serebellum, folia yokluğu eşlik edebilir (175). Klinik olarak doğumdan itibaren başlayan hipotonisite, mental motor retardasyon ve erken başlangıçlı generalize epilepsi izlenir (193).

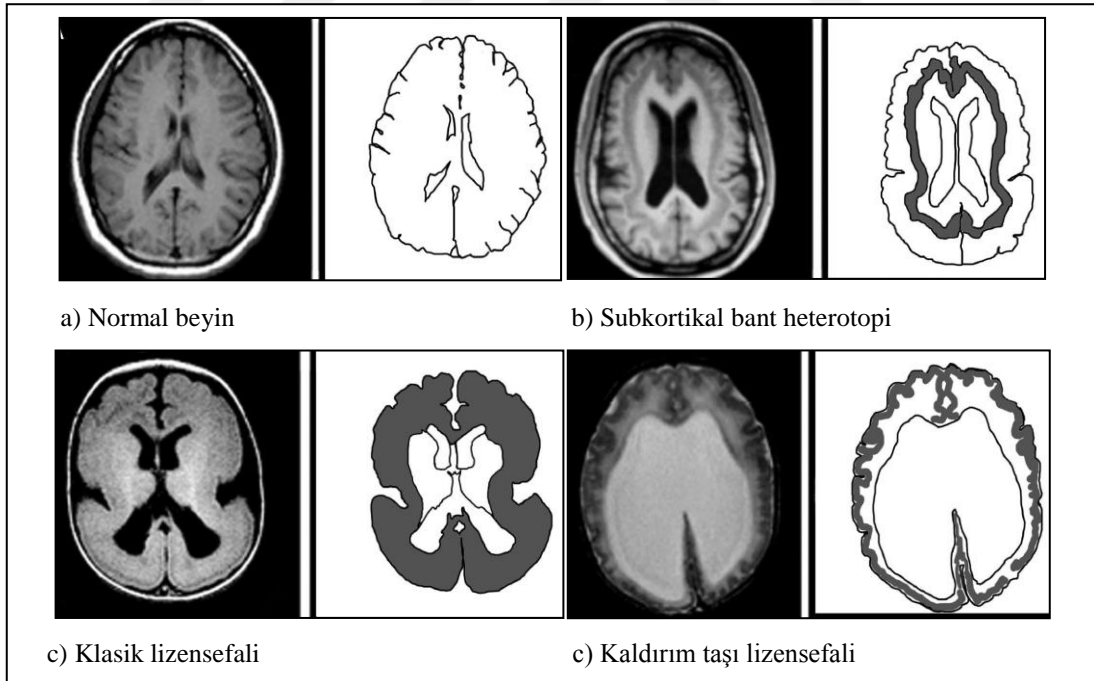
**4) TUBA1A mutasyonuna sekonder lizensefali:** Bu genin ekspresyon paterni beyin gelişiminde erken oluşan postmitotik nöronlarda gösterilmiştir (194). Mikrotübülleri kodlayan alfa tubulin gen ailesinin kodladığı bir gendir ve klasik lizensefalilerin %4'ünden sorumlu tutulmaktadır (195). Bu genle ilişkili klasik lizensefalilerde; değişen oranlarda korteks, korpus kallosum, bazal gangliyon, ak madde, beyin sapı ve hipokampus tutulumları izlenmektedir (110, 196). Korteks tutulumunda posterior bölge daha çok etkilenmektedir (frontal pakigiri, posterior agiri) (197). Olguların hepsinde diğer klasik lizensefalilerde olduğu gibi psikososyal-motor gelişme geriliği ve epilepsi mevcuttur, konjenital mikrosefali de tüm olgularda eşlik etmektedir (72).

#### 2.6.2.3. Grup II C: Lokalize anormal geç radyal veya tanjansiyel transmantle migrasyona sekonder olduğu düşünülen malformasyonlar

**Subkortikal heterotopi:** Migrasyona uğramamış gri cevher demetleri bazen multinodüler gri madde kitleleri olarak, bazen de bantlar şeklinde saptanmaktadır. Sıklıkla sporadiktir ve daha çok somatik mutasyonlar ile olabilir (99, 152). Heterotopik kitle tipik olarak en az bir alanda ventriküler duvara uzanabilir ve etkilenmiş hemisferde iki veya daha fazla bölgede korteks ile devam eden şekilde görülebilir. Oksipital lob daha az tutulur (152). Subkortikal kitlenin üzerindeki



korteks sığ sulkus ile birlikte incedir; bu incelmeye bağlı olarak lezyonun olduğu hemisfer karşı hemisfere kıyasla küçük izlenebilir. Ayrıca heterotopik nöronlar beynin kalan kısmı ile daha az bağlantı kurar ve beyaz cevher volümü azalır. Korpus kallosum agenezisi/ hipogenezisi %70 hastada görülür (48, 152). Kitle etkisi görülürse tümörler ile ayırıcı tanı gerekir. Tümörlerde etkilenen hemisfer subkortikal heterotopinin aksine büyür ve tümör komşuluğunda normal kortekse kitle etkisi yapar. Ayrıca subkortikal heterotopi çevresinde ödem izlenmez, kontrast madde tutulumu olmaz ve subkortikal heterotopiler, tüm sekanslarda gri madde ile izointensitler (83, 198, 199). Klinikte hastalar lezyon büyüklüğü ve üstteki korteksin etkilenme durumuna göre farklı motor ve zeka sorunları ile başvururlar. Tüm hastalarda sıklıkla birinci ya da ikinci on yılda lezyon lokalizasyonu ile ilişkili epilepsi gelişir. Tedaviye dirençli fokal nöbetler sık görülür, EEG çalışmalarında epileptogenezin fokal alanlardan ziyade bölgesel olduğu gösterilmiştir (152, 166, 169). İlaç tedavisine dirençli epilepsisi olan seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi faydalı olabilir (152).

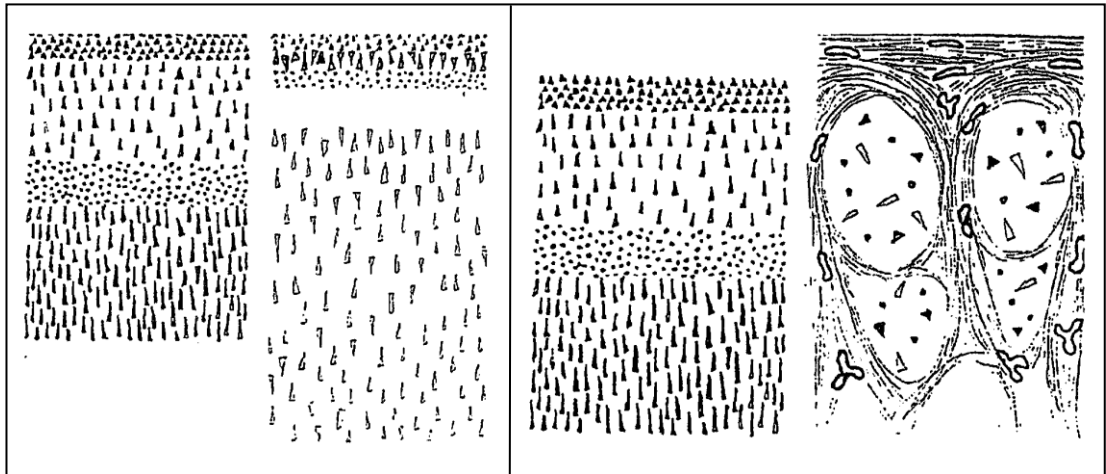


**Şekil 2.14.** Lizensefali spektrumu ve kaldırım taşı lizensefali (87).

2.6.2.4. Grup II D: Anormal terminal migrasyon ve pial sınırlayıcı membran defektleri nedeniyle meydana gelen malformasyonlar

**Kaldırım taşı lizensefali (Tip 2 lizensefali):** Patoloji literatüründe tip 2 lizensefali olarak bilinen bu grup, musküler distrofileri içeren heterojen bir gruptur ve son yıllarda kaldırım taşı kompleksi (*cobblestone complex*) olarak adlandırılmaktadır (99). Kaldırım taşı kompleksi beyin malformasyonlarının bir grubu ile birlikte. Bu grup; (1) kaldırım taşı kompleks, (2) beyaz cevherde dismyelinizasyon ve kistik değişiklikler (3) hidrosefali, ventrikülomegali, (4) beyin sağı hipoplazisi, (5) serebellar vermis veya pontoserebellar hipoplazi, korteksin altında ve arasında küçük kistlerden oluşur (125, 152, 176). Tip 1 kadar olmamakla birlikte kalın bir korteks görülmektedir (MRG'de 5-10mm) (83).

Klasik lizensefalilerde yavaş bir migrasyon söz konusuken kaldırım taşı lizensefalide nöronal over migrasyon olup; subaraknoid mesafeyi oblitere eden dezorganize kortikal nöron yığınları ve bu nöron yığınlarının altta yatan ak madde içerisinde genişlemesine bağlı olarak gri-ak madde bileşkesinde düzensizlik izlenmektedir. Nöron yığınları ak maddeden subaraknoid mesafedeki serebral korteks boyunca radyal olarak genişleyen fibrogial vasküler doku tarafından ayrıştırılır (Şekil 2.16) (200, 201).



**Şekil 2.15.** Tip 1 lizensefalinin (sol) ve tip 2 lizensefalinin (sağ) şematik görünümü.

Klinikte, doğumda başlayan hipotoni, genel kas güçsüzlüğü ve değişik derecelerde eklem kontraktürleri görülür. Birçok hastada SSS ve göz ile ilişkili

anomaliler eşlik etmektedir. Nöbetler diğer lizensefali formlarına göre daha ağırdır; ancak daha seyrek görülmektedir (47, 125). Tipik EEG bulguları tip 1 lizensefalide görülenler ile aynıdır.

Bu hastalarda müsküler, oküler ve beyin bozukluklarının nedeni iskelet kası, retina ve serebrum/serebellum bazal membranlarının defektif oluşudur. Serebral gelişimde; alfa- distroglikanın O-mannolizasyonu, laminin alfa 1 depolanması ve GPR56-kollajen etkileşimleri sonucu pial bazal membranla radyal glial hücrelerin oluşturması gereken bağlantılar bozulur; nöronların inkomplet bazal membrandan pial katman içine overmigrasyonu ve anormal kortikal laminasyon gerçekleşir (77, 202). Alfa distroglikanın O-glikozilasyonunu etkileyen herhangi bir gen mutasyonu; Walker Warburg Sendromu (WWS), Kas-Göz-Beyin Hastalığı (KGBH), Fukuyoma Konjenital Musküler Distrofisi (FKMD), Limb-Girdle Musküler distrofileri ve konjenital musküler distrofiler (tip 1C, tip 1D) ile ilişkili bulunmuştur (203-206).

WWS, ağır kaldırım taşı kompleksinden oluşur; kaldırım taşı lizensefali ile birlikte konjenital hidrosefali, ciddi konjenital hipotoni, konjenital göz malformasyonları (vitre hipoplazisi, vitröz ve subretinal hemorajiler, konjenital glokom, mikroftalmi, optik sinir hipoplazisi, oküler asimetri) ve progresif makrosefaliyi içerir (166, 207). MRG'de, kaldırım taşı lizensefali ile birlikte kallosal hipogenezi, beyin sapı ve serebellum hipoplazisi, ağır hipomyelinizasyon, ventrikülomegali ve mikroftalmi görülür (175, 191, 192, 208, 209). Hastaların çoğunda yüksek serum kreatinin kinaz değeri ve konjenital musküler distrofinin kas biyopsi bulguları, yarısında oksipital ensefaloseller görülür (5, 125). Etkilenmiş çocuklarda belirgin zeka geriliği, ağır hipotoni, körlük ve kısa bir sağ kalım mevcuttur (5, 99).

FKMD, Fukuyoma tarafından tanımlanmış, 9q31-33'deki FKMD genindeki (fukutin proteini) mutasyon sonucu oluşan, primer olarak Japon ırkında görülen otozomal resesif bir hastalıktır (210, 211). Görüntüleme olarak frontal lobda PMG ile posterior temporal ve oksipital loblarda kaldırım taşı manzarası olarak iki temel bulgusu vardır. Serebral beyaz cevherde gecikmiş myelinizasyon, serebellumda displazi ile beraber subkortikal kistler görülmektedir (175, 191, 192, 209, 212). Klinik olarak WWS ve KGBH'den daha hafiftir; hastalarda hipotoni, konjenital musküler distrofi, artmış serum kreatin kinaz düzeyi, ciddi gelişme geriliği, yaklaşık

yarısında ilk yılda ortaya çıkan nöbetler, myopiye sebep olan retinal hipoplazi, nistagmus, korioretinal dejenerasyon gibi göz anormallikleri izlenir (5, 125, 152, 213).

KGBH, kaldırım taşı kompleksi, göz anormallikleri ve konjenital musküler distrofi veya myopatiden oluşur. MRG bulguları, WWS ve FKMD arasında özellikler gösterir (214). Görüntülemeye kaldırım taşı görünümünün ön bölgelerde daha belirgin olduğu frontal pakigiri, arka bölgelerde daha hafif giral anomali (bazen alt oksipital alanlarda agiri), ağır hipomyelinizasyon, beyin sapı ve serebellar vermis hipoplazisi, serebellar kistler, kollikulus füzyonu ile genişlemiş ventriküller ve sylvian fissür izlenir (47, 125, 175, 191, 192, 209, 212). Etkilenmiş çocuklarda orta-ağır derecede zeka geriliği, epilepsi, hipotoni, distal spastisite, görme problemleri (ciddi myopi, glokom, retinal displazi, katarakt), konjenital musküler distrofi veya myopati, kontraktürler ve artmış serum kreatin kinaz düzeyi bulunmaktadır (5, 125, 152, 215). En uzun sağ kalım süresi 10 - 30 yıldır (99).

### **2.6.3. Anormal postmigrasyonel gelişim sonucu oluşan malformasyonlar**

#### **2.6.3.1. Grup III A: Polimikrogiri ile birlikte olan veya polimikrogiriye benzer malformasyonlar**

**Polimikrogiri (PMG):** İlk olarak 1915 yılında Bielschowsky tarafından çok sayıda küçük giruslardan oluşan serebral korteksin anormal yapısı olarak tanımlanmıştır (216). Sığ sulkuslarla ayrılan çok sayıda küçük mikrogirus, 6 tabakalı yapısı bozulmuş hafif kalınlaşmış korteks ve bazen mikrogirik kortikal alanın altında nöronal heterotopiler ile karakterizedir (152, 216, 217). PMG terimi, farklı sebeplerden kaynaklı, farklı makroskobik ve/veya mikroskobik görünümleri olan, eşlik eden farklı malformasyon ve bozukluklar ile ilişkili geniş bir hastalık grubunu tanımlamak için kullanılmaktadır (218). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PMG'nin embriyogenenez, neden ve major karakteristik özellikler bakımından heterojenite gösterdiği saptanmıştır ve ayrıca PMG benzeri KGM'ler ve lizensefaliler, aynı genlerin (tubulin veya tubulin ile ilgili genler), nöronal proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyon ve aksonal rehberliğin erken safhalarında işlev gören

mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir (86, 218-220). Bu sebeple; bu bozuklukların anlaşılması ve sınıflandırılması ile ilgili güçlükler yaşanmaktadır (219).

Etiyolojide intrauterin iskemik olaylar, maternal şok-hipotansiyon-kanama, CMV-toksoplazmosis-sifiliz gibi intrauterin enfeksiyonlar, maternal toksik ilaç alımı, karbonmonoksit zehirlenmesi ve kromozomal mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (216, 221). Mutasyon veya enfeksiyon sonucu PMG gelişen hastalarda altta yatan mekanizmanın vasküler olduğu düşünülmektedir (218). Histopatolojisinde klasik tabakalanmış PMG ve tabakalanmamış PMG olarak ikiye ayrılır (96). Tabakalanmış tipte nöronal organizasyon bozuk olmakla birlikte laminasyon görülür; ancak normalde izlenen 6 tabaka yerine 4 tabaka mevcuttur. Burada etyopatogeneizde çoğu olguda CMV enfeksiyonunun neden olduğu perfüzyon kaybı rol oynamaktadır ve gebeliğin 13-24. haftaları arasında oluşan perfüzyon yetersizliğinin rol oynadığı düşünülmektedir (88, 133, 216, 221). Moleküler tabakanın tek bir bant halinde tabakalaşmamış nöronlar ile birlikte bulunduğu korteks ise tabakalaşmamış PMG olarak adlandırılmaktadır, nöronal migrasyonun erken bozulması ve sonrasında görülen düzensiz kortikal organizasyon sonucu görülür; burada temel anormal morfojenetik olaylar gebeliğin 15. haftasından önce görülmektedir (88, 169, 216, 221).

Görüntülemelerde MRG'de ince kesitler elde edilmelidir; kalın kesitlerde (> 5mm) PMG, pakigiri ile karışabilir, ayrıca küçük lezyonlar atlanabilir. Pakigiri ile ayırımında korteks-ak madde bileşkesinde düzensizlik izlenir (pakigiride düz bileşke izlenmektedir). PMG' de striat korteks, singulat girus, hipokampus tutulumu olmaz (222). Tek girus tutulumu olabileceği gibi serebral hemisferlerin çoğunu da simetrik/asimetrik tutabilir (216). İntrauterin enfeksiyonlara sekonder hastalarda polimikrogirik korteks düzeyinde mikrokalsifikasyonlar izlenebilir (223).

Klinik bulgular tutulumun lokalizasyonu ve yaygınlığına bağlıdır. Mikrocefali, fokal nörolojik bulgular, değişik derecelerde mental motor retardasyon ve epileptik nöbetler görülebilir (169, 216). Diffüz PMG bulunan hastalar klinik olarak klasik lizensefaliye benzemektedirler (7). PMG oldukça epileptojenik bir KGM'dir. İlk bir yılda hastaların %50'sinde ve ilk dört yılda %95'inde klinik nöbetler görülmektedir. Jeneralize ve kompleks parsiyel nöbetler en sık görülen nöbet tipleridir. EEG'lerinde lezyon yaygınlığı ve lokalizasyonu ile ilişkili olarak jeneralize

veya fokal epileptik anormallikler ile epileptik olmayan (zemin aktivitesinde düzensizlik ve asimetri) anormalilikler görülebileceği gibi klinik nöbete eşlik eden EEG anormalliği her olguda görülmeyebilir (%17) (7).

Sınıflamada PMG izlenen bir kaç sendroma da yer verilmiştir. Bunlar arasında Adams-Oliver sendromu, Joubert sendromu, Aicardi sendromu, Warburg Micro sendromu ve megalensefali-PMG-polidaktili-hidrocefali sendromu (grup I B) bazılarını oluşturmaktadır (6, 48). Ayrıca iki taraflı simetrik bölgesel PMG sendromları da tanımlanmıştır. Bunlar içinde de konjenital bilateral perisilvian sendrom, bilateral simetrik fronto-pariyetal PMG, bilateral medial pariyeto-okspital PMG, bilateral parasagittal PMG sayılabilir (216). Konjenital bilateral perisilvian PMG, bilateral operküler PMG olarak da adlandırılmakta olup, tipik olarak psödobulber parezi, dizatri, hafif-ağır gelişme geriliği, zeka geriliği, epileptik nöbet ve istemli yüz hareketlerinin yokluğu ile karakterize sendromdur (7). X'e bağlı dominant ve resesif geçişler bildirilmesine rağmen çoğu vaka sporadiktir (169, 216). Bilateral frontal PMG'de ise spesifik bir antite olarak etkilenmiş hastalarda, gelişme geriliği, hafif spastik kuadriparezi, dil gelişiminde kayıp, mental gerilik ve epilepsi görülmektedir (221).

**Şizensefali:** Bu terim ilk olarak 1946 yılında Yakovlev ve Wudsworf tarafından tanımlanmıştır (224). Serebral hemisferlerde gri cevher hattı ile çevrili yarıkların pial yüzeyden lateral ventrikülün ependimal yüzeyine uzanması ile karakterizedir. KGM olan pediatrik hastalarda malformasyonların %5'ini oluşturmaktadır (161). Kapalı dudaklı ve açık dudaklı şizensefali olarak ikiye ayrılır. Kapalı tipte (tip 1 şizensefali) duvarlar direkt olarak yapışır ve yarık içinde serebrospinal sıvı bulunur. Açık tipte (tip 2 şizensefali) ise yarık dudakları birbirinden ayrıdır ve serebrospinal sıvı yarığın içini lateral ventrikülden hemisferleri çevreleyen subaraknoid mesafeye kadar tamamen doldurur (225, 226). Gri cevher hatlı yarığın yapısı tabakalanmamış bozuk organizasyonlu PMG formunda olgun nöronlardan oluşmaktadır. Heterotopik gri cevher de ventriküle komşu yarığı kaplayabilir (161, 166, 169, 227). Yarığı çevreleyen serebral korteks ise normal, pakigiri veya PMG formunda olabilir (169, 227). Etyolojisinde heterojen nedenler olup, çoğunlukla vasküler yıkım rol oynamaktadır; PMG'ye neden olan benzer patogenetik olaylardan kaynaklanabilir.

Yüzeysel hafif kortikal zedelenmeler kortikal tırtıklanmanın olmadığı düz PMG ile sonuçlanırken; derinde radyal glial fiberleri tutan ağır ve erken hasarlar tabakalanmamış PMG hattı ile tüm tabakaları tutan kortikal yarığı (şizensefali) oluştururlar (161, 166, 169, 227).

Görüntülemelerde şizensefali, unilateral (%60) / bilateral (%40), kapalı (%78) / açık tip (32), izole veya diğer anomaliler ile birlikte (heterotopi, KKA, septum pellucidum agenezisi, septooptik displazi) olabilir (30, 161). Kleftler sıklıkla silvian fissür etrafında lokalizedirler; ancak prefrontal, temporal ve oksipital lobları da tutabilirler (225). Açık dudaklı şizensefalide yarık beyin omurilik sıvısı ile dolu olup, sıvı içinde sıklıkla büyük damarlar görülmektedir (161). Açık tip şizensefali, porensfaliden ayrılmalıdır; porensfalik kist düz duvarlı kavite görünümüne sahip olup iç yapılar yoktur, beyaz cevher hattı vardır (133, 161).

Klinik bulgular, epileptik nöbetler, hemiparezi-tetraparezi gibi motor bulgular ve değişik derelerde gelişme gerilikleridir. Klinik tablonun şiddeti, kleftin yayılımı, büyüklüğü ve eşlik eden serebral malformasyonların lokalizasyonu ile ilişkilidir (161, 227). Küçük yarıklı hastalar, normal zeka gelişimi göstererek erişkin yaşa kadar tanınamayabilirler (7). Semptom başlangıcı genellikle yaşamın ilk iki yılıdır. Nörogelişimsel olarak kapalı uçlu olanlar açık uçlu olanlara göre daha iyi prognoz göstermektedir (227). Hastaların üçte birinden fazlasında görülen optik sinir hipoplazisi (septum pellucidum agenezisi ile birliktelik gösterip bu hastaların septooptik displazi kategorisinde sınıflandırılmalarına neden olur) sonucu körlük görülebilir (226-228). Epilepsi, hastaların çoğunda vardır ve geç çocukluk veya adolesan döneminde başlar. Üçte bir hastada ilaca dirençli fokal nöbetler görülmektedir. İnteriktal EEG kayıtları, sıklıkla kleft lokalizasyonu ile birlikte, fokal epileptiform anomali ile karakterizedir. Bazı hastalarda epileptiform deşajlar olmadan yaygın veya fokal yavaşlama görülmektedir (152, 166, 169, 227). Tedavi eşlik eden klinik bulgularla ilişkili olup, seçilmiş vakalarda epilepsi cerrahisi tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebilir (161, 229).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2013 - Aralık 2016 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda kraniyal MRG incelemesine göre KGM tanısı ile izlenen, yaşları 1 ay ile 16.5 yaş arasında değişen, 42'si erkek, 33'ü kız olmak üzere toplam 75 olgu üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. İzlemleri düzensiz veya eksik olanlar, KGM ön tanısı ile izlenmekte olan ancak MRG kalitesi yetersiz olan olgular ve serebral korteks gelişim anomalileri dışındaki SSS konjenital malformasyonlu olgular çalışma dışı bırakıldı.

Ünitemizin bir referans merkez olması sebebi ile çeşitli merkezlerde ve hastanemizde yapılmış olan T1- T2 ve inversion recovery (IR) sekanslarını içeren kraniyal MRG tetkikleri, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gazanfer Ekici ve Uzm. Dr. Ruslan Asadov tarafından değerlendirildi. Bizim merkezimizde çekilmiş olan kraniyal MRG tetkikleri ise 3 T Siemens Verio sisteminde elde edilmişti. Olguların MRG bulguları, KGM türü, lokalizasyonu, genişliği, yayılımı ve eşlik eden diğer SSS anomalileri açısından sagittal, aksiyel ve koronal kesitlerde değerlendirildi. Olguların gruplandırılmasında Barkovich kortikal gelişimsel malformasyon sınıflandırması 2012 güncellemesi kullanılmış olup, olgular tip 1- anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar (mikrosefali, HMG, FKD, diffüz kortikal disgenezi, TS), tip 2 - anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar (heterotopi, lizensefali) ve tip 3 - anormal postmigrasyonel gelişim sonucu oluşan malformasyonlar (PMG, şizensefali) olarak gruplara ayrıldı. Bu 3 ana grubun dışında, alt gruplar içindeki hasta sayıları gözlemlenerek olgular mikrosefali, TS, lizensefali, PMG ve şizensefali alt başlıkları altında 5 grup altında ve ayrıca MRG'deki lezyon tutulum derecesine göre tüm olgular fokal (unilateral/bilateral), hemisferik/multilober ve diffüz tutulum olmak üzere 3 grup altında da incelendi.

Tüm olgular için anamnez, aile öyküsü, fizik muayene, MRG bulguları, nöbet-EEG özellikleri, kromozom analizi sonuçları ve gelişim testleri sonuçlarını içeren hasta takip formu ve prenatal-perinatal risk değerlendirmesi formu dolduruldu (Ek-1, Ek-2). Buna göre prenatal öyküde gebelik yaşı, gebelikte travma, vaginal



kanama, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, enfeksiyon (TORCH-idrar yolu enfeksiyonları), iyonize radyasyon maruziyeti, metabolik sorunlar (gestasyonel diyabet, hipotiroidi), preeklampsi, hipotansiyon, oligo-polihidroamniyoz öyküsü, abortus öyküsü, intrauterin çoğul gebelik, in vitro fertilizasyon sonucu gebelik öyküsü; perinatal öyküde ise doğum şekli, haftası, ağırlığı, baş çevresi, asfiksi öyküsü ve doğum sonrası yeni doğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü sorgulandı. Doğum ağırlıkları ve haftalarına göre olgular; haftasına göre doğum ağırlığı küçük bebekler (SGA, *small for gestational age*), gebelik haftasına uygun doğum ağırlıklı bebekler (AGA, *appropriate for gestational age*) ve haftasına göre doğum ağırlığı büyük bebekler (LGA, *large for gestational age*) olarak gruplandırıldı. Doğum ağırlığı, gestasyon haftasına uygun ağırlığın Lubchenco eğrisine göre 10. persentilin altında olan olgular SGA, 10-90 persentil arasında olan olgular AGA ve 90 persentilin üzerinde olan olgular LGA olarak değerlendirildi. Anamnezde, ilk başvuru şikayeti ve zamanı, nöbet başlangıç yaşı, ilk başlayan nöbet türü, devamında görülen nöbet türleri, nöbet sıklığı, tedavide kullanılan ilaçlar, epilepsi cerrahisi ve/veya ketojenik diyet öyküsü, tedavi yanıtı; aile öyküsünde ise, anne baba arasında akrabalık, ailede nöromotor-psikososyal gerilik ve epileptik nöbet öyküsü sorgulandı.

Olguların başvuru şikayetleri; nöbet, fonksiyonel kayıp, gelişimsel gerilik, baş çevresi küçüklüğü, cilt lezyonu, intrauterin kraniyel malformasyon, intrakardiyak kitle tetkik, asimetric vücut yapısı ve istemsiz hareketler olarak gruplandırıldı. Nöbet öyküsü olan olgular, nöbet başlangıç yaşına göre ilk 2 ay, 2-12 ay, 1-5 yaş arası ve 5 yaş üzeri olmak üzere yaş gruplarına ayrıldı. Nöbet tiplendirmesi, aileden alınan anamneze, muayene ve tetkikler sırasında gözlenen nöbetlere göre yapılmış olup; olguların nöbet türleri ILAE (International League Against Epilepsy) 2010 terminolojisine göre sınıflandırıldı. Nöbet sıklıkları; hergün, en az haftada bir, 1-3 ayda bir ve 3 ayda birden daha nadir olarak gruplandırılan olguların nöbet kontrolleri ise nöbet sıklığında %50'den az azalma, %50-100 arası azalma ve %100 azalma olarak üç kategoride gruplandırıldı. Antiepileptik tedavi alan olgular; monoterapi (tek bir antiepileptik) ve politerapi (iki ve daha fazla sayıda antiepileptik) alanlar olarak 2 grupta değerlendirildi ve kullanılan antiepileptikler her olgu için kayıt altına

alındı. Epilepsi cerrahisi ve ketojenik diyet uygulaması da tedavi başlığı altında değerlendirildi.

EEG incelemeleri, dış merkezden yapılmış olarak tarafımıza refere edilmiş olan skalp ve/veya video EEG'lerini ve hastanemizde yapılmış olan rutin skalp ve/veya video EEG'lerini içermekteydi. Hastanemizde yapılmış olan rutin skalp ve video EEG incelemesi, 32 kanallı ekstrakraniyal EEG cihazı (Nihon Koden) ile internasyonal 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrotlar ile yapılmıştı. EEG kayıtları çocuk nörolojisi bilim dalı öğretim üyeleri tarafından ve tümü aynı formda değerlendirildi. Değerlendirilmelerde; zemin aktivitesi anomalisi (uyku-uyanıklık), biyoelektriksel aksama, matürasyon, epileptik aktivite varlığı (fokal-multifokal-jeneralize), epileptik potansiyel sıklığı (nadir, sık) ve epileptik ensefalopati varlığı (yavaş uykuda elektriksel status epileptikus-hipsaritmi-diğerleri) incelendi. Dakikada birden fazla olan diken dalga aktivitesi sık epileptik potansiyel olarak değerlendirildi. Sonuç olarak EEG sonuçları normal, epileptik bozukluk (fokal/regional - multifokal/bilateral), anormal epileptik olmayan bozukluk (zemin aktiviteleri yavaşlamaları, fokal ya da jeneralize yavaşlama, uyku döngüsünün bozulması), epileptik ve epileptik olmayan bozukluk olarak gruplandırıldı. Toplam 75 olgunun 57'sinin en az 2 EEG kaydı, 16'sının ise 1 EEG kaydı bulunmaktaydı; 2 klinik nöbeti bulunmayan olgunun ise EEG kaydı bulunmamaktaydı. Birden fazla EEG kaydı bulunan olguların ilk ve son EEG kayıtları, ikisi arasındaki süre ile birlikte kıyaslanarak; kayıt özellikleri değişmemiş olanların EEG prognozu 'aynı/stabil'; epileptik potansiyel yeni eklenmiş, sıklığı ya da yayılım derecesi artmış veya izole epileptik ya da epileptik olmayan bozukluğu, epileptik ve epileptik olmayan bozukluk olarak değişmiş olanların 'kötüleşme' ve tersi şekilde epileptik potansiyel sıklığı ya da yayılımı azalmış, epileptik ve epileptik olmayan bozukluğu izole epileptik veya epileptik olmayan bozukluk ile değişmiş veya EEG özellikleri normale dönmüş olan olguların ise EEG prognozu, 'kısmi düzelme' olarak değerlendirildi.

Tüm olguların nörolojik ve diğer sistem muayeneleri yapılarak, olguların nörolojik muayenede kraniyal alan değişiklikleri (görme-işitme-alt beyin sapı işlevleri), motor ve postür değişiklikleri (saf motor-serebellar sistem patolojileri) ve baş çevresi anormallikleri (mikrosefali-makrosefali) incelendi. Motor ve işlev

değerlendirilmelerine göre ise olgular, fizik muayene ve aile sorgulamasına göre yatağa bağımlı, sadece oturuyor ve ambulatuvar olarak sınıflandırıldı. Ek olarak olgular, pubertal gelişim basamakları yönünden incelenerek; puberte prekoks, normal pubertal gelişim ve gecikmiş puberte/pubertal gelişim yok başlıkları altında gruplandırıldı. Kız çocuklar için 8-13 yaşları arasında Tanner evre 2 meme gelişimi, erkek çocuklar için ise 9-14 yaşları arasında testis volümünün 4 mm<sup>3</sup> üzerinde olması normal pubertal gelişim olarak değerlendirildi. Bu yaş aralıklarından önce pubertal gelişim başlaması puberte prekoks, sonra başlaması ya da başlamaması ise gecikmiş puberte/pubertal gelişim yok olarak değerlendirildi. Tüm olguların boy ve tartı değerleri son kontrollerinde Türk çocuklarının percentil büyüme eğrilerine göre 3 percentil altında, 3-97 percentil arası ve 97 percentil üstü olarak gruplandırıldı.

Olguların nörogelişimsel ve nörobilişsel değerlendirmesi, hastanemizde görevli çocuk gelişim uzmanı ve psikolog tarafından yapıldı. Olguların değerlendirilmesinde 1-42 ay arası olgularda Bayley-III, 42 ay - 6 yaş arası olan olgularda DGTT ve 6 yaş üzerinde olan olgularda WISC-R kullanıldı. Bayley-III ve DGTT yapılırken olguların kronolojik ya da düzeltilmiş yaşına göre değerlendirme yapıldı. Bayley-III'de; olguların geçtiği maddelere "1", geçemediği maddelere "0" puan verilerek her bir gelişim alanı için toplam ham puan skorları, standardize tablolar kullanılarak ölçeklendirilmiş puanlara (scaled skor) ve bileşik puan karşılıklarına (composite skor) dönüştürüldü. Puanlar yorumlanırken, ölçeklendirilmiş puanı 8'in üstünde ve bileşik puanı 90'ın üstünde olan olgular normal, altında olanlar ise her bir gelişim alanı için gelişim geriliği olan olgular olarak değerlendirildi. DGTT'de ise her bir gelişim basamağındaki maddelerde yaş çizgisinin %90 'ının altında (solunda) kalanlar gelişim geriliği olarak değerlendirildi. Bayley-III ve DGTT sonuçları; kişisel sosyal, kaba motor, ince motor ve dil alanlarına göre normal gelişim, bir alanda gerilik (izole), iki ve daha fazla alanda gerilik/test yapılamayacak düzeyde olarak gruplandırıldı. WISC-R sonuçları ise mental retardasyon DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterlerine göre sınıflandırıldı; olgular, puanı 35-69 arası olanlar hafif-orta-ağır zeka geriliği; puanı 70-109 arası olanlar sınır-düşük normal-normal zeka düzeyi, ve WISC-R ile değerlendirilemeyecek düzeyde (gelişimsel düzeyi sıfır) olarak gruplandırıldı.

Verilerin analizinde SPSS versiyon 15.0 programından yararlanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerleri kullanıldı. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve gözlerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'in altında olduğu durumlarda Fisher's Exact Testi ile karşılaştırma yapıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) ölçümsel veriler 2'li gruplarda değerlendirilirken Mann Whitney U Testi; 2'den fazla gruplarda değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınmış olan 75 olgunun embriyolojik üç ana ve alt başlıkları ile KGM lezyon tutulum derecesine göre dağılımı tablo 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir.

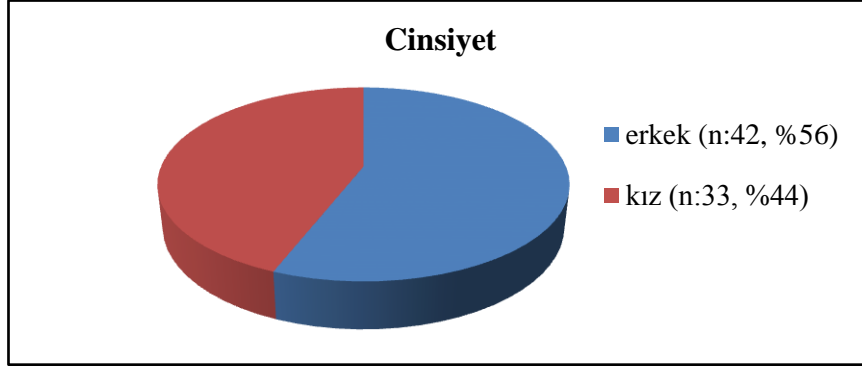
**Tablo 4.1.** Olgularda kortikal gelişimsel malformasyon tiplerinin dağılımı.

Kortikal Gelişimsel Malformasyon Tipleri	Sayı	Yüzde
<b>Premigrasyonel malformasyonlar</b>	<b>33</b>	<b>44.0</b>
Tuberozskleroz	18	24.0
Mikrosefali	11	14.7
Fokal Kortikal Displazi	2	2.7
Hemimegalensefali	1	1.3
Diffüz kortikal disgenezi	1	1.3
<b>Migrasyonel malformasyonlar</b>	<b>13</b>	<b>17.3</b>
Lizensefali	11	14.7
Heterotopi	2	2.7
<b>Postmigrasyonel malformasyonlar</b>	<b>29</b>	<b>38.7</b>
Polimikrogiri	18	24.0
Şizensefali	11	14.7
<b>Toplam</b>	<b>75</b>	<b>100.0</b>

**Tablo 4.2.** Olgularda kortikal gelişimsel malformasyonların lezyon tutulum derecesine göre dağılımı.

Lezyon dağılımı	Sayı	Yüzde
Fokal (unilateral/bilateral)	24	32.0
Hemisferik/Multilober	26	34.7
Diffüz	25	33.3
<b>Toplam</b>	<b>75</b>	<b>100.0</b>

Olguların cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** Olguların cinsiyet dağılımı.

Başvuru yaşı ve takip süreleri tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Olguların başvuru yaşı ve takip süreleri (ay).

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	En küçük-En büyük
İlk başvuru anındaki yaş (ay)	14.7 $\pm$ 27.9	27.9	1*-140
Takip sonundaki yaş (ay)	79.9 $\pm$ 60.1	60.1	4-198
Takip süresi (ay)	65.4 $\pm$ 57.8	57.8	58.3-190

\* 0.1 ay

Olguların 35'inde (%46.7) öykü ile saptanabilen prenatal sorunlar vardı. İntrauterin tanı 19 (%25.3) hastada saptandı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Olguların prenatal özellikleri ve intrauterin tanıları.

Prenatal Özellikler *	Sayı	Yüzde
İlaç kullanımı	8	10.7
Metabolik sorunlar (DM- hipotiroidi)	8	10.7
Oligo-polihidroamniyoz	8	10.7
Vajinal kanama (ilk trimester)	7	9.3
İleri anne yaşı (35 yaş üstü)	6	8.0
Sigara içme	6	8.0
Enfeksiyon öyküsü (TORCH-İYE)	6	8.0
Çoğul gebelik	5	6.7
Preeklampsi	2	2.7
X-ray öyküsü	1	1.3

**Tablo 4.4.** Olguların prenatal özellikleri ve intrauterin tanıları-devamı.

<b>İntrauterin Tanı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
İntrauterin mikrosefali	6	8.0
İntrauterin gelişme geriliği	5	6.7
İntrauterin hidrosefali	4	5.3
Diğer**	4	5.3

\* Bir hastada birden fazla risk faktörü bulunabilmektedir. (risk faktörlerinin yüzdeleri toplam sayıya göre verilmiştir.)

\*\* İntrauterin kraniyal tuberom (n=1), intrauterin kraniyal kitle (n=1), intrauterin aritmi (n=1), spina bifida (n=1)

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, DM: Diabetes Mellitus,

İntrauterin mikrosefali tanılı 6 olgunun 3'ü mikrosefali, 2'si lizensefali ve 1'i PMG tanısı ile; intrauterin gelişme geriliği olan 5 olgunun 3'ü PMG, 1'i mikrosefali ve 1'i HMG tanısı ile; intrauterin hidrosefali tanılı 5 olgunun 2'si lizensefali, 1'i heterotopi ve 1'i diffüz kortikal disjenezi tanısı ile; intrauterin kraniyal tuberom ve intrauterin aritmi tanılı olgular TS tanısı ile; intrauterin kraniyal kitle tanılı olgu PMG tanısı ile ve intrauterin spina bifida tanılı olgu ise heterotopi tanısı ile izlenmekteydi.

Perinatal özellikler tablo 4.5'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Olguların perinatal özellikleri.

<b>Natal Öykü</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Doğum Zamanı</b>		
Term	61	81.3
Preterm	14	18.7
<b>Doğum Şekli</b>		
NVD	38	50.7
CS	37	49.3
<b>Maturite</b>		
SGA	15	20.0
AGA	51	68.0
LGA	9	12.0

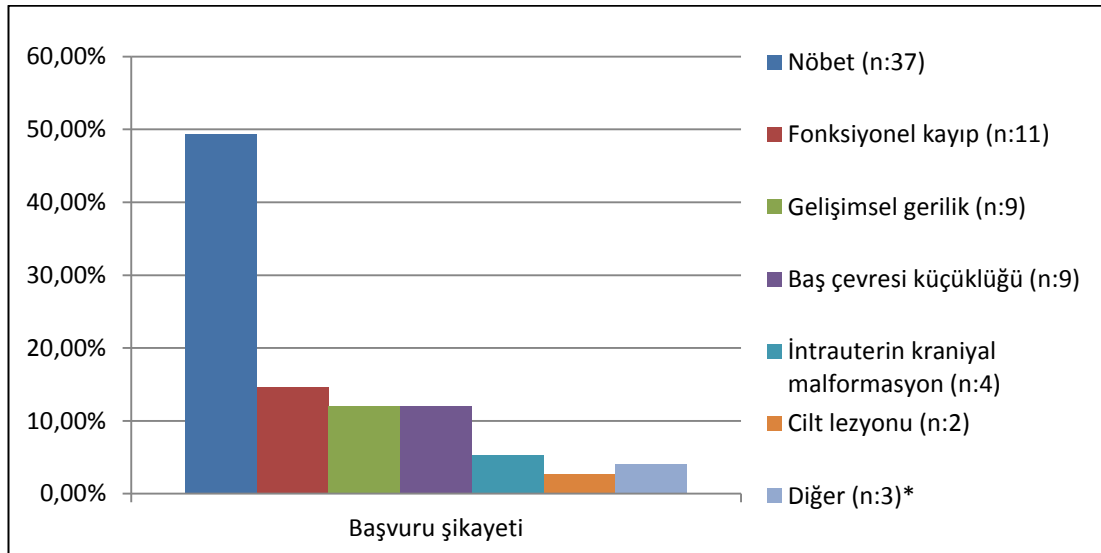
Olguların 24'ünde (%32.0) postnatal dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü mevcuttu.

Anne baba arası akrabalık öyküsü 29 (%38.7) olguda mevcuttu (Tablo 4.6). PMG tanılı bir olgunun kardeşinde lizensefali ve PMG tanılı bir başka olgunun da kardeşinde mikrosefali tanısı mevcuttu. Bu 4 hasta çalışma grubu içindeydi. TS tanılı 4 olgunun 3'ünün kardeşlerinde TS tanısı mevcut iken, 1 olgunun da babasında TS tanısı ve mikrosefali tanılı 1 olgunun kuzeninde mikrosefali tanısı mevcuttu.

**Tablo 4.6.** Olguların akrabalık ve soygeçmiş özellikleri.

Akrabalık Durumu	Sayı	Yüzde
Anne-baba arası akrabalık	29	38.7
Birinci derece kuzen evliliği	21	28.0
Diğer dereceler	8	10.7
<b>Abortus öyküsü</b>		
Yok	53	70.7
Var	22	29.3
<b>Aile Öyküsü</b>		
Özellik yok	38	50.7
Epileptik nöbet	22	29.3
Nöromotor psikososyal gerilik	6	8.0
Her iki özellik	9	12.0

Olguların 37'sinin (%49.3) ilk hastane başvuru şikayeti nöbet geçirmeydi. ilk başvuru şikayetleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



\* Birer olgu asimetric vücut yapısı, istemsiz hareketler, intrakardiyak kitle tetkik

**Şekil 4.2.** Olguların ilk başvuru şikayetleri.

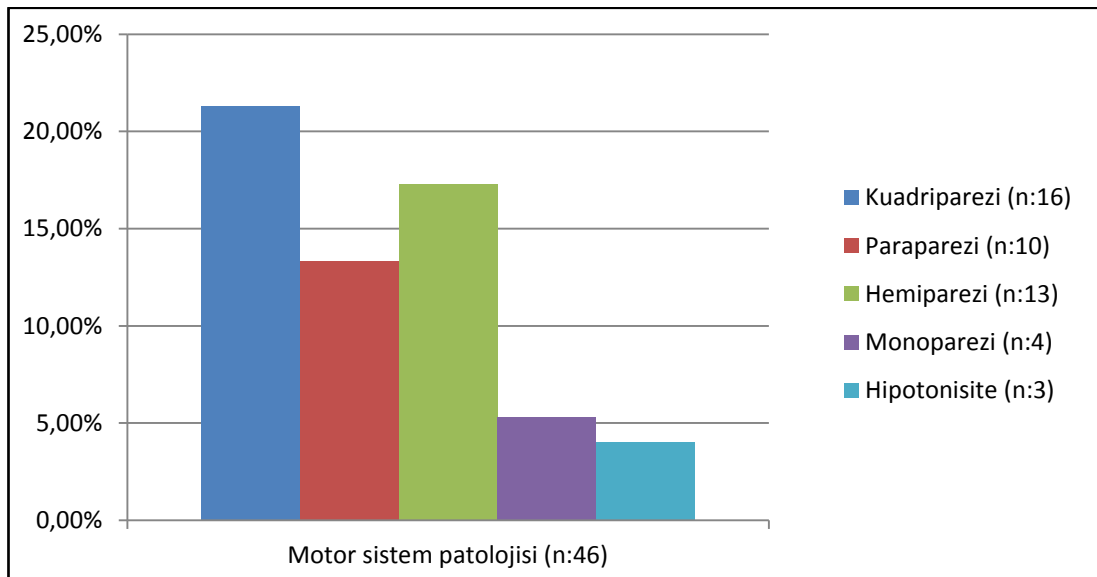


Olguların 62'sinin (%82.7) nörolojik muayenesinde patoloji vardı (Tablo 4.7). Görme işlevi 26 (%34.7) olguda, işitme işlevi 10 (%13.3) olguda ve alt beyin sapı işlevleri 19 (%25.3) olguda bozuktur. Saf motor sistem patolojisi 46 (%61.3) olguda mevcuttu (Şekil 4.3). Serebellar sistem patolojisi ise yaşı gereği değerlendirilebilen 50 olgunun 8 'inde (%16.0) mevcuttu.

**Tablo 4.7.** Olguların nörolojik muayene özellikleri.

Nörolojik Muayene*	Sayı	Yüzde
<b>Kraniyal alan patolojisi varlığı</b>	35	46.7
Sadece görme işlevlerinde patoloji	15	20.0
Sadece alt beyin sapı işlevlerinde patoloji	6	8.0
Sadece işitme işlevlerinde patoloji	3	4.0
Birden fazla alanda patoloji	12	16.0
<b>Motor ve/veya postür patolojisi varlığı</b>	49	65.3
Saf motor patolojisi	41	54.7
Saf serebellar sistem patolojisi	3	4.0
Birden fazla alanda patoloji	5	6.7
<b>Baş çevresi anormallığı</b>	38	50.6
Mikrosefali	31	41.3
Makrosefali	7	9.3

\* Kişi yüzdesi alınmıştır (toplamı %100'den fazladır), bir hastada birden fazla alanda patoloji mevcuttur.



**Şekil 4.3.** Olguların motor sistem patolojileri

Olguların sistemik muayenelerinde (nörolojik muayene dışında) 25 (%33.3) hastada patoloji saptandı. Sistemik muayene özellikleri tablo 4.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Olguların sistemik muayene özellikleri.

Sistemik Muayene Bulguları	Sayı	Yüzde
Multisistemik	9	12.0
KVS patolojisi	9	12.0
GİS patolojisi	3	4.0
GÜS patolojisi	3	4.0
SS patolojisi	1	1.3

KVS: Kardiyovasküler sistem, GİS: Gastrointestinal sistem, GÜS: Genitouriner sistem, SS: Solunum sistemi

Olguların 30'u (%40.0) boy ve/veya tartı değerlerine göre 3 percentilin altında, 45 'i (%60.0) ise 3-97 percentil arasındaydı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Tartı ve/veya boy ölçümleri 3 percentil altında olan olguların nörolojik-diğer sistem muayene özellikleri.

Nörolojik-diğer sistem muayene özellikleri		Boy ve/veya tartı 3 percentil altında†	
		Var (n:30)	Yok (n:45)
		n (%)	n (%)
Nörolojik muayenede patoloji*	Yok	1 (7.7)	12 (92.3)
	Var	29 (46.8)	33 (53.2)
Kraniyal alanda patoloji *	Yok	12 (30.0)	28 (70.0)
	Var	18 (51.4)	17 (48.6)
Motor ve postür değişikliği *	Yok	6 (23.1)	20 (76.9)
	Var	24 (49.0)	25 (51.0)
Baş çevresi anormalliği**	Yok	7 (18.9)	30 (81.1)
	Var	23 (60.5)	15 (39.5)
Diğer sistem muayenelerinde patoloji varlığı*	Yok	15 (30.0)	35 (70.0)
	Var	15 (60.0)	10 (40.0)

\* p<0,05, \*\* p<0,001, † Satır yüzdesi

Nörolojik muayenesi normal olan (p:0,009) ve alt başlıkları olan kraniyal alan patolojisi (p:0,049), motor ve postür değişiklikleri (p:0,029), baş çevresi anormalliği (p<0,001) ve diğer sistem muayenelerinde patoloji (p:0,012) olmayan olgularda anlamlı olarak tartı değerleri 3 persentilin üzerindeydi.

Olguların 22'sinde (%29.3) cilt bulguları mevcuttu. Bu hastaların 19'u (%86.3) TS tanısı ile izlenmekteydi. Cilt bulguları tablo 4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** Olguların cilt bulguları.

Cilt Bulguları	Sayı	Yüzde
Hipopigmente makül	7	9.3
Tuber	2	2.7
Shagreen patch	1	1.3
Birden fazla lezyon	9	12.0
Diğer*	3	4.0

\* Cafe au lait 2 olguda, hemanjiyom 1 olguda mevcuttu.

Pubertal gelişim yönünden incelendiğinde 22 olgu pubertal gelişim zamanı içindeydi ve 21 (%95.5-21/22) olguda normal pubertal gelişim vardı. Lizensefali tanılı 1 (%4.5-1/22) olguda pubertal gelişim zamanı geçmiş olmasına rağmen pubertal gelişim başlamamıştı. TS tanılı 1 (%1.3-1/75) olguda ise puberte prekoks mevcuttu.

Olguların 27'sinde kromozom analizi incelenmiş olup şizensefali ve mozaik Down Sendromu tanılı 1 (%3.7-1/27) olguda kromozomal anomali mevcuttu.

Ek radyolojik bulgular 38 (%50.7) olguda mevcuttu (Tablo 4.11). Ek radyolojik bulgulara sahip olguların %97.4'ünde, olmayan olguların ise %67,6'sında nörolojik patoloji bulunmaktaydı. Nörolojik patolojisi olmayan KGM'lerin %7.7'sinde, kraniyal alan muayenesi normal olanların %27.5'inde, motor ve postür muayenesi normal olanların ise %19.2'sinde ek radyolojik bulgu mevcuttu (p<0,005) (Tablo 4.12). Ek olarak ek radyolojik bulgulara sahip olguların % 71,1'inde kraniyal alan patolojisi mevcut olup, olmayan olguların ise %21.6'sında kraniyal alan patolojisi mevcuttu (p<0,005). Baş çevresi anormalliği ve diğer sistem patolojileri varlığı ile ek radyolojik bulgu varlığı arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0,05).

**Tablo 4.11.** Ek radyolojik bulgular.

<b>Ek Radyolojik Bulgular</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Korpus kallosum hipoplazisi/agenезisi	13	17.3
Ventrikülomegali	13	17.3
Septum pellucidum hipogenezi/agenезisi	7	9.3
Araknoid kist	6	8.0
Serebellar hipoplazi	5	6.7
Beyin sapı hipoplazisi	4	5.3
Septooptik displazi	3	4.0
Joubert send. bulguları	2	2.7
Periventriküler lökomalazi	2	2.7
Kolposefali	1	1.3
Ensefalosel + orta hat lipomu	1	1.3
Kistik ensefalomalazi	1	1.3
Cavum vellum interpositum	1	1.3
Arnold chiari tip 2 malformasyonu	1	1.3

**Tablo 4.12.** Ek radyolojik bulgular ile nörolojik-sistemik muayene özelliklerinin karşılaştırılması

<b>Nörolojik-diğer sistem muayene özellikleri</b>		<b>Ek radyolojik bulgu †</b>	
		<b>Var (n:38)</b>	<b>Yok (n:37)</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Nörolojik muayenede patoloji*	Yok	1 (7.7)	12 (92.3)
	Var	37 (59.7)	25 (40.3)
Kraniyal alanda patoloji *	Yok	11 (27.5)	29 (72.5)
	Var	27 (77.1)	8 (22.9)
Motor ve postür değişikliği *	Yok	5 (19.2)	21 (80.8)
	Var	16 (32.7)	33 (67.3)
Baş çevresi anormalliği	Yok	16 (43.2)	21 (56.8)
	Var	22 (57.9)	16 (42.1)
Diğer sistem muayenelerinde patoloji varlığı	Yok	25 (50.0)	25 (50.0)
	Var	13 (52.0)	12 (48.0)

\* p&lt;0,001, † Satır yüzdesi

## 4.2. Olguların Embriyolojik Ana Başlıklarda Değerlendirilmesi

Olguların premigrasyonel (tip 1) (n:33, %44) , migrasyonel (tip 2) (n:13, %17.3) ve postmigrasyonel (tip 3) (n:29, %38.6) olarak 3 ana grupta sosyodemografik ve klinik değişkenlere göre dağılımı incelendiğinde nörolojik muayenede patoloji ve kraniyal alanda patoloji varlığı anlamlı olarak premigrasyonel grupta düşüktü (p: 0,01). Motor ve postür değişikliği, migrasyonel grupta anlamlı olarak en sık iken premigrasyonel grupta en düşük orandaydı (p<0,001) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin embriyolojik gelişim aşamalarına göre dağılımı.

		Embriyolojik 3 ana grup†		
		Tip 1(n:33)	Tip 2(n:13)	Tip 3(n:29)
		n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet	Erkek	16 (48.5)	6 (46.2)	20 (69.0)
	Kız	17 (51.5)	7 (53.8)	9 (31.0)
Anne baba arasında akrabalık varlığı		9 (27.3)	8 (61.5)	12 (41.4)
Aile öyküsü varlığı		17 (51.5)	6 (46.2)	14 (48.3)
Prenatal risk varlığı		15 (45.5)	6 (46.2)	14 (48.3)
Abortus hikayesi varlığı		13 (39.4)	1 (7.7)	8 (27.6)
Doğum Zamanı	Preterm	4 (12.1)	3 (23.1)	7 (24.1)
	Term	29 (87.9)	10 (76.9)	22 (75.9)
Doğum Şekli	NVD	18 (54.5)	7 (53.8)	13 (44.8)
	C/S	15 (45.5)	6 (46.2)	16 (55.2)
Maturite	SGA	5 (15.2)	4 (30.8)	6 (20.7)
	AGA	23 (69.7)	7 (53.8)	21 (72.4)
	LGA	5 (15.2)	2 (15.4)	2 (6.9)
YDYBÜ yatış öyküsü varlığı		12 (36.4)	5 (38.5)	7 (24.1)
Boy ve/veya tartı 3 persentil altında		13 (39.4)	8 (61.5)	9 (31.0)
Nörolojik muayenede patoloji varlığı*		21 (63.6)	13 (100.0)	28 (96.6)
Kraniyal alanda patoloji varlığı*		9 (27.3)	9 (69.2)	17 (58.6)
Motor ve postür değişikliği varlığı**		13 (39.4)	13 (100.0)	23 (79.3)
Baş çevresi anormalliği varlığı		15 (45.4)	9 (69.2)	13 (44.8)
Diğer sistem patolojisi varlığı		13 (39.4)	6 (46.2)	6 (20.7)

\* p<0,05, \*\* p<0.001, † Sütun yüzdesi,

YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, C/S: Cesarean Section NVD: Normal vaginal doğum

İlk hastane başvuru yaşı median değerleri tip 1, tip 2 ve tip 3 grupları için sırasıyla 2, 3 ve 6 aydı ve anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). İlk hastane başvuru şikayetleri üç ana başlık altında incelendiğinde, premigrasyonel ( $p:0,005$ ) ve migrasyonel grupta ( $p:0,012$ ) en sık nöbet geçirme; postmigrasyonel grupta ise en sık nöbet geçirme veya gelişimsel gerilik şikayetleri mevcuttu ( $p:0,002$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Olguların ilk başvuru şikayetlerinin embriyolojik ana başlıklarda dağılımı.

İlk başvuru şikayeti	Embriyolojik 3 ana grup *		
	Tip 1 (n:33)	Tip 2 (n:13)	Tip 3 (n:29)
	n (%)	n (%)	n (%)
Nöbet	21 (63.6)	7 (53.8)	9 (31.0)
Fonksiyonel kayıp	1 (3.0)	2 (15.4)	8 (27.6)
Gelişimsel gerilik	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (31.0)
Baş çevresi küçüklüğü	5 (15.2)	2 (15.4)	2 (6.9)
Cilt lezyonu	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
İntrauterin kraniyel malformasyon	1 (3.0)	2 (15.4)	1 (3.4)
İntrakardiyak kitle tetkik	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asimetrik vücut yapısı	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
İstemsiz hareketler	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

\* Sütun yüzdesi,  $p<0,05$

Eşlik eden radyolojik bulgular embriyolojik 3 ana başlık altında incelendiğinde ventrikülomegali sıklığı anlamlı olarak migrasyonel grupta ( $p:0,005$ ) ve septum pellucidum agenezisi/hipogenezisi ise postmigrasyonel grupta yüksek saptandı ( $p:0,026$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Eşlik eden radyolojik bulguların embriyolojik ana başlıklar altında dağılımı.

Eşlik eden radyolojik bulgular	Embriyolojik 3 ana grup*		
	Tip 1 (n:33)	Tip 2 (n:13)	Tip 3 (n:29)
	n (%)	n (%)	n (%)
Korpus kallosum hipoplazisi/agenезisi	4 (12.1)	3 (23.1)	6 (20.7)
Ventrikülomegali **	2 (6.1)	6 (46.2)	5 (17.2)
Joubert send. bulgular	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.4)
Araknoid kist	2 (6.1)	0 (0.0)	4 (13.8)
Septooptik displazi	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Septum pellucidum hipo-agenезisi **	1 (3.0)	0 (0.0)	6 (20.7)
Periventriküler lökomalazi	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Beyin sapı hipoplazisi	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Serebellar hipoplazi	2 (6.1)	1 (7.7)	2 (6.9)
Kolposefali	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Ensefalosel +orta hat lipomu	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Kistik ensefalomalazi	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Cavum vellum interpositum	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Arnold chiari tip 2 malformasyonu	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)

\* Sütun yüzdesi, \*\* p<0,05

### 4.3. Olguların Kortikal Gelişimsel Malformasyon Alt Gruplarında Değerlendirilmesi

Olgular KGM alt gruplarında incelendiğinde premigrasyonel gruptan FKD tanılı 2 olgu, HMG tanılı 1 olgu, diffüz kortikal disgenezi tanılı 1 olgu ve migrasyonel gruptan da heterotopi tanılı 2 olgu vaka sayılarının yetersiz olmasından dolayı değerlendirme dışı bırakıldı. Geriye kalan 5 alt grup olan mikrosefali, TS, lizensefali, şizensefali ve PMG tanılı olguların sosyodemografik ve klinik değişkenlere göre dağılımı tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Anne baba arasında akrabalık varlığı mikrosefali ve lizensefali grubunda TS ve şizensefali grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p: 0,012). Mikrosefali grubunun tamamında boy ve/veya tartı değerleri 3 persentil altındayken, TS grubunda ise bu oran %5.6 (1/18) idi (p<0,001). Nörolojik muayene patolojisi (p<0,001) ile alt başlıkları olan kraniyal alan patolojisi (p:0,007), motor ve postür değişiklikleri

( $p<0,001$ ) ve baş çevresi anormalliği (mikrosefali-makrosefali, mikrosefali grubu dışında) ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak TS grubunda diğer gruplara göre düşüktü (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** KGM alt gruplarına göre olguların sosyodemografik ve klinik değişkenlere göre dağılımı.

		KGM 5 alt grup*				
		Mikrosefali (n:11)	TS (n:18)	Lizensefali (n:11)	Şizensefali (n:11)	PMG (n:18)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet	Erkek	4 (36.4)	9 (50.0)	5 (45.5)	7 (63.6)	13 (72.2)
	Kız	7 (63.6)	9 (50.0)	6 (54.5)	4 (36.4)	5 (27.8)
Anne baba arasında akrabalık varlığı **		7 (63.6)	2 (11.1)	7 (63.6)	3 (27.3)	9 (50.0)
Aile öyküsü varlığı		7 (63.6)	9 (50.0)	6 (54.5)	4 (36.4)	10 (55.6)
Prenatal risk varlığı		7 (63.6)	6 (33.3)	5 (45.5)	4 (36.4)	10 (55.6)
Abortus hikayesi varlığı		5 (45.5)	5 (27.8)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (22.2)
Doğum Zamanı	Preterm	2 (18.2)	2 (11.1)	2 (18.2)	3 (27.3)	4 (22.2)
	Term	9 (81.8)	16 (88.9)	9 (81.8)	8 (72.7)	14 (77.8)
Doğum Şekli	NVD	6 (54.5)	9 (50.0)	7 (63.6)	6 (54.5)	7 (38.9)
	C/S	5 (45.5)	9 (50.0)	4 (36.4)	5 (45.5)	11 (61.1)
Maturite	SGA	5 (45.5)	0 (0.0)	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (16.7)
	AGA	5 (45.5)	15 (83.3)	7 (63.6)	8 (72.7)	13 (72.2)
	LGA	1 (9.1)	3 (16.7)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (11.1)
YDYBÜ yatış öyküsü varlığı		4 (36.4)	7 (38.9)	3 (27.3)	3 (27.3)	4 (22.2)
Boy ve/veya tartı 3 persentil altında †		11 (100.0)	1 (5.6)	7 (63.6)	2 (18.2)	7 (38.9)
Nörolojik muayenede patoloji varlığı †#		11 (100.0)#	6 (33.3)	11 (100.0)	11 (100.0)	17 (94.4)
Kraniyal alanda patoloji varlığı*		6 (54.5)	2 (11.1)	8 (72.7)	7 (63.6)	10 (55.6)
Motor ve postür değişikliği varlığı†		8 (72.7)	2 (11.1)	11 (100.0)	9 (81.8)	14 (77.8)
Baş çevresi anormalliği varlığı†		11 (100.0)	2 (11.1)	9 (81.8)	4 (36.4)	9 (50.0)
Diğer sistem patolojisi varlığı		6 (54.5)	5 (27.8)	5 (45.5)	3 (27.3)	3 (16.7)

\* Sütun yüzdesi, \*\*  $p<0,05$ , †  $p<0,001$ , # Sadece baş çevresi anormalliği sebebi ile nörolojik muayenede patoloji olan hastalar çıkarıldığında: 8/11:%72.7

TS: Tuberozskleroz, PMG: Polimikrogiri



İlk hastane başvuru yaşı median değerleri mikrosefali, TS, lizensefali, şizensefali ve PMG için sırasıyla 1-5-3-2-10 aydı ve anlamlı olarak PMG grubunun ilk başvuru yaşı daha yüksekti (p:0,04). İlk hastane başvuru şikayetlerinin KGM alt gruplarında dağılımı tablo 4.17'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.17.** Başvuru şikayetlerinin KGM alt gruplarında dağılımı.

İlk başvuru şikayeti	KGM 5 alt grup*				
	Mikrosefali (n:11)	TS (n:18)	Lizensefali (n:11)	Şizensefali (n:11)	PMG (n:18)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nöbet	6 (54.5)	12 (66.7)	6 (54.5)	3 (27.3)	6 (33.3)
Fonksiyonel kayıp	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (22.2)
Gelişimsel gerilik	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	6 (33.3)
Baş çevresi küçüklüğü	5 (45.5)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (5.6)
Cilt lezyonu	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
İntrauterin kraniyel malformasyon	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
İntrakardiyak kitle tetkik	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asimetrik vücut yapısı	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
İstemsiz hareketler	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

\* Sütun yüzdesi, p<0,05

İlk hastane başvuru şikayetlerinin KGM alt başlıkları altında dağılımı anlamlıydı (p:0,012). Mikrosefali, TS ve lizensefali tanılı olguların en sık ilk başvuru şikayeti nöbet geçirme iken, şizensefali grubunda en sık başvuru şikayeti fonksiyonel kayıp, PMG grubunda ise gelişimsel gerilik veya nöbet geçirmeydi.

Eşlik eden radyolojik bulguların KGM alt başlıkları altında dağılımı incelendiğinde, lizensefali grubunda ventrikülomegali (p:0,006), şizensefali grubunda septooptik displazi (p:0,002) ve septum pellucidum hipogenezisi/agenzisi (p<0,001) görülme sıklığı anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksek saptandı (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Ek radyolojik bulguların KGM alt başlıkları altında dağılımı.

Eşlik eden radyolojik bulgular	KGM 5 alt grup*				
	Mikrosefali (n:11)	TS (n:18)	Lizensefali (n:11)	Şizensefali (n:11)	PMG (n:18)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Korpus kallosum hipoplazisi/agenезisi	3 (27.3)	1 (5.6)	3 (27.3)	2 (18.2)	4 (22.2)
Ventrikülomegali **	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (45.5)	1 (9.1)	4 (22.2)
Joubert sendromu bulguları	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Araknoid kist	1 (9.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (11.1)
Septooptik displazi**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
Septum pellucidum hipogenezisi/agenезisi†	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (54.5)	0 (0.0)
Periventriküler lökomalazi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.6)
Beyin sapı hipoplazisi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)
Serebellar hipoplazi	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (11.1)
Kolposefali	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ensefalosel +orta hat lipomu	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Kistik ensefalomalazi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)

\* Sütun yüzdesi \*\* p<0,05, † p<0,001

#### 4.4. Olguların Kortikal Gelişimsel Malformasyon Lezyon Tutulumuna Göre Değerlendirilmesi

Olgular; kortikal lezyon tutulum derecesine göre fokal (unilateral/bilateral) (24/75-%32), hemisferik/multilober (26/75-%34.7) ve diffüz (25/75-%33.3) tutulum olarak dağılım göstermekteydi. Olguların embriyolojik 3 ana grup ve KGM 5 alt grubuna göre lezyon dağılımları tablo 4.19'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.19.** Embriyolojik ve KGM 5 alt grubunda kortikal lezyon tutulumu.

		Kortikal lezyon tutulumu*		
		Fokal (n:24)	Hemisferik/ Multilober (n:26)	Diffüz (n:25)
		n (%)	n (%)	n (%)
Embriyolojik 3 ana grup**	Tip 1 (n:33)	3 (9.1)	20 (60.6)	10 (30.3)
	Tip 2 (n:13)	1 (7.7)	3 (23.1)	9 (69.2)
	Tip 3 (n:29)	20 (69.0)	3 (10.3)	6 (20.7)
KGM 5 alt grup**	Mikrosefali (n:11)	0 (0.0)	2 (18.2)	9 (81.8)
	TS (n:18)	1 (5.6)	17 (94.4)	0 (0.0)
	Lizensefali (n:11)	0 (0.0)	2 (18.2)	9 (81.8)
	Şizensefali (n:11)	9 (81.8)	2 (18.2)	0 (0.0)
	PMG (n:18)	11 (61.1)	1 (5.6)	6 (33.3)

\* Satır yüzdesi, \*\* p<0,001,

Embriyolojik 3 ana grupta kortikal lezyon dağılımları incelendiğinde premigrasyonel grupta hemisferik/multilober, migrasyonel grupta diffüz ve postmigrasyonel grupta ise fokal kortikal tutulum anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Premigrasyonel grupta yer alan FKD tanılı 2 olgu fokal, HMG tanılı 1 olgu hemisferik/multifokal ve diffüz kortikal disjenezi tanılı 1 olgu da diffüz kortikal tutulum göstermekteydi. Migrasyonel grupta yer alan heterotopi tanılı 2 olgudan biri fokal, diğeri ise hemisferik/multilober kortikal tutulum göstermekteydi.

KGM 5 alt grupta kortikal lezyon dağılımları incelendiğinde ise atipik kortikal disjenezinin eşlik ettiği mikrosefali tanılı 2 olgu mikrosefali grubunda hemisferik/multilober tutulumuna sahipti. TS'lerde hemisferik/multilober, lizensefalilerde diffüz ve şizensefalilerde ise fokal tutulum anlamlı olarak yüksekti (p<0,001).

Kortikal lezyon tutulum derecesine göre olguların sosyodemografik ve klinik değişkenlerinin dağılımı tablo 4.20'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.20.** Kortikal lezyon tutulum derecesine göre olguların sosyodemografik ve klinik değişkenlerinin dağılımı.

		Kortikal lezyon tutulumu*		
		Fokal (n:24)	Hemisferik /Multilober (n:26)	Diffüz (n:25)
		n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet	Erkek	15 (62.5)	14 (53.8)	13 (52.0)
	Kız	9 (37.5)	12 (46.2)	12 (48.0)
Anne baba arasında akrabalık varlığı**		9 (37.5)	5 (19.2)	15 (60.0)
Aile öyküsü varlığı		10 (41.7)	12 (46.2)	15 (60.0)
Prenatal risk varlığı		10 (41.7)	9 (34.6)	16 (64.0)
Abortus hikayesi varlığı		7 (29.2)	7 (26.9)	8 (32.0)
Doğum Zamanı	Preterm	5 (20.8)	4 (15.4)	5 (20.0)
	Term	19 (79.2)	22 (84.6)	20 (80.0)
Doğum Şekli	NVD	13 (54.2)	12 (46.2)	13 (52.0)
	C/S	11 (45.8)	14 (53.8)	12 (48.0)
Maturite	SGA	4 (16.7)	4 (15.4)	7 (28.0)
	AGA	20 (83.3)	18 (69.2)	13 (52.0)
	LGA	0 (0.0)	4 (15.4)	5 (20.0)
YDYBÜ yatış öyküsü varlığı		6 (25.0)	10 (38.5)	8 (32.0)
Boy ve/veya tartı 3 persentil altında**		8 (33.3)	5 (19.2)	17 (68.0)
Nörolojik muayenede patoloji varlığı**		22 (91.7)	15 (57.7)	25 (100.0)
Kraniyal alanda patoloji varlığı †		12 (50.0)	4 (15.4)	19 (76.0)
Motor ve postür değişikliği varlığı †		16 (66.7)	10 (38.5)	23 (92.0)
Baş çevresi anormalliği varlığı †		9 (37.5)	7 (26.9)	21 (84.0)
Diğer sistem patolojisi varlığı **		7 (29.2)	5 (19.2)	13 (52.0)

\* Sütun yüzdesi \*\* p<0,05, † p<0,001

Anne baba arasında akrabalık varlığı diffüz patolojilerde hemisferik/multilober patolojilere göre anlamlı oranda yüksekti (p:0,011). Aynı şekilde diffüz patolojilerde boy ve/veya tartı değeri 3 persentilin altında olan olgu sayısı oranı hemisferik/multilober patolojilere göre anlamlı oranda yüksekti (p:0,001). Nörolojik muayenede (p:0,001) ve alt başlığı olan kraniyal alanda patoloji (p<0,001) varlığı hemisferik/multilober patolojilerde anlamlı olarak diğer iki gruba göre düşük sıklıkta saptandı. Motor ve postür değişikliği varlığı diffüz patolojilerde

anlamli olarak hemisferik/multilober patolojilere göre yüksekti ( $p<0,001$ ). Baş evresi anormalliği varliğı ise anlamli olarak yine diffüz patolojilerde yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Nörolojik muayene dışında diğer sistem patolojileri de diffüz patolojilerde anlamli olarak yüksekti ( $p:0,04$ ).

İlk hastane başvuru yaşı median değerleri fokal, hemisferik/multilober ve diffüz patolojiler için sırasıyla 6-6-1 aydı ve anlamli olarak diffüz patolojilerde daha düşüktü ( $p: 0.04$ ). İlk hastane başvuru Şikayetlerinin lezyon tutulumu derecesine göre dağılımı tablo 4.21'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.21.** İlk hastane başvuru Şikayetlerinin lezyon tutulumuna göre dağılımı.

İlk başvuru Şikayeti	Kortikal lezyon tutulumu*		
	Fokal (n:24)	Hemisferik/ Multilober (n:26)	Diffüz (n:25)
	n (%)	n (%)	n (%)
Nöbet	7 (29.2)	15 (57.7)	15 (60.0)
Fonksiyonel kayıp	5 (20.8)	3 (11.5)	3 (12.0)
Gelişimsel gerilik	9 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baş evresi küçüklüğü	2 (8.3)	1 (3.8)	6 (24.0)
Cilt lezyonu	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
İntrauterin kraniyel malformasyon	1 (4.2)	2 (7.7)	1 (4.0)
İntrakardiyak kitle tetkik	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Asimetrik vücut yapısı	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
İstemsiz hareketler	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

\* Sütün yüzdesi,  $p<0,05$

Fokal lezyonlarda en sık başvuru Şikayeti gelişimsel gerilik iken, hemisferik/multilober ve diffüz lezyonlarda en sık başvuru Şikayeti nöbet geçirmeydi ( $p:0,002$ ).

Ek radyolojik bulguların korteks tutulum derecesine göre dağılımı incelendiğinde, septoptik displazili olguların tamamının fokal tutulum ( $p:0,036$ ), serebellar hipoplazili olguların tamamının ise diffüz tutulum göstermekte olduğu saptandı ( $p: 0,005$ ) (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** Eşlik eden radyolojik bulguların kortikal lezyon tutulum derecesine göre dağılımı.

Eşlik eden radyolojik bulgular	Kortikal lezyon tutulumu*		
	Fokal (n:24)	Hemisferik/ Multilober (n:26)	Diffüz (n:25)
	n (%)	n (%)	n (%)
Korpus kallosum hipoplazisi/agenезisi	5 (20.8)	2 (7.7)	6 (24.0)
Ventrikülomegali	2 (8.3)	3 (11.5)	8 (32.0)
Joubert send. bulgular	1 (4.2)	1 (3.8)	0 (0.0)
Araknoid kist	2 (8.3)	3 (11.5)	1 (4.0)
Septooptik displazi**	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Septum pellucidum hipogenezisi/agenезisi	4 (16.7)	2 (7.7)	1 (4.0)
Periventriküler lökomalazi	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beyin sapı hipoplazisi	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (12.0)
Serebellar hipoplazi**	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
Kolposefali	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
Ensefalosel +orta hat lipomu	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kistik ensefalomalazi	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cavum vellum interpositum	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Arnold chiari tip 2 malformasyonu	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

\* Sütun yüzdesi, \*\* p<0,05

#### 4.5. Olguların Nöbet - EEG Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

Olguların 37'sinin (%49.3) ilk başvuru şikayeti nöbet geçirmeydi. Nöbet ve nöbet dışı şikayetlerin genel, embriyolojik üç ana başlık, KGM alt başlıkları ve kortikal lezyon tutulum derecesine göre dağılımı tablo 4.23'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.23.** Nöbet ve nöbet dışı şikayetlerin alt başlıklarda dağılımı.

		Nöbet*	Nöbet dışı şikayetler*
		n (%)	n (%)
<b>Tüm olgular</b>		37 (49.3)	38 (50.7)
<b>Embriyolojik 3 ana grup (n:75)**</b>	Tip 1 (n:33)	21 (63.6)	12 (36.4)
	Tip 2 (n:13)	7 (53.8)	6 (46.2)
	Tip 3 (n:29)	9 (31.0)	20 (69.0)
<b>KGM 5 alt grup (n:69)</b>	Mikrosefali (n:11)	6 (54.5)	5 (45.5)
	Tuberoskleroz (n:18)	12 (66.7)	6 (33.3)
	Lizensefali (n:11)	6 (54.5)	5 (45.5)
	Şizensefali (n:11)	3 (27.3)	8 (72.7)
	Polimikrogiri (n:18)	6 (33.3)	12 (66.7)
<b>Lezyon tutulumu (n:75)</b>	Fokal (n:24)	7 (29.2)	17 (70.8)
	Hemisferik/ Multilober (n:26)	15 (57.7)	11 (42.3)
	Diffüz (n:25)	15 (60.0)	10 (40.0)

\* Satır yüzdesi , \*\* p<0,05

Premigrasyonel grupta ilk başvuruda nöbet şikayeti, nöbet dışı şikayetlere kıyasla yüksek iken, post migrasyonel grupta ise tersi şekilde nöbet dışı şikayetler ilk başvuruda anlamlı oranda yüksekti (p: 0,03).

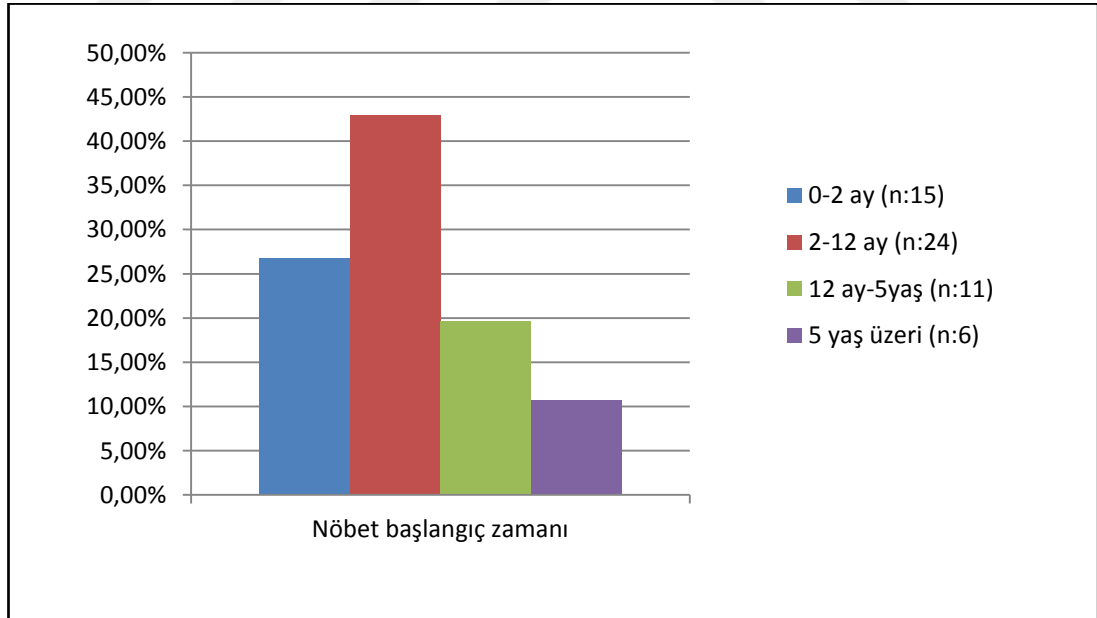
Olguların 56'sında (%74.7) nöbet öyküsü vardı. Olguların nöbet başlangıç zamanı (ay) tüm olgular, embriyolojik üç ana başlık, KGM alt başlıkları ve kortikal lezyon tutulum derecesi başlıkları altında incelendiğinde fokal lezyonlarda nöbet başlangıç yaşının (ortanca) anlamlı olarak hemisferik/multilober ve diffüz patolojilere göre yüksek olduğu görüldü (p: 0,045) (Tablo 4.24).

Olguların nöbet başlangıç zamanı 0-2 ay, 2-12 ay, 12 ay-5 yaş ve 5 yaş üzeri olarak gruplandırıldığında verilerin genel dağılımı Şekil 4.4 ve alt başlıklarda dağılımı tablo 4.25'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.24.** Olguların nöbet başlangıç zamanının alt gruplarda dağılımı

		Nöbet başlangıç zamanı (ay)*		
		Ortalama ± SS	Ortanca	Min-maks.
Nöbeti olan olgular		21.4 ± 35.9	5.5	0.1-156
Embriyolojik 3 ana grup (n:56)	Tip 1 (n:27)	17.3 ± 36.5	4.0	0.1-156.0
	Tip 2 (n:11)	21.3 ± 38.1	6.0	1-132.0
	Tip 3 (n:18)	27.5 ± 35.0	15.0	0.5-126.0
KGM 5 alt grup (n:51)	Mikrosefali (n:8)	25.2 ± 54.1	2.0	0.2-156.0
	TS (n:15)	12.7 ± 27.9	5.0	0.1-112.0
	Lizensefali (n:10)	10.2 ± 10.7	5.5	1-36.0
	Şizensefali (n:8)	48.7 ± 44.0	40.5	0.5-126.0
	PMG (n:10)	10.5 ± 9.3	8.5	2-30.0
Lezyon tutulumu (n:56)**	Fokal (n:16)	39.7 ± 44.2	19.50	1.5-132.0
	Hemisferik/Multilober (n:20)	20.4 ± 40.4	5.50	0.1- 156.0
	Diffüz (n:20)	7.6 ± 8.9	4.50	0.2-36.0

\* Satır yüzdesi, \*\* p<0,05, SS: Standart sapma, min: minimum, maks: maksimum



**Şekil 4.4.** Olguların nöbet başlangıç zamanı dağılımı.



**Tablo 4.25.** Nöbet başlangıç zamanının kategorize şekilde alt gruplarda dağılımı.

		Nöbet başlangıç zamanı (ay)*			
		0-2 ay	2-12 ay	12 ay- 5 yaş	5 yaş üzeri
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Nöbeti olan olgular</b>		15 (26.8)	24 (42.9)	11(19.6)	6 (10.7)
<b>Embriyolojik 3 ana grup (n:56)</b>	Tip 1 (n:27)	11 (40.7)	11 (40.7)	3 (11.1)	2 (7.4)
	Tip 2 (n:11)	1 (9.1)	6 (54.5)	3 (27.3)	1 (9.1)
	Tip 3 (n:18)	3 (16.7)	7 (38.9)	5 (27.8)	3 (16.7)
<b>KGM 5 alt grup (n:51)** †</b>	Mikrosefali (n:8)	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
	TS (n:15)	5 (33.3)	8 (53.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
	Lizensefali(n:10)	1 (10.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
	Şizensefali (n:8)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)
	PMG (n:10)	2 (20.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
<b>Lezyon tutulumu (n:56)** †</b>	Fokal (n:16)	3 (18.8)	4 (25.0)	5 (31.3)	4 (25.0)
	Hemisferik/ Multilober (n:20)	6 (30.0)	9 (45.0)	3 (15.0)	2 (10.0)
	Diffüz (n:20)	6 (30.0)	11 (55.0)	3 (15.0)	0 (0.0)

\* Satır yüzdesi, \*\* p<0,05, † Nöbet başlangıç yaşı 12 ay altı ve üstü olarak gruplandırıldığında p<0,05

Mikrosefalilerde nöbet başlangıç yaşı 0-2 ay arasında %62.5 oranında görülürken lizensefali ve PMG'lerin %60'ında, TS'lerin %53.3'ünde 2-12 ay arasında nöbet başlamaktaydı (p:0,031). Mikrosefali, TS, lizensefali ve PMG'lerde nöbet başlangıç yaşı anlamlı olarak 12 ay altı iken şizensefalilerde ise anlamlı olarak 12 ay üstündeydi (p:0,034). Diffüz patolojilerde fokal tutulumlara göre nöbet anlamlı olarak 12 ay altında başlıyordu (p:0,023).

Nöbet öyküsü olan 56 olgunun 29'u (%51.8) her gün nöbet geçirmekteydi. Nöbet öyküsü varlığı ve nöbet sıklığı alt başlıklarda incelendiğinde alt gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.26).

Olguların 30'unda (30/56-%53.6) takipleri boyunca nöbet tipi değişimi ve/veya yeni nöbet tipi görüldü, alt gruplar ile nöbet türü değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.27).

Olgularda ilk başlayan ve takip süreleri boyunca görülen tüm nöbet tipleri sırasıyla tablo 4.28 ve tablo 4.29'da gösterildi.

**Tablo 4.26.** Nöbet varlığı ve sıklığının dağılımı.

		Nöbet öyküsü varlığı*	Nöbet sıklığı*			
			Her gün	Haftada en az 1	1-3 ayda bir	3 aydan nadir
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Nöbeti olan olgular</b>		56 (100.0)	29 (51.8)	5 (8.9)	10 (17.9)	12 (21.4)
<b>Embriyolojik 3 ana grup (n:56)</b>	Tip 1	27 (81.8)	16 (59.3)	2 (7.4)	4 (14.8)	5 (18.5)
	Tip 2	11 (84.6)	5 (45.5)	1 (9.1)	3 (27.3)	2 (18.2)
	Tip 3	18 (62.1)	8 (44.4)	2 (11.1)	3 (16.7)	5 (27.8)
<b>KGM 5 alt grup (n:51)</b>	Mikrosefali	8 (72.7)	4 (50.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)
	TS	15 (83.3)	10 (66.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (20.0)
	Lizensefali	10 (90.9)	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
	Şizensefali	8 (72.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (37.5)
	PMG	10 (55.6)	6 (60.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
<b>Lezyon tutulumu (n:56)**</b>	Fokal	16 (66.7)	6 (37.5)	1 (6.3)	4 (25.0)	5 (31.3)
	Hemisferik/Multilober	20 (76.9)	12 (60.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	4 (20.0)
	Diffüz	20 (80.0)	11 (55.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	3 (15.0)

\* Satır yüzdesi, p>0,05

**Tablo 4.27.** Nöbet türü değişiminin alt gruplarda dağılımı.

		Tek tip nöbet*	Değişen/yeni eklenen*
		n (%)	n (%)
<b>Nöbeti olan olgular</b>		26 (46.4)	30 (53.6)
<b>Embriyolojik 3 ana grup (n:56)</b>	Tip 1 (n:27)	13 (48.1)	14 (51.9)
	Tip 2 (n:11)	4 (36.4)	7 (63.6)
	Tip 3 (n:18)	9 (50.0)	9 (50.0)
<b>KGM 5 alt grup (n:51)</b>	Mikrosefali (n:8)	7 (87.5)	1 (12.5)
	TS (n:15)	5 (33.3)	10 (66.7)
	Lizensefali(n:10)	4 (40.0)	6 (60.0)
	Şizensefali (n:8)	5 (62.5)	3 (37.5)
	PMG (n:10)	4 (40.0)	6 (60.0)
<b>Lezyon tutulumu (n:56)**</b>	Fokal (n:16)	8 (50.0)	8 (50.0)
	Hemisferik/Multilober (n:20)	8 (40.0)	12 (60.0)
	Diffüz (n:20)	10 (50.0)	10 (50.0)

\* Satır yüzdesi, p>0,05

**Tablo 4.28.** Olgularda ilk başlayan nöbet tiplerinin alt gruplara göre dağılımı.

		Fokal			Generalize				Epileptik spazm
		Fokal motor*	Diskognitif/davranış duraksaması*	Bilateral konvulzif nöbete dönüşen*	Absans	Myoklonik	Tonik	Tonik-klonik	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Nöbeti olan olgular</b>		8 (14.3)	11 (19.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (7.1)	10 (17.9)	18 (32.1)
<b>Embriyolojik 3 ana grup (n:56)**</b>	<b>Tip 1 (n:27)</b>	2 (7.4)	8 (29.6)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.4)	11 (40.7)
	<b>Tip 2 (n:11)</b>	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (27.3)	2 (18.2)
	<b>Tip 3 (n:18)</b>	4 (22.2)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (27.8)	5 (27.8)
<b>KGM 5 alt grup (n:51)**</b>	<b>Mikrosefali (n:8)</b>	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
	<b>TS (n:15)</b>	1 (6.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	7 (46.7)
	<b>Lizensefali (n:10)</b>	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)
	<b>Şizensefali (n:8)</b>	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)
	<b>PMG (n:10)</b>	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	3 (30.0)
<b>Lezyon tutulumu (n:56)**</b>	<b>Fokal (n:16)</b>	4 (25.0)	5 (31.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (18.3)	2 (12.5)
	<b>Hemisferik/Multilober (n:20)</b>	3 (15.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	8 (40.0)
	<b>Diffüz (n:20)</b>	1 (5.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	5 (25.0)	8 (40.0)

\* Fokal motor: Bilinç veya uyanıklıkta bozulma olmaksızın, Diskognitif/davranış duraksaması: Bilinç veya uyanıklıkta bozulma ile birlikte, Bilateral konvulzif nöbete dönüşen: Tonik, klonik, tonik-klonik,

\*\* p>0,05, Kişi yüzdesi (sıra yüzdesi) alınmıştır.

**Tablo 4.29.** Olguların tüm görülen nöbet tiplerinin alt gruplara göre dağılımı.

		Fokal			Generalize					Epileptik spazm	
		Fokal motor	Diskognitif/ davranış duraksaması	Bilateral konvulziv nöbete dönüşen	Absans	Myoklonik	Klonik	Tonik	Tonik-klonik		Atonik
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)
<b>Nöbeti olan olgular</b>		10 (17.9)	25 (44.6)	5 (8.9)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	10 (17.9)	17 (30.4)	2 (3.6)	23 (41.1)
<b>Embriyolojik 3 ana grup</b> (n:56)*†	<b>Tip 1</b> (n:27)	3 (11.1)	16 (59.3)	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	3 (11.1)	4 (14.8)	1 (3.7)	14 (51.9)
	<b>Tip 2</b> (n:11)	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (36.4)	4 (36.4)	0	4 (36.4)
	<b>Tip 3</b> (n:18)	5 (27.8)	6 (33.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	9 (50.0)	1 (5.6)	5 (27.8)
<b>KGM 5 alt grup</b> (n:51)*†	<b>Mikrosefali</b> (n:8)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)
	<b>TS</b> (n:15)	2 (13.3)	10 (66.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	9 (60.0)
	<b>Lizensefali</b> (n:10)	2 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10)	0 (0.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (40.0)
	<b>Şizensefali</b> (n:8)	4 (50)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
	<b>PMG</b> (n:10)	1 (10.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	3 (30.0)
<b>Lezyon tutulumu</b> (n:56)*†	<b>Fokal</b> (n:16)	4 (25.0)	9 (56.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	6 (37.5)	1 (6.3)	2 (12.5)
	<b>Hemisferik/ Multilober</b> (n:20)	5 (25.0)	11 (55.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	10 (50.0)
	<b>Diffüz</b> (n:20)	1 (5.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	0 (0.0)	11 (55.0)

\* Kişi yüzdesi (satur yüzdesi) alınmıştır (toplamı %100'den fazladır), bir hastada birden fazla alanda nöbet tipi mevcuttur.

† p<0,05

Nöbetler başlangıçta sıklığa göre fokal (21/56-%37.5), ardından epileptik spazm (18/56-%32.1) ve generalize (17/56-%30.4) nöbet şeklindeydi. Takip süresi boyunca tüm olgularda en sık diskognitif/davranış duraksaması (25/56-%44.6) tipi nöbetler görülmüş olup ardından epileptik spazm (23/56-%41.1) ve generalize tonik klonik (17/56-%30.4) tipi nöbetler geliyordu.

Premigrasyonel grupta nöbetler en sık fokal (%40.7) veya epileptik spazm (%40.7) olarak başlayıp ve takip süreleri boyunca da en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler (16/27-%59.3) görülmekte, migrasyonel grupta nöbetler en sık generalize (%54.5) başlayıp takiplerinde en sık generalize tonik klonik veya epileptik spazm tipi nöbetler (4/11-%36.4) görülmekte ve postmigrasyonel grupta nöbetler fokal (%38.9) başlangıç göstermekte ve tüm takiplerinde en sık generalize tonik klonik nöbetler (9/18-%50) görülmekteydi. Nöbet geçiren olguların tüm takipleri boyunca, premigrasyonel grupta generalize tonik-klonik nöbetler anlamlı olarak daha azdı (p: 0,038).

KGM alt başlıklarında, mikrosefalilerde nöbetler en sık (%50) epileptik spazm olarak başlamakta ve takip süreleri boyunca da en sık bu şekilde devam etmekteydi (5/8-%62.5). TS'lerde de benzer şekilde nöbetler epileptik spazm (%46.7) olarak başlayıp takiplerde ise en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler (10/15-%66.7) görülmekteydi ve bu bulgu anlamlı saptandı (p:0,04). Lizenssefalilerde nöbetler en sık generalize başlangıç (%60) gösterip, takiplerde de en sık generalize tonik, tonik klonik veya epileptik spazm (4/11-%40) tipi nöbetler görülmekteydi. Şizensefalilerde nöbetler en sık fokal (%62.5) başlayıp; takiplerde en sık fokal motor veya generalize tonik klonik (4/8-%50) nöbetler görülmekteydi. PMG'lerde ise nöbetler generalize başlangıç gösterip (%50), takiplerinde en sık generalize tonik klonik ile diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler (5/10-%50) görülmekteydi.

Fokal tutulum gösteren KGM'lerde nöbetler en sık fokal başlangıç gösterip (%63), takiplerde en sık fokal nöbet alt başlığında olan diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler (9/16-%56.3) görülmekte; hemisferik/multilober patolojilerde nöbetler en sık epileptik spazm (%40) olarak başlayıp, takiplerde en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler (11/20-%55) görülmekte ve diffüz

patolojilerde ise nöbetler en sık epileptik spazm (%40) olarak başlayıp, takip süreleri boyunca da en sık yine epileptik spazm (11/20-%55) görülmekteydi.

Fokal patolojilerde tüm takip süresi boyunca epileptik spazm görülme sıklığı hemisferik/multilober ve diffüz patolojilere göre anlamlı olarak düşüktü (p: 0,022).

Toplam 4 olguda (4/56-%7.1) ilk nöbete ateş eşlik etmekteydi. Bu olguların ikisinde PMG tanısı mevcut iken diğer birer olguda TS ve şizensefali tanısı mevcuttu. Bu olgulardan şizensefali tanılı olgunun sonrasında afebril nöbeti de olmuş; ancak diğer olgularda afebril nöbet olmamıştı.

Nöbet kontrolü 28 (%50) olguda %50'nin altında, 20 (%35.7) olguda %50-100 arasında ve 8 (%14.3) olguda %100 olarak sağlanmıştı (Tablo 4.30).

**Tablo 4.30.** Nöbet kontrolünün alt gruplarda dağılımı.

		Nöbet kontrolü*		
		< %50	%50-100 arası	% 100
		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Embriyolojik 3 ana grup (n:56)</b>	Tip 1 (n:27)	11 (40.7)	11 (40.7)	5 (18.5)
	Tip 2 (n:11)	8 (72.7)	2 (18.2)	1 (9.1)
	Tip 3 (n:18)	9 (50.0)	7 (38.9)	2 (11.1)
<b>KGM 5 alt grup (n:51)</b>	Mikrosefali (n:8)	4 (50.0)	4 (50.0)	0 (0.0)
	TS (n:15)	6 (40.0)	6 (40.0)	3 (20.0)
	Lizensefali (n:10)	8 (80.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
	Şizensefali (n:8)	3 (37.5)	5 (62.5)	0 (0.0)
	PMG (n:10)	6 (60.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
<b>Lezyon tutulumu (n:56)</b>	Fokal (n:16)	7 (43.8)	6 (37.5)	3 (18.8)
	Hemisferik/ Multilober (n:20)	9 (45.0)	8 (40.0)	3 (15.0)
	Diffüz (n:20)	12 (60.0)	6 (30.0)	2 (10.0)

\* p>0,05

Nöbet kontrolünde 17 (%30.4) olguda monoterapi, 39 (%69.6) olguda politerapi uygulanmıştı (Tablo 4.31). İki (%3.6) olguya ketojenik diyet tedavisi verilmişken, 4 (%7.1) olguda epilepsi cerrahisi uygulanmıştı. Ketojenik diyet uygulanmış olgular TS ve PMG tanılıydı. TS tanılı olgu her gün, PMG tanılı olan olgunun ise en az haftada bir nöbet geçirme öyküsü vardı. İki olgu da politerapi almaktaydı ve nöbet kontrolü ikisi için de tedavi sonrası %50-100 arasındaydı.

Epilepsi cerrahisi uygulanmış olan olguların 2'si TS, diğer olgular ise FKD ve HMG tanıydı. Dört olgunun da her gün nöbet geçirme ve politerapi alma öyküsü mevcuttu. Cerrahi sonrası FKD tanılı olguda nöbet kontrolü %50 altında, HMG tanılı olguda %100, TS tanılı olguların birinde %50-100 arası ve diğerinde ise %100 sağlanmıştı.

**Tablo 4.31.** Nöbet kontrolünde monoterapi-politerapi kullanım dağılımı.\*

		<b>Monoterapi*</b>	<b>Politerapi*</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Embriyolojik 3 ana grup</b> (n:56)	Tip 1 (n:27)	9 (33.3)	18 (66.7)
	Tip 2 (n:11)	4 (36.4)	7 (63.6)
	Tip 3 (n:18)	4 (26.3)	14 (73.7)
<b>KGM 5 alt grup</b> (n:51)	Mikrosefali (n:8)	3 (37.5)	5 (62.5)
	TS (n:15)	4 (26.7)	11 (73.3)
	Lizensefali (n:10)	3 (30.0)	7 (70.0)
	Şizensefali (n:8)	2 (25.0)	6 (75.0)
	PMG (n:10)**	2 (27.2)	8 (72.8)
<b>Lezyon tutulumu</b> (n:56)	Fokal (n:16)**	4 (25.0)	12 (75.0)
	Hemisferik/ Multilober (n:20)**	7 (35.0)	13 (65.0)
	Diffüz (n:20)	6 (30.0)	14 (70.0)

\*  $p>0,05$ , \*\* PMG tanılı iki olguda (bir olgu fokal, bir olgu hemisferik patolojiye sahip) nöbet öyküsü olmamasına rağmen monoterapi almış öyküsü mevcuttur, tabloya dahil edilmemiştir.

Monoterapi alan 17 (nöbeti olmayan 2 olgu hariç) olgunun 7 'sinde (7/17- %41.1) valproik asit, 5'inde (5/17- %29.4) fenobarbital ve birer olguda da (1/17- %5.9) karbamazepin, topiramet, okskarbazepin ve vigabatrin kullanımı mevcuttu. Kullanılan antiepileptikler tablo 4.32'de gösterilmiştir.

Monoterapi ve çoklu antiepileptik kullanımı ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendiğinde nöbet kontrolü %50'nin altında sağlanmış olan olgularda politerapi kullanımı anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p:0,008$ ) (Tablo 4.33).

**Tablo 4.32.** Kullanılan antiepileptiklerin genel dağılımı.

<b>Kullanılan Antiepileptik Türü *</b>	<b>Sayı (n:56)</b>	<b>Yüzde</b>
Valproik Asit**	36	64.2
Fenobarbital	24	42.9
Vigabatrin	20	35.7
Levatirasetam	19	33.9
Klobazam	10	17.9
ACTH	10	17.9
Topiramet	9	16.1
Karbamazepin**	8	14.2
Okskarbazepin	7	12.5
Lamotrijin	6	10.7
B6 Vitamini	4	7.1
Primidon	3	5.4
Rufinamid	1	1.8

\* Kişi yüzdesi alınmıştır (toplamı %100'den fazladır), bir hastada birden fazla sayıda ilaç kullanımı mevcuttur.

\*\* Birer hastada nöbet öyküsü olmamasına rağmen valproik asit ve karbamazepin kullanımı mevcuttur.

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

**Tablo 4.33.** Çoklu antiepileptik kullanımı ile nöbet kontrolü ilişkisi.

<b>Tedavi Yanıtı (n:56)</b>	<b>Monoterapi*</b>	<b>Politerapi*</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
< %50	3 (10.7)	25 (89.3)
% 50-100 arası	9 (45.0)	11 (55.0)
% 100	4 (57.1)	3 (42.9)

\* Satır yüzdesi, p<0,05

Olguların 57'sinin 2 EEG'si, 16'sının ise tek EEG'si olmak üzere 73 hastada EEG kaydı mevcuttu. EEG kayıtlarının çekilme zamanı ve iki kayıt arasındaki süre özellikleri tablo 4.34' de gösterilmiştir.



**Tablo 4.34.** EEG kayıt zamanları, iki EEG arası süre özellikleri.

	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Ortanca</b>
<b>İlk çekilen EEG zamanı (ay)</b>	45.3 ± 53.1	17
<b>2. çekilen EEG zamanı (ay)</b>	81.9 ± 58.7	77
<b>EEG'ler arası süre</b>	44.0 ± 42.0	27

İlk EEG'lerin %75.3'ünde (55/73), ikinci EEG'lerin ise %89.5'inde (51/57) bozukluk mevcuttu. İlk EEG'si normal olan 18 olgudan 8'inin ikinci EEG kaydı bulunmaktaydı ve bu olguların 1'inin (%12.5) ikinci EEG'si de normaldi. TS tanılı bu olgu dışında ikinci EEG'si normal olan 5 olgunun da ilk EEG'lerinde bozukluk mevcuttu. EEG özellikleri tablo da gösterilmiştir (Tablo 4.35).

İlk EEG'lerin normal-patolojik olarak dağılımında 3 ana embriyolojik grup ile (p:0,218) 5 KGM alt grubu arasında (p:0,285) ve lezyon dağılımına (p:0,727) göre anlamlılık saptanmadı. Aynı şekilde ikinci EEG'lerde de 3 ana embriyolojik grup ile (p:0,425) 5 KGM alt grubu arasında (p:0,25) ve lezyon dağılımına (p:0,374) göre anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.35).

KGM alt grubunda (MR tanısı 5 alt grup) ilk EEG kayıt özellikleri incelendiğinde, mikrosefalilerde belirgin derecede epileptik + epileptik olmayan bozukluk oranı yüksekti (%80) (p:0,033) (Tablo 4.35).

**Tablo 4.35.** EEG özelliklerinin alt gruplarda dağılımı.

		İlk EEG sayısı	İlk EEG (n:73)					2. EEG sayısı	İkinci EEG (n:57)				
			Normal	Fokal/regional epileptik bozukluk	Multifokal/bilateral epileptik bozukluk	Anormal epileptik olmayan bozukluk	Epileptik+Epileptik olmayan bozukluk		Normal	Fokal/regional epileptik bozukluk	Multifokal/bilateral epileptik bozukluk	Anormal epileptik olmayan bozukluk	Epileptik+Epileptik olmayan bozukluk
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>EEG'si mevcut olgular</b>		73	18 (24.7)	15 (20.5)	7 (9.3)	4 (5.5)	29 (39.7)	57	6 (10.5)	18 (31.6)	5 (8.8)	6 (10.5)	22 (38.6)
<b>Embriyolojik 3 ana grup</b>	<b>Tip 1</b>	32	6 (18.8)	5 (15.6)	6 (18.8)	0 (0.0)	15 (46.9)	27	4 (14.8)	8 (29.6)	3 (11.1)	2 (7.4)	10 (37.0)
	<b>Tip 2</b>	13	2 (15.4)	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (15.4)	6 (46.2)	10	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (60.0)
	<b>Tip 3</b>	28	10 (35.7)	7 (25.0)	1 (3.6)	2 (7.1)	8 (28.6)	20	2 (10.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	6 (30.0)
<b>KGM 5 alt grup *</b>	<b>Mikrosefali</b>	10	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (80.0)	8	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)
	<b>TS</b>	18	3 (16.7)	5 (27.8)	5 (27.8)	0 (0.0)	5 (27.8)	16	4 (25.0)	7 (43.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	4 (25.0)
	<b>Lizensefali</b>	11	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (18.2)	6 (54.5)	9	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	6 (66.7)
	<b>Şizensefali</b>	11	5 (45.5)	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (27.3)	7	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (28.6)
	<b>PMG</b>	17	5 (29.4)	5 (29.4)	1 (5.9)	1 (5.9)	5 (29.4)	13	1 (7.7)	6 (46.2)	1 (7.7)	1 (7.7)	4 (30.8)
<b>Lezyon tutulumu</b>	<b>Fokal</b>	23	7 (30.4)	5 (21.7)	3 (13.0)	2 (8.7)	6 (26.1)	14	1 (7.1)	6 (42.9)	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (21.4)
	<b>Hemisferik/Multilober</b>	26	6 (23.1)	6 (23.1)	4 (15.4)	0 (0.0)	10 (38.5)	23	4 (17.4)	8 (34.8)	3 (13.0)	1 (4.3)	7 (30.4)
	<b>Diffüz</b>	24	5 (20.8)	4 (16.7)	0 (0.0)	2 (8.3)	13 (54.2)	20	1 (5.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	12 (60.0)

\* p<0,05

Nöbet öyküsü olan 56 olgunun tümünün ilk EEG'si ve 49'unun ikinci EEG'si bulunmaktaydı. Nöbet başlangıç zamanı ile ikinci EEG kayıt özellikleri arasındaki ilişki anlamlıydı (p:0,042) (Tablo 4.36).

**Tablo 4.36.** Nöbet başlangıç zamanı ile ilk ve ikinci EEG kayıt özelliklerinin dağılımı.

Nöbet başlangıç zamanı	İlk EEG (n:56)*			
	Normal	Epileptik bozukluk	Anormal epileptik olmayan bozukluk	Epileptik + Epileptik olmayan bozukluk
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-2 ay	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	11 (73.3)
2-12 ay	2 (8.3)	10 (41.7)	1 (4.2)	11 (45.8)
12 ay- 5 yaş	4 (36.4)	5 (45.5)	0 (0.0)	2 (18.2)
5 yaş üzeri	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Nöbet başlangıç zamanı	İkinci EEG (n:49)* †			
	Normal	Epileptik bozukluk	Anormal epileptik olmayan bozukluk	Epileptik + Epileptik olmayan bozukluk
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-2 ay	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.7)	8 (61.5)
2-12 ay	0 (0.0)	10 (45.5)	0 (0.0)	12 (54.5)
12 ay- 5 yaş	1 (11.1)	5 (55.6)	1 (11.1)	2 (22.2)
5 yaş üzeri	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	0 (0.0)

\* Satır yüzdesi, † p<0,05

Olguların EEG prognozları değerlendirildiğinde alt gruplar ile EEG'si stabil kalan, kısmi düzelme gösteren veya kötüleşen hasta oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.37). TS tanılı bir olgunun EEG'si normal olarak stabil seyretmişti. 2 EEG arası süre ortanca değerleri ile birlikte EEG prognozları alt başlıklara göre incelendiğinde ise lizensefali grubunun EEG'lerinin ortanca değer olarak 1 ay stabil kaldığı, 11 ayda kötüleştiği ve 125 ayda ise kısmi düzelme gösterdiği görüldü (p:0,041) (Tablo 4.37).

**Tablo 4.37.** EEG prognozları.

		EEG Prognoz*					
		Stabil		Kısmi Düzelleme		Kötüleşme	
		n (%)	2 EEG arası süre ortanca değeri (ay)	n (%)	2 EEG arası süre ortanca değeri (ay)	n (%)	2 EEG arası süre ortanca değeri (ay)
<b>2 EEG'si olan olgular</b>		14 (24.6)	14	24 (42.1)	38	19 (33.3)	27
<b>Embriyo- lojik 3 ana grup (n:57)</b>	Tip 1 (n:27)	10 (37.0)	14	11 (40.7)	57	6 (22.2)	58
	Tip 2 (n:10)	1 (10.0)	1	4 (40.0)	93	5 (50.0)	11
	Tip 3 (n:20)	3 (15.0)	19	9 (45.0)	30	8 (40.0)	43
<b>KGM 5 alt grup (n:53)</b>	Mikrosefali (n:8)	4 (50.0)	10**	4 (50.0)	86**	0 (0.0)	**
	TS (n:16)	4 (25.0)	63	6 (37.5)	39	6 (37.5)	58
	Lizensefali (n:9)	1 (11.1)	1**	3 (33.3)	125**	5 (55.6)	11**
	Şizensefali (n:7)	1 (14.3)	6	4 (57.1)	38	2 (28.6)	52
	PMG (n:13)	2 (15.4)	35	5 (38.5)	17	6 (46.2)	43
<b>Lezyon tutulumu (n:57)</b>	Fokal (n:14)	2 (14.3)	9	7 (50.0)	17	5 (35.7)	27
	Hemisferik/ Multilober (n:23)	6 (26.1)	54	9 (39.1)	57	8 (34.8)	28
	Diffüz (n:20)	6 (30.0)	10	8 (40.0)	55	6 (30.0)	13

\* Satır yüzdesi, \*\* p<0,05 (lizensefali ile 2 EEG arası süre ortanca değerleri arasında)

#### 4.6. Olguların Nörogelişimsel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Olguların fizik muayene ile kaba motor işlevi değerlendirmesine göre 42 (%56) olgu ambulatuvar, 12 (%16) olgu sadece oturabilir ve 21 (%28) olgu ise yatağa bağımlı durumdaydı. En sık lizensefali grubunda (%63.6) ve ardından mikrosefali grubunda (%54.5) oranında yatağa bağımlılık görülürken, TS tanılı olgularda ise bu oran %5.6'ydı (p:0.005). Multilober patojilere sahip olgular diffüz patolojiye sahip olgulara göre anlamlı olarak ambulasyonunu sağlayabiliyordu (p<0,001) (Tablo 4.38).

**Tablo 4.38.** Olguların kaba motor ve işlevsel değerlendirilmesi.

		Kaba motor değerlendirilmesi*		
		Yatağa bağımlı	Sadece oturuyor	Ambulatuvar
		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Tüm olgular</b>		21 (28.0)	12 (16.0)	42 (56.0)
<b>Embriyolojik 3 ana grup (n:75)</b>	Tip 1 (n:33)	8 (24.2)	4 (12.1)	21 (63.6)
	Tip 2 (n:13)	7 (53.8)	2 (15.4)	4 (30.8)
	Tip 3 (n:29)	6 (20.7)	6 (20.7)	17 (58.6)
<b>KGM 5 alt grup (n:69)**</b>	Mikrosefali (n:11)	6 (54.5)	2 (18.2)	3 (27.3)
	TS (n:18)	1 (5.6)	1 (5.6)	16 (88.9)
	Lizensefali (n:11)	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)
	Şizensefali (n:11)	3 (27.3)	1 (9.1)	7 (63.6)
	PMG (n:18)	3 (16.7)	5 (27.8)	10 (55.6)
<b>Lezyon tutulumu (n:75)†</b>	Fokal (n:24)	3 (12.5)	6 (25.0)	15 (62.5)
	Hemisferik/Multilober (n:26)	3 (11.5)	1 (3.8)	22 (84.6)
	Diffüz (n:25)	15 (60.0)	5 (20.0)	5 (20.0)

\* Satır yüzdesi, \*\* p<0,05, † p<0,001

Yatağa bağımlı olgularda %66.7 (14/21), sadece oturabilen olgularda %41.7 (5/12) ve ambulasyonunu sağlayabilen olgularda ise %26.2 (11/42) oranında tartı ve/veya boy persentilleri 3 persentil atındaydı (p:0,009).

Nörogelişimsel değerlendirmede 30 olguda Bayley-III ve 11 olguda DGTT kullanıldı. Zeka düzeyi değerlendirmesinde ise 34 olguda WISC-R kullanıldı. Olguların %95.1'inde DGTT veya Bayley-III'de en az bir düzeyde gerilik saptanırken, %64.8'inde WISC-R ile saptanmış zeka geriliği mevcuttu (Tablo 4.39). DGTT veya Bayley-III sonuçlarında, embriyolojik başlıklarda, KGM alt gruplarında ve kortikal lezyon tutulum dereceleri arasında anlamlı dağılım saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.40).

Nöbet öyküsü olan 56 olgunun 28'ine DGTT veya Bayley-III uygulanmıştı. Nöbet başlangıç yaşları ile gelişim testleri sonuçları karşılaştırıldığında 2 ve üstü düzeyde gerilik/test yapılamaz olan olgularda 0-2 ay, 2-12 ay ve 12 ay-5 yaş arası olan olguların oranları sırasıyla %40 (10/25), %44 (11/25) ve %16 (4/25) olarak saptandı ve anlamlı ilişki yoktu (p>0,05).

**Tablo 4.39.** Olguların nörogelişimsel değerlendirilmesi.

DGTT veya Bayley-III Sonucu (n=41)	Sayı	Yüzde
Normal	2	4.9
1 düzeyde gerilik	3	7.3
2 ve üzeri düzeyde gerilik/test yapılamaz	36	87.8
WISC-R Sonucu (n=34)		
Sınır-düşük normal-normal zeka düzeyi	12	35.3
Hafif-orta-ağır zeka geriliği	11	32.4
Değerlendirilemeyecek düzeyde	11	32.4

**Tablo 4.40.** Olguların DGTT veya Bayley-III sonuçlarının alt gruplarda dağılımı.

		DGTT veya Bayley-III *		
		Normal	1 düzeyde gerilik	2 ve üstü düzeyde gerilik/test yapılamaz
		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Embriyolojik 3 ana grup</b> (n:41)	Tip 1(n:15)	1 (6.7)	0 (0.0)	14 (93.3)
	Tip 2 (n:9)	0 (0.0)	1 (11.1)	8 (88.9)
	Tip 3 (n:17)	1 (5.9)	2 (11.8)	14 (82.4)
<b>KGM 5 alt grup</b> (n:38)	Mikrosefali (n:7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
	TS (n:6)	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (83.3)
	Lizensefali (n:8)	0 (0.0)	1 (12.5)	7 (87.5)
	Şizensefali (n:5)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
	PMG (n:12)	0 (0.0)	2 (16.7)	10 (83.3)
<b>Lezyon tutulumu</b> (n:41)	Fokal (n:10)	0 (0.0)	1 (10.0)	9 (90.0)
	Hemisferik/ Multilober (n:13)	2 (15.4)	1 (7.7)	10 (76.9)
	Diffüz (n:18)	0 (0.0)	1 (5.6)	17 (94.4)

\* Satır yüzdesi, p>0,05

Nöbet sıklıkları ile DGTT veya Bayley-III sonuçları arasında anlamlı ilişki vardı (p:0,035), 2 ve üstü düzeyde gerilik bulunan veya test yapılamayacak düzeyde olan olguların %64'ü (16/25) her gün nöbet geçirmekte olup, izole gerilik saptanan 2 olgu da 3 aydan daha nadir sıklıkta nöbet geçirmekteydi. Normal gelişim testi sonucuna sahip tek olgu ise 1-3 ayda bir nöbet geçirmekteydi (Tablo 4.41).

**Tablo 4.41.** Olguların DGTT veya Bayley-III sonuçları ile nöbet sıklıklarının karşılaştırılması.

		DGTT veya Bayley-III*		
		Normal (n:1)	1 düzeyde gerilik (n:2)	2 ve üstü düzeyde gerilik/test yapılamaz (n:25)
		n (%)	n (%)	n (%)
Nöbetin sıklığı	Her gün	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (64.0)
	En az haftada 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	1-3 ayda bir	1 (100.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
	3 ayda birden daha nadir	0 (0.0)	2 (100.0)	3 (12.0)

\* Sütun yüzdesi,  $p < 0,05$

Çoklu antiepileptik kullanımı, DGTT veya Bayley-III sonucuna göre 2 ve üstü düzeyde gerilik/test yapılamaz olan olguların %76'sında (19/25), izole geriliği olan 2 olgunun birinde ve testi normal olan tek olguda mevcuttu ve anlamlı ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ).

Tedavi yanıtı ile DGTT veya Bayley-III sonuçları karşılaştırıldığında, en ağır olan 2 ve üstü düzeyde gerilik/ test yapılamaz grubunda olguların %56'sında (14/25) nöbet kontrolü %50'nin altında, %32'sinde (8/25) %50-100 arasında ve % 12'sinde (3/25) ise %100 olarak saptandı ( $p > 0,05$ ). İzole gerilik gösteren ve nöbet öyküsü olan 2 olgudan lizensefali tanılı olanında nöbet kontrolü %50'nin altında, PMG tanılı olanında ise nöbet kontrolü %100 olarak saptandı. Nöbet öyküsü olan ve gelişim testi normal sonuçlanmış olan TS tanılı olguda ise nöbet kontrolü %50-100 arasındaydı.

Olguların WISC-R sonuçlarının alt gruplara göre dağılımı incelendiğinde; diffüz patolojilerde değerlendirilemeyecek düzeyde olan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı (%85.7) ( $p: 0,018$ ) (Tablo 4.42).

Nöbet öyküsü olan 56 olgunun 28'ine WISC-R uygulanmıştı. Nöbet başlangıç yaşı ile WISC-R sonuçları karşılaştırıldığında değerlendirilemeyecek düzeyde olan olguların %36.4'ünde (4/11) nöbetler 0-2 ay arasında, %9.1'inde (1/11) 5 yaş üzerinde, sınır- düşük normal- normal zeka düzeyine sahip olguların ise %20'sinde (1/9) nöbetler 0-2 ay arasında, % 44.4'ünde (4/9) 5 yaş üzerinde başlangıç göstermesine rağmen anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.42.** Olguların WISC-R sonuçlarının alt gruplarda dağılımı.

		WISC-R*		
		Sınır-düşük-normal, normal zeka düzeyi	Hafif-orta-ağır zeka geriliği	Değerlendirilemez düzeyde
		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Embriyolojik 3 ana grup</b> (n:41)	Tip 1 (n:18)	8 (44.4)	6 (33.3)	4 (22.2)
	Tip 2 (n:4)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
	Tip 3 (n:12)	3 (25.0)	5 (41.7)	4 (33.3)
<b>KGM 5 alt grup</b> (n:38)	Mikrosefali (n:4)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
	TS (n:12)	7 (58.3)	3 (25.0)	2 (16.7)
	Lizensefali (n:3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
	Şizensefali (n:6)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
	PMG (n:6)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
<b>Lezyon tutulumu **</b> (n:41)	Fokal (n:14)	6 (42.9)	5 (35.7)	3 (21.4)
	Hemisferik/ Multilober (n:13)	6 (46.2)	5 (38.5)	2 (15.4)
	Diffüz (n:7)	0 (0.0)	1 (14.3)	6 (85.7)

\* Satır yüzdesi, \*\* p<0,05

Nöbet sıklığı ile WISC-R sonuçları incelendiğinde; değerlendirilemeyecek düzeyde olan olguların %63.6'sında, hafif-orta-ağır zeka geriliği olan olguların ise %62.5'inde her gün nöbet geçirme öyküsü mevcut iken, sınır- düşük normal- normal zeka düzeyine sahip olguların ise %66.7'sinde 3 aydan daha nadir sıklıkta nöbet geçirme öyküsü mevcuttu (p:0,021) (Tablo 4.43).

**Tablo 4.43.** Olguların WISC-R sonuçları ile nöbet sıklıklarının karşılaştırılması.

		WISC-R*		
		Sınır-düşük-normal, normal zeka düzeyi	Hafif-orta-ağır zeka geriliği	Değerlendirilemez düzeyde
<b>Nöbetin sıklığı</b>	Her gün	1 (11.1)	5 (62.5)	7 (63.6)
	En az haftada 1	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (18.2)
	1-3 ayda bir	2 (22.2)	1 (12.5)	2 (18.2)
	3 ayda birden daha nadir	6 (66.7)	1 (12.5)	0 (0.0)

\* Sütun yüzdesi, p<0,05



Çoklu antiepileptik kullanımı, değerlendirilemeyecek düzeyde olan olguların tamamında (11/11), hafif- orta-ağır zeka geriliği olan olguların %62.5'inde (5/8), sınır- düşük normal- normal zeka düzeyine sahip olguların ise %22.2 (2/9)'sinde mevcuttu (p: 0,01).

Tedavi yanıtı ile WISC-R sonucu karşılaştırıldığında değerlendirilemeyecek düzeyde olan olguların %54.5'inde, hafif -orta-ağır zeka geriliği olan olguların %75'inde nöbet kontrolü %50 altında saptanmış olup, normal zeka varyantlarını gösteren grupta ise tedavi kontrolünün %50'nin altında olduğu olgu bulunmamaktaydı (p:0,04) (Tablo 4.44).

**Tablo 4.44.** Olguların WISC-R sonuçları ile tedavi yanıtlarının karşılaştırılması.

		WISC-R*		
		Sınır-düşük-normal, normal zeka düzeyi	Hafif-orta-ağır zeka geriliği	Değerlendirilemez düzeyde
Tedavi yanıtı	< %50	0 (0.0)	6 (75.0)	6 (54.5)
	%50-100 arası	5 (55.6)	2 (25.0)	5 (45.5)
	% 100	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

\* Sütun yüzdesi, p<0,05

#### 4.7. KGM'ye Eşlik Eden Baş Çevresi Küçüklüğüne Göre Olguların Değerlendirilmesi

Tüm olgular içinde baş çevresi 3 persentilin altında olan olgu sayısı 31 (31/75- %41.3); mikrosefali alt grubu dışında ise 20 (20/64-%31.2)'ydi.

Mikrosefali grubu dışında, lizensefalilerde klinik olarak mikrosefali görülme oranı şizensefali ve TS'lere göre anlamlı olarak yüksekti. TS olgularında mikrosefali görülmemektedir (p<0,001). Diffüz patolojilerde diğer yayılımlara göre anlamlı olarak mikrosefali görülme sıklığı yüksekti (p:0<0,001) (Tablo 4.45).

**Tablo 4.45.** KGM'ye eşlik eden baş çevresi küçüklüğünün alt gruplarda dağılımı.

		Mikrosefali*	
		Yok (n:44)	Var (n:31)
		n (%)	n (%)
<b>Embriyolojik 3 ana grup</b> (n:75)	Tip 1 (n:33)	21 (63.6)	12 (36.4)
	Tip 2 (n:13)	5 (38.5)	8 (61.5)
	Tip 3 (n:29)	18 (62.1)	11 (37.9)
<b>KGM 4 alt grup (mikrosefali grubu hariç)</b> (n:58)** †	Tuberoskleroz (n:18)	18 (100.0)	0 (0.0)
	Lizensefali (n:11)	3 (27.3)	8 (72.7)
	Şizensefali (n:11)	9 (81.8)	2 (18.2)
	Polimikrogiri (n:18)	9 (50.0)	9 (50.0)
<b>Lezyon tutulumu</b> (n:75) †	Fokal (n:24)	16 (66.7)	8 (33.3)
	Hemisferik/Multilober (n:26)	22 (84.6)	4 (15.4)
	Diffüz (n:25)	6 (24.0)	19 (76.0)

\* Satır yüzdesi, \*\* Ek olarak 1 hastada FKD mevcuttur. † p<0,001

İlk hastane başvuru zamanı ortanca değeri mikrosefali olan grupta anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,004) (Tablo 4.46).

**Tablo 4.46.** İlk hastane başvuru zamanının mikrosefali olan ve olmayan grupta dağılımı.

Mikrosefali	n	İlk hastane başvuru yaşı (ay)		
		Ortalama ± SS	Ortanca*	Minimum-Maximum
Yok	44	21.69 ± 34.383	9.00	1-140
Var	31	4.85 ± 7.095	2.00	1-35
Total	75	14.73 ± 27.876	4.00	1-140

p<0,05

Nöbet öyküsü mikrosefali olan grupta 21 olguda (21/31-%67.7), mikrosefali olmayan grupta ise 35 olguda (35/44-%79.5) mevcuttu (p>0,05).

Olguların ilk başlayan nöbet tiplerinin mikrosefali olan ve olmayan grupta dağılımında anlamlılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.47).

**Tablo 4.47.** İlk başlayan nöbet tiplerinin mikrosefali olan ve olmayan grupta dağılımı.

Hastada ilk başlayan nöbet türü		Mikrosefali*	
		Yok	Var
		n (%)	n (%)
Fokal	Fokal motor	5 (14.3)	1 (4.8)
	Diskognitif/davranış duraksaması	9 (25.7)	5 (23.8)
	Bilateral konvulziv nöbete dönüşen	0 (0.0)	1 (4.8)
Generalize	Generalize absans	1 (2.9)	0 (0.0)
	Generalize myoklonik	0 (0.0)	1 (4.8)
	Generalize tonik	3 (8.6)	2 (9.5)
	Generalize tonik-klonik	8 (22.9)	2 (9.5)
Epileptik spazm		9 (25.7)	9 (42.9)

\* Sütun yüzdesi,  $p>0,05$

Mikrosefali olan grupta nöbetler en sık epileptik spazm olarak başlamakta (9/21-%42.9) ve tüm takipleri boyunca en sık epileptik spazm tipi nöbetler (12/21-%57.1) görülmekteydi. Mikrosefali olmayan grupta ise nöbetler en sık epileptik spazm veya diskognitif/davranış duraksaması (9/35-%25.7) olarak başlamakta ve tüm takipleri boyunca en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi (20/35-%62.5) nöbetler görülmekteydi.

Nöbet-tedavi yanıtı özellikleri mikrosefali olan ve olmayan grupta incelendiğinde mikrosefali olmayan olgularda nöbet başlangıç yaşı anlamlı olarak 12 ay üstündeydi ( $p:0,043$ ). Ek olarak mikrosefali olmayan olgularda %50-100 ve %100 nöbet kontrolü anlamlı olarak mikrosefali olan olgulara göre yüksekti ( $p:0,005$ ) (Tablo 4.48).

**Tablo 4.48.** Nöbet- tedavi yanıtı özelliklerinin mikrosefali olan ve olmayan grupta dağılımı.

		Mikrosefali*	
		Yok	Var
		n (%)	n (%)
Nöbet başlangıç yaşı**	<12 ay	21 (53.8)	18 (46.2)
	>12 ay	14 (82.4)	3 (17.6)
Nöbet türü sayısı	Tek tip nöbet	15 (57.7)	11 (42.3)
	Birden çok tip nöbet	20 (66.7)	10 (33.3)
Nöbetin sıklığı	Hergün	15 (51.7)	14 (48.3)
	En az haftada bir	3 (60.0)	2 (40.0)
	1-3 ayda bir	7 (70.0)	3 (30.0)
	3 ayda birden daha nadir	10 (83.3)	2 (16.7)
Nöbet kontrolü**	< %50	12 (42.9)	16 (57.1)
	% 50-100 arası	15 (75.0)	5 (25.0)
	% 100	8 (100.0)	0 (0.0)

\* Satır yüzdesi, \*\* p<0,05

İlk ve ikinci EEG'lerin baş çevresi küçüklüğüne göre dağılımı tablo 4.49'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.49.** İlk ve ikinci EEG'lerin baş çevresi küçüklüğüne göre dağılımı.

İlk EEG*	Mikrosefali†	
	Yok (n:44)	Var (n:29)
Normal	15 (83.3)	3 (16.7)
Fokal/regional epileptik bozukluk	12 (80.0)	3 (20.0)
Multifokal/bilateral epileptik bozukluk	6 (85.7)	1 (14.3)
Anormal epileptik olmayan bozukluk	2 (50.0)	2 (50.0)
Epileptik + epileptik olmayan bozukluk	9 (31.0)	20 (69.0)
İkinci EEG**	Mikrosefali†	
	Yok (n:31)	Var (n:26)
Normal	6 (100.0)	0 (0.0)
Fokal/regional epileptik bozukluk	12 (66.7)	6 (33.3)
Multifokal/bilateral epileptik bozukluk	3 (60.0)	2 (40.0)
Anormal epileptik olmayan bozukluk	1 (16.7)	5 (83.3)
Epileptik + epileptik olmayan bozukluk	9 (40.9)	13(59.1)

\*p<0,001, \*\* p<0,05, † Satır yüzdesi

İlk EEG'leri normal olan olgu oranı anlamlı olarak mikrosefali olmayan grupta ve epileptik + epileptik olmayan bozukluğa sahip olgu oranı ise mikrosefali grubunda yüksekti ( $p<0,001$ ). İkinci EEG'lerin incelemesinde de normal EEG kaydına sahip olgularda mikrosefali yoktu ( $p: 0,011$ ). EEG prognozları arasında mikrosefali olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.50).

**Tablo 4.50.** EEG prognozlarının mikrosefali olan ve olmayan gruplar arasında değerlendirilmesi.

EEG prognoz	Mikrosefali*	
	Yok (n:31)	Var (n:26)
	n (%)	n (%)
Stabil	6 (42.9)	8 (57.1)
Düzelme	11 (45.8)	13 (54.2)
Kötüleşme	14 (73.7)	5 (26.3)

\* Satır yüzdesi,  $p>0,05$

Olguların kaba motor değerlendirmesinde mikrosefali olan grupta anlamlı olarak yatağa bağımlılık yüksekti ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.51).

**Tablo 4.51.** Olguların kaba motor özelliklerinin mikrosefali olan ve olmayan gruplarda dağılımı.

Kaba motor değerlendirmesi	Mikrosefali*	
	Yok	Var
	n (%)	n (%)
Yatağa bağımlı	5 (23.8)	16 (76.2)
Sadece oturuyor	6 (50.0)	6 (50.0)
Ambulatuvar	33 (78.6)	9 (21.4)

\* Satır yüzdesi,  $p<0,001$

Nörogelişimsel ve nörobilişsel değerlendirmede DGTT veya Bayley-III'de gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. WISC-R'da ise sınır-düşük normal-normal zeka düzeyi mikrosefali olmayan grupta anlamlı olarak yüksekti ( $p: 0,047$ ) (Tablo 4.52).

**Tablo 4.52.** Olguların DGTT veya Bayley-III- WISC-R sonuçlarının mikrosefali olan ve olmayan gruplarda dağılımı.

Gelişimsel Değerlendirme		Mikrosefali*	
		Yok	Var
		n (%)	n (%)
DGTT veya Bayley-III	Normal	2 (100.0)	0 (0.0)
	1 düzeyde gerilik	2 (66.7)	1 (33.3)
	2 ve üstü düzeyde gerilik/test yapılamaz	18 (50.0)	18 (50.0)
WISC-R**	Sınır-düşük-normal, normal zeka düzeyi	11 (91.7)	1 (8.3)
	Hafif-orta-ağır zeka geriliği	6 (54.5)	5 (45.5)
	Değerlendirilemeyecek düzeyde	5 (45.5)	6 (54.5)

\* Satır yüzdesi, \*\* p<0,05

## 5. TARTIŞMA

Serebral korteksin gelişimsel malformasyonları, çocukluk çağında mental motor gerilik, epilepsi ve duyuşal-motor bozuklukların önemli sebepleri arasındadır. Bu malformasyonlar; embriyonik, fetal veya perinatal dönemlerde gelişen beyin yapısının genetik ve çevresel faktörlere genel bir yanıtı olarak oluşabilmekte; ağır olanları yaşama bağdaşmazken; yaşayan bireylerde ise heterojen klinik tablolara yol açmaktadır (1-3).

Günümüzde moleküler biyoloji, genetik ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ile birlikte artan sıklıkta tanı konulan KGM'lerin 2012 yılında revize edilmiş olan güncel sınıflandırmasının çatısını kortikal formasyonun üç farklı, ancak birbirini ile örtüşen, nöron ve glial proliferasyonu içeren premigrasyonel, nöron göçünü içeren migrasyonel ve kortikal organizasyonu içeren postmigrasyonel süreci oluşturmaktadır (6). Ancak; bu güncel sınıflamanın spesifik gen mutasyonları sonucunda etkilenmiş olan protein fonksiyonları ve etki mekanizmalarını içeren yolak temelli sınıflama oluşturulurken bir ara sistem olarak görülebileceği vurgulanmıştır (6-9).

Bu çalışmada; KGM'li çocuk ve ergenlerden oluşan 75 olgunun, kraniyal MRG bulgularına göre güncel sınıflama zemininde belirlenmiş embriyolojik ana başlıklar, alt gruplar ve kortikal lezyon tutulumları arasında epilepsi/EEG ve klinik özelliklerinin incelenmesi yapılarak; KGM'lerin, oluşum evresi, lokalizasyonu, lateralizasyonu ve nöbet/epilepsi ile ilişkisi ve nörogelişimsel etkisi araştırılmış; elde edilen veriler doğrultusunda klinik, MRG ve EEG özelliklerinin prognoz üzerindeki rolü incelenmiştir.

### 5.1. Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, KGM tanılı 75 olgunun %44'ünü premigrasyonel, %17.3'ünü migrasyonel ve % 38.6'sını postmigrasyonel malformasyonlar oluşturmaktaydı. Embriyolojik ana başlıklarda KGM'lerin incelendiği çalışmalar incelendiğinde, Papayannis ve ark.'nın çalışmasında bu oranlar sırası ile %51.4-%28.9-%19.6; Liu

ve ark.'nın çalışmasında ise %29-%41-%24 olarak saptanmıştır. Bu 2 çalışma da erişkin popülasyon ağırlıklı olup premigrasyonel gruba mikrosefaliler dahil edilmemiştir (230, 231). Leventer ve ark.'nın pediatrik popülasyondaki çalışmasında ise premigrasyonel malformasyonlar %37 oranı ile en sık, migrasyonel malformasyonlar %31 ve postmigrasyonel malformasyonlar ise % 20 oranında saptanmıştır. Bu çalışma zamanında 2005 Barkovich klasifikasyonu kullanıldığı için %12 olgu da sınıflandırılmayan grupta yer almıştır, güncel sınıflamada ise bu gruptaki malformasyonların önemli bir kısmının postmigrasyonel grupta yer aldığı düşünülürse postmigrasyonel gruptaki hasta oranının daha yüksek olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda migrasyonel malformasyon oranı literatüre göre düşük oranda saptanmıştır.

KGM alt gruplarında ise olguların dağılımını %24 ile en sık TS ve PMG, ardından %14.6 ile mikrosefali, lizensefali, şizensefali, %2.7 ile FKD ve heterotopi, %1.3 ile HMG ve diffüz kortikal disjenezi oluşturmaktaydı. Literatürde KGM alt grupları, çalışma kapsamına alınmış olgu grupları ve sıklıklarına göre farklılık göstermektedir (31, 98, 230, 231); Guerrini ve ark. FKD (TS dahil), heterotopi ve PMG'leri en geniş KGM subgrupları olarak belirtmiştir (232). Mikrosefali grubu Barkovich sınıflamasında yer almasına rağmen, premigrasyonel grupta yer alan diğer malformasyonlar ile birlikte değerlendirilmiş çalışma literatürde sınırlıdır. Türkiye'de pediatrik popülasyonda KGM incelemelerinde; Güngör ve ark.'nın çalışmasında PMG %53.5, lizensefali %22.8, heterotopi %11.9 ve şizensefali %11.9 olarak, Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında, lizensefali spektrumu %50, heterotopi %26.9, PMG %19.0, FKD %16.6 ve şizensefali %11.1 olarak; Korkut ve ark.'nın erişkin popülasyondaki çalışmasında heterotopi %46.5, PMG %35.6, lizensefali %31.1, FKD %17.8, şizensefali %11.1, TS %6.7 ve HMG %6.7 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılmış olan çalışmalar ile bizim çalışmamızdaki şizensefali sıklığı benzerlik göstermekteydi (30, 83, 99). TS de literatürde bir çok KGM çalışmasında değerlendirme dışı bırakılmış olup, Koç ve ark.'nın pediatrik-erişkin çalışması ile Leventer ve ark.'nın pediatrik popülasyondaki çalışmasında sırası ile %19 ve %18, Widera ve ark.'nın pediatrik popülasyondaki çalışmasında %13.2 ve Korkut ve ark.'nın erişkin popülasyondaki çalışmasında ise %6.7 sıklıkta saptanmıştır (30, 233, 234).



Kortikal lezyon tutulumlarına göre olguların %34.7'si hemisferik/multilober, % 33.3'ü diffüz ve %32'si fokal tutulum göstermekteydi. Literatürde Leventer ve ark.'nın çalışmasında hemisferik/multilober tutulum bizim çalışmamızdaki gibi en sık ancak daha yüksek oranda (%54.1), diffüz tutulum %14.7 oranında ve fokal-lober tutulum ise çalışmamıza benzer olarak %31.2 oranında; Yimenicioğlu'nun çalışmasında ise KGM bulunan hastalarda unilateral/bilateral/yaygın tutulum oranları sırasıyla %35.5/%29/%35.5 olarak saptanmıştır (31, 235). Kortikal lezyon tutulumlarına göre olguların KGM alt gruplarında ve embriyolojik ana başlıklarda dağılımı incelendiğinde alt grubu oluşturan TS sebebi ile premigrasyonel grupta hemisferik/multilober, lizensefali grubu sebebi ile migrasyonel grupta diffüz ve şizensefali grubu sebebi ile postmigrasyonel grupta fokal tutulum anlamlı oranda yüksekti. Benzer şekilde Güngör ve ark.'nın çalışmasında diffüz tutulum lizensefalilerde, fokal tutulum şizensefalilerde daha sıklıkla (99).

Olguların %56'sı erkek olup, ülkemizde yapılmış olan pediatrik popülasyondaki çalışmalarda da benzer şekilde erkek oranı yüksek saptanmıştır (83, 99, 164, 236), ancak literatürde cinsiyet ayrımı belirgin değildir ve daha çok erişkin popülasyonun dahil edildiği çalışmalarda olmak üzere kız oranının da yüksek olduğu çalışmalar mevcuttur (98, 230, 237). Bu malformasyonların bir çoğu, sporadik vakalarda ortaya çıkan de-novo baskın veya X bağlantılı mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (86). Leventer ve ark. KGM'lerde pediatrik popülasyonda cinsiyet farkı olmadığını ancak erişkin popülasyonda kadın oranının daha yüksek olduğunu belirtmiş ve bu durumu X'e bağlı geçiş gösteren KGM'lerin erkek popülasyonda daha mortal seyretmesi ile açıklamıştır (235). Çalışmamızda cinsiyet açısından embriyolojik ana başlıklar ve alt gruplar arasında da anlamlı farklılık saptanmadı.

Prenatal sorun %46.7 olguda mevcuttu. KGM etyolojisinde çevresel faktörler içinde intrauterin enfeksiyonlar (özellikle CMV), plasental perfüzyon bozuklukları, iyonize radyasyon, gelişen beyin dokusunun fizik travmaya maruziyeti, metabolik yollardaki anormalliklerden kaynaklanan endojen toksinler ile; etanol, vitamin A, kokain, organik civa, ergotaminler, karbonmonoksit gibi eksojen toksik ajanlar sayılabilir (15, 27, 88-93). Deneysel çalışmalarda CMV'nin ventrikül duvarını ve özellikle nöral progenitor hücreleri hedef aldığı ve bu nedenle bu bölgedeki

zedelenme sonucu migrasyon ve organizasyon bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (15, 24, 99, 238). Çalışmamızda konjenital CMV tanısı ile izlenmekte olan 3 olgunun ikisinde PMG, bir olguda da şizensefali mevcuttu. Tüm risk faktörleri incelendiğinde çalışmamızda sıklık sırasına göre en fazla ilaç kullanımı (%10.7), metabolik sorunlar (DM-hipotiroidi) (%10.7) ve oligo-polihidroamniyoz (%10.7) olmak üzere ilk trimesterde olan vaginal kanama (%9.3), ileri anne yaşı (%8), sigara kullanımı (%8), enfeksiyon öyküsü (TORCH-İYE) (%8), çoğul gebelik (6.7) ve X-ray öyküsü (%1.3) vardı. Yimenicioğlu'nun çalışmasında %40, Montenegro ve ark.'nın çalışmasında %37, Güngör ve ark.'nın çalışmasında %35.6, Raymond ve ark.'nın çalışmasında %32, Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında %17.2, Papayannis ve ark.'nın çalışmasında ise %15.2 oranında prenatal sorun öyküsü bildirilmiştir (31, 83, 98, 99, 230, 239). Çalışmamızda literatüre göre prenatal sorun öyküsünün yüksek olması, bahsedilen çalışmalarda sigara kullanımı ve metabolik sorunların prenatal risk faktörü olarak değerlendirilmemesi ile ilişkili olabilir. Bazı çalışmalarda prenatal ve perinatal hasarların PMG ve şizensefalide muhtemel etyolojide daha sık saptandığı bildirilmiştir (231, 240, 241). Güngör ve ark.'nın çalışmasında ise lizensefali ve şizensefalide prenatal sorunlar yüksek saptanmış olup ayrıca bilateral malformasyonlarda da tek taraflı malformasyonlara göre prenatal sorunların daha sık olduğu bildirilmiştir (99). Çalışmamızda ise prenatal sorun varlığının embriyolojik ana başlıklar, KGM alt grupları ve lezyon tutulum derecelerine göre dağılımları arasında anlamlılık saptanmadı.

Olguların %25.3'ünde intrauterin dönemde mikrosefali, gelişme geriliği, hidrosefali, kraniyal kitle-tuberom, intrauterin aritmi ve spina bifida tanılarında biri veya daha fazlası mevcuttu. Normal kortikal gelişim modelinin ana morfolojik özelliklerinin bilgisi, nörosonografi veya fetal MRG'nin kullanımı ile erken sulkasyon aşamasında, bölgesel PMG'ler dahil olmak üzere bazı KGM'lerin prenatal tanısına yardımcı olmuştur (242, 243). Tanıların bazen gebeliğin 24. haftasından önce yapılabileceği ve en uygun genetik test ve danışmanlık seçiminde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (86). Bu nedenlerden dolayı, ultrasonografi ile minör SSS anomalileri veya SSS dışı anomaliler saptanmış bile olsa ayrıntılı nörosonografik muayene veya fetal beyin MRG önerilmektedir; ancak patolojik olmayan varyantların saptanması riski ve uygun danışma sağlanmasındaki

karmaşıklıklar nedeniyle bu görüntüleme tekniklerinde ciddi sınırlamaların da olduğu belirtilmektedir (86, 242).

Olguların %49.3'ünde sezeryan ile doğum gerçekleşmişti. Ülkemizde 2015 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre bu oran %53, Korst ve ark.'nın çalışmalarında ise genel popülasyonda elektif primer sezeryan sıklığı %5.9 olarak bildirilmiştir (244). Tıbbi endikasyon ile yapılan sezeryan doğum oranları göz önüne alınırsa çalışmamızda saptanan %49.3'lük oran oldukça yüksek olarak görünüyordu ve bu durum %32 oranında olgunun postnatal yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü ile birlikte sorunlu bebeklerin sorunlu doğacağı şeklinde yorumlanabilir. Prematür doğum öyküsü olguların %18.7'sinde mevcuttu. Genel popülasyonda bu oran %10 olarak bildirilmekle birlikte (245), Packard KGM'lerde prematür doğumu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde %20 olarak bildirmektedir (227). Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olguların %20'sinde mevcut olup; Güngör ve ark. bu oranı %23.7 olarak bildirmişlerdir ve bu oranlar genel popülasyona göre yüksek düzeydedir. SGA'lı bebeklerin sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle beraber gelişmiş ülkelerde %5, geri kalmış ülkelerde %5-30, ülkemizde ise %8.7 olarak rapor edilmiştir (246) . Doğum şekli, zamanı ve matürite özelliklerinin embriyolojik 3 ana, KGM 5 alt grup ve kortikal lezyon tutulum derecesine göre dağılımları arasında anlamlılık yoktu.

Anne baba arası akrabalık, olguların %38.7'sinde mevcut olup, bu oranın %28'ini birinci derece kuzen evliliği oluşturmaktaydı. Ülkemizde Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında akraba evliliği oranı %44, birinci derece kuzen evliliği oranı ise %35, Güngör ve ark.'nın çalışmasında ise sıklıkla birinci derece kuzen evliliği olmak üzere akraba evliliği oranı %31.7 olarak saptanmıştır (83, 99). Literatürde bütün olarak ele alındığında KGM'lerde değişen derecelerde akraba evliliği oranı %15-60 arasında değişmektedir. (24, 99, 247). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak saptadığımız akraba evliliği oranı ülkemizde %15.9 olarak bildirilen orana göre yüksektir (248). KGM alt gruplarında akrabalık oranının dağılımı %63.6 oranı ile lizensefali ve mikrosefalilerde en sık, %27.3 oranı ile şizensefali ve %11 oranı ile de TS'de en az olmak üzere anlamlı ve literatür ile uyumluydu. Lizensefalilerde akrabalık ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda da anlamlı olarak yüksek saptanmış olup; akrabalık oranı Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında da %52.3, Güngör ve ark.'nın çalışmasında ise %47.8

olarak bildirilmiştir. Literatürde lizensefalilerde akrabalık; çalışmanın yapıldığı yer, çalışmaya alınmış olan KGM gruplarına göre değişkenlik göstermekle birlikte %4.61-%88.2 arasında değişkenlik göstermektedir (24, 247, 249). Çalışmamızda lizensefalilerde saptadığımız yüksek akraba evliliği oranı lizensefali olgularının bir kısmında otozomal resesif kalıtım varlığını destekler niteliktedir (249). Literatürde premigrasyonel grupta yer alan mikrosefalilerde akraba evliliği oranı yer almamaktadır; ancak güncel Barkovich sınıflamasında yer alan premigrasyonel gruptaki malformasyonların çoğunun otozomal resesif geçişli olduğu gösterilmiştir (6). Şizensefalilerde akraba evliliği çalışmamıza benzer şekilde Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında %14.3 Güngör ve ark.'nın çalışmasında ise %8.3 oranı ile diğer gruplara kıyasla düşük saptanmıştır. Bu bulgular şizensefali etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik nedenlere göre daha önemli oldukları şeklinde yorumlanabilir. Otozomal dominant kalıtım gösteren TS'de olguların 2/3'ü sporadik mutasyon sonucu oluşmaktadır (250). Korkut ve ark.'nın çalışmasında 3 kişilik TS grubunda anne baba arası akrabalık bulunmamaktaydı (30). Çalışmamızda TS grubunda düşük bulunan akraba evliliği oranı ve tanılı hastaların %22.3'ünde birinci derece akrabalarında hastalığın bulunması, sporadik mutasyon sıklığının yüksek olması ile açıklanabilir. PMG grubunda saptanmış olan %50 oranında akraba evliliği ile birlikte konjenital CMV şüphesi ile izlenmekte olan olguların %75'inin PMG olması, PMG embriyogenezinin, nedenlerinin ve major karakteristik özelliklerinin heterojen olduğu kavramını desteklemektedir (86, 218-220). Bu bulgular doğrultusunda lizensefali ve mikrosefalilerin %81.8'inin diffüz tutulum gösterdiği; şizensefali ve TS olgularının da hiç diffüz tutulum göstermediği sonucu ile birlikte diffüz malformasyonlarda akrabalık öyküsü anlamlı olarak yüksek saptandı.

Çalışmamızda yer alan 9 olgunun (4'ü çalışma içinde) birinci derece akrabasında, 1 olgunun da 2. derece akrabasında KGM öyküsü mevcuttu. Çalışma içinde olan PMG tanılı bir olgunun kardeşinde lizensefali ve PMG tanılı bir başka olgunun da kardeşinde mikrosefali tanısı mevcuttu. TS tanılı 4 olgunun 3'ünün kardeşlerinde TS tanısı mevcut iken, 1 olgunun da babasında TS tanısı ve mikrosefali tanılı 1 olgunun kuzeninde mikrosefali tanısı mevcuttu. Olguların %49.3'ünün 3. derece akrabalarına kadar olan sorgusunda aile öyküsünde epileptik nöbet veya nöromotor psikososyal gerilik öyküsü, %29.3'ünde ise annede abort öyküsü

mevcuttu. Aile öyküsü, ülkemizde yapılmış olan Korkut ve ark.'nın çalışmasında %51.1, Güngör ve ark.'nın çalışmasında 40.6, Kartal ve ark.'nın çalışmasında ise %12.2 oranında saptanmış olup; yüksek oranda saptadığımız aile öyküsü, akraba evliliği öyküsü oranı ve ailevi olgular ile birlikte KGM'lerde genetik nedenlerin etyolojide önemli olduğunu destekler niteliktedir (30, 99, 236).

Olguların ilk hastane başvuru yaşı ortalama 14.7 ay ( $\pm 27.9$ ), ortanca 27.9 ay; başvuru yaş aralığı 0.1-140 aydı. Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında başvuru ortalama yaşı  $4.7 \pm 4.54$  yıl, Leventer ve ark.'nın çalışmasında ise 18 ay saptanmıştır. Yimenicioğlu ve ark. KGM'lerin, SSS gelişimsel malformasyonları içinde diğer malformasyonlara göre daha erken yaşta belirti verdiğini belirtmiştir (31). Çalışmamızda KGM alt gruplarında PMG'de ilk hastane başvuru yaşı ortanca değeri anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksek; kortikal lezyon tutulum derecesine göre diffüz malformasyonlarda ilk hastane başvuru yaşı ortanca değeri diğer tutulumlara göre anlamlı olarak düşük ve ek olarak mikrosefali eşlik eden KGM'lerde ilk hastane başvuru yaşı ortanca değeri mikrosefali olmayan gruba göre düşüktü. Literatürde PMG, lizensefali ile birlikte diğer alt gruplara göre daha erken yaşlarda bulgu vermektedir (7, 87, 99, 251). Çalışmamızda ise PMG'lerin %61.1'inin fokal tutulum göstermesi, ilk hastane başvuru yaşı değerinin literatürden farklı olarak diğer gruplara göre yüksek saptanmasına sebep olarak düşünülebilir. Kurul ve ark.'nın çalışmasında, çalışmamız ile uyumlu olarak diffüz malformasyonların daha erken yaşta bulgu verdikleri gösterilmiştir (24). KGM'lere eşlik eden mikrosefali de nöbet başlamadan ya da gelişim basamaklarında gerilik farkedilmeden önce baş çevresi küçüklüğü ile hastanelere başvurunun daha erken olmasına sebep olarak değerlendirilebilir.

Olguların hastaneye ilk başvuru şikayetleri en sık nöbet geçirme (%49.3) olmak üzere sırasıyla fonksiyonel kayıp (%14.7), gelişimsel gerilik (%12), baş çevresi küçüklüğü (%12), intrauterin kranial malformasyon (%5.3), cilt lezyonları (%2.7) ve diğer (%4.0) (asimetrik vücut yapısı-%1.3, intrakardiyak kitle tetkik-%1.3, istemsiz hareketler-%1.3) şeklindeydi. Literatürde de genel olarak KGM'lerde en sık hastane başvuru şikayeti nöbet geçirme olup bu oran %42 ile %61.4 arasında değişmektedir (10, 233, 234, 237). Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında en sık başvuru yakınması %49 ile motor bozukluklar olup, nöbet geçirme ise %40 ile 2. sıklıkta yer

almaktadır (83). Yimenicioğlu ve ark.'nın çalışmasında SSS gelişimsel malformasyonu olan tüm hastalarda en sık başvuru şikayeti yaşlılarından geri olma iken KGM'li hastalarda ise en sık başvuru şikayeti nöbet geçirme olarak saptanmıştır (31). Çalışmamızda ayrıca premigrasyonel ve migrasyonel alt başlıklarını oluşturan mikrosefali, TS ve lizensefalilerde en sık başvuru şikayeti nöbet geçirme iken postmigrasyonel grupta şizensefalilerde en sık başvuru şikayeti fonksiyonel kayıp, PMG grubunda ise gelişimsel gerilik veya nöbet geçirmeydi. Mikrosefali grubunda ilk hastane başvuru şikayetini nöbet geçirme (%54.5) ve baş çevresi küçüklüğü (%45.5) oluşturmaktaydı. Güncel Barkovich sınıflamasında premigrasyonel grupta yer alan mikrosefalilerde klinik bulguların şiddeti alt gruplara göre değişmekte ve klinik bulgular; nöbet, değişken derecede gelişme gerilikleri-baş çevresi küçüklüğü, fonksiyonel kayıplar olarak belirtilmektedir (6, 48). Çalışmamızda mikrosefali grubunun ilk hastane başvuru yaşı ortalama değerinin  $4.5 \pm 10.1$  ve median değerinin 1 ay olmasından dolayı gelişme geriliği klinik bulgu vermeden nöbet ve baş çevresi küçüklüğünün ilk başvuru şikayetlerini oluşturduğu düşünülebilir. TS'lerde nöbet geçirme (%66.7) ve ardından cilt lezyonları (%11.1) en sık başvuru şikayetini oluşturmakta; günümüzde gelişmiş USG tarama yöntemleri ile saptanmış olan intrauterin kraniyal kitle ve intrakardiyak kitle saptanması da ilk hastane başvuru şikayetleri arasında yer almaktaydı. Retrospektif bir çalışmada yaşamın ilk haftası ile 12 aylık dönem arasında en sık başvuru şikayetinin epileptik nöbet ve hipopigmente deri lezyonları olduğu gösterilmiştir (250). Çalışmamızda TS'lerin %72.2'si ilk 12 ayda ilk hastane başvurusunda bulunmuş olup başvuru şikayetleri belirtilen çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. Lizensefalilerde en sık başvuru şikayeti nöbet geçirme (%54.5) olup, bunu fonksiyonel kayıp (%18.2) ve baş çevresi küçüklüğü (%18.2) izlemekteydi. İlk başvuru yaşı ortalama değeri  $7.8 \pm 10.9$  ve ortanca değeri 3 aydı. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde lizensefali gibi diffüz malformasyona sahip olguların en sık nöbet ve ardından motor gerilik ve mikrosefali gibi bulgularla erken dönemde tanındıkları bildirilmiştir (15, 152). Şizensefali olgularında en sık başvuru şikayeti fonksiyonel kayıp (%36.4) olup, bunu nöbet geçirme (%27.3) ve gelişimsel gerilik (%27.3) şikayetleri izlemekteydi. Nöbet ile başvurma anlamlı olarak şizensefalilerde diğer KGM alt gruplarına göre az olup Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuç saptanmıştır (83). Denis ve ark. şizensefalilerde

anormalliklerin ilk belirtisini nöbet olarak tanımlamakla birlikte, en sık geliş semptomunu tek taraflı olgularda asimetric kas tonusu, iki taraflı olgularda da gelişimsel gerilik olarak belirtmiştir (245). Şizensefali olgularımızın %81.8'inin fokal tutulum gösterdiği düşünüldüğünde en sık başvuru şikayetinin fonksiyonel kayıp olması bu çalışmayı destekler niteliktedir. PMG olgularının çalışmamızda en sık başvuru şikayeti gelişimsel gerilik (%33.3) veya nöbet geçirme (%33.3) olup, bunu fonksiyonel kayıp (%22.2) izlemektedir. Konuşma bozuklukları diğer malformasyonlardan farklı olarak PMG'lerde ilk başvuru şikayeti olarak görülebilmektedir ve PMG vakalarında sıklıkla dil gelişiminin geride olduğu bildirilmiştir. Güngör ve ark'nın çalışmasında %9.3 hasta bu şikayet ile başvuruda bulunmuşken (99) çalışmamızda 2 olgu (%11.1) konuşma bozukluğu ile hastane başvurusunda bulunmuştur. Bu grupta konuşma bozukluğunun diğer gruplara oranla daha fazla görülmesi PMG'nin frontal veya perisylvian alanlarda daha sık görülmesine bağlanabilir. Korkut ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde gelişme geriliği diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bildirilmiştir (30). Kortikal lezyon tutulum derecesine göre ilk hastane başvuru şikayetleri incelendiğinde fokal lezyonlarda en sık başvuru şikayeti gelişimsel gerilik iken, hemisferik/multilober ve diffüz lezyonlarda en sık başvuru şikayeti nöbet geçirmeydi. Sonuç olarak, KGM'lerin klinik olarak geliş bulguları tutulan alanın fonksiyonlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir; sıklıkla erken dönemde nöbetler, epilepsi, gelişimsel gerilik, motor işlevlerde gerilik, baş çevresi küçüklüğü, konuşma alanının tutulduğu malformasyonlarda konuşma geriliği ilk başvuru şikayeti olabilmektedir. Diffüz tutulumlarda ilk semptomlar ve hastane başvuruları daha erken olmaktadır.

Olguların %82.7'sinin nörolojik muayenesinde kraniyal alan patolojisi (%35), motor ve/veya postür patolojisi (%65.3) ve baş çevresi anormalliğinden (%50.6) en az biri; %33.3'ünün ise diğer sistem patolojileri vardı. Literatürde nörolojik defisit, çalışmalarda alınmış olan KGM'ler ve nörolojik defisit kapsamına göre farklılık göstermekle birlikte %12 ile 73.3 arasında değişkenlik göstermektedir (30, 98, 99, 230, 231, 236). Çalışmamızda saptadığımız yüksek orandaki nörolojik muayenede patoloji varlığı, literatürden farklı olarak baş çevresi anormalliğinin nörolojik muayene patolojisi altında değerlendirilmesi ile ilişkili olarak düşünülebilir. Diğer

sistem muayenelerinde patoloji Güngör ve ark.'nın çalışmasında %49.5 oranında saptanmış olup baş çevresi anormalliği bu başlık altında değerlendirilmiştir (99). Çalışmamızda, nörolojik muayenede en sık motor ve postür patolojisi (%65.3) saptanmış olup, bunun da %54.7'sini saf motor patolojisi oluşturmaktaydı. Kuadriparezi (%21.3) ve hemiparezi (%17.3) en sık motor patolojileri olup bunu paraparezi (%13.3), monoparezi (%5.3) ve hipotonisite (%4) izlemekteydi. Kartal ve ark. ile Leventer ve ark.'nın pediatrik popülasyondaki çalışmalarında kuadriparezi ve hemiparezi çalışmamıza benzer şekilde en sık motor patolojileri olup Sadek ve ark.'nın pediatrik popülasyondaki çalışmasında ise generalize hipotoni %52 oranında en sık motor sistem patolojisi saptanmıştır. Kurul ve ark.'nın erişkin popülasyondaki çalışmasında ise motor patoloji olarak en sık hemiparezi (%35.5) saptanmış olup, genel olarak motor sistem patolojilerinin KGM'lerde yüksek oranda görüldüğü, çalışmalara alınmış olan KGM alt gruplarına göre patolojilerin değişkenlik gösterdiği ve pediatrik popülasyonda daha ağır ve mortal seyreden, tetraparezik tutulumla giden KGM'lerin erişkin popülasyonda daha az görüldüğü düşünülebilir.

KGM alt gruplarında nörolojik muayenede patoloji lizensefali ve şizensefali olgularının tamamında, PMG olgularının yaklaşık %95'inde, sadece baş çevresi anormalliği mevcut olgular çıkarıldığında mikrosefali grubunda %72.7 oranında mevcut olup TS olgularında ise %33.3 oranında mevcuttu ve anlamlı olarak diğer alt gruplara göre düşüktü. Ek olarak alt başlıklar olan kraniyal alan patolojisi, motor ve postür değişiklikleri ve baş çevresi anormalliği (mikrosefali-makrosefali, mikrosefali grubu dışında) anlamlı olarak TS grubunda diğer gruplara göre düşüktü. Literatürde KGM alt gruplarında TS dahil edilerek nörolojik defisit araştırılmış çalışma sınırlı olmakla birlikte, Papayannis ve ark. erişkin popülasyon ağırlıklı çalışmada üç ana embriyolojik başlık altında nörolojik defisitleri karşılaştırmışlar ve TS'nin, FKD'nin, HMG'nin ve gliöronal tümörlerin dahil olduğu premigrasyonel malformasyon grubunda nörolojik defisitleri anlamlı olarak en az saptamışlardır (230). Ek olarak Raymond ve ark.'nın erişkin çalışmasında TS olgularında nörolojik defisit saptanmamıştır (98). Korkut ve ark.'nın erişkin çalışmasında ise 3 olgudan oluşan TS'lerde nörolojik muayenede patoloji %66.7 oranında saptanmış olup mental retardasyon da (2 olgu) anormal nörolojik muayene içinde değerlendirilmiştir (30). Bizim çalışmamızdaki kraniyal alan, motor ve postür değişiklikleri ve baş çevresi



anormalliği kategorilerinde nörolojik muayene değerlendirilirse bu oran çalışmamızla aynı şekilde %33.3 olarak sonuçlanmaktadır. TS'de nörolojik özellikleri mental retardasyon, nöbetler ve davranış bozuklukları oluşturmakta olup, TS'lerin hiç nörolojik problemi olmayan hafif formları da görülebilmektedir ve bu olgularda genelde kutanöz semptomlar tanı koymada yardımcı olan ilk bulgulardır (252). Çalışmamızda da bunu destekler nitelikte cilt bulguları mevcut olan olguların %86.3'ünde TS mevcuttu. TSC 1 mutasyonları olan sporadik hastalar, genellikle TSC 2 mutasyonlu hastalardan daha hafif hastalığa sahiptirler. Nörolojik komplikasyonlar glionöral hamartomlar, subependimal dev hücreli astrositomlar ve serebral beyaz cevher anormalliklerine bağlıdır (250). Çalışmamızda değerlendirilen kraniyal alan, motor ve postür değişiklikleri ve baş çevresi anormalliği diğer KGM'lerin aksine epilepsi, öğrenme güçlüğü, davranış bozuklukları ve diğer sistem tutulumları ile klinik seyir gösteren TS'lerde düşük saptanmıştır. TS'li olgularda erken nöbet başlangıcı ve sık nöbetlere rağmen mikrosefali görülmemektedir. Bu durum TS patogeneğinde aydınlatılmış olan mTOR yolağı ve yol açtığı anormal hücre proliferasyonu ile açıklanabilir (253). Lizensefalilerde, literatürde nörolojik anormalliklerin sık görüldüğü ve motor problemlerin ağır seyrettiği bildirilmiştir (24, 83, 85, 99, 166, 176). Çalışmamızda lizensefalilerde, tüm olgularda nörolojik muayenede patoloji ve motor-postür değişiklikleri (%63.6 kuadriparezi, %18.2 paraparezi), %72.7 olguda kraniyal alan patolojisi ve %81.8 olguda baş çevresi anormalliği mevcut olup; lizensefaliler literatür ile uyumlu olarak nörolojik olarak ağır seyretmektedir. Şizensefali tanıli olgularımızın da tümünde nörolojik muayenede patoloji saptanmış olup, %63.6 oranında kraniyal alan patolojisi, %81.8 oranında motor ve postür değişikliği (%45.5 hemiparezi, %27.3 kuadriparezi) ve %36.4 oranında baş çevresi anormalliği mevcuttu. Şizensefalilerde klinik; tutulum yeri, unilateral-bilateral tutulum olması, alt tipleri (açık uçlu-kapalı uçlu), eşlik eden diğer SSS malformasyonları ile ilişkilidir. Hafif (normal dil ve motor yetenek veya motor defisit), orta (orta hemiparezi, orta derecede bozulmuş dil, öğrenme güçlüğü) veya ağır (ciddi mental retardasyon, kuadriparezi, tamamen dışa bağımlılık) olabilir (227). Şizensefali olgularımızın %81.8'i fokal tutulum göstermekte olup bu oranın yüksek hemiparezi oranı ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bir olguda makrosefali mevcut olup hidrosefali ile izlemedir. Literatürde hidrosefalinin de sık bulgu olarak

şizensefalilerde görülebileceği belirtilmiştir (254). PMG'lerde çalışmamızda %94.4 oranında nörolojik muayenede patoloji, %55.6 oranında kraniyal alan patolojisi, %77.8 oranında motor ve postür değişikliği ve %50 oranında baş çevresi anormalliği saptandı. PMG'lerde de klinik; tutulum yeri ve dağılımına göre değişkenlik göstermektedir (216, 240, 255). Literatürde belirtilmiş olan perisilvian korteks tutulumlarında fonasyon ve konuşma gecikmesi (30, 255) çalışmamızda mevcut olan 5 bilateral perisilvian PMG'li olguda da mevcuttur. Mikrosefali grubunda sadece baş çevresi anormalliğinden dolayı nörolojik muayenesinde patolojiye sahip olgular çıkarıldığında %72.7 oranında patoloji saptandı. Kraniyal alan patolojisi %54.5, motor ve postür patolojisi ise %72.7 oranındaydı. Barkovich 2012 güncel sınıflamasında mikrosefaliler klinik (gelişme geriliği derecesi, boy kısalığı derecesi, entellektüel durum), korteks kalınlığı, kortekse eşlik eden disgenezi varlığı, giral patern, eşlik eden genetik sendromlar ve kalıtım şekline göre 8 başlık altında sınıflandırılmıştır (6). Çalışmamızda baş çevresi anormalliği dışında nörolojik patoloji saptanmayan olguların %75'i primer mikrosefaliydi; ek olarak disgenetik korteks yapısının görüldüğü alt gruplarda sınıflandırılan tüm olgularda kraniyal alan patolojisi ve/veya motor ve postür değişikliklerinden en az biri mevcuttu. Nörolojik defisit varlığının disgenetik korteks ile ilişkili olduğu çalışmamız sonucu ile düşünülebilir ancak; KGM'lerin içinde güncel sınıflama zemininde mikrosefali grubunun klinik bulgularını değerlendiren çalışma literatürde mevcut değildir; mutasyonları belirlenmiş daha çok sayıda mikrosefali olgusunu da dahil eden KGM'lerin olduğu çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KGM alt gruplarındaki dağılım ile paralel olarak nörolojik muayenede patoloji ve kraniyal alanda patoloji varlığı TS'lerin çoğunluğunu oluşturduğu premigrasyonel grupta anlamlı olarak düşüktü. Motor ve postür değişikliği, lizensefalilerin çoğunluğunu oluşturduğu migrasyonel grupta anlamlı olarak en sık iken premigrasyonel grupta en düşük orandaydı. Literatürde Liu ve ark.'nın erişkin popülasyon ağırlıklı çalışmasında 3 grup arasında fark saptanmazken; Papayannis ve ark.'nın çalışmasında ise postmigrasyonel grupta %70.4 oranı ile nörolojik defisit en yüksek saptanmıştır (230, 231). Bizim çalışmamızda postmigrasyonel grupta nörolojik muayenede patoloji %96.6 oranında saptanmış olup, tüm olgularında nörolojik patoloji saptanmış olan migrasyonel gruptan sonra 2. sırada yer almaktadır.

Bu iki çalışmada da nörolojik defisit oranı çalışmamıza ve genel olarak pediatrik popülasyondaki çalışmalara oranla daha az olup, bu durum lizensefali gibi ağır ve mortal seyreden olguların erişkin popülasyonda daha az sıklıkta görülmesi ile açıklanabilir.

Kortikal lezyon tutulumlarına göre olguların nörolojik muayene bulguları değerlendirildiğinde, nörolojik muayenede ve alt başlığı olan kranial alanda patoloji varlığı hemisferik/multilober patolojilerde anlamlı olarak diğer iki gruba göre düşük sıklıkta saptandı. Bu sonuç TS tanılı olgularımızın hemisferik/multilober tutulum göstermesinden kaynaklanıyordu. Diffüz tutulum gösteren KGM'lerin tamamında nörolojik muayenede patoloji ve %92'sinde alt başlığı olan motor ve postür değişikliği mevcuttu. Çalışmamız sonucuna göre diffüz malformasyonların nörolojik muayene bulgusu olarak daha ağır seyrettiği söylenebilir. Literatürde de diffüz malformasyonların erken bulgu verip kötü seyirli olduğu bildirilmiştir (1, 15, 152).

Nörolojik muayene dışında diğer sistem patolojileri varlığı çalışmamızda KGM'lerin üçte birinde (%33.3) saptanmış olup, Güngör ve ark. KGM'lerin yaklaşık yarısında (%49.5) nörolojik muayene dışı patoloji saptamışlardır. KGM'ler eşlik eden ve birden fazla sistemi tutan genetik sendromların parçası olabileceği gibi (6) nörolojik semptomlardan dolayı meydana gelen morbidite sebebi ile diğer sistem patolojileri de KGM'lerde gelişebilir. Çalışmamızda bunu destekler nitelikte nörolojik muayene olarak en ağır seyreden diffüz malformasyonlarda diğer sistem muayenelerinde patoloji oranı anlamlı olarak yüksekti.

Nörolojik bozukluğu olan çocuklarda motor gerilik, oromotor disfonksiyon, hareketsizlik, spastisite ve beslenme gücüne bağlı olarak beslenme bozukluğu ve malnütrisyon normal popülasyona göre sık görülmektedir (31). Çalışmamızda tartı ve/veya boy değerleri 3 persentilin altında olan olguların oranı %40 saptanmış olup; benzer şekilde Sadek ve ark.'nın KGM'li çocuklarda yaptığı çalışmada tartı ve boy değerleri 5 persentilin altında olan olguların oranı %36, Yimenicioğlu ve ark.'nın KGM'leri de kapsayan SSS gelişimsel malformasyonu olan hastalarda yaptığı çalışmada ise Gomez sınıflamasına göre belirlenmiş malnütrisyon oranı %39.4 olarak belirlenmiştir (31, 237). Çalışmamızda, KGM'lerde nörolojik ve/veya sistemik patoloji varlığı ile malnütrisyon arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte; nörolojik ve diğer sistem muayenesi normal olan olgularda anlamlı olarak tartı

değerleri 3 persentil üzerindeydi. Bu durum KGM izleminde beslenmenin nörolojik prognozda önemli olduğunu düşündürmektedir.

Ek radyolojik bulgular çalışmamızda KGM'lerin yarısında (%50.7) mevcuttu. Leventer ve ark.'nın çalışmasında %68, Korkut ve ark.'nın çalışmasında %55.5, Yimenicioğlu ve ark.'nın çalışmasında KGM'lerin dahil edildiği olgular içinde %40.9, Güngör ve ark.'nın çalışmasında ise %37 oranında KGM'lere eşlik eden ek radyolojik bulgular gösterilmiştir. Çalışmamızda en sık KKA/KKH (%17.3) ile ventrikülomegali (%17.3) en sık saptanan ek radyolojik bulgular olup; Leventer ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde bu iki bulgu (ventrikülomegali %46, KKA %28), Korkut ve ark.'nın çalışmasında korpus kallosum anomalisi (%15.6), Güngör ve ark.'nın çalışmasında da korpus kallosum hipoplazisi/displazisi (%20.8) en sık ek radyolojik bulgular olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, KGM alt gruplarında ventrikülomegali sıklığı lizensefalilerde (%45.5), septooptik displazi (%27.3) ve septum pellucidum hipogenesizi/agenesizi (%54.5) sıklığı ise şizensefalilerde anlamlı olarak yüksekti. Barkovich ve ark. çalışmalarında lizensefalilerde %80 oranında dilate oksipital horn saptamışlar ve lizensefalilerde, ventriküler trigon ve oksipital hornların sıklıkla kalkarin sulkusun az gelişimine sekonder genişlemiş görülmekte olduğunu belirtmişlerdir (181). Septum pellucidum yokluğu KKA bulunan iki taraflı açık tip şizensefali olgularının %80-90'ında bildirilmiş olup; 1/3 olguda da septooptik displazi görülebileceği literatürde şizensefali olgularında bildirilmiştir (166, 245). Denis, şizensefalilerde %43 olguda septum pellucidum agenizisi, %7 olguda da septooptik displazi bildirmiş olup Packard ve ark. ise %45 oranında septum pellucidum agenizisi, %9 olguda septooptik displazi bildirmiştir (227, 245). Septooptik displazi terimi; septum pellucidum agenizisine optik sinir hipoplazisinin eşlik etmesini kapsamakta olup literatürde De Morsier Sendromu olarak da bilinmekte ve bu olgularda orta hat anomalilerin varlığı dikkat çekici bulgu olarak görülmektedir (256). Septooptik displazi ile şizensefalinin birlikteliği etyolojide damarsal olayların olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (257). Üç ana embriyolojik başlıklarda, KGM alt gruplarındaki dağılıma paralel olarak migrasyonel anomalilerde ventrikülomegali, postmigrasyonel anomalilerde ise septum pellucidum hipo-agenizisi anlamlı olarak yüksek oranda görüldü. Kortikal lezyon tutulum derecelerine göre ek radyolojik bulgular incelendiğinde ise serebellar hipoplazi

sadece diffüz malformasyonlarda görüldü. Ayrıca; nörolojik muayene ve alt başlıkları olan kraniyal alan ile motor ve postür muayenesi normal olan olgularda anlamlı olarak ek SSS malformasyonu bulunmamaktaydı. Ek bulguların varlığı ise kraniyal alan patolojisi varlığı ile ilişkiliydi. Bu sonucu destekler nitelikte, Maurine şizensefali olgularından oluşan serisinde diğer SSS anomalilerin olmamasının, prognozu olumlu yönde etkilediğini belirtmiştir (227). Sonuç olarak KGM'lere alt tiplerine spesifik olarak değişkenlik göstermekle birlikte en sık KKA gibi ek radyolojik malformasyonların eşlik ettiği, KGM'lerin kraniyal alan patolojileri ile ilişkili olduğu, ek SSS anomalilerin olmamasının normal nörolojik muayene ile ilişkili olduğu çalışmamız sonucunda saptanmıştır.

## **5.2. Olguların Nöbet ve EEG Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda KGM'lerin 3/4 'ünde (%74.7) nöbet öyküsü bulunmaktaydı. Sadek ve ark.'nın çalışmasında bu oran %82, Leventer ve ark.'nın çalışmasında çalışmamız ile aynı şekilde %75, Güngör ve ark.'nın çalışmasında %71.3, Yimenicioğlu ve ark.'nın çalışmasında %70.4, Yapıcı ve ark.'nın çalışmasında ilk 1 yaşta epileptik nöbet öyküsü %20, sonrasında ise %38 olarak saptanmıştır (31, 83, 99, 235, 237). Literatürde, KGM'ler dirençli epilepsilerin sık sebeplerinden biri olmakla birlikte gerçek epilepsi prevalansı net değildir (258), ayrıca kortikal malformasyonlarla birlikte olan epilepsinin genellikle ağır olmakla birlikte olguların hepsinde nöbet görülmeyebileceği de bildirilmektedir (99). Nöbet öyküsü, KGM alt gruplarından lizensefalilerde (%90.9) ve çoğunu oluşturduğu migrasyonel grupta (%84.6) ve diffüz malformasyonlarda (%80) en sıklıkla; ancak 3 kategoride de anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda tüm KGM'lerin yaklaşık yarısı (%49.3) nöbet geçirme şikayeti ile hastane başvurusunda bulunmuştu. Literatürde bu oran %40 ile %61.4 arasında değişmektedir (30, 83, 99, 233, 237). Nöbet ile başvurunun en yüksek oranda olduğu TS'lerin premigrasyonel grubun çoğunu, fonksiyonel kayıp ile gelişimsel gerilik şikayetlerinin yüksek oranda olduğu şizensefali ve PMG alt gruplarının da postmigrasyonel grubu oluşturması sonucunda; KGM alt gruplarında anlamlı dağılımı olmamasına rağmen, premigrasyonel grupta ilk başvuruda nöbet şikayeti,

nöbet dışı şikayetlere kıyasla yüksek iken, post migrasyonel grupta ise tersi şekilde nöbet dışı şikayetler ilk başvuruda anlamlı oranda yüksekti.

Genel olarak çalışmamızda; KGM'lerde ortalama nöbet başlangıç zamanı  $21.4 \pm 35.9$  aydı (ortanca 5.5 ay) ve nöbeti olan olguların yaklaşık %70'inde nöbetler ilk 1 yılda ortaya çıkmıştı. Yaklaşık %11 olguda 5 yaştan sonra nöbetler başlamıştı. Sadek ve ark.'nın çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde nöbetlerin 3/4'ü ilk 1 yılda, %7.3'ü ise 5 yaştan sonra başlamıştı. Güngör ve ark.'nın çalışmasında ortalama nöbet başlangıç zamanı 32.4 ay olmakla birlikte olguların yaklaşık yarısında nöbetler ilk bir yılda ve % 20'sinde 5 yaştan sonra ortaya çıkmıştı. KGM'lerde nöbet başlangıç zamanı literatürde çalışmalara alınmış olan KGM türü, lokalizasyonu ve dağılımına göre farklılık göstermektedir. Pediatrik çalışmalarda KGM'lerde ortalama nöbet başlangıç zamanı 9.6 ay ile 32.4 ay arasında değişmektedir (99, 233, 235, 259). Literatürde lizensefalileri KGM'ler içinde en erken nöbet başlayan grubu oluşturan malformasyonlar olarak belirten çalışmalar olmakla birlikte (15, 99) çalışmamızda KGM alt grupları arasında nöbet başlangıç yaşı ortanca değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda literatürden farklı olarak mikrosefali grubu da çalışma grubu içindeydi; Yvette de Wit ve ark.'nın mikrosefali grubunu dahil ettiği KGM çalışmasında mikrosefali grubunda nöbet başlangıç yaşı ortanca değeri 2.4 ay ile çalışmamıza benzer şekilde diğer gruplardan daha düşüktü (259). Fokal lezyonlarda nöbet başlangıç yaşı (ortanca) anlamlı olarak hemisferik/multilober ve diffüz patolojilere göre yüksekti. Literatürde şizensefalilerin unilateral formlarının klinik- nöbet prognozu açısından daha iyi prognoz gösterdiği, lizensefali ve PMG'lerin diffüz- hemisferik tutulumlarının daha ağır nörolojik tablo ile seyrettiği, FKD'lerde genel olarak nöbetlerin sıklıkla 2-3 yaşından sonra başlayıp; nadiren yenidoğan döneminden sonra başladığı bilinmektedir (10, 83, 227). Bu sonucun literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Nöbet başlangıç yaşı 0-2 ay, 2-12 ay, 12 ay-5 yaş ve 5 yaş üzeri olarak incelendiğinde mikrosefalilerde %62.5 oranında nöbetler 0-2 ay arasında başlamaktaydı. Literatürde KGM'ler içinde mikrosefalilerin dahil olduğu çalışma sınırlı olmakla birlikte Yvette de Wit ve ark.'nın mikrosefali grubunu dahil ettiği KGM çalışmasında mikrosefali grubunda nöbet başlangıç yaşı ortanca değeri çalışmamız ile uyumlu olarak 2.4 ay olarak saptanmış olup nöbetler en erken bu

grupta başlangıç göstermektedir. Barkovich sınıflamasında alt gruplarda mikrosefaliler incelendiğinde giral patern, sulkusların yapısı, korteks kalınlığı, korteks-ak madde bileşkesinin ayrımı, eşlik eden ek radyolojik bulgulara göre klinik bulgular sadece baş çevresi küçüklüğü ile hafif gelişme geriliğinden, ağır motor bulgular ile neonatal epilepsiye kadar geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (6, 48). Bu sebeple mikrosefalilerin klinik özelliklerini belirlemek için her gruptan daha çok olgunun dahil olduğu geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. TS'lerde literatürde nöbetlerin genellikle erken infantil dönemde başladığı bildirilmekle birlikte, yenidoğan döneminde nöbetin başladığı olgular bulunmaktadır (250). Çalışmamızda TS'lerin %87'sinde nöbetler 1 yaş altında; 1/3 olguda da 0-2 ay arasında başlangıç göstermekteydi. Çalışmamızdaki en erken nöbet başlangıç yaşı üç günlük TS tanımlı olguda mevcuttu. Literatürde lizensefalilerde nöbetlerin en erken başlangıç gösterdiği ve çocukların %80'inde yaşamın birinci yılında nöbetlerin başladığı bildirilmektedir (152, 179-181). Çalışmamızda lizensefalilerde %70 oranında nöbetler ilk 1 yaşta başlamaktaydı. PMG'lerde nöbet başlangıç yaşı lezyon tutulum yeri ve dağılımına göre değişkenlik göstermektedir. Bilateral perisilvian PMG olgularında 4-12 yıl, bilateral pariyetooksipital PMG olgularında ise 20 ay ile 15 yıl arasında (ortalama 9 yıl) bildirilmektedir. Çalışmamızda PMG'lerin %61'i fokal tutulum göstermesine rağmen, PMG'lerde literatüre göre daha erken yaşta nöbet başlangıç yaşı görülmekte olup; PMG'lerin %80'inde nöbetler ilk 1 yılda başlangıç göstermişti. Şizensefalilerde ise nöbetler diğer KGM'lerden farklı olarak 3/4 olguda 1 yaşından sonra; yaklaşık %40 olguda da 5 yaşından sonra başlangıç göstermekteydi. Literatürde tek taraflı şizensefali olgularında nöbet başlangıç yaşının geç çocukluk ve adolesan yaşlarda, iki taraflı şizensefali olgularında ise erken çocukluk yaşlarında olduğu bildirilmektedir (154, 227, 245). Denis ve ark. nöbet başlangıç yaşını 4 yıl (3 ay-12 yıl arası) olarak bildirmiştir (245). Çalışmamızda şizensefalilerin %81'i fokal tutulum göstermekte ve literatür ile uyumlu olarak daha çok geç çocukluk döneminde nöbetler başlangıç göstermekteydi. Ek olarak çalışmamızda diffüz malformasyonlarda, nöbet başlangıç yaşı 1 yaşın altında olan KGM oranı, fokal patolojilere göre anlamlı olarak yüksekti. Mikrosefali varlığı da çalışmamızda nöbet başlangıç yaşı için anlamlıydı. Mikrosefali eşlik eden KGM'lerde nöbet başlangıç yaşı 1 yaşın altında olan olgu oranı, mikrosefali eşlik

etmeyen KGM'lere göre yüksekti. Bu sonuç, mikrosefali grubunun en erken nöbet başlangıç zamanı göstermesi ile birlikte mikrosefali eşlik eden lizensefali ve PMG'lerin diffüz tutulum göstermesi ile açıklanabilir.

KGM'li olguların hepsinde nöbet görülmeyeceği gibi eşlik eden epilepsiler ise genellikle ağır seyretmektedir (7). Çalışmamızda nöbet öyküsü olan olguların yarısından fazlası her gün nöbet geçirmekteydi ve aynı şekilde yarından fazla olguda takipleri boyunca nöbet tipi değişimi ve/veya yeni nöbet tipi görülmüştü. Sadek ve ark.'nın çalışmasında ise yaklaşık 1/3 olguda her gün nöbet görülmekte iken, %9.8 olguda haftada bir nöbet görüldüğü bildirilmiştir; bizim çalışmamızda ise benzer şekilde %8.9 olguda haftada bir nöbet görülmekteydi.

Klinik, deneysel, beyin MRG, EEG, pozitron emisyon tomografi ve nöropatolojik çalışmaların sonucunda KGM'ler ile epileptik bozukluk arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Nöbetler, normal kortikal nöronların anormal yerleşiminden veya direkt olarak anormal yapılı kortikal nöronlardan kaynaklanırlar. Bu yapılar anormal kortikal elektriksel donanım ve eksitator sistem ile inhibitör sistem arasındaki dengenin bozulmasına neden olarak anormal spontan elektriksel deşarjlara ve nöbetlere sebep olurlar (7, 31, 260). Nöbet kliniği sıklıkla özgül değildir. Nöbetler sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde infantil spazm veya sekonder generalize olarak ortaya çıkabilmekte; ancak bununla birlikte hastaların hepsinde nöbet görülmeyebilmektedir (7). Çalışmamızda ise KGM'lerde nöbetler başlangıçta sıklığa göre fokal (%37.5), epileptik spazm (32.1) ve generalize (30.4) nöbet şeklindeydi; başlangıç olarak nöbet tipleri arasında embriyolojik sınıflama, KGM alt tipleri ve kortikal lezyon tutulum derecesine göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Takip süresi boyunca tüm olgularda en sık fokal nöbetler (%71.4) ve alt tipi olarak diskognitif/davranış duraksaması (%44.6) tipi nöbetler görülmüş olup ardından generalize nöbetler (%58.9) ve alt tipi olarak generalize tonik klonik nöbetler (%30.4) ve epileptik spazm (%41.1) geliyordu. Literatürde, KGM'lerde genel olarak görülen nöbet tipleri ve sıklıkları çalışmalara göre farklılık göstermektedir (236, 237). Güngör ve ark.'nın çalışmasında en sık generalize nöbetler (%71.3) Yapıcı ve ark. nın çalışmasında ise ilk 1 yaşta en sık infantil spazm, sonraki yaşlarda ise jeneralize ve kompleks parsiyel nöbetler fazla saptanmıştır.



Premigrasyonel grupta nöbetler en sık fokal (%40.7) veya epileptik spazm (%40.7) olarak başlayıp ve takip süreleri boyunca da en sık diskognitif/davranış duraksaması tip nöbetler (%59.3) görülmekte, migrasyonel grupta nöbetler en sık generalize (%54.5) başlayıp takiplerinde en sık generalize tonik klonik veya epileptik spazm tipi nöbetler (%36.4) görülmekte ve postmigrasyonel grupta nöbetler fokal (%38.9) başlangıç gösterip ve tüm takiplerinde en sık generalize tonik klonik nöbetler (%50) görülmekteydi. Nöbet geçiren olguların tüm takipleri boyunca, premigrasyonel grupta generalize tonik-klonik nöbetler anlamlı olarak daha azdı (p: 0,038). Literatürde ise üç embriyolojik ana başlık altında nöbet tiplerini inceleyen çalışmalarda gruplar arası anlamlı farklılık yoktu (230, 231).

KGM alt başlıklarında, mikrosefalilerde nöbetler en sık (%50) epileptik spazm olarak başlamakta ve takip süreleri boyunca da en sık bu şekilde devam etmekteydi (5/8-%62.5). Mikrosefali grubu çalışmamızda en erken nöbet başlangıç yaşına sahip alt grup olup buna sekonder olarak erken yaşta başlayan infantil spazm nöbetlerinin fazla olduğu söylenebilir. TS'lerde de benzer şekilde nöbetler epileptik spazm (%46.7) olarak başlayıp takiplerde ise en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler (66.7) görülmekteydi ve bu bulgu anlamlı saptandı (p:0,04). Literatürde TS'lerde nöbetlerin genellikle infantil dönemde başladığı, fokal, tonik, klonik, epileptik spazm gibi nöbet tiplerinin görülebileceği bildirilmektedir (250). Korkut ve ark.'nın erişkin KGM'lerdeki çalışmasında TS olgularında basit-kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler bildirilmiştir (30). Lizenfetalilerde nöbetler en sık generalize başlangıç (%60) gösterip, takiplerde de en sık generalize tonik, tonik klonik veya epileptik spazm (%40) tipi nöbetler görülmekteydi. Literatürde lizenfetalilerde çalışmamızdaki gibi en sık generalize nöbetler bildirilmiş olup, yaşamın birinci yılında sıklıkla infantil spazm görülebileceği de bildirilmektedir (7, 48). Şizensefalilerde nöbetler en sık fokal (%62.5) başlayıp; takiplerde en sık fokal motor veya generalize tonik klonik (%50) nöbetler görülmekteydi. Literatürde tek taraflı şizensefali olguları fokal nöbetlerle karakterizedir, nöbetlerin çoğunun kompleks parsiyel nöbetler olduğu bildirilmiştir (167, 227, 245). İki taraflı şizensefaliler ise literatür bilgisi olarak yenidoğan konvülsiyonu ve infantil spazm şeklinde başlangıç gösterebilmektedir (169, 227, 245). Çalışmamızda şizensefalilerin %80'den fazlası fokal tutulum göstermekte bununla ilişkili olarak nöbetler en sık

fokal karakterde başlangıç göstermektedir. PMG'lerde ise nöbetler generalize başlangıç gösterip (%50), takiplerinde en sık generalize tonik klonik ile diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler (%50) görülmekteydi. PMG'lerde lezyon tutulum yeri ve dağılımına göre nöbet türleri değişmekle birlikte jeneralize, ve kompleks parsiyel nöbetler en sık görülenleri olarak bildirilmektedir (255). Bilateral frontoparietal tip PMG'lerde generalize, perisilvian PMG'lerde ise fokal nöbetler gösterilmiştir (7).

Fokal tutulum gösteren KGM'lerde nöbetler en sık fokal başlangıç gösterip (%63), takiplerde en sık fokal nöbet alt başlığında olan diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler görülmekte; hemisferik/multilober patolojilerde nöbetler en sık epileptik spazm (%40) olarak başlayıp, takiplerde en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler görülmekte ve diffüz patolojilerde ise nöbetler en sık epileptik spazm (%40) olarak başlayıp, takip süreleri boyunca da en sık yine epileptik spazm görülmekteydi. Fokal patolojilerde tüm takip süresi boyunca epileptik spazm görülme sıklığı hemisferik/multilober ve diffüz patolojilere göre anlamlı olarak düşüktü. Literatürde de epileptik spazmlar daha çok TS gibi hemisferik/multilober tutulumlu ve lizensefali gibi diffüz tutulumlu malformasyonlarda erken nöbet başlangıç yaşına bağlı olarak daha sık bildirilmektedir (6, 48, 83).

Nöbet kontrolü KGM'lerin yarısında %50'nin altında, yaklaşık 1/3 olguda %50-100 arasında ve yaklaşık %15 olguda %100 olarak sağlanmıştı. Embriyolojik gruplar , KGM alt tipleri ve lezyon tutulum dereceleri ile nöbet kontrolü arasında anlamlı fark saptanmadı. Widera ve ark.'nın pediatrik KGM'lerdeki çalışmasında da KGM alt tipleri ile tedavi yanıtı arasında gruplar arası fark saptanmamıştır (231, 234). Papayannis ve Liu'nun erişkin KGM çalışmalarında da embriyolojik ana gruplar arasında nöbet kontrolü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (230). Nöbet kontrolünde %30.4 olguda monoterapi, %69.6 olguda politerapi uygulanmıştı. Monoterapi ve çoklu antiepileptik kullanımı ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendiğinde dirençli ve nöbet kontrolü %50'nin altında sağlanmış olan olgularda politerapi kullanımı anlamlı olarak yüksekti. Tek ilaca yanıtız olgularda çoklu ilaç kullanımı uygulandığı dikkate alınırda KGM'lerde genel olarak tekli tedaviye yanıt alınamayan olgularda çoklu ilaç tedavisinde de nöbetlerin dirençli şekilde devam

edeceği söylenebilir. Politerapi uygulanan sadece 3 olguda tam nöbet kontrolü sağlanmıştı, çalışmamızda %92 oranında dirençli epilepsi saptandı. Literatürde dirençli epilepsiye sahip çocukların %40'ında KGM varlığı bildirilmektedir (87). Güngör ve ark.'nın çalışmasında çoklu ilaç kullanımına sahip KGM'li çocukların hiçbirisinde tam nöbet kontrolü sağlanamadığı, Papayannis ve ark.'nın çalışmasında ise %84.9 oranında dirençli epilepsi saptandığı bildirilmektedir (99, 230). Ek olarak çalışmamızda sınıflamada yer alan mikrosefali grubu ile birlikte KGM'lere eşlik eden mikrosefali olan olgularda nöbet kontrolü anlamlı olmayan gruba göre daha zor olarak saptandı. Mikrosefali eşlik eden KGM'lerde tam nöbet kontrolü görülmezken, %84 olguda da % 50'nin altında nöbet kontrolü saptandı. Lizenefali tanıli bir olgu hariç, mikrosefali grubu dışında KGM'lere eşlik eden mikrosefalisi olan olguların %95'inde nöbet kontrolü %50'nin altındaydı. Bu durum KGM alt tiplerinden olan mikrosefali grubunda nöbetlerin erken başlangıç göstermesi ve ileride tartışılacak olan erken başlangıç gösteren nöbete sahip olgularda EEG bulgularının daha ağır seyretmesini destekler nitelikteydi. KGM'lere eşlik eden mikrosefalilerde ise nöbet kontrolünün daha zor olması, migrasyonel ya da postmigrasyonel malformasyona eşlik eden premigrasyonel duraksamanın nöbet seyrini olumsuz yönde etkileyebileceği şeklinde yorumlanabilir. Güngör ve ark. doğumda var olan mikrosefalinin KGM'nin ağırlığı ile ilişkili bir bulgu olduğunu belirtmekte, doğumdan sonra KGM'lere eşlik eden mikrosefalili olguların varlığının nöronal migrasyon ve organizasyonun doğum sonrası dönemde de devam ettiğinin bir kanıtı olduğu görüşünü bildirmektedirler (99). Aynı şekilde PMG'lere eşlik eden mikrosefalili olguların yaygın diffüz tutulum gösterdiği literatürde bildirilmiş olup KGM kliniğini ağırlaştırdığı şeklinde yorumlanabilir (169, 216).

Çalışmamızda KGM'li olguların ilk EEG'lerinin %69.5'inde epileptik bozukluk komponenti bulunmak üzere %75.3'ünde, ikinci EEG'lerin ise %79'unda epileptik bozukluk komponenti bulunmak üzere %89.5'inde bozukluk mevcuttu. Literatürde Sadek ve ark.'nın pediatrik çalışmasında KGM'lerde anormal EEG oranı %93.5, Güngör ve ark.'nın pediatrik çalışmasında %79.2, Raymond ve ark.'nın erişkin çalışmasında %95 olarak saptanmış olup, epileptik bozukluk oranı Yapıcı ve ark.'nın pediatrik çalışmasında %54, Papayannis ve ark.'nın erişkin çalışmasında ise %72.5 olarak belirtilmiştir (83, 98, 99, 230, 237). Klinik olarak nöbeti olmayan

olgularında ise %41.1 oranında EEG'de bozukluk saptandı. Bu oran Güngör ve ark.'nın çalışmasında %44.9, Sadek ve ark.'nın çalışmasında %66.7 olarak belirtilmiş olup (99, 237); KGM olgularında klinik nöbet olmasa da EEG çekiminin gerekli olduğu sonucu düşünülebilir. İlk EEG'lerde epileptik + epileptik olmayan bozukluk oranı mikrosefalilerde diğer KGM alt gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. Bu durum nöbet başlangıç yaşının en düşük olduğu grupta EEG bozukluklarının en ağır seyrettiği şeklinde yorumlanabilir. Literatürde TS'nin EEG bulguları arasında sıklıkla düzensiz yavaş dalgalarla karışan fokal veya multifokal diken dalga deşajlar bildirilmiştir (261). Çalışmamızda TS'lerde anlamlı ve literatür ile uyumlu olarak ilk EEG'lerin yarıdan fazlasını fokal ve multifokal epileptik bozukluklar oluşturmaktaydı. İkinci EEG'lerin dağılımında anlamlılık saptanmamasına rağmen bu oran ikinci EEG'lerde de devam etmekteydi. Lizensefalilerde EEG anormalliklerinin 4-6. aya kadar bulunamayabileceği literatürde bildirilmiş olup Güngör ve ark.'nın çalışmasında %11 olguda EEG normal saptanmıştır (1, 15, 85, 99, 152). Çalışmamızda ilk EEG'lerde anlamlı olarak %9 oranında EEG normal saptanmış olup, ikinci EEG'lerde ise normal EEG saptanmadı. Lizensefalilerde epileptik + epileptik olmayan bozukluk oranı anlamlı olarak ilk EEG'lerde mikrosefalilerden sonra en sıklıkla, ikinci EEG'lerde ise gruplar arasında anlamlı dağılım olmamakla birlikte en ağır EEG bulgusu lizensefalilerdeydi. Şizensefalilerde literatürde lezyon lokalizasyonu ile korele olarak diken yavaş dalga, keskin yavaş dalga deşajları olmakla birlikte, özel bir EEG paterni olmadığı bildirilmiştir (167, 245). Çalışmamızda şizensefalilerin %55.5'inde EEG'de epileptik bozukluğu vardı, Güngör ve ark.'nın çalışmasında bu oran %45.5 olarak bildirilmiştir (99). İlk EEG'lerde anlamlı olarak normal EEG oranının en yüksek olduğu grup şizensefalilerdi. Bu durum şizensefalilerin %80'den fazlasının fokal tutulum göstermesi ve nöbet başlangıç yaşının diğer KGM'lere göre daha geç olması ile açıklanabilir. PMG'lerde Korkut ve ark.'nın çalışmasında %81.2, Güngör ve ark.'nın çalışmasında ise %58.5 oranında EEG'de epileptik aktivite saptanmış olup bizim çalışmamızda bu oran %65 olarak saptandı (30, 99). Literatürde PMG'lerde tutulum yerlerine göre değişmekle birlikte jeneralize keskin ve yavaş dalga, multifokal deşajlar, zemin aktivitesi düzensizliği değişken oranlarda bildirilmektedir (152). Çalışmamızda lezyonun yaygınlığı ve lokalizasyonu ile ilişkili ve anlamlı şekilde PMG'lerde ilk EEG'lerde

1/3 olguda fokal epileptiform aktivite, 1/3 olguda da epileptik + epileptik olmayan bozukluk saptandı.

Nöbet başlangıç zamanı ile ilk ve takiplerindeki ikinci EEG özellikleri incelendiğinde; KGM lerin takip EEG'lerinde nöbet başlangıç yaşı küçük olanlarda anlamlı olarak epileptik + epileptik olmayan bozukluk en sık görülürken 5 yaştan sonra nöbet başlamış olanlarda ise bu patern hiç görülmedi. Bu bulgu ile nöbet başlangıç yaşı küçük olan KGM'lerde takip EEG'lerinin daha kötü seyrettiği söylenebilir.

### **5.3. Olguların Nörogelişimsel Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

Olguların fizik muayene ile kaba motor işlevi değerlendirmesine göre % 44 olgu ambulasyonunu sağlayamıyordu ve yaklaşık 1/3 olgu yatağa bağımlıydı. Yimenicioğlu ve ark.'nın SSS malformasyonu olan (ventral indüksiyon malformasyonları, posterior fossa ve serebellum malformasyonları, KGM'ler) hastalarda yaptığı çalışmada kaba motor işlev bozukluğu en ağır ve en fazla oranda KGM'lerde saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu yüksek yüzde, ünitemizin bir referans merkezi olması sebebi ile ağır semptomlar ile başvuru sonucu tarafımıza yönlendirilmiş hastaların yüksek oranda olması ile açıklanabilir. Şizensefali gibi erişkin dönemde sadece parsiyel nöbet ile tanı konulan hastaların da literatürde mevcut olduğu düşünülürse (83), KGM'lerdeki motor işlevlerin teorik olarak yüksek oranda bozuk olduğu söylenebilir; ancak alt tip ve yayılımına göre değişkenlik gösterebileceği de unutulmamalıdır. En sık diffüz patolojilerin çoğunu oluşturan lizensefali ve ardından mikrosefali grubunda yatağa bağımlılık görülürken, multilober patolojilerin çoğunu oluşturan TS tanımlı olgularda ise bu oran %5 ile en düşüktü. Yimenicioğlu ve ark.'nın çalışmasında da diffüz kortikal tutulumu olan malformasyonlarda kaba motor işlev ölçęği ağır olarak bildirilmiştir (31). Bu sonuç nörolojik muayene bulgularının çalışmamız sonucunda en hafif saptandığı grubun TS olmasını destekler nitelikteydi. Yatağa bağımlı olguların yaklaşık 2/3'ünde, ambulator olguların ise 1/5'inde tartı ve/veya boy persentil değeri 3'ün altında olup kaba motor işlev bozukluğu ile malnütrisyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı. Yimenicioğlu ve ark.'nın çalışmasında ise kaba motor işlev ölçęğine göre en

ağır olan grupta malnütrisyon olan ve olmayan hasta oranları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (31).

Çalışmamızda KGM'lerde genel olarak iki ve üstü düzeyde gerilik/test yapılamayacak olan olguların oranı %87.8 olmak üzere %95.1 oranında DGTT veya Bayley-III'de kişisel sosyal, kaba motor, dil ve ince motor alanlarında en az bir düzeyde gerilik saptandı. Yimenicioğlu ve ark.'nın çalışmasında KGM'lerin de dahil olduğu SSS malformasyonlarında Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri'nde (AGTE) gelişimsel gerilik yaklaşık %85 oranında saptanmıştır (31). Literatürde KGM'lerin dahil olduğu çalışmalarda gelişimsel gerilik daha çok öykü ve fizik muayene ile saptanmış olup Sadek ve ark.'nın pediatrik çalışmasında gelişim basamaklarında gerilik %86, Koç ve ark.'nın pediatrik çalışmasında %70, Korkut ve ark.'nın erişkin çalışmasında %55.6, Mathew ve ark.'nın erişkin ağırlıklı çalışmasında %44.1, Liu ve ark.'nın erişkin çalışmasında %19, Raymond ve ark.'nın erişkin çalışmasında ise %10 oranında saptanmıştır (30, 98, 231, 233, 237). ocuk ve erişkin popülasyondaki farklılık erişkin popülasyonda çocukluk çağında daha ağır seyreden KGM'lerin daha az görülmesi ile açıklanabilir. Ek olarak Sadek ve ark. Çalışmanın yapıldığı ülke olan Mısır'ı örnek göstererek, geliŐmekte olan ülkelerde daha sınırlı gelişmiş radyolojik imkanların olmasından dolayı, daha komplike ve ağır KGM'lerin daha çok oranda tanı aldığını, hafif vakaların ise tanısız kaldığını belirtmiş; Raymond ve ark.'nın İngiltere de saptadığı %10'luk oranı ile farkını bu Şekilde açıklamıştır (237). Ek olarak çalışmamızda nöbet sıklığı ile DGTT veya Bayley-III ile saptanmış olan gelişimsel gerilik arasında anlamlılık saptanmış olup, en ağır gelişimsel geriliğe sahip olguların %65'i her gün bir veya birden fazla kez nöbet geçirmekteydi. Sonuç olarak KGM'lerde dirençli epilepsiye sahip ve sık tekrarlayan nöbeti olan malformasyonlarda ağır gelişme geriliğinin de kliniğe eşlik edebileceği düşünülebilir. KGM alt grupları, embriyolojik başlıklar ve lezyon dağılım derecesine göre gruplar arasında gelişimsel gerilik açısından anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda KGM'lerde yaklaşık %65 hastada WISC-R ile saptanmış çeşitli derecelerde zeka geriliği mevcuttu. Bu oran Yimenicioğlu ve ark.'nın KGM'leri de dahil ettiği SSS malformasyonu olan çocuklardaki çalışmasında %89, Güngör ve ark.'nın pediatrik çalışmasında %68, Korkut ve ark.'nın erişkin çalışmasında yaklaşık %69, Papayannis ve ark.'nın erişkin çalışmasında yaklaşık

%32, Liu ve ark.'nın erişkin çalışmasında %15, Raymond ve ark.'nın erişkin çalışmasında ise %9 olarak saptanmıştır (30, 31, 98, 99, 230, 231) . DGTT ve Bayley-III sonuçlarına benzer şekilde zeka değerlendirmesinde de çocuk ve erişkin popülasyondaki çalışmalarda çocuk popülasyonda KGM'lerde zeka geriliği daha sık olarak göze çarpmaktadır. Çalışmamızda diffüz patolojilerde, sık nöbet geçiren KGM'lerde, çoklu antiepileptik kullanımı olan, nöbet kontrolü zor olan olgularda ve mikrosefali eşlik eden KGM'lerde zeka geriliği anlamlı olarak daha sık ve ağırdı. Güngör ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuç saptanmış olup bu durumun malformasyonun ağırlığı ile ilişkili olabileceği gibi sık geçirilen nöbetlere bağlı bilişsel fonksiyonda gerilemeye bağlı olabileceği de belirtilmiştir (99). Literatürde de KGM'lerde mental bulguların normal zeka veya hafif öğrenme güçlüğünden ağır zeka geriliğine kadar değişkenlik gösterdiği yer almakla birlikte diffüz malformasyonların dairesel sınırlı lezyonlara göre sözel ve performans IQ'yü daha kötü etkilediği bildirilmektedir. (16, 99).

## 6. SONUÇLAR

• Çalışmamızda, KGM tanılı 75 olgunun 2012 Barkovich sınıflamasına göre dağılımı şu şekildeydi:

**Premigrasyonel** %44 (Mikrosefali % 14.6, TS %24, FKD %2.7, Diffüz kortikal disgenezi %1.3)

**Migrasyonel** (%17.3) (Lizensefali % 14.6, Heterotopi %2.7)

**Postmigrasyonel** (%38.6) (PMG %24, Şizensefali %14.6)

• Kortikal lezyon tutulumlarına göre olguların %34.7'si hemisferik/multilober, % 33.3'ü diffüz ve %32'si fokal tutulum göstermekteydi.

• Olguların %56'sı erkek, %44'ü kızdı.

• Olguların %46.7'sinde en sık ilaç kullanımı, DM-hipotiroidi metabolik sorunlar ve oligo/polihidroamniyoz olmak üzere prenatal sorun öyküsü; 1/4'ünde intrauterin dönemde mikrosefali, gelişme geriliği, hidrosefali, kraniyal kitle-tuberom gibi tanılar mevcuttu.

• Olguların yaklaşık yarısında C/S ile doğum öyküsü ve %32'sinde postnatal yoğun bakım yatış öyküsü bulunmaktaydı. Yaklaşık 1/5 olguda SGA öyküsü mevcut olup bu oran genel popülasyona göre yüksekti.

• Anne baba arası akrabalık, olguların %38.7'sinde mevcut olup bunun %28'ini birinci derece kuzen evliliği oluşturmaktaydı. Bu oranlar genel popülasyona göre yüksekti. Etiyolojide çoğunlukla tek gen defektlerinin görüldüğü lizensefali ve mikrosefaliler ile çoğunluğunu oluşturduğu diffüz malformasyonlarda akrabalık oranı anlamlı olarak yüksek iken TS ve şizensefalilerde ise düşüktü.

• Olguların yaklaşık yarısında aile öyküsünde epileptik nöbet veya nöromotor psikososyal gerilik öyküsü, yaklaşık 1/3'ünde ise annede abort öyküsü mevcuttu.

• İlk hastane başvuru yaşı ortalama 14.7 ay ( $\pm$  27.9) olup anlamlı olarak, diffüz malformasyonlarda ve mikrosefali eşlik eden malformasyonlarda düşük; PMG grubunda ise diğer malformasyonlara göre yüksekti.

• Başvuru şikayetleri başlıca nöbet geçirme (%49.3), fonksiyonel kayıp (%14.7), gelişimsel gerilik (%12) ve baş çevresi küçüklüğüydü (%12). Premigrasyonel ve migrasyonel alt başlıklarını oluşturan mikrosefali, TS ve



lizensefalilerde en sık başvuru şikayeti nöbet geçirme iken postmigrasyonel grupta şizensefalilerde en sık başvuru şikayeti fonksiyonel kayıp, PMG grubunda ise gelişimsel gerilik veya nöbet geçirmeydi. Fokal lezyonlarda en sık başvuru şikayeti gelişimsel gerilik iken, hemisferik/multilober ve diffüz lezyonlarda en sık başvuru şikayeti nöbet geçirmeydi.

- Olguların %82.7'sinin nörolojik muayenesinde kraniyal alan patolojisi (%35), motor ve/veya postür patolojisi (%65.3) ve baş çevresi anormalliğinden (%50.6) en az biri vardı ve nörolojik muayenede patoloji varlığı literatüre göre yüksekti. Nörolojik muayenede, yarıdan fazlasını en sık kuadriparezi ve hemiparezi gibi saf motor patolojisi oluşturmak üzere en sık motor ve postür patolojisi saptanmıştı.

- KGM alt gruplarında nörolojik muayenede patoloji lizensefali ve şizensefali olgularının tamamında, PMG olgularının yaklaşık %95'inde, sadece baş çevresi anormalliği mevcut olgular çıkarıldığında mikrosefali grubunda %72.7 oranında mevcut olup TS olgularında ise %33.3 oranında mevcuttu ve anlamlı olarak diğer alt gruplara göre düşüktü. Mikrosefalilerde nörolojik defisit varlığı, disgenetik korteks yapısı ile ilişkiliydi.

- Embriyolojik başlıklarda, nörolojik muayenede patoloji premigrasyonel grupta anlamlı olarak düşük; motor ve postür değişikliği, migrasyonel grupta anlamlı olarak en sıklı.

- Kortikal lezyon tutulumlarına göre olguların nörolojik muayene bulguları değerlendirildiğinde, nörolojik muayenede ve alt başlığı olan kraniyal alanda patoloji varlığı hemisferik/multilober patolojilerde anlamlı olarak azdı. Diffüz tutulum gösteren KGM'lerin tamamında nörolojik muayenede patoloji ve %92'sinde alt başlığı olan motor ve postür değişikliği mevcuttu.

- Diğer sistem gelişimsel malformasyon varlığı çalışmamızda KGM'lerin üçte birinde saptanmış olup, diffüz malformasyonlarda anlamlı olarak daha sıklı.

- Somatik büyüme geriliği %40 olguda saptanmış olup; nörolojik ve diğer sistem muayenesi normal olan olgularda anlamlı olarak tartı değerleri 3 persentil üzerindeydi.

- KGM'lerin yarısına en sık korpus kallosum hipoplazisi/agenizisi ile ventrikülomegali olmak üzere ek radyolojik bulgular eşlik etmekte olup, nörolojik muayene ve alt başlıkları olan kraniyal alan ile motor ve postür muayenesi normal

olan olgularda ek SSS malformasyonu bulunmaması anlamlıydı. Ek bulguların varlığı kraniyal alan patolojisi varlığı ile ilişkiliydi.

- KGM alt gruplarında ventrikülomegali sıklığı lizensefalilerde, septooptik displazi ve septum pellucidum hipogenesizi/agenesizi sıklığı ise şizensefalilerde yüksekti ve bu dağılıma paralel olarak, ana embriyolojik başlıklarda, migrasyonel anomalilerde ventrikülomegali, postmigrasyonel anomalilerde ise septum pellucidum hipo-agenesizi anlamlı olarak yüksek oranda görüldü. Kortikal lezyon tutulum dereceleri incelendiğinde ise serebellar hipoplazi sadece diffüz malformasyonlarda görülmekteydi.

- KGM'lerin 3/4 'ünde nöbet öyküsü mevcuttu. Nöbet öyküsü, KGM alt gruplarından lizensefalilerde, çoğunu oluşturduğu migrasyonel grupta ve diffüz malformasyonlarda en sıkı.

- Olguların yarısı nöbet geçirme şikayeti ile hastane başvurusunda bulunmuştu. Premigrasyonel grupta ilk başvuruda nöbet şikayeti, post migrasyonel grupta ise nöbet dışı şikayetler anlamlı oranda yüksekti.

- KGM'lerde ortalama nöbet başlangıç zamanı  $21.4 \pm 35.9$  aydı (ortanca 5.5 ay) ve nöbeti olan olguların yaklaşık %70'inde nöbetler ilk 1 yılda ortaya çıkmıştı. Fokal lezyonlarda nöbet başlangıç yaşı (ortanca) anlamlı olarak yüksekti.

- Mikrosefalilerde nöbetler en sık 0-2 ay arasında başlangıç göstermekte iken; lizensefali, PMG ve TS'lerde en sık 2-12 ay arasında nöbetler başlamaktaydı. Şizensefalilerde ise nöbet başlangıç yaşı diğer gruplardan farklı ve anlamlı olarak 12 ay üstündeydi. Diffüz patolojilerde fokal tutulumlara göre nöbetler anlamlı olarak 12 ay altında başlıyordu. Ek olarak mikrosefali eşlik eden KGM'lerde nöbetler anlamlı olarak 1 yaş altında başlangıç gösteriyordu.

- Nöbet öyküsü olan olguların yarısından fazlası her gün nöbet geçirmektedir ve aynı şekilde yarıdan fazla olguda takipleri boyunca nöbet tipi değişimi ve/veya yeni nöbet tipi görülmüştü.

- Nöbetler başlangıçta sıklığa göre fokal, epileptik spazm ve generalize nöbet karakterindeydi. Takip süresi boyunca tüm olgularda en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler görülmüştü.

- Premigrasyonel grupta nöbetler en sık fokal veya epileptik spazm olarak başlayıp, takip süreleri boyunca en sık diskognitif/davranış duraksaması tip nöbetler

görülmekte; migrasyonel grupta nöbetler en sık generalize başlayıp, takiplerinde en sık generalize tonik klonik veya epileptik spazm tipi nöbetler görülmekte ve postmigrasyonel grupta nöbetler fokal başlangıç gösterip, tüm takiplerinde en sık generalize tonik klonik nöbetler görülmekteydi. Nöbet geçiren olguların tüm takipleri boyunca, premigrasyonel grupta generalize tonik-klonik nöbetler anlamlı olarak daha azdı.

- KGM alt başlıklarında, mikrosefalilerde nöbetler en sık epileptik spazm olarak başlamakta ve takip süreleri boyunca da en sık bu şekilde devam etmekteydi. TS'lerde nöbetler epileptik spazm olarak başlayıp takiplerde ise en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler görülmekteydi ve bu bulgu anlamlıydı. Lizenfetalilerde nöbetler en sık generalize başlangıç gösterip, takiplerde de en sık generalize tonik, tonik klonik veya epileptik spazm tipi nöbetler görülmekteydi. Şizensefalilerde nöbetler en sık fokal başlayıp; takiplerde en sık fokal motor veya generalize tonik klonik nöbetler görülmekteydi. PMG'lerde ise nöbetler generalize başlangıç gösterip, takiplerinde en sık generalize tonik klonik ile diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler görülmekteydi.

- Fokal tutulum gösteren KGM'lerde nöbetler en sık fokal başlangıç gösterip, takiplerde en sık fokal nöbet alt başlığında olan diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler görülmekte; hemisferik/multilober patolojilerde nöbetler en sık epileptik spazm olarak başlayıp, takiplerde en sık diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler görülmekte ve diffüz patolojilerde ise nöbetler en sık epileptik spazm olarak başlayıp, takip süreleri boyunca da en sık yine epileptik spazm görülmekteydi. Fokal patolojilerde tüm takip süresi boyunca epileptik spazm görülme sıklığı hemisferik/multilober ve diffüz patolojilere göre anlamlı olarak düşüktü.

- Nöbet kontrolü KGM'lerin yarısında %50'nin altında, yaklaşık 1/3 olguda %50-100 arasında ve yaklaşık %15 olguda tamdı. Embriyolojik gruplar , KGM alt tipleri ve lezyon tutulum dereceleri ile nöbet kontrolü arasında anlamlı fark yoktu. Nöbet kontrolünde yaklaşık %30 olguda monoterapi, %70 olguda politerapi uygulanmıştı. Nöbet kontrolü düşük olan olgularda politerapi kullanımı anlamlı olarak yüksekti. KGM'lere eşlik eden mikrosefali varlığı da dirençli ve zor kontrollü nöbetler için anlamlı bulgu olarak saptandı.

- KGM'li olguların ilk EEG'lerinin yaklaşık 3/4'ünde, takip EEG'lerinin ise yaklaşık %90'ında bozukluk mevcuttu.

- Klinik olarak nöbeti olmayan olguların %41.1'inde EEG'de bozukluk bulunmaktaydı.

- İlk EEG'lerde epileptik + epileptik olmayan bozukluk oranı mikrosefalilerde ve ardından lizensefalilerde diğer KGM alt gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. Lizensefalilerin ilk EEG'lerinde %91 oranında anormal EEG bulgusu mevcut olup, takip EEG'lerinin ise tamamında patolojik EEG bulguları mevcuttu. İlk EEG'lerde anlamlı olarak normal EEG oranının en yüksek olduğu grup şizensefalilerdi.

- Nöbet başlangıç yaşı küçük olan KGM'lerde takip EEG bulguları daha kötü seyretmekte olup, 5 yaş sonrası nöbet başlayan olguların takip EEG'lerinde epileptik + epileptik olmayan bozukluk görülmemiştir.

- Olguların fizik muayene ile kaba motor işlevi değerlendirmesine göre % 44 olgu ambulasyonunu sağlayamıyordu ve yaklaşık 1/3 olgu yatağa bağımlıydı. Diffüz patolojilerin çoğunu oluşturan lizensefali ve ardından mikrosefali grubunda yatağa bağımlılık en sık görülürken, multilober patolojilerin çoğunu oluşturan TS tanılı olgularda ise bu oran %5 ile en düşüktü.

- Yatağa bağımlı olguların yaklaşık 2/3'ünde, ambulatuar olguların ise 1/5'inde tartı ve/veya boy persentil değerleri 3'ün altında olup kaba motor işlev bozukluğu ile malnütrisyon varlığı arasında anlamlı ilişki mevcuttu.

- KGM'lerin %95.1'inde, DGTT veya Bayley-III ile saptanmış, kişisel sosyal, kaba motor, dil ve ince motor alanlarından en az birinde gerilik mevcuttu. KGM alt grupları, embriyolojik başlıklar ve lezyon dağılım derecesine göre gruplar arasında gelişimsel gerilik açısından anlamlı fark yoktu.

- Nöbet sıklığı ile DGTT veya Bayley-III ile saptanmış gelişimsel gerilik arasında anlamlılık mevcut olup, en ağır gelişimsel geriliğe sahip olguların %65'i her gün bir veya birden fazla kez nöbet geçirmekteydi.

- KGM'lerde yaklaşık %65 hastada WISC-R ile saptanmış çeşitli derecelerde zeka geriliği mevcut olup, embriyolojik ana ve alt başlıklarda gruplar arası anlamlı farklılık olmamasına rağmen; diffüz patolojilerde, sık nöbet geçiren KGM'lerde, çoklu antiepileptik kullanımı olan ve nöbet kontrolü zor olan olgularda ve mikrosefali eşlik eden KGM'lerde zeka geriliği anlamlı olarak daha sık ve ağırdı.

## 6.1. Embriyolojik Ana Başlıklar, KGM Alt Grupları ve Malformasyon Tutulum Derecelerine Göre Anlamli Sonuçlar

İstatistiksel açıdan anlamli farklılıklar incelendiğinde;

- **Embriyolojik ana başlıklarda,** premigrasyonel grupta ilk başvuruda nöbet Şikayeti, post migrasyonel grupta ise nöbet dışı Şikayetler yüksekti. Nörolojik muayenede patoloji premigrasyonel grupta düşükü. Migrasyonel grubun tamamında motor ve postür değişikliği bulunmaktaydı. Premigrasyonel grupta hemisferik/multilober, migrasyonel grupta diffüz ve postmigrasyonel grupta ise fokal kortikal tutulum sık olarak görölmekteydi. Ek radyolojik bulgu olarak ventrikülomegali sıklığı migrasyonel grupta; septum pellucidum agenezisi/hipogenezisi ise postmigrasyonel grupta yüksekti. Nöbet geçiren olguların tüm takipleri boyunca, premigrasyonel grupta generalize tonik-klonik nöbetler daha az görölmekteydi.

- **KGM alt gruplarında,** ilk hastane başvuru yaşı PMG grubunda daha yüksekti. Mikrosefali, TS ve lizensefali tanıli olguların en sık ilk başvuru Şikayeti nöbet geçirme iken, Şizensefali grubunda en sık başvuru Şikayeti fonksiyonel kayıp, PMG grubunda ise gelişimsel gerilik veya nöbet geçirmeydi. Anne baba arasında akrabalık varlığı mikrosefali ve lizensefali grubunda TS ve Şizensefali grubuna göre yüksekti. Mikrosefali grubunun tamamında boy ve/veya tartı değerleri 3 persentil altındayken, Şizensefali ve özellikle TS grubunda ise bu oran düşükü. Nörolojik muayene patolojisi ile alt başlıkları olan kraniyal alan patolojisi, motor ve postür değişiklikleri ve baş çevresi anormalliği (mikrosefali-makrosefali, mikrosefali grubu dışında) TS grubunda diğer gruplara göre düşükü. Mikrosefali grubu dışında, lizensefalilerde klinik olarak mikrosefali görölme oranı Şizensefali ve TS'lere göre anlamli olarak yüksekti. TS olgularında mikrosefali görölmemekteydi. Ek radyolojik bulgu olarak; lizensefali grubunda ventrikülomegali, Şizensefali grubunda septooptik displazi ve septum pellucidum hipogenezisi/agenезisi görölme sıklığı diğer gruplara göre yüksekti. Mikrosefalilerde nöbet başlangıç yaşı en sık 0-2 ay arasında iken; lizensefali, TS ve PMG'lerde en sık 2-12 ay arasında, Şizensefalilerde ise 12 ay üzerindeydi. Olguların tüm takipleri boyunca görölen nöbet tipleri incelendiğinde TS'lerde diskognitif/davranış duraksaması tipi nöbetler en sık görölmekteydi. İlk

EEG kayıt özelliklerinde, mikrosefalilerde epileptik + epileptik olmayan bozukluk oranı yüksekti. En sık lizensefali ve ardından mikrosefali grubunda yatağa bağımlılık görülürken, ambulasyonunu sağlayabilen olguların oranı ise TS'lerde en sığı.

- **Kortikal lezyon tutulum derecelerine göre** fokal, hemisferik/multilober ve diffüz KGM'lerde; ilk hastane başvuru yaşı diffüz patolojilerde daha düşüktü. Fokal lezyonlarda en sık başvuru şikayeti gelişimsel gerilik iken, hemisferik/multilober ve diffüz lezyonlarda en sık başvuru şikayeti nöbet geçirmeydi. Akrabalık varlığı, malnütrisyon, nörolojik muayene ve diğer sistem patolojileri diffüz malformasyonlarda en sık iken, hemisferik/multilober patolojilerde ise en düşük oranda görülmekteydi. Diffüz patolojilerde diğer yayılımlara göre anlamlı olarak mikrosefali görülme sıklığı yüksekti. Ek radyolojik bulgu olarak; fokal malformasyonlarda septoptik displazi, diffüz malformasyonlarda ise serebellar hipoplazi sıklığı diğer tutulumlara göre yüksekti. Nöbeti olan olgularda, nöbet başlangıç yaşı diffüz malformasyonlarda en düşük, fokal tutulumlarda en yüksekti. Diffüz patolojilerde fokal tutulumlara göre nöbetler anlamlı olarak 12 ay altında başlamakta ve tamamında 5 yaşın altında başlangıç göstermekteydi. Fokal patolojilerde tüm takip süresi boyunca epileptik spazm görülme sıklığı hemisferik/multilober ve diffüz patolojilere göre düşüktü. Yatağa bağımlılık en sık diffüz malformasyonlarda görülmekte iken, ambulasyonunu sağlama ise en sık hemisferik/multilober patolojilerde görülmekteydi. Normal zeka düzeyi ve varyantları WISC-R sonuçlarında diffüz patolojilerde görülmezken; değerlendirilemeyecek düzeyde olan hasta oranı ise diffüz patolojilerde yüksekti.

## 7. YORUMLAR VE ÖNERİLER

Nöbet geçirme, fonksiyonel kayıp ve/veya gelişimsel gerilik şikayetleri ile hastaneye başvuran, intrauterin dönemde mikrosefali, gelişme geriliği, hidrosefali, gibi tanılar, ilaç kullanımı, metabolik sorun ve oligo/polihidroamniyoz gibi prenatal özellik ve sorunlu natal öykü, ailede akraba evliliği, epileptik nöbet öyküsü veya nöromotor psikososyal gerilikli birey bulunan, muayenesinde özellikle motor ve postür değişiklikleri olmak üzere nörolojik defisit mevcut olan ve ek olarak dirençli epilepsi ile izlenmekte olan hastalarda KGM'den şüphelenilmeli ve bu hastalar, nöroradyolojik yöntemlerle araştırılarak; hastalardan tanıya yardımcı olup, tedavi açısından değerlendirilme amacı ile EEG istenmelidir. İzlemde olan hastalar, erken dönemde rehabilitasyon programlarına alınmalı ve hastalarda nöbet hikayesi olmasa bile yüksek oranda EEG'de bozukluk görülebileceğinden EEG kaydı yapılmalıdır,

Çalışmamızda güncel Barkovich sınıflamasına göre **premigrasyonel, migrasyonel ve postmigrasyonel KGM'ler arasında** ilk hastane başvuru şikayeti, nörolojik defisit varlığı ve derecesi, lezyon dağılımları, ek radyolojik bulguların varlığı ve takiplerinde görülen nöbet tipleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmış olup, literatürde güncel Barkovich sınıflamasında embriyolojik başlıklar altında farklılıkları gösteren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur ve çoğu erişkin popülasyondadır. Bu sonuçlar; literatüre yeni veriler katmakla birlikte, embriyolojik başlıkları oluşturan alt gruplardaki klinik, elektrofizyolojik, nörogelişimsel-nörobilişsel özelliklerin diğer çalışmalarda gözlemlendiği gibi olgu sayılarının dağılımı ile değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Embriyolojik gruplar arasında farklılıkların daha net ortaya konabilmesi için; genetik sonuçlar ile birlikte, nöroradyolojik olarak sınıflandırılmış, daha çok sayıda ve eşit dağılım gösteren alt grupların olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KGM alt gruplarında mikrosefali, TS, lizensefali, PMG ve şizensefaliler incelendiğinde;** TS'ler nörolojik defisit ve kaba motor işlev bozukluğu; şizensefaliler ise nöbet ve EEG özellikleri açısından en az patolojiye sahip grup olarak göze çarpmaktadır. Bu durumun TS'lerin klinik heterojenitesi ile birlikte çalışmamızda normal nörolojik muayene ile anlamlı ilişki içinde bulunan ve TS'lerde de görülen düşük ek radyolojik bulgu varlığından; şizensefalilerin çoğunun ise fokal tutulum

göstermesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Akrabalık mikrosefali ve lizensefalilerde otozomal resesif kalıtım varlığını destekler nitelikte, sporadik mutasyon sıklığının yüksek olduğu TS ve etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik nedenlere göre daha önemli olduğu düşünülen şizensefalilere göre daha sıktır. Literatürden farklı olarak, PMG'lerde ilk hastane başvuru yaşının çalışmamızda yüksek olması fokal tutulum oranının PMG'lerde yüksek oranda olması ile ilişkili olabilir. Lizensefalilere literatür ile benzer şekilde ventrikülomegali, şizensefalilere ise septum pellucidum hipogenesizi/agenesizi ile etyolojide damarsal olayların olduğunu destekler nitelikte septooptik displazi eşlik etmektedir. Mikrosefaliler ve ardından literatüre benzer şekilde lizensefaliler, çalışmamızda en erken nöbet başlangıcına ve ilk EEG kayıtlarında en fazla epileptik ensefalopatiye sahip alt başlıkları oluşturmaktadır. Literatürde mikrosefalileri KGM içinde değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur; çalışma sonucumuzun, mikrosefalilerin geniş klinik dağılımı düşünüldüğünde güncel sınıflamadaki mikrosefali alt başlıklarındaki olgu dağılımlarına göre değişkenlik göstereceği düşünülebilir.

**Kortikal lezyon tutulum derecesine göre;** akrabalık, nörolojik defisit, nöbet başlangıç yaşı ve kaba motor işlevlerinin karşılaştırılması, mikrosefali ve lizensefalilerin diffüz malformasyonların, TS'lerin hemisferik/multilober malformasyonların çoğunu oluşturmasından dolayı bu alt grupların özelliklerini göstermektedir. Farklı olarak; fokal lezyonlarda nöbet başlangıç yaşının geç olmasından dolayı, fokal lezyonlarda en sık başvuru şikayeti gelişimsel gerilik iken, hemisferik/multilober ve diffüz lezyonlarda en sık başvuru şikayeti nöbet geçirmedir. Fokal malformasyonlara septooptik displazi, diffüz malformasyonlara ise serebellar hipoplazi sıklıkla eşlik etmektedir. Nöbet tipleri açısından ise yine nöbet başlangıç zamanının daha geç olması ile ilişkili olarak tüm takip süresi boyunca epileptik spazmlar fokal lezyonlarda en az görülmektedir. Diffüz patolojilerde nöbet başlangıç yaşının erken olması ve eşlik eden mikrosefalilerin daha sık olması ile ilişkili olarak WISC-R ile saptanmış normal zeka düzeyi ve varyantları görülmemektedir.

Bu üç karşılaştırma grubundan bağımsız olarak KGM'lerde tartı ve/veya boy değerlerinin 3 persentil üzerinde olması normal nörolojik ve sistemik muayene ile; malnütrisyon varlığı ise kaba motor işlev bozukluğu ile ilişkili olup; beslenme bu hastaların takibinde önemli bir basamağı oluşturur. Normal nörolojik, kraniyal alan,



motor ve postür muayenesi KGM'lerde KKA, ventrikülomegali gibi ek SSS malformasyonu bulunmaması ile ilişkili olup; ek radyolojik bulguların varlığı ise kraniyal alan patolojileri ile ilişkilidir. KGM tanı ve takibinde ek bulguların taranması nörolojik prognoz açısından önemlidir. Eşlik eden mikrosefali varlığı, 1 yaş altında nöbet başlangıcı, dirençli nöbetler ve zeka geriliği için anlamlı risk faktörüdür. Nöbet başlangıç yaşı ne kadar erken olursa takip EEG bulguları daha kötü seyretmektedir. Nöbet sıklığının fazla olması KGM'lerde gelişimsel gerilik; nöbetlerin dirençli olması ile birlikte zeka geriliği için risk teşkil etmekte olup, KGM tedavi yönetiminde ve izleminde bu risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada, KGM'ler genel olarak, embriyolojik ana başlıklarda, KGM alt gruplarında ve kortikal lezyon tutulum derecelerine göre incelenmiş, gruplar arasında klinik, elektrofizyolojik, nörogelişimsel ve nörobilişsel farklılıklar olduğu ortaya çıkarılmıştır. KGM olguları çocukluk çağında oldukça geniş bir spektrumda, malformasyon türü, yaygınlığı ve tutulum yerine göre farklı derecelerde ve zengin sunum özellikleri içinde yer almaktadır. Literatürde daha çok epilepsi projelerinde seçilmiş vakaların olması, pediatrik ve erişkin popülasyondaki malformasyonların klinik olarak farklılıklar göstermesi, çalışma yapılan ülkelerdeki olanaklar dahilinde alt grupların belirlenmesi gibi sebepler dolayısıyla malformasyon tipine özgü spesifik fenotipik bulgular sınırlıdır. Çalışmamızın en güncel sınıflama zemininde oluşturulması ve literatürden farklı alt grupların da çalışmaya dahil edilmesi sebebi ile KGM'lerin gelişim ve fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasında ve gelecekte yapılması muhtemel moleküler yolak bazlı yeni sınıflamaya veri sağlanmasında yararlı olacağı görüşündeyiz.

## 8. KAYNAKLAR

1. Koehn, M.A. and M. Duchowny, *Preoperative clinical evaluation and noninvasive electroencephalogram in cortical dysplasia*. Neurosurgery Clinics of North America, 2002. **13**(1): p. 35-39.
2. Guerrini, R., et al., *Epilepsy and malformations of the cerebral cortex*. CURRENT PROBLEMS IN EPILEPSY, 2002. **17**: p. 457-480.
3. Sisodiya, S.M., *Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy*. The Lancet Neurology, 2004. **3**(1): p. 29-38.
4. Dobyns, W.B., et al., *Lissencephaly: a human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13*. Jama, 1993. **270**(23): p. 2838-2842.
5. Dobyns, W. and C. Truwit, *Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update*. Neuropediatrics, 1995. **26**(03): p. 132-147.
6. Barkovich, A.J., et al., *A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012*. Brain, 2012. **135**(5): p. 1348-1369.
7. Güngör, S., *Çocukluk yaş grubunda epilepsi ve kortikal displaziler*. Katkı Pediatri Dergisi, 2013. **35**(4): p. 421-432.
8. Lombroso, C.T., *Can early postnatal closed head injury induce cortical dysplasia?* Epilepsia, 2000. **41**(2): p. 245-253.
9. Sarnat, H.B., *Disturbances of late neuronal migrations in the perinatal period*. American journal of diseases of children, 1987. **141**(9): p. 969-980.
10. Güngör, S., et al., *Kortikal gelişimsel malformasyonlar*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2007. **50**: p. 210-225.
11. Sisodiya, S., *Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy*. Brain, 2000. **123**(6): p. 1075-1091.
12. Guerrini, R., F. Sicca, and L. Parmeggiani, *Epilepsy and malformations of the cerebral cortex*. Epileptic disorders, 2003. **5**(2): p. 9-26.
13. Kral, T., et al., *Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003. **74**(2): p. 183-188.
14. Tassi, L., et al., *Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome*. Brain, 2002. **125**(8): p. 1719-1732.
15. Whiting, S. and M. Duchowny, *Topical Review: Clinical Spectrum of Cortical Dysplasia in Childhood: Diagnosis and Treatment Issues*. Journal of child neurology, 1999. **14**(12): p. 759-771.
16. Wyllie, E., et al., *The clinical spectrum of focal cortical dysplasia and epilepsy*. Journal of Epilepsy, 1994. **7**(4): p. 303-312.
17. Kuzniecky, R., et al., *Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy: magnetic resonance imaging correlations*. Annals of neurology, 1991. **29**(3): p. 293-298.
18. Bentivoglio, M., et al., *Cortical development and focal cortical dysplasia*. Epileptic Disorders, 2003. **5**(2): p. 27-34.

19. Aicardi, J., et al., *Diseases of the nervous system in childhood*. Vol. 559. 1998: Mac Keith Press London.
20. Guerreiro, M., et al., *Familial perisylvian polymicrogyria: a new familial syndrome of cortical maldevelopment*. *Annals of neurology*, 2000. **48**(1): p. 39-48.
21. Van der Knaap, M. and J. Valk, *Classification of congenital abnormalities of the CNS*. *American journal of neuroradiology*, 1988. **9**(2): p. 315-326.
22. Taylor, D., et al., *Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1971. **34**(4): p. 369-387.
23. Ashwal, S., *Congenital structural defects*. *Paediatric Neurology Principles and Practice*, 1999. **1**: p. 421-65.
24. Kurul, S., *Agiri-pakigiri kompleksi olan olgularda klinik bulguların kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile karşılaştırılması, Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi*. 2002, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı: İzmir.
25. Duong, T., et al., *Neuronal cytoskeletal abnormalities in human cerebral cortical dysplasia*. *Acta neuropathologica*, 1994. **87**(5): p. 493-503.
26. Hilbig, A., et al., *Focal cortical dysplasia in children*. *Developmental neuroscience*, 1999. **21**(3-5): p. 271-280.
27. Golden, J., *Cell migration and cerebral cortical development*. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2001. **27**(1): p. 22-28.
28. Palmieri, A., et al., *Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients*. *Annals of neurology*, 1991. **30**(6): p. 741-749.
29. Barkovich, A., et al., *A classification scheme for malformations of cortical development*. *Neuropediatrics*, 1996. **27**(02): p. 59-63.
30. Korkut, E., *Serebral Kortikal Gelişim Malformasyonlarında Klinik, Elektroensefalografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi*. 2011, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği: İstanbul.
31. Yimenicioğlu, S., *Santral Sinir Sistemi Gelişimsel Malformasyonu Olan Hastalarda Epilepsi, Diğer Klinik Özelliklerinin Kaba Motor İşlev Ölçeği ve İki Elli İnce Motor İşlev Ölçeği İle Değerlendirilmesi, Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi*. 2013, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eskişehir.
32. Shepherd, G.M., *Neurobiology Textbook*. 3rd edition. 1994, New York Oxford: Oxford University Press. 25-43.
33. Slack, J.M., *Essential Developmental Biology Textbook*. 2001: Blackwell Science. 121-147.
34. Schwartzkroin, P.A., et al. *Brain Development and Epilepsy Textbook*. 1995: Oxford University Press Inc.
35. Sadler, T., *Ovulation to Implantation and Central Nervous System*, in *Langman's Medical Embryology*. 1995, Williams and Wilkins. p. 23-41 and 374-412.

36. Hanover College Psychology Department websitesi, ders notları sunumu. <http://psych.hanover.edu>.
37. Aslanger, A.D., *Nöronal Migrasyon Anomalilerinde Genotip-Fenotip İlişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi*, in *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı*. 2010: İstanbul.
38. Larsen, W., *Development of the brain and cranial nerves*. Human Embryology. New York: Churchill Livingstone, 1993: p. 350-375.
39. Barkovich, A.J., *Pediatric neuroimaging*. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
40. Blaser, S.I. and V. Jay, *Disorders of cortical formation: radiologic-pathologic correlation*. Neurosurgery Clinics of North America, 2002. **13**(1): p. 41-62.
41. Barkovich, A., *Congenital malformations of the brain and skull*. Pediatric neuroimaging, 2005. **4**: p. 320-323.
42. Moore, K.L. and T. Persaud, *Before We are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects*. 6th ed. 2003, Pennsylvania: Saunders.
43. Kahle, W., *Die Entwicklung der menschlichen Grosshirnhemisphäre*. Vol. 1. 1969: Schriftenr Neurol. 116.
44. O'Rahilly, R.R. and F. Müller, *The embryonic human brain: an atlas of developmental stages*. 2006: John Wiley & Sons.
45. O'Leary, D.D., S.-J. Chou, and S. Sahara, *Area patterning of the mammalian cortex*. Neuron, 2007. **56**(2): p. 252-269.
46. Rakic, P., et al., *Decision by division: making cortical maps*. Trends in neurosciences, 2009. **32**(5): p. 291-301.
47. Pilz, D., N. Stoodley, and J.A. Golden, *Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2002. **61**(1): p. 1-11.
48. Aydın, K., *Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlar*, in *Yenidoğan Nörolojisi*, B. Tatlı and M. Özmen, Editors. 2016, Nobel tıp kitabevleri. p. 201-228.
49. Smart, I.H., et al., *Unique morphological features of the proliferative zones and postmitotic compartments of the neural epithelium giving rise to striate and extrastriate cortex in the monkey*. Cerebral cortex, 2002. **12**(1): p. 37-53.
50. Zecevic, N., Y. Chen, and R. Filipovic, *Contributions of cortical subventricular zone to the development of the human cerebral cortex*. Journal of Comparative Neurology, 2005. **491**(2): p. 109-122.
51. Fish, J.L., et al., *Aspm specifically maintains symmetric proliferative divisions of neuroepithelial cells*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. **103**(27): p. 10438-10443.
52. Hansen, D.V., et al., *Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex*. Nature, 2010. **464**(7288): p. 554-561.
53. Fietz, S.A., et al., *OSVZ progenitors of human and ferret neocortex are epithelial-like and expand by integrin signaling*. Nature neuroscience, 2010. **13**(6): p. 690-699.
54. Lui, J.H., D.V. Hansen, and A.R. Kriegstein, *Development and evolution of the human neocortex*. Cell, 2011. **146**(1): p. 18-36.

55. Sahara, S. and D.D. O'Leary, *Fgf10 regulates transition period of cortical stem cell differentiation to radial glia controlling generation of neurons and basal progenitors*. *Neuron*, 2009. **63**(1): p. 48-62.
56. Merkle, F.T. and A. Alvarez-Buylla, *Neural stem cells in mammalian development*. *Current opinion in cell biology*, 2006. **18**(6): p. 704-709.
57. Kang, W., et al., *The transition from radial glial to intermediate progenitor cell is inhibited by FGF signaling during corticogenesis*. *The Journal of Neuroscience*, 2009. **29**(46): p. 14571-14580.
58. Bohner, A.P., R.M. Akers, and S.K. McConnell, *Induction of deep layer cortical neurons in vitro*. *Development*, 1997. **124**(4): p. 915-923.
59. McConnell, S.K., *Constructing the cerebral cortex: neurogenesis and fate determination*. *Neuron*, 1995. **15**(4): p. 761-768.
60. Barkovich, A., et al., *Classification system for malformations of cortical development Update 2001*. *Neurology*, 2001. **57**(12): p. 2168-2178.
61. Meyer, G. and A.M. Goffinet, *Prenatal development of reelin-immunoreactive neurons in the human neocortex*. *Journal of Comparative Neurology*, 1998. **397**(1): p. 29-40.
62. Corbin, J.G., S. Nery, and G. Fishell, *Telencephalic cells take a tangent: non-radial migration in the mammalian forebrain*. *Nature neuroscience*, 2001. **4**: p. 1177-1182.
63. Marín, O. and J.L. Rubenstein, *A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001. **2**(11): p. 780-790.
64. Nadarajah, B. and J.G. Parnavelas, *Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002. **3**(6): p. 423-432.
65. Heng, J.I.-T., et al., *Neurogenin 2 controls cortical neuron migration through regulation of Rnd2*. *Nature*, 2008. **455**(7209): p. 114-118.
66. Nóbrega-Pereira, S., et al., *Postmitotic Nkx2-1 controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors*. *Neuron*, 2008. **59**(5): p. 733-745.
67. Stanco, A., et al., *Netrin-1- $\alpha$ 3 $\beta$ 1 integrin interactions regulate the migration of interneurons through the cortical marginal zone*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009. **106**(18): p. 7595-7600.
68. Marín, O., et al., *Guiding neuronal cell migrations*. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2010. **2**(2): p. a001834.
69. Wynshaw-Boris, A., *Lissencephaly and LIS1: insights into the molecular mechanisms of neuronal migration and development*. *Clinical genetics*, 2007. **72**(4): p. 296-304.
70. Pramparo, T., et al., *Novel embryonic neuronal migration and proliferation defects in Dcx mutant mice are exacerbated by Lis1 reduction*. *The Journal of Neuroscience*, 2010. **30**(8): p. 3002-3012.
71. Ferland, R.J., et al., *Disruption of neural progenitors along the ventricular and subventricular zones in periventricular heterotopia*. *Human molecular genetics*, 2009. **18**(3): p. 497-516.

72. Poirier, K., et al., *Large spectrum of lissencephaly and pachygyria phenotypes resulting from de novo missense mutations in tubulin alpha 1A (TUBA1A)*. Human mutation, 2007. **28**(11): p. 1055-1064.
73. Abdollahi, M.R., et al., *Mutation of the variant  $\alpha$ -tubulin TUBA8 results in polymicrogyria with optic nerve hypoplasia*. The American Journal of Human Genetics, 2009. **85**(5): p. 737-744.
74. Jaglin, X.H. and J. Chelly, *Tubulin-related cortical dysgeneses: microtubule dysfunction underlying neuronal migration defects*. Trends in Genetics, 2009. **25**(12): p. 555-566.
75. Kumar, R.A., et al., *TUBA1A mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins*. Human molecular genetics, 2010. **19**(14): p. 2817-2827.
76. Poirier, K., et al., *Mutations in the neuronal beta tubulin subunit TUBB3 result in malformation of cortical development and neuronal migration defects*. Human molecular genetics, 2010: p. ddq377.
77. Luo, R., et al., *G protein-coupled receptor 56 and collagen III, a receptor-ligand pair, regulates cortical development and lamination*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(31): p. 12925-12930.
78. Siegenthaler, J.A., et al., *Retinoic acid from the meninges regulates cortical neuron generation*. Cell, 2009. **139**(3): p. 597-609.
79. Radakovits, R., et al., *Regulation of radial glial survival by signals from the meninges*. The Journal of Neuroscience, 2009. **29**(24): p. 7694-7705.
80. Marin-Padilla, M., *Structural organization of the human cerebral cortex prior to the appearance of the cortical plate*. Anatomy and embryology, 1983. **168**(1): p. 21-40.
81. Marin-Padilla, M., *Early ontogenesis of the human cerebral cortex*. Cerebral cortex, 1988. **7**: p. 1-34.
82. Ulu, M.O., *Fokal Kortikal Displazil Hastaların Astroglial Dokularında Glutamat Taşıyıcıları EAAT-1 ve EAAT-2 Ekspresyonunun Araştırılması Nöroşirurji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi* 2007, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi: İstanbul.
83. Yapıcı, Z., *Çocukluk Çağında Serebral Kortikal Gelişim Malformasyonlarında Klinik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Özellikleri, Yan Dal Uzmanlık Tezi*, in *İstanbul Üniveritesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Birimi*. 2004.
84. Couillard-Despres, S., et al., *Molecular mechanisms of neuronal migration disorders, quo vadis?* Current molecular medicine, 2001. **1**(6): p. 677-688.
85. JJ, V., *Neuronal proliferation, migration, organization and myelination*, in *Neurology of the Newborn*. 1995, W.B. Saunders-Company: Philadelphia. p. 43-92.
86. Guerrini, R. and W.B. Dobyns, *Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(7): p. 710-726.

87. Pang, T., R. Atefy, and V. Sheen, *Malformations of cortical development*. The neurologist, 2008. **14**(3): p. 181.
88. Barth, P.G., *FETAL DISRUPTION AS A CAUSE OF NEURONAL MIGRATION DEFECTS*. Disorders of neuronal migration, 2003: p. 182.
89. Clarren, S.K., et al., *Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol*. The Journal of pediatrics, 1978. **92**(1): p. 64-67.
90. Dvořák, K. and J. Feit, *Migration of neuroblasts through partial necrosis of the cerebral cortex in newborn rats-contribution to the problems of morphological development and developmental period of cerebral microgyria*. Acta neuropathologica, 1977. **38**(3): p. 203-212.
91. Richman, D.P., R. Stewart, and V. Caviness, *Cerebral microgyria in a 27-week fetus: an architectonic and topographic analysis*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1974. **33**(3): p. 374-384.
92. Hayward, J.C., et al., *Lissencephaly-pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection*. Journal of child neurology, 1991. **6**(2): p. 109-114.
93. Barth, P.G., *Disorders of neuronal migration*. Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques, 1987. **14**(01): p. 1-16.
94. Friede, R.L., *Dysplasias of cerebral cortex*, in *Developmental neuropathology*. 1989, Springer. p. 330-346.
95. Sarnat, H.B., *Cerebral dysgenesis: embryology and clinical expression*. 1992: New York: Oxford University Press.
96. Norman, M.G., *Congenital malformations of the brain: pathologic, embryologic, clinical, radiologic, and genetic aspects*. 1995: Oxford University Press, USA.
97. Mischel, P.S., L.P. Nguyen, and H.V. Vinters, *Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1995. **54**(2): p. 137-153.
98. Raymond, A., et al., *Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients*. Brain, 1995. **118**(3): p. 629-660.
99. Güngör, S., *Kortikal Gelişim Bozukluklarında Klinik Elektroensefalografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi, Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi*, in *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı*. 2004: Ankara.
100. Sarnat, H.B., *Molecular genetic classification of central nervous system malformations*. Journal of child neurology, 2000. **15**(10): p. 675-687.
101. Barkovich, A., et al., *A developmental and genetic classification for malformations of cortical development*. Neurology, 2005. **65**(12): p. 1873-1887.

102. Opitz, J. and M. Holt, *Microcephaly: general considerations and aids to nosology*. Journal of craniofacial genetics and developmental biology, 1989. **10**(2): p. 175-204.
103. Roche, A.F., et al., *Head circumference reference data: birth to 18 years*. Pediatrics, 1987. **79**(5): p. 706-712.
104. Barkovich, A., et al., *Microlissencephaly: a heterogeneous malformation of cortical development*. Neuropediatrics, 1998. **29**(03): p. 113-119.
105. Dobyns, W.B., et al., *X-linked malformations of neuronal migration*. Neurology, 1996. **47**(2): p. 331-339.
106. Woods, C.G., *Human microcephaly*. Current opinion in neurobiology, 2004. **14**(1): p. 112-117.
107. Jackson, A.P., et al., *Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain*. The American Journal of Human Genetics, 2002. **71**(1): p. 136-142.
108. Mochida, G.H. and C.A. Walsh, *Molecular genetics of human microcephaly*. Current opinion in neurology, 2001. **14**(2): p. 151-156.
109. Mochida, G.H. *Genetics and biology of microcephaly and lissencephaly*. in *Seminars in pediatric neurology*. 2009. Elsevier.
110. Kaindl, A.M., et al., *Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly*. Progress in neurobiology, 2010. **90**(3): p. 363-383.
111. Hans, J., et al., *Development and developmental disorders of the cerebral cortex*, in *Clinical Neuroembryology*. 2014, Springer. p. 523-642.
112. Thornton, G.K. and C.G. Woods, *Primary microcephaly: do all roads lead to Rome?* Trends in Genetics, 2009. **25**(11): p. 501-510.
113. Bakircioglu, M., et al., *The essential role of centrosomal NDE1 in human cerebral cortex neurogenesis*. The American Journal of Human Genetics, 2011. **88**(5): p. 523-535.
114. Alkuraya, F.S., et al., *Human mutations in NDE1 cause extreme microcephaly with lissencephaly*. The American Journal of Human Genetics, 2011. **88**(5): p. 536-547.
115. Desir, J., et al., *Primary microcephaly with ASPM mutation shows simplified cortical gyration with antero-posterior gradient pre-and post-natally*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2008. **146**(11): p. 1439-1443.
116. Kumar, A., et al., *Mutations in STIL, encoding a pericentriolar and centrosomal protein, cause primary microcephaly*. The American Journal of Human Genetics, 2009. **84**(2): p. 286-290.
117. Passemard, S., et al., *Expanding the clinical and neuroradiologic phenotype of primary microcephaly due to ASPM mutations*. Neurology, 2009. **73**(12): p. 962-969.
118. Bilgüvar, K., et al., *Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations*. Nature, 2010. **467**(7312): p. 207-210.
119. Feng, Y. and C.A. Walsh, *Mitotic spindle regulation by Nde1 controls cerebral cortical size*. Neuron, 2004. **44**(2): p. 279-293.



120. Timothy, W.Y., et al., *Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture*. Nature genetics, 2010. **42**(11): p. 1015-1020.
121. Shen, J., et al., *Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair*. Nature genetics, 2010. **42**(3): p. 245-249.
122. Griffith, E., et al., *Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling*. Nature genetics, 2008. **40**(2): p. 232-236.
123. Verloes, A., *Microcephalia vera and microcephaly with simplified gyral pattern*. Orphanet number ORPHA2512, 2004.
124. Dobyns, W.B. and A. Barkovich, *Microcephaly with simplified gyral pattern (oligogyric microcephaly) and microlissencephaly*. Neuropediatrics, 1999. **30**(02): p. 104-106.
125. Dobyns, W.B. and R.J. Leventer, *Lissencephaly: the clinical and molecular genetic basis of diffuse malformations of neuronal migration*. Disorders of Neuronal Migration, 2003: p. 24-57.
126. DeMyer, W., *Megalencephaly: types, clinical syndromes, and management*. Pediatric neurology, 1986. **2**(6): p. 321-328.
127. Mirzaa, G., et al., *Megalencephaly and perisylvian polymicrogyria with postaxial polydactyly and hydrocephalus: a rare brain malformation syndrome associated with mental retardation and seizures*. Neuropediatrics, 2004. **35**(06): p. 353-359.
128. Conway, R.L., et al., *Neuroimaging findings in macrocephaly–capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients*. American journal of medical genetics Part A, 2007. **143**(24): p. 2981-3008.
129. Tore, H., et al., *Syndrome of megalencephaly, polydactyly, and polymicrogyria lacking frank hydrocephalus, with associated MR imaging findings*. American Journal of Neuroradiology, 2009. **30**(8): p. 1620-1622.
130. Lee, J.H., et al., *De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly*. Nature genetics, 2012. **44**(8): p. 941-945.
131. Poduri, A., et al., *Somatic activation of AKT3 causes hemispheric developmental brain malformations*. Neuron, 2012. **74**(1): p. 41-48.
132. Itoh, K., et al., *Brain malformation with loss of normal FGFR3 expression in thanatophoric dysplasia type I*. Neuropathology, 2013. **33**(6): p. 663-666.
133. Barkovich, A.J., S.H. Chuang, and D. Norman, *MR of neuronal migration anomalies*. American journal of neuroradiology, 1987. **8**(6): p. 1009-1017.
134. Miny, P., W. Holzgreve, and J. Horst, *Genetic factors in lissencephaly syndromes: a review*. Child's Nervous System, 1993. **9**(7): p. 413-417.
135. Griffiths, P., et al., *The radiological features of hemimegalencephaly including three cases associated with proteus syndrome*. Neuropediatrics, 1994. **25**(03): p. 140-144.
136. Mathern, G.W., et al., *A hypothesis regarding the pathogenesis and epileptogenesis of pediatric cortical dysplasia and hemimegalencephaly*

- based on MRI cerebral volumes and NeuN cortical cell densities. *Epilepsia*, 2007. **48**(s5): p. 74-78.
137. Salamon, N., et al., *Contralateral hemimicrencephaly and clinical-pathological correlations in children with hemimegalencephaly*. *Brain*, 2006. **129**(2): p. 352-365.
  138. Barkovich, A.J. and S.H. Chuang, *Unilateral megalencephaly: correlation of MR imaging and pathologic characteristics*. *American Journal of Neuroradiology*, 1990. **11**(3): p. 523-531.
  139. Flores-Sarnat, L., et al., *Hemimegalencephaly: part 2. Neuropathology suggests a disorder of cellular lineage*. *Journal of child neurology*, 2003. **18**(11): p. 776-785.
  140. Flores-Sarnat, L., *Hemimegalencephaly: part 1. Genetic, clinical, and imaging aspects*. *Journal of child neurology*, 2002. **17**(5): p. 373-384.
  141. Kalifa, G., et al., *Hemimegalencephaly: MR imaging in five children*. *Radiology*, 1987. **165**(1): p. 29-33.
  142. Wolpert, S.M., A. Cohen, and M.H. Libenson, *Hemimegalencephaly: a longitudinal MR study*. *American journal of neuroradiology*, 1994. **15**(8): p. 1479-1482.
  143. Fusco, L., E. Bertini, and F. Vigeveno, *Epilepsia partialis continua and neuronal migration anomalies*. *Brain and Development*, 1992. **14**(5): p. 323-328.
  144. Villemure, J.-G., *Hemispherectomy techniques: a critical review*. *CURRENT PROBLEMS IN EPILEPSY*, 1997. **11**: p. 729-738.
  145. Kuzniecky, R., et al., *Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies pathologic correlations*. *Neurology*, 1993. **43**(4): p. 681-681.
  146. Semah, F., et al., *Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?* *Neurology*, 1998. **51**(5): p. 1256-1262.
  147. Blümcke, I., et al., *Evidence for developmental precursor lesions in epilepsy-associated glioneuronal tumors*. *Microscopy research and technique*, 1999. **46**(1): p. 53-58.
  148. Prayson, R.A., R. Spreafico, and H.V. Vinters, *Pathologic characteristics of the cortical dysplasias*. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2002. **13**(1): p. 17-25.
  149. Palmmini, A., et al., *Terminology and classification of the cortical dysplasias*. *Neurology*, 2004. **62**(6 suppl 3): p. S2-S8.
  150. Blümcke, I., et al., *The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission*. *Epilepsia*, 2011. **52**(1): p. 158-174.
  151. Tassi, L., et al., *Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology*. *Epileptic Disorders*, 2010. **12**(3): p. 181-191.
  152. Kuzniecky, R.I. and A.J. Barkovich, *Malformations of cortical development and epilepsy*. *Brain and Development*, 2001. **23**(1): p. 2-11.
  153. Barkovich, A., et al., *Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T*. *Radiology*, 1988. **166**(1): p. 173-180.

154. Kloss, S., et al., *Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome*. *Neuropediatrics*, 2002. **33**(01): p. 21-26.
155. Hadjivassiliou, G., et al., *The application of cortical layer markers in the evaluation of cortical dysplasias in epilepsy*. *Acta neuropathologica*, 2010. **120**(4): p. 517-528.
156. Kral, T., et al., *Focal cortical dysplasia: long term seizure outcome after surgical treatment*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2007. **78**(8): p. 853-856.
157. Van Slegtenhorst, M., et al., *Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34*. *Science*, 1997. **277**(5327): p. 805-808.
158. Widdess-Walsh, P., et al., *Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia Predictors of surgical outcome*. *Neurology*, 2007. **69**(7): p. 660-667.
159. Povey, S., et al., *Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13*. *Annals of human genetics*, 1994. **58**(2): p. 107-127.
160. Chevrie, J. and J. Aicardi, *Convulsive disorders in the first year of life: etiologic factors*. *Epilepsia*, 1977. **18**(4): p. 489-498.
161. Barth, P.G., *Disorders of neuronal migration*. 2003: Cambridge University Press.
162. Dorne, H.L., A.M. O'Gorman, and D. Melanson, *Computed tomography of intracranial gangliogliomas*. *American journal of neuroradiology*, 1986. **7**(2): p. 281-285.
163. Otsubo, H., et al., *Detection and management of gangliogliomas in children*. *Surgical neurology*, 1992. **38**(5): p. 371-378.
164. Zentner, J., et al., *Gangliogliomas: clinical, radiological, and histopathological findings in 51 patients*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1994. **57**(12): p. 1497-1502.
165. Leventer, R. and W. Dobyns, *Periventricular gray matter heterotopias: a heterogeneous group of malformations of cortical development*, in *Disorders of neuronal migration*. 2003, Cambridge Univ. Press, Cambridge. p. 72-82.
166. Barkovich, A.J., P. Gressens, and P. Evrard, *Formation, maturation, and disorders of brain neocortex*. *American Journal of Neuroradiology*, 1992. **13**(2): p. 423-446.
167. Guerrini, R. and R. Carrozzo, *Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex*. *American journal of medical genetics*, 2001. **106**(2): p. 160-173.
168. Sheen, V.L., et al., *Mutations in the X-linked filamin 1 gene cause periventricular nodular heterotopia in males as well as in females*. *Human Molecular Genetics*, 2001. **10**(17): p. 1775-1783.
169. Kuzniecky, R.I., *MRI in cerebral developmental malformations and epilepsy*. *Magnetic resonance imaging*, 1995. **13**(8): p. 1137-1145.
170. Joseph, L.D. and S. Kuruvilla, *Cytomegalovirus infection with lissencephaly*. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 2008. **51**(3): p. 402.
171. De Rijk-van Andel, J., et al., *Epidemiology of lissencephaly type I*. *Neuroepidemiology*, 1991. **10**(4): p. 200-204.

172. Hennekam, R.C. and P.G. Barth, *SYNDROMIC CORTICAL DYSPLASIAS: A. Disorders of neuronal migration*, 2003: p. 135.
173. Pilz, D.T., et al., *LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation*. Human molecular genetics, 1998. **7**(13): p. 2029-2037.
174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests>, L.-A.L.S.B.H.i.E.
175. Kato, M. and W.B. Dobyns, *Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration*. Human molecular genetics, 2003. **12**(suppl 1): p. R89-R96.
176. Nabi, N.U., et al., *Ocular findings in lissencephaly*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2003. **7**(3): p. 178-184.
177. Dobyns, W.B., et al., *Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly*. Neurology, 1999. **53**(2): p. 270-270.
178. Byrd, S.E., et al., *The CT and MR evaluation of lissencephaly*. American journal of neuroradiology, 1988. **9**(5): p. 923-927.
179. Aicardi, J., *The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations*. Brain and Development, 1991. **13**(1): p. 1-8.
180. Dobyns, W.B., *The neurogenetics of lissencephaly*. Neurologic clinics, 1989. **7**(1): p. 89-105.
181. Barkovich, A.J., T.K. Koch, and C.L. Carrol, *The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging*. Annals of neurology, 1991. **30**(2): p. 139-146.
182. Dobyns, W.B., et al., *Miller-Dieker syndrome: Lissencephaly and monosomy 17p*. The Journal of pediatrics, 1983. **102**(4): p. 552-558.
183. Dobyns, W.B., et al., *Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome*. American journal of human genetics, 1991. **48**(3): p. 584.
184. URL:, H.G.M.D.i.e.W.W.W. and <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PAFAH1B1>.
185. <http://www.pediatricneuro.com/alfonso/pg47.htm>, E.W.W.W.U.
186. Kerjan, G. and J.G. Gleeson, *Genetic mechanisms underlying abnormal neuronal migration in classical lissencephaly*. TRENDS in Genetics, 2007. **23**(12): p. 623-630.
187. Caraballo, R.H., et al., *Bilateral posterior agyria-pachygyria and epilepsy*. Brain and Development, 2003. **25**(2): p. 122-126.
188. Liang, J.-S., et al., *Agyria-pachygyria: clinical, neuroimaging, and neurophysiologic correlations*. Pediatric neurology, 2002. **27**(3): p. 171-176.
189. Cardoso, C., et al., *The location and type of mutation predict malformation severity in isolated lissencephaly caused by abnormalities within the LIS1 gene*. Human molecular genetics, 2000. **9**(20): p. 3019-3028.
190. Des Portes, V., et al., *Dominant X linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome (XSCLH/LIS): evidence for the occurrence of mutation in males and mapping of a potential locus in Xq22*. Journal of medical genetics, 1997. **34**(3): p. 177-183.

191. Kitamura, K., et al., *Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans*. *Nature genetics*, 2002. **32**(3): p. 359-369.
192. Uyanik, G., et al., *ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia*. *Neurology*, 2003. **61**(2): p. 232-235.
193. Hourihane, J.B., et al., *A sibship with a neuronal migration defect, cerebellar hypoplasia and congenital lymphedema*. *Neuropediatrics*, 1993. **24**(01): p. 43-46.
194. Keays, D.A., et al., *Mutations in  $\alpha$ -tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans*. *Cell*, 2007. **128**(1): p. 45-57.
195. Morris-Rosendahl, D., et al., *Refining the phenotype of  $\alpha$ -1a Tubulin (TUBA1A) mutation in patients with classical lissencephaly*. *Clinical genetics*, 2008. **74**(5): p. 425-433.
196. Fallet-Bianco, C., et al., *Mutations in tubulin genes are frequent causes of various foetal malformations of cortical development including microlissencephaly*. *Acta neuropathologica communications*, 2014. **2**(1): p. 69.
197. Bahi-Buisson, N., et al., *Refinement of cortical dysgeneses spectrum associated with TUBA1A mutations*. *Journal of medical genetics*, 2008. **45**(10): p. 647-653.
198. Barkovich, A. and B. Kjos, *Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations*. *Radiology*, 1992. **182**(2): p. 493-499.
199. Smith, A., et al., *Association of heterotopic gray matter with seizures: MR imaging. Work in progress*. *Radiology*, 1988. **168**(1): p. 195-198.
200. Barkovich, A.J., *Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies*. *American Journal of Neuroradiology*, 1998. **19**(8): p. 1389-1396.
201. Uher, B.F. and J.A. Golden, *Neuronal migration defects of the cerebral cortex: a destination debacle*. *Clinical genetics*, 2000. **58**(1): p. 16-24.
202. Li, S., et al., *GPR56 regulates pial basement membrane integrity and cortical lamination*. *Journal of Neuroscience*, 2008. **28**(22): p. 5817-5826.
203. Barresi, R. and K.P. Campbell, *Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease*. *Journal of cell science*, 2006. **119**(2): p. 199-207.
204. Hewitt, J.E., *Abnormal glycosylation of dystroglycan in human genetic disease*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2009. **1792**(9): p. 853-861.
205. Godfrey, C., et al., *Refining genotype–phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan*. *Brain*, 2007. **130**(10): p. 2725-2735.
206. Van Reeuwijk, J., et al., *A homozygous FKRP start codon mutation is associated with Walker–Warburg syndrome, the severe end of the clinical spectrum*. *Clinical genetics*, 2010. **78**(3): p. 275-281.

207. de Bernabé, D.B.-V., et al., *Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome*. The American Journal of Human Genetics, 2002. **71**(5): p. 1033-1043.
208. Sarnat, H.B., *Malformations of Central Nervous System*. 2000.
209. Blümcke, I., et al., *A distinct variant of focal cortical dysplasia type I characterised by magnetic resonance imaging and neuropathological examination in children with severe epilepsies*. Epileptic disorders, 2010. **12**(3): p. 172-180.
210. Fukuyama, Y., M. Osawa, and H. Suzuki, *Congenital progressive muscular dystrophy of the fukuyama type—clinical, genetic and pathological considerations—*. Brain and Development, 1981. **3**(1): p. 1-29.
211. Aida, N., et al., *Brain MR in Fukuyama congenital muscular dystrophy*. American journal of neuroradiology, 1996. **17**(4): p. 605-613.
212. Andrade, C.S. and C.d.C. Leite, *Malformations of cortical development: current concepts and advanced neuroimaging review*. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2011. **69**(1): p. 130-138.
213. Hino, N., et al., *Clinicopathological study on eyes from cases of Fukuyama type congenital muscular dystrophy*. Brain and Development, 2001. **23**(2): p. 97-107.
214. Barkovich, A., *Anomalies of Neuronal Migration and Organization*. Barkovich AJ editör. *Pediatric Neuroimaging içinde*. 3. baskı. 2000, Philadelphia: Maple Press (Lippincott Williams & Wilkins).
215. Santavuori, P., et al., *Muscle-eye-brain disease (MEB)*. Brain and Development, 1989. **11**(3): p. 147-153.
216. Gressens, P., A. Barkovich, and P. Evrard, *Polymicrogyria: role of the excitotoxic damage*. Disorders of Neuronal Migration. London, England: Mac Keith Press for the International Child Neurology Association, 2003: p. 170-181.
217. Thompson, J.E., et al., *Radiologic-pathologic correlation polymicrogyria*. American journal of neuroradiology, 1997. **18**(2): p. 307-312.
218. Robin, N.H., et al., *Polymicrogyria and deletion 22q11. 2 syndrome: window to the etiology of a common cortical malformation*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2006. **140**(22): p. 2416-2425.
219. Judkins, A.R., et al., *Polymicrogyria includes fusion of the molecular layer and decreased neuronal populations but normal cortical laminar organization*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2011. **70**(6): p. 438-443.
220. Barkovich, A.J., *Current concepts of polymicrogyria*. Neuroradiology, 2010. **52**(6): p. 479-487.
221. Guerrini, R., et al., *Bilateral frontal polymicrogyria a newly recognized brain malformation syndrome*. Neurology, 2000. **54**(4): p. 909-913.
222. Hayashi, N., Y. Tsutsumi, and A. Barkovich, *Polymicrogyria without porencephaly/schizencephaly. MRI analysis of the spectrum and the*

- prevalence of macroscopic findings in the clinical population. Neuroradiology, 2002. 44(8): p. 647-655.*
223. Barkovich, A.J., *Abnormal vascular drainage in anomalies of neuronal migration. American journal of neuroradiology, 1988. 9(5): p. 939-942.*
  224. Yakovlev, P.I. and R.C. Wadsworth, *A STUDY OF THE CONGENITAL CLEFTS IN THE CEREBRAL MANTLE: I. CLEFTS WITH FUSED LIPS. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1946. 5(2): p. 116-130.*
  225. Barkovich, A. and B. Kjos, *Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. American Journal of Neuroradiology, 1992. 13(1): p. 85-94.*
  226. Barkovich, A.J. and D. Norman, *MR imaging of schizencephaly. American Journal of Roentgenology, 1988. 150(6): p. 1391-1396.*
  227. Packard, A.M., V.S. Miller, and M.R. Delgado, *Schizencephaly Correlations of clinical and radiologic features. Neurology, 1997. 48(5): p. 1427-1434.*
  228. Guerrini, R., *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. 1996: Lippincott Williams & Wilkins.*
  229. Richardson, M., et al., *Cerebral activation in malformations of cortical development. Brain, 1998. 121(7): p. 1295-1304.*
  230. Papayannis, C., et al., *Malformations of cortical development and epilepsy in adult patients. Seizure, 2012. 21(5): p. 377-384.*
  231. Liu, W., et al., *Malformations of cortical development and epilepsy: A cohort of 150 patients in western China. Seizure, 2015. 32: p. 92-99.*
  232. Guerrini, R., W.B. Dobyns, and A.J. Barkovich, *Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. Trends in neurosciences, 2008. 31(3): p. 154-162.*
  233. Koc, Z., F. Koc, and H. Kaderoglu, *Malformations of Cerebral Cortical Development: Clinical and Imaging Features. Neurosurgery Quarterly, 2007. 17(1): p. 23-28.*
  234. Emich-Widera, E., et al., *Original article Malformations of cortical development in children: clinical manifestation, neuroimaging and neuropathology in selected cases. Folia Neuropathologica, 2006. 44(4): p. 307-313.*
  235. Leventer, R., et al., *Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. Neurology, 1999. 53(4): p. 715-715.*
  236. Kartal, A. and K. Aydın, *Malformations of cortical development and epilepsy: Clinical, EEG and neuroimaging findings in children. Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi, 2014. 41(3).*
  237. Sadek, A., et al., *Clinical Features of Cerebral Cortex Malformations in Children: A Study in Upper Egypt. OMICS J Radiology, 2013. 2(123): p. 2.*
  238. TSUTSUI, Y., et al., *Congenital infection and disorders of brain development: With special reference to congenital cytomegalovirus infection. Congenital anomalies, 1997. 37(1): p. 1-14.*
  239. Montenegro, M.A., et al., *Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. Archives of neurology, 2002. 59(7): p. 1147-1153.*

240. Pascual-Castroviejo, I., et al., *Unilateral polymicrogyria: a common cause of hemiplegia of prenatal origin*. Brain and Development, 2001. **23**(4): p. 216-222.
241. Mejia, L., et al., *Phenotypic characterisation of 35 Colombian children with an imaging diagnosis of schizencephaly*. Revista de neurologia, 2007. **47**(2): p. 71-76.
242. Malinger, G., et al., *Prenatal diagnosis of malformations of cortical development by dedicated neurosonography*. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2007. **29**(2): p. 178-191.
243. Righini, A., et al., *Early formative stage of human focal cortical gyration anomalies: fetal MRI*. American Journal of Roentgenology, 2012. **198**(2): p. 439-447.
244. Gregory, K.D., et al., *Using administrative data to identify indications for elective primary cesarean delivery*. Health services research, 2002. **37**(5): p. 1387-1401.
245. Denis, D., et al., *Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases*. Brain and Development, 2000. **22**(8): p. 475-483.
246. Özmen, A.H., *GEBELİK YAŞINA GÖRE KÜÇÜK DOĞAN (SGA) PREMATÜRELERİN DÜZELTİLMİŞ ÜÇ YAŞTAKİ BÜYÜME ÖZELLİKLERİ VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER* in T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI BAKIRKÖY DOĞUMEVİ KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ. 2009: İstanbul.
247. Al-Qudah, A.A., *Clinical patterns of neuronal migrational disorders and parental consanguinity*. Journal of tropical pediatrics, 1998. **44**(6): p. 351-354.
248. BAKANLIĞI, A.V.S.P. and A.V.T.H.G. MÜDÜRLÜĞÜ, *TÜRKİYE'DE EVLİLİK TERCİHLERİ NİSAN 2015*. 2015.
249. Dobyns, W.B., et al., *Causal heterogeneity in isolated lissencephaly*. Neurology, 1992. **42**(7): p. 1375-1375.
250. Olcay Güngör, S.Y., Cengiz Dilber, *Nörokutanöz Hastalıklar*, in *Yenidoğan Nörolojisi*, P.D.M.Ö. Prof. Dr. Burak Tatlı, Editor. 2016, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 187-199.
251. Guerrini, R. and T. Filippi, *Topical Review: Neuronal Migration Disorders, Genetics, and Epileptogenesis*. Journal of child neurology, 2005. **20**(4): p. 287-299.
252. Bradley, W., et al., *Çeviri: Tan E, Özdamar SE, Çevik İÜ. Neurogy in Clinical Practice*. **5**: p. 263-269.
253. Crino, P., K. Nathanson, and E. Petri, *The tuberous sclerosis complex*. N Eng J Med, 2007. **356**: p. 92-94.
254. Friedman, J.H. and W. Stone, *Delayed-onset dystonia secondary to unilateral schizencephaly*. Movement disorders, 1996. **11**(2): p. 221-222.
255. Sztriha, L. and M. Nork, *Bilateral frontoparietal polymicrogyria and epilepsy*. Pediatric neurology, 2000. **22**(3): p. 240-243.
256. Sener, R.N., *Septo-optic dysplasia associated with cerebral cortical dysplasia (cortico-septo-optic dysplasia)*. Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie, 1996. **23**(4): p. 245-247.



257. Miller, S., et al., *Septo-optic dysplasia plus: a spectrum of malformations of cortical development*. *Neurology*, 2000. **54**(8): p. 1701-1703.
258. Kuzniecky, R., *Epilepsy and malformations of cortical development: new developments*. *Current opinion in neurology*, 2015. **28**(2): p. 151-157.
259. de Wit, M.C.Y., et al., *Cortical brain malformations: effect of clinical, neuroradiological, and modern genetic classification*. *Archives of neurology*, 2008. **65**(3): p. 358-366.
260. Guerrini, R., Parmeggiani L., *Abnormalities of brain development*, in *Epilepsy in children* F.K. Wallace SJ, Editor. 2004, Arnold: London. p. 47-62.
261. Dabora, S.L., et al., *Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs*. *The American Journal of Human Genetics*, 2001. **68**(1): p. 64-80.



## 9. EKLER

### 9.1. EK-1: Hasta Takip Formu

Tarih:

Adı-Soyadı:

Tanımlar:

Doğum Tarihi:

Yaş:

İlk Başvuru Tarihi:

Cinsiyet:

Adres:

Telefon:

**Şikayet:**

**Özgeçmiş**

Prenatal:

Natal:

Postnatal:

Hastalık:

Kaza:

Ameliyat:

Psikiyatrik Problem:

Kullandığı İlaçlar:

Büyüme-puberte:

## **Nöromotor Gelişim**

Baş tutma:

Oturma:

Anlamlı kelime:

Cümle kurma:

Yürüme:

El kullanımı:

Diğer:

## **Soygeçmiş**

Anne-Baba arasında akrabalık:

### *Ailede Nörolojik Hastalık*

Zeka geriliği:

Epilepsi:

Otizm:

Ateşli havale:

Kas hastalığı:

Sağırılık:

Görme kaybı:

İnme:

Migren:

Psikiyatrik hasta:

## **Nöbet Özellikleri**

Nöbet başlangıç yaşı:

Nöbet türleri/sıklığı:

Epileptik sendrom türü:

Kullandığı antiepileptikler:

Antiepileptik yanıtı:

EEG Sonuçları:

**FİZİK MUAYENE:**

Boy: ( per) Tartı: ( per) Baş çevresi : ( per)

Ciltte leke:

Dismorfizm:

Sistem Muayeneleri:

**Nörolojik Muayene:**

Kranial Sinir Muayenesi:

1) Göz hareketleri:

2) Işık refleksi

3) Yüz kasları:

4) Çiğneme(katı gıda)-yutma-öğürme:

5) Çene hareketleri:

6) Salya var: yok:

Motor Muayene:

Postür-yürüyüş:

Refleksler

DTR:

Klonus:

Babinski:

Cilt refleksleri:

İlkel refleksler: emme: arama: palmar yakalama:

plantar yakalama: tonik ense refleksi: moro:

adım atma:

Duyu Muayenesi:

Yüzeyel duyu muayenesi:

Duyu muayenesi:

pozisyon:

vibrasyon:

Serebellar testler:

Romberg:

Tremor:

Ardısıra hareketler:

Yürüyüş:

Burun-topuk testi:

Konuşma:

var yaşıyla uyumlu:

var fakat dilde gerilik mevcut:

konuşmıyor:

Psikososyal/mental-motor durum:

normal

hafif gerilik

orta gerilik

ağır gerilik

**Genetik tanı:**

**Görüntülemeler (MR)**

**Gelişimsel Tarama Testleri**

Bayley bebeklik ve erken çocukluk dönemi gelişimsel değerlendirme ölçeği-III:

Denver-II gelişimsel tarama testi:

WISC-R zeka testi:

## 9.2. EK-2: Prenatal-Perinatal Risk Sorgulama Formu

gebelik yaşı

takip durumu

travma

vaginal kanama (ilk 3 ayda)

ilaç kullanımı

sigara

enfeksiyon

intrauterin tanısı:

x ray

metabolik sorunlar

- DM
- hipotiroidi

preeklampsi

oligohidroamniyoz

polihidroamniyoz

çoğul gebelik

ıvf gebelik

düşük/ ölü doğum

---

doğum yeri (ev-hastane)

doğum şekli

cs sebebi

doğum haftası/ağırlığı

doğumda baş çevresi ( mikrosefali var mı?)

neonatal asfiksi

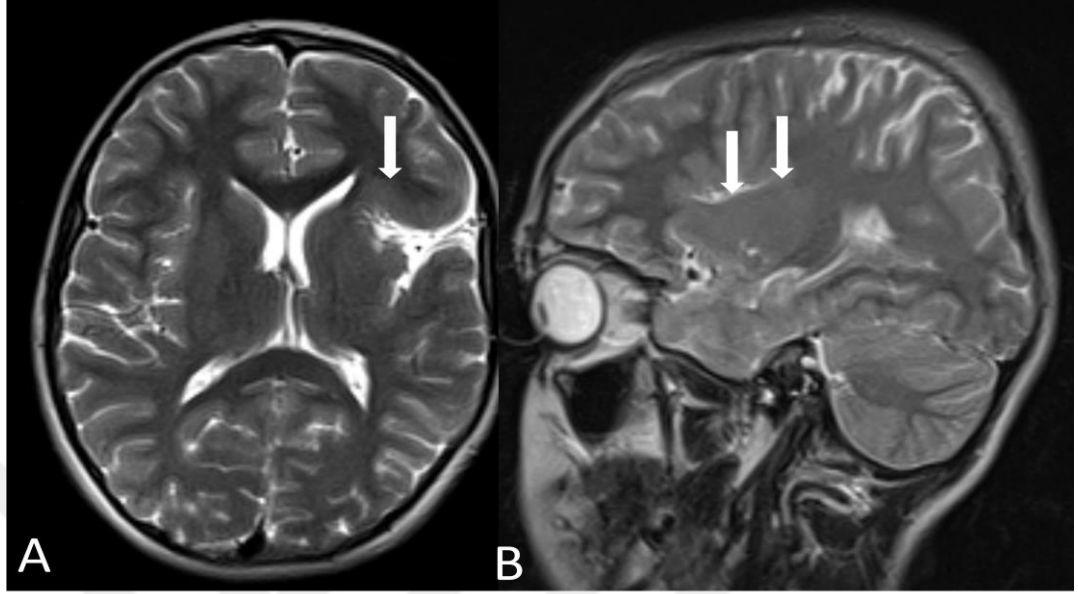
---

fototerapi

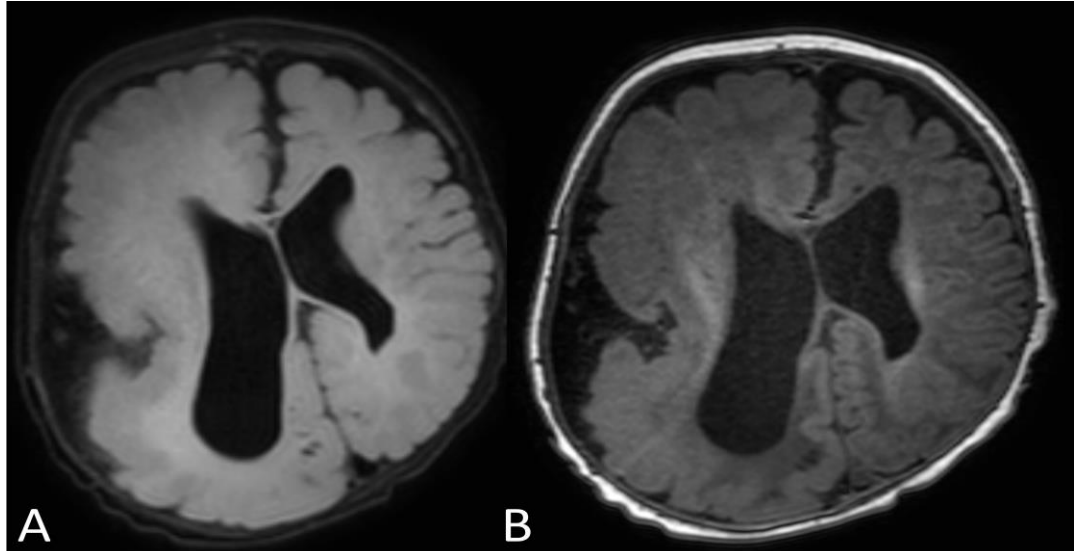
enfeksiyon/ metabolik bozukluk

ydybü yatışı sebebi

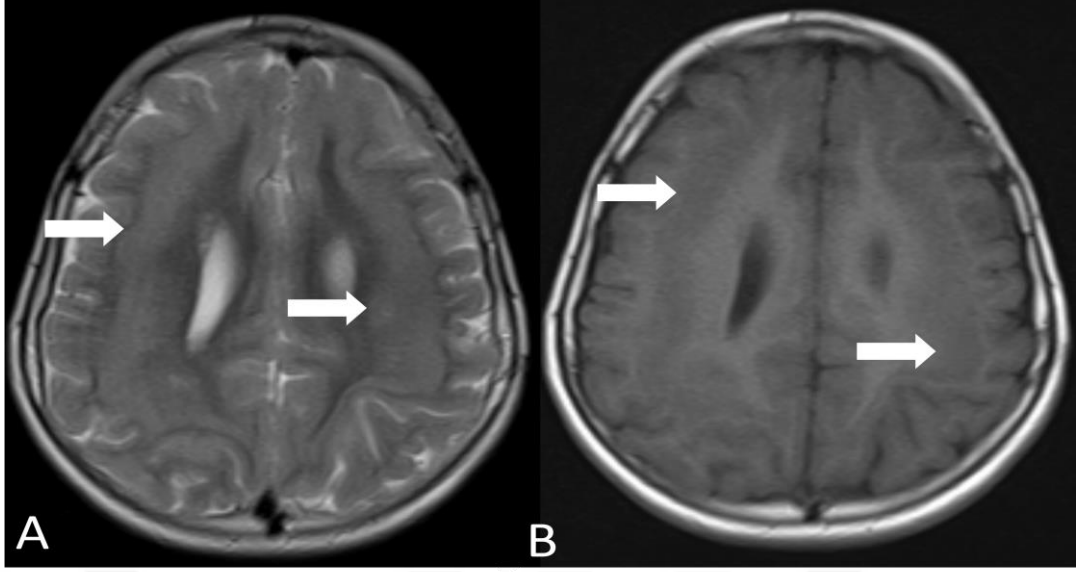
### 9.3. EK-3: Olguların MRG Örnekleri



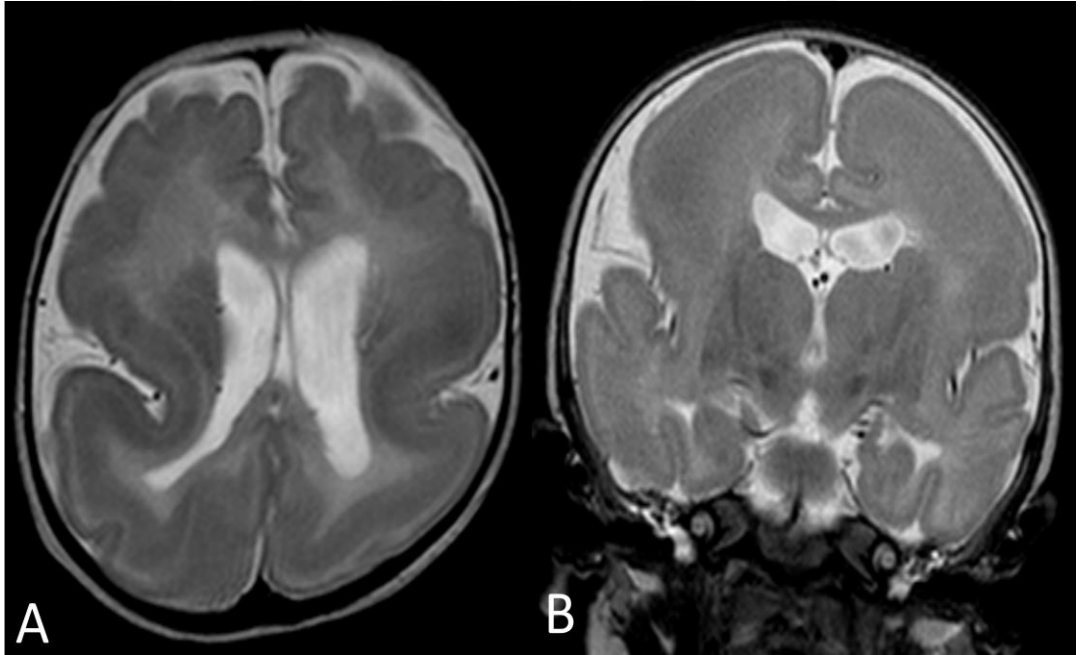
**Olgu 3:** Aksiyal (A) ve Sagittal (B) T2 ağırlıklı görüntülerde solda Silviyan fissür çevresinde kalınlaşmış ve kısmen sinyal artışı gösteren (oklar) lezyonlar fokal kortikal displazi ile uyumludur.



**Olgu 17:** Aksiyal FLAIR (A) ve T1 (B) ağırlıklı görüntülerde sağ lateral ventrikülde genişleme ve hemimegalensefali ile uyumlu bulgular izlenmektedir.

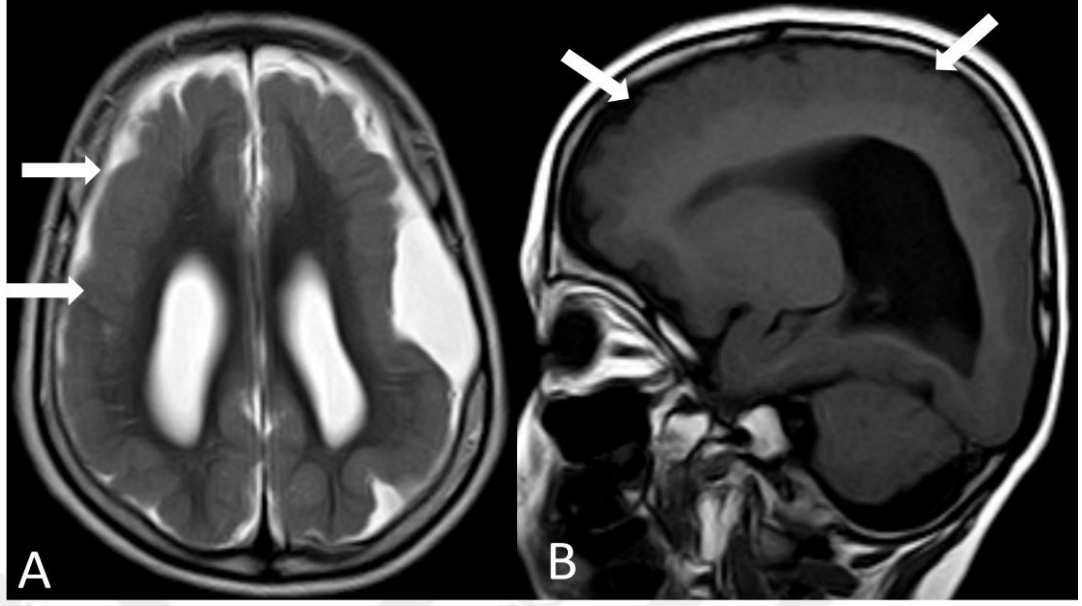


**Olgu 26:** Aksiyal T2(A) ve T1 (B) ağırlıklı görüntülerde bilateral serebral hemisferlerde periventriküler beyaz cevher düzeyinde kalın heterotopik gri cevher bandı (oklar) mevcuttur.

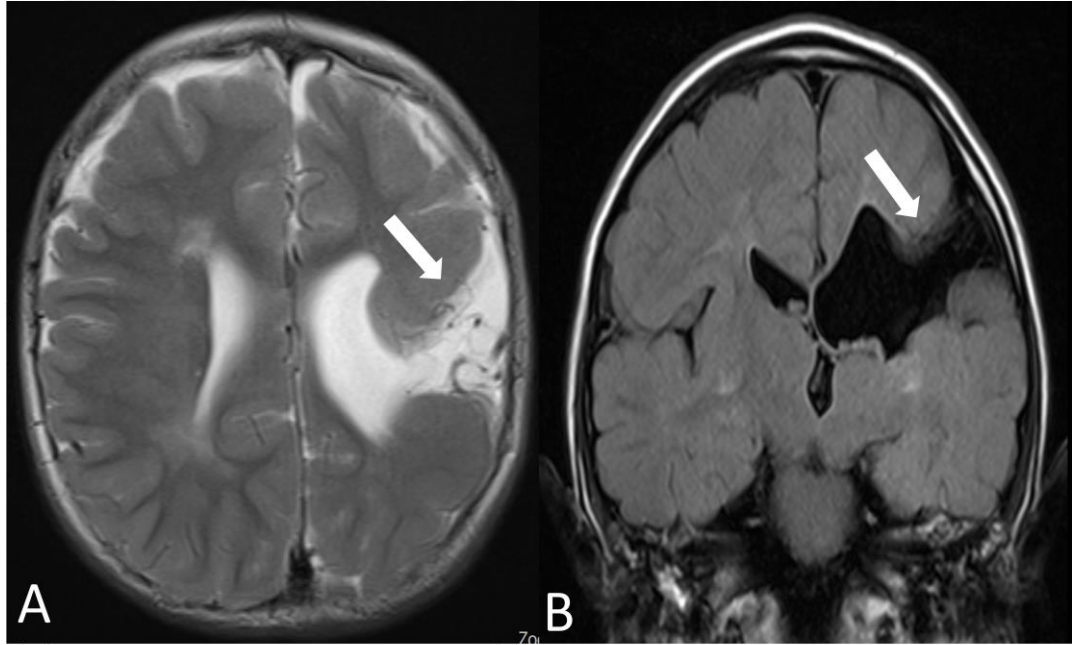


**Olgu 32:** Aksiyal (A) ve Koronal (B) T2 ağırlıklı görüntülerde serebral hemisferlerde 8 rakamını andıran görünüm, giruslarda azalma ve mikrosefalik kafa şekli lizensefali ile uyumludur.

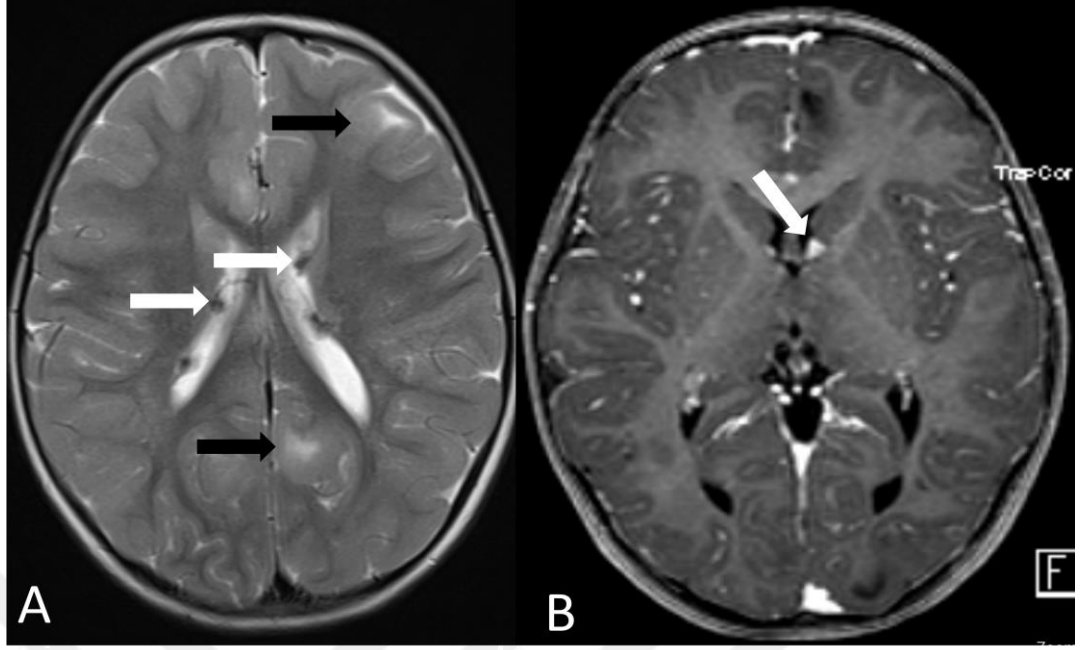




**Olgu 49:** Aksiyal T2 (A) ve Sagittal T1(B) ağırlıklı görüntülerde bilateral serebral hemisferlerde kortekste kalınlık artışına eşlik eden polimikrogiri (oklar) ile uyumlu bulgular dikkati çekmektedir.



**Olgu 65:** Aksiyal T2 (A) ve Koronal FLAIR (B) ağırlıklı görüntülerde solda frontoparietal lob düzeyinde lateral ventrikül ile birleşen, geniş açık dudaklı şizensefali (oklar) izlenmektedir.



**Olgu 70:** Tuberozskleroz tanılı hastanın aksiyal MR incelemesinde: T2 ağırlıklı görüntüde (A) bilateral çok sayıda subependimal nodüller (beyaz oklar) ve yaygın kortikal tüberler (siyah oklar) mevcuttur. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüde (B) solda foramen Monro düzeyinde kontrast tutulumu gösteren Subependimal Dev Hücreli Astrositom açısından şüphe uyandıran subependimal nodül (beyaz ok) izlenmektedir.

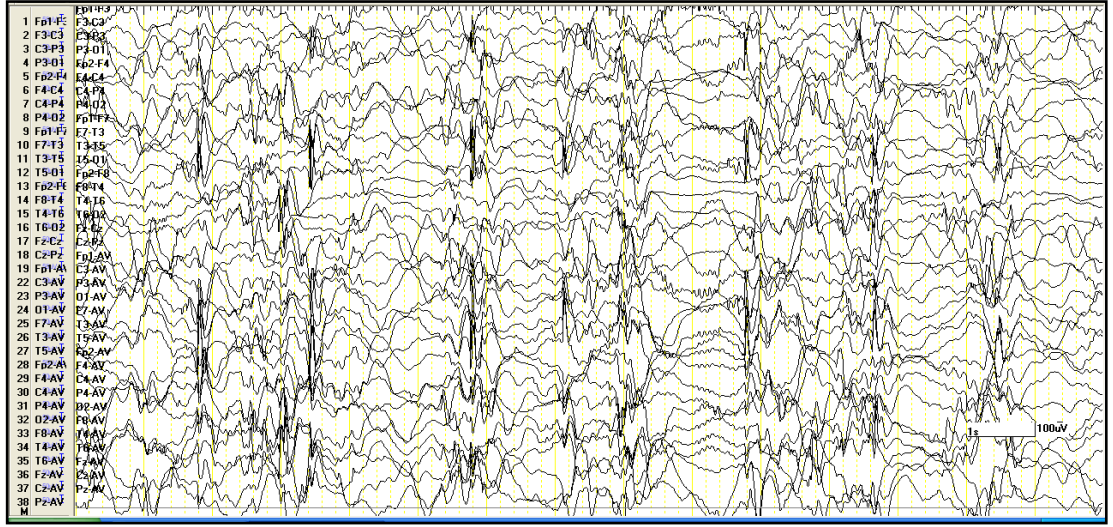
#### 9.4. EK-4: Olguların EEG Örnekleri



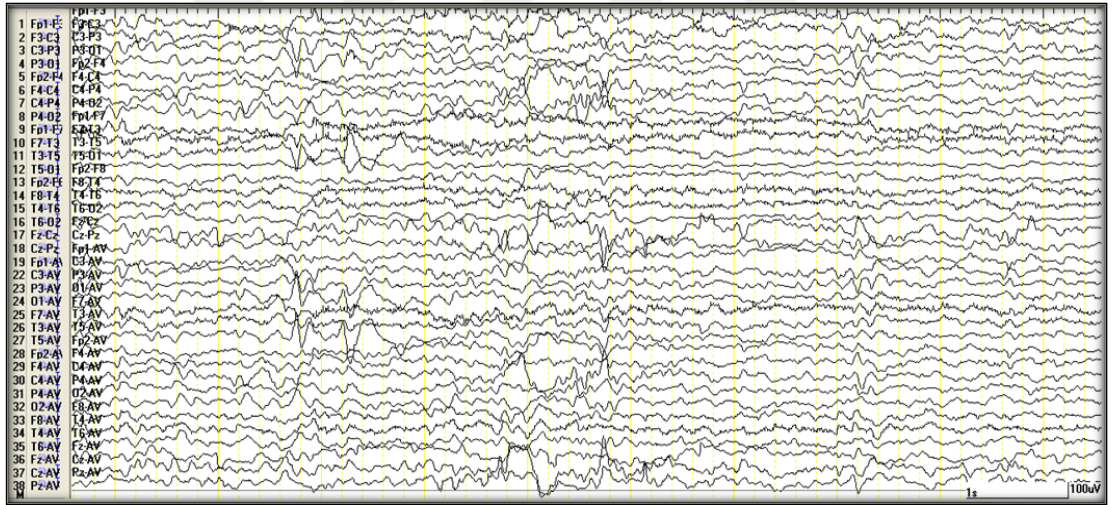
**Olgu 17:** Tuberozskleroz tanılı olgunun ilk EEG'sinde fragmente hipsaritmî görünümü



**Olgu 17:** Aynı olgunun takip EEG'sinde hips aritmi paterni kaybolmuş; ancak hemisferin farklı bölgelerinde devam etmekte olan diken dalga aktiviteleri görülmekte.

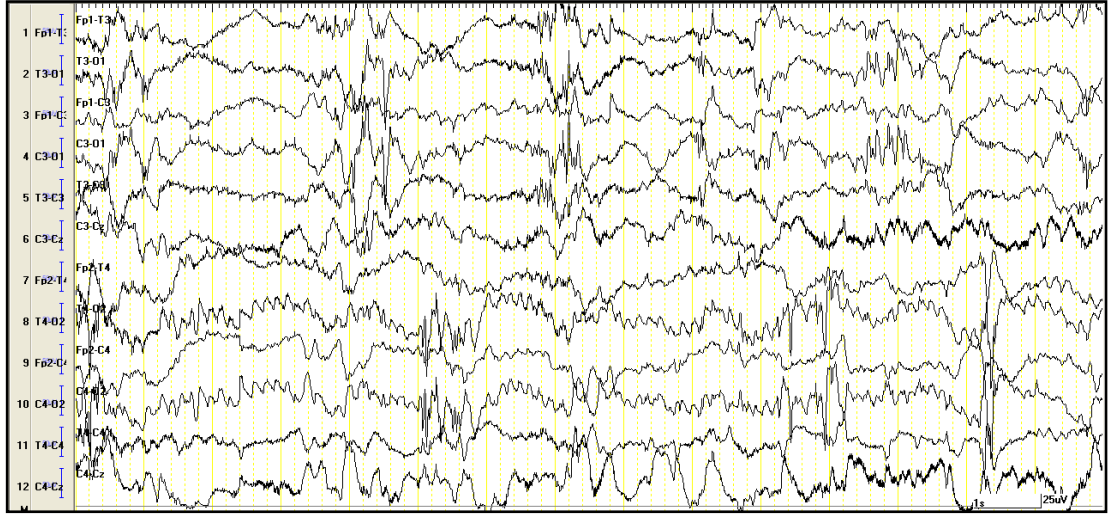


**Olgu 35:** Diffüz lizensefali tanılı olguda anterior predominant olmak üzere fragmente hipsaritmi görünümü.

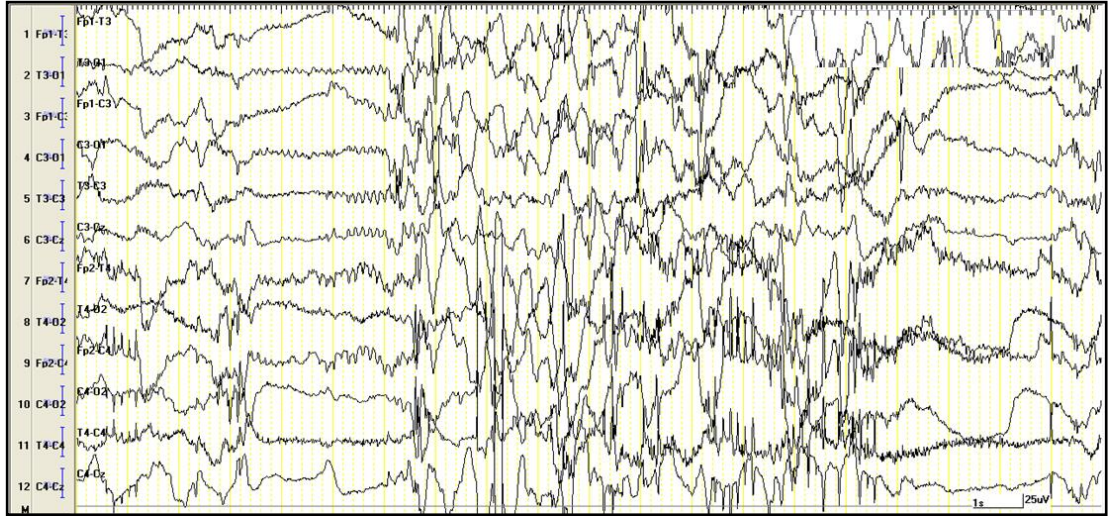


**Olgu 42:** Diffüz periventriküler laminer heterotopi tanılı olguda mevcut sol oksipital ve arka temporal diken dalga aktivitesi görünümü.

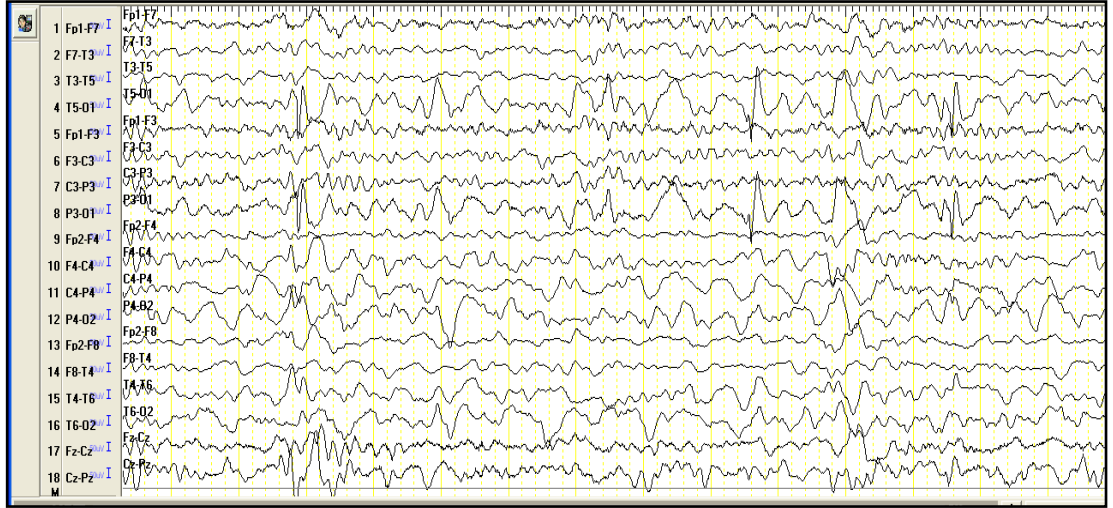




**Olgu 51:** Sadeleşmiş giral paternin eşlik ettiği mikrosefali tanılı 10 aylık olguda , iki hemisfer arasında senkronizasyon gelişmemiş, sağ oksipital bölgede 6-7 Hz devamlı teta ritmi, her iki hemisfer farklı bölgelerinde yoğun sık tekrarlayıcı diken dalga aktivitelemi görünümü.



**Olgu 51:** Aynı olguda amplitüd baskılanması ile birlikte hızlı ritimler (düşük genlikli beta ritmi) görünümü.



**Olgu 70:** Diffüz kortikal disgenezi tanılı olguda sol oksipital bölgede diken dalga aktivitesi görünümü.

## 9.5. EK-5: Etik Kurul Onayı



### Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2015.177	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Kortikal Gelişimsel Malformasyonların Klinik, Elektrofizyolojik, Nörogelişimsel Ve Nörobilişsel Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof.Dr Dilşad TÜRKDOĞAN	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih	03/07/2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımlar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> EVET <input type="checkbox"/> HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Eriş AYDINER KARAKOÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Egen DEMİR	Halk Sağlığı	Acbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	