

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**SEREBRAL VE SEREBELLAR ANOMALİLİ  
OLGULARIN ALMIŞ OLDUKLARI TANILAR VE  
EŞLİK EDEN ANOMALİLER**

**Dr. Halil BELVERENLİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR 2017**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**SEREBRAL VE SEREBELLAR ANOMALİLİ  
OLGULARIN ALMIŞ OLDUKLARI TANILAR VE  
EŞLİK EDEN ANOMALİLER**

**Dr. Halil BELVERENLİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Özlem GİRAY BOZKAYA**

## TEŞEKKÜR

Hekimlik konusunda yetişmemde emeği geçen, başta ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat DUMAN hocama,

Değerli görüş ve fikirleri ile akademik gelişimimi sağlayan ve tez yazımımın tüm aşamalarında motivasyonumu arttıran danışmanım ve çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özlem GİRAY BOZKAYA'ya,

Tez jürimde yer alarak kıymetli eleştiri ve katkılarını benimle paylaşan Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ocuk Nörolojisi Bilim Dalından Sayın Doç. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Tezimin şekillenmesi ve istatistiksel analizlerinin yapılmasında danışmanlığını aldığım Dokuz Eyllnniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalından meslektaşım Uzm. Dr. Murat AYSİN'e,

Çok sevdiğim arkadaşlarımlı Dr. Seda TUNCA ve Dr. Fatma Tuba KÖSEOĞLU'na,  
Hayatımın her alanında ve eğitimim boyunca varlıklarıyla bana güç veren, sınırsız sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme,

Son olarak her daim desteğini, yüreğini, emeğini ve sabrını bende yoğunlaştıran eşsiz insan, hayat arkadaşım, eşim Demet BELVERENLİ' ye

Yürekten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halil BELVERENLİ

Kasım 2017

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER.....	III
TABLolar.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET .....	VII
ABSTRACT .....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Santral Sinir Sisteminin Normal Gelişimi.....	2
2.1.1. Embriyoloji .....	2
2.1.1.1.Korpus Kallozumun Embriyolojik Gelişimi .....	4
2.1.1.2.Serebral Korteksin Embriyolojik Gelişimi.....	5
2.1.1.3. Serebellumun Embriyolojik Gelişimi .....	7
2.2. Santral Sinir Sisteminin Gelişimsel Anomalileri	
2.2.1.Ventral İndüksiyon Anomalileri .....	9
2.2.1.1. Holoprozensefali .....	9
2.2.1.2. Korpus Kallozum Anomalileri.....	10
2.2.1.3. Kolposefali .....	13
2.2.1.4. Septum Pellucidum Anomalileri .....	13
2.2.2. Serebral Korteksin Gelişimsel Anomalileri .....	14
2.2.2.1. Etiyoloji.....	14
2.2.2.2. Kortikal Gelişimsel Malformasyonların Sınıflandırılması.....	16
2.2.2.3.Anormal Nöronal ve Glial Proliferasyon Sonucu Oluşan Malformasyonlar	18
2.2.2.4. Anormal Nöronal Migrasyon Sonucu Oluşan Malformasyonlar .....	19
2.2.2.5. Anormal Kortikal Organizasyon Sonucu Oluşan Malformasyonlar .....	20
2.2.3. Serebellum ve Diğer Arka Beyin (Hindbrain) Anomalileri.....	22
2.2.3.1. Serebellar Hipoplazi, Serebellar Atrofi ve Serebellar Displazi .....	22
2.2.3.2. Rombensefalosinapsis .....	25
2.2.3.3. Posterior Fossanın Kistik Malformasyonları .....	25
2.3. Santral Sinir Sistemi Gelişimsel Malformasyonlarına Eşlik Eden Bozukluklar .....	28
2.3.1. Epilepsi.....	28
2.3.2. Zihinsel Yetersizlik .....	29
2.3.3. İşitme Bozukluğu ve Konuşma Bozukluğu.....	29

2.3.4. Göz ve Görme Sorunları .....	29
2.3.5. Beslenme ve Büyüme Sorunları .....	29
2.3.6. Serebral Palsi .....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1. Vakaların Değerlendirilmesi .....</b>	<b>31</b>
3.1.1. Klinik Değerlendirme .....	31
3.1.2. Radyolojik Değerlendirme .....	32
3.1.3. Diğer Tetkikler .....	32
<b>3.2. İstatistiksel Analiz .....</b>	<b>32</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>51</b>
<b>6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI .....</b>	<b>59</b>
<b>7. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>60</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>75</b>
<b>10. EKLER .....</b>	<b>78</b>
<b>EK 1: Hasta Değerlendirme Formu.....</b>	<b>78</b>
<b>EK 2 : Etik Kurul Onayı.....</b>	<b>79</b>

## SEKİLLER

### Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Ektoderm, Mesoderm, Endoderm ve Nöral Tübün Embriyolojik Gelişimi.....	2
<b>Şekil 2:</b> Nöral krest hücrelerinden diğer hücelere farklılaşma.....	2
<b>Şekil 3:</b> Üç temel beyin vezikülü ve oluşan santral sinir sistemi bölümleri.....	4
<b>Şekil 4:</b> Korpus kallozumun ve komşu yapıların anatomisi .....	5
<b>Şekil 5:</b> Korpus kallozumun orta-sagittal planda şematik çizimi .....	5
<b>Şekil 6:</b> Serebral korteksin gelişim basamaklarının genel anatomik çizimi .....	7
<b>Şekil 7:</b> Serebellumun gelişimi .....	8
<b>Şekil 8:</b> Holoprozensefali tipleri.....	9
<b>Şekil 9:</b> Lizensefali tipleri.....	19
<b>Şekil 10:</b> Posterior fossanın kistik malformasyonları. ....	26

## TABLolar

### Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> Santral sinir sistemi gelişimi ve malformasyonları.....	3
<b>Tablo 2:</b> Korpus kallozum agenezisi ile ilişkili hastalıklar .....	12
<b>Tablo 3:</b> KKA ile birliktelik saptanan doğumsal metabolik hastalıklar .....	12
<b>Tablo 4:</b> Korpus kallozum agenezisi ve sekonder gelişen anomaliler.....	13
<b>Tablo 5:</b> Kortikal gelişimsel malformasyonlar ile ilişkili sendromlar .....	15
<b>Tablo 6:</b> Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması .....	17
<b>Tablo 7:</b> Lizensefalinin genetik ve klinik özellik.....	20
<b>Tablo 8:</b> Serebellar malformasyonlar için sınıflandırma şeması .....	23
<b>Tablo 9:</b> Serebellar hipoplazinin görüldüğü klinik durumlar .....	24
<b>Tablo 10:</b> Serebellar tutulumun görüldüğü metabolik hastalıklar.....	25
<b>Tablo 11:</b> Hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	33
<b>Tablo 12:</b> Risk faktörü olan hastaların gebelik dönemlerine göre dağılımı .....	34
<b>Tablo 13:</b> Hastaların pre-natal-postnatal risk faktörlerinin dağılımı.....	35
<b>Tablo 14:</b> Fizik muayene ve cinsiyete göre ortalama tanı yaşı ve MRG’de saptanan ortalama anomali sayısının dağılımı .....	36
<b>Tablo 15:</b> Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı .....	37
<b>Tablo 16:</b> Hastaların fizik muayene bulguları ve soygeçmiş öyküleri.....	37
<b>Tablo 17:</b> Hastalardaki kraniyofasyal anomalilerin dağılımı.....	38
<b>Tablo 18:</b> Hastalardaki ekstremite fizik muayene anormalliği ve anomalilerin dağılımı.....	38
<b>Tablo 19:</b> Hastalardaki göğüs/abdomen fizik muayene anormalliği ve anomalilerin dağılımı.....	39
<b>Tablo 20:</b> Hastalarda yapılan EKO ve EEG sonuçlarının dağılımı .....	39
<b>Tablo 21:</b> Hastaların çekilen MRG’ de saptanan anormal bulgu sayısının dağılımı.....	40
<b>Tablo 22:</b> Manyetik Rezonans görüntülemesinde tespit edilen serebral/serebellar anomalilerin dağılımı .....	40
<b>Tablo 23:</b> Spesifik hastalık tanısı alan olguların dağılımı.....	41
<b>Tablo 24:</b> Büyüme gelişme geriliğinin FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi .....	45
<b>Tablo 25:</b> Büyüme gelişme geriliğinin MRG’de saptanan malformasyon sayısıyla ilişkisi.....	45

<b>Tablo 26:</b> MRG’de saptanan malformasyon ortalamasının BGG ile ilişkisi.....	46
<b>Tablo 27:</b> Büyüme gelişme geriliği ile MRG’de saptanan malformasyonların ilişkisi.....	46
<b>Tablo 28:</b> Ebeveyn akrabalığının FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi.....	46
<b>Tablo 29:</b> Ebeveyn akrabalığının MRG’de saptanan malformasyonlarla ilişkisi.....	47
<b>Tablo 30:</b> Ailede nörolojik hastalık öyküsünün FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi....	47
<b>Tablo 31:</b> Soygeçmişte ölen kardeş öyküsünün FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi....	48
<b>Tablo 32:</b> Motor gelişim geriliğinin FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi.....	48
<b>Tablo 33:</b> Motor gelişim geriliği ile MRG’de saptanan malformasyonların ilişkisi.....	49
<b>Tablo 34:</b> Zihinsel yetersizliğin FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi.....	49
<b>Tablo 35:</b> Zihinsel yetersizlik ile MRG’de saptanan malformasyonların ilişkisi.....	50





## KISALTMALAR

ASD= Atriyal septal defekt  
BBT= Bilgisayarlı beyin tomografisi  
BGG= Büyüme gelişme geriliği  
CMV= Sitomegalovirüs  
COA= Aort koarktasyonu  
C/S = Sezeryan  
DIDMOAD= Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi, ve Sağırılık  
DWM= Dandy-Walker malformasyonu  
EEG= Elektroensefalografi  
EKG= Elektrokardiyomiyografi  
EKO= Ekokardiyografi  
GKD= Gelişimsel kalça displazisi  
HKMP= Hipertrofik kardiyomiyopati  
KGM= Kortikal gelişimsel malformasyon  
KK= Korpus kallozum  
KKA= Korpus kallozum agenezisi  
KKD= Korpus kallozum disgenезisi  
KKH= Korpus kallozum hipoplazisi  
MAPCA= Major aorto-pulmoner kollateral arter  
MMR= Mental-motor retardasyon  
MRG= Manyetik rezonans görüntüleme  
MSM= Mega sisterna magna  
MVP= Mitral valv prolapsusu  
NSD = Normal spontan doğum  
PFO= Patent foramen ovale  
PDA= Patent duktus arteriozus  
PMG= Polimikrogiri  
PVL= Periventriküler lökomalazi  
RD= Refsum hastalığı  
SA= Serebellar atrofi  
SD= Standart sapma  
SH= Serebellar hipoplazi  
SSS= Santral sinir sistemi  
SP= Serebral palsy  
Tandem MS= Tandem kütle spektrometresi  
USG= Ultrasonografi  
VSD= Ventriküler septal defekt  
XLAG= X'e bağlı ambigious genitaliinin eşlik ettiği lizensefali  
YDD= Yarı damak dudak

## ÖZET

### **SEREBRAL VE SEREBELLAR ANOMALİLİ OLGULARIN ALMIŞ OLDUKLARI TANILAR VE EŞLİK EDEN ANOMALİLER**

**Amaç:** Çalışmamızda çeşitli nörolojik yakınmalar nedeniyle yapılan görüntüleme yöntemleri sonucunda serebral ve serebellar anomalisi tespit edilen hastaların almış oldukları tanılarının, demografik özelliklerinin, komorbid hastalıkların ve eşlik eden anomalilerin dağılımının yapılması planlandı. Amacımız, santral sinir sisteminin gelişimsel malformasyonlarının analizini yapmak ve bunların klinik bulgularla ilişkisini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda Ocak 2000 ile Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran hastaların elektronik veri kayıt sistemi ve dosya arşiv bilgileri kullanılarak retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya konvulsiyon, motor/mental yetersizlik, hipotoni ve öğrenme güçlüğü, büyüme gelişme geriliği, baş ağrısı, görme-ışıtme bozuklukları gibi çeşitli nörolojik yakınmalar ile başvuran ve MRG ile konjenital serebral/serebellar yapısal malformasyonu saptanan vakalar alındı. Hastalar demografik bulgular, başvuru yakınması, perinatal öykü, fizik muayenede saptanan dismorfik bulgular, anne-baba akrabalığı, ailede benzer nörolojik hastalık ve kardeş ölüm öyküsü, konvulsiyon varlığı, motor/mental gelişim gibi parametreler açısından sorgulandı.

**Bulgular:** Araştırmaya görüntüleme yöntemleri sonucunda serebral ve serebellar anomalisi tespit edilen 289 hasta dahil edildi. Hastaların 110'u (%38.1) kız, 179'u (%61.9) erkekti. Yaşları 0-18 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $4.94 \pm 4.47$  idi. Erkek/kız oranı 1.6 olarak saptandı. Hastaların 53'ü (%18.3) preterm, 234'ü (%81) term ve 2'si (%0.7) postterm idi. 148 hasta (%51.2) sezeryan seksiyoyla, 141'i (%40.8) spontan vajinal yolla doğmuştu. Yine tüm hastaların 184'ünde (%63.7) zihinsel yetersizlik saptanırken, 195'inde (%67.5) motor gelişim geriliği vardı. Tüm hastaların yalnızca 23'ünün (%7.9) prenatal dönemde olası SSS malformasyon tanısı nedeniyle takip edildiği saptandı.

Hastaların 116'sında (%40.1) gebelik risk faktörü yoktu. 122 hastada bir tane risk faktörü saptanırken, 51 hastada da birden fazla risk faktörü vardı. En sık risk faktörünün prenatal dönemde kanama, natal dönemde doğum sonrası hemen ağlamama, postnatal dönemde ise perinatal asfiksi olduğu saptandı.

Fizik muayenede dismorfik bulgu saptanmayan hasta sayısı 93 (%32.1) olup, en az bir tane anomali saptanan hasta sayısı 196 (%67.9) idi. Dismorfik bulgusu olmayan hastaların daha geç dönemde tanı aldığı görüldü. Yine dismorfik bulgu saptanan hastaların ortalama serebral/serebellar malformasyon sayısı, normal fizik muayene sahip hastalardan daha fazla idi.

Hastaların başvuru şikayetleri içinde en sık görülenler nöbet (%33.2), doğumda vücut ve yüzde yapısal anomali (%13.5), yaşlarına göre büyüme gelişme geriliği (%12.8) idi. Hastaların 147'sinin (%50.9) ebeveynleri arasında akrabalık bulunurken, 87'sinin (%30.1) ailesinde benzer nörolojik hastalık öyküsüne sahip bireyler vardı. 36 (%12.5) hastanın ise soygeçmişinde ölen kardeş öyküsü mevcuttu.

Fizik muayenede saptanan anomaliler başlıca 3 grupta incelendi. Kraniofasial anomaliler 142 hastada (%50.9), ekstremitte anomalileri 100 hastada (%34.6) ve göğüs/abdomen anomalileri 52 hastada (% 8) saptandı. Kraniofasial anomaliler içinde en sık ağız, dil, çene anomalisi 87 (%30.1), ekstremitte anomalileri içinde en sık hipotoni 52 (%18) ve göğüs/abdomen anomalileri içinde ise en sık kalp anomalisi 58 (%18.3) idi.

Çalışmaya en az 1 tane serebral/serebellar anomalisi olan hastalar dahil edildi. En fazla 5 farklı anomalisi olan hasta vardı. 119 hastada tek anomali varken 3 hastada ise aynı anda 5 farklı anomalinin bulunduğu tespit edildi. Tüm hastaların ortalama MRG'de saptanan malformasyon sayısı yaklaşık 2 olarak saptandı.

MRG'de tespit edilen serebral/serebellar anomaliler içinde en sık ventriküllerde genişleme 110 (%38.1) ve korpus kallosum atrofisi/incelmesi/hipoplazisi 96 (%33.2) idi. En az saptanan anomali ise megasisterna, şizensefali ve lizensefali olup her birinden 3'er hasta vardı.

**Sonuç:** Santral sinir sistemi malformasyonları nörolojik işlevleri bozabilmekte, kalıcı motor ve kognitif değişikliklere yol açarak büyük bir halk sağlığı sorunu da oluşturmaktadır. SSS malformasyonları hem çocukluklarda hem de erişkinlerde önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Bu malformasyonların sağlık çalışanları tarafından tanınarak, engellenebilir nedenlere yönelik önlemler alınmasının ve ailelere verilecek genetik danışmanlık hizmetinin takip ve tedavide vazgeçilmez bir gereklilik olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Anomali, Konjenital, Klinik bulgu, Serebellar, Serebral

## **ABSTRACT**

### **DIAGNOSES OF PATIENTS WITH CEREBRAL AND CEREBELLAR ANOMALIES AND CONCOMITANT ANOMALIES**

**Objective:** In our study, we aimed to assess the distribution of diagnoses, demographic characteristics, comorbidities and concomitant anomalies in patients with cerebral and cerebellar anomalies detected with imaging methods performed due to various neurological complaints. Our objective is to analyze developmental malformation of the central nervous system and demonstrate the correlation of these with clinical findings.

**Material & Methods:** The study was retrospectively conducted using electronic data record system and file archive information of patients who presented to Dokuz Eylül University, Medical Faculty, department of Pediatric Genetics between January 2000 and December 2016.

Patients who presented with various neurological complaints such as with convulsion, mental-motor retardation, hypotony and learning disability, growth and developmental delay, headache, visual and hearing disorders with congenital cerebraş and cerebellar structural malformations detected on MRI were included in this study. The patients were questioned in terms of several parameters such as demographic findings, complaint of admission, perinatal history, dysmorphic findings identified in the physical examination, consanguinity between parents, similar neurological disease in the family and a history of sibling death, the presence of convulsion, and mental-motor development.

**Results:** A total of 289 patients with cerebral and cerebellar anomalies identified with the imaging methods were included in the study. Of all patients, 110 (38.1%) were girls and 179 (61.9%) were boys. Patients' ages ranged between 0 to 18 years with a mean age of  $4.94 \pm 4.47$ . Boy/girl ratio was found as 1.6. Of the patients, 53 (18.3%) were preterm, 234 (81%) term and 2 (0.7%) postterm. One hundred and forty eight (51.2) patients were born with cesarean section and 141 (40.8%) with spontaneous vaginal delivery. Again, mental development retardation was found in 184 (63.7%) and motor development retardation in 195 (67.5%) of all patients. It was found that, only 23 (7.9%) of all patients were followed-up due to the diagnosis of CNS malformations.

Of all patients, 116 (40.1%) had no pregnancy risk factor. While one risk factor was found in 122 patients, multiple risk factors were observed in 51 patients. The most common risk factors were found as bleeding prenatal period, absence of crying immediately after birth in the natal period, and perinatal asphyxia in postnatal period.

The number of patients with no dysmorphic finding in the physical examination was 93 (32.1%) and the number of patients with at least one anomaly was 196 (67.9%). It was observed that patients without dysmorphic findings were diagnosed at a later period. Again, the mean number of cerebral/cerebellar malformation was higher in the patients with identified dysmorphic findings than the patients with normal examination.

The most common presentation complaints of the patients were seizures (33.2%), structural anomalies in the body and face at the time of birth (13.5%), and growth retardation compared to peers (12.8%). There were consanguinity between parents in 147 (50.9%), persons with a similar history of neurological disease in 87 (30.1%), and sibling death in familial history in 36 (12.5) patients.

Anomalies found in physical examination were mainly studied in three groups. Cranio-fascial anomalies were found in 142 (50.9%), extremity anomalies in 100 (34.6%), and thoracic-abdominal anomalies in 52 (8%) patients. The most common cranio-fascial anomaly was found as mouth, tongue, jaw anomaly in 87 (30.1%) patients, the most common extremity anomaly was found as hypotonia in 52 (18%) patients, and the most common thoracic-abdominal was cardiac anomaly in 58 (18.3) patients.

Patients with at least one cerebral/cerebellar anomaly were included in the study. The highest number of different anomalies was five in one patient. While there was a single anomaly in 119 patients, 5 concomitant anomalies were found in 3 different anomalies. The mean number of malformation detected on MRI in all patients was about two.

The most common cerebral/cerebellar anomalies identified on MRI were ventricular dilatation in 110 (38.1%), and corpus callosum atrophy/thickening/hypoplasia in 96 (33.2%) patients. The least common anomalies were megacisterna, chizencephaly and lysinephaly with each in 3 patients.

**Conclusion:** Malformation of the central nervous may disrupt the neurological functions, leading to permanent motor and cognitive alterations and causing a great public health problem. CNS malformations are among the causes of morbidity and mortality both in children and adults. It was concluded that, recognition of these malformations by healthcare personnel, taking measures for preventable causes and giving genetic consultancy services to families are an indispensable necessity.

**Key Words:** Anomaly, Congenital, Clinical finding, Cerebellar, Cerebral

## **1. GİRİŞ VE AMAC**

Konjenital malformasyonlar yenidoğanların yaklaşık %1-3'ünde görülür ve %70-75 vaka intrauterin dönemde, %30 vaka da infant dönemde bu malformasyonlara bağlı olarak kaybedilir (1,2). Santral sinir sisteminin (SSS) konjenital malformasyonları tüm gelişimsel anomalilerin %8.8-13.3 kadardır (1,3). Santral sinir sistemi malformasyonları kompleks bir gelişim göstermektedir. Beyin yapıtaşlarının çoğu birbirine yakın zaman diliminde oluşurlar. Bu nedenle belirli bir dönemde oluşan hasarlanma aynı vakada birden fazla malformasyonun görülmesine sebep olabilmektedir. Beyin malformasyonlarının sınıflandırılması, karmaşık yapıda anatomik-embriyolojik özellikleri, klinik ve görüntüleme bulgularındaki çeşitlilik nedeniyle oldukça zordur (1,2,4). Gelişen nöroradyolojik, genetik ve diğer tanısal yöntemlere rağmen sıklıkları, etyopatogenezleri ve klinik, radyolojik özellikleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Vakaların %60'ından fazlasında nedenin ortaya konulamamasına rağmen, %3.5'inin çevresel faktörler (maternal enfeksiyonlar, maternal diabet, radyasyon, talidomid, valproik asit, A hipervitaminozu gibi ilaçlar), %6'sının kromozomal faktörler, %7.5'inin otozomal ya da X'e bağlı monogenik malformasyonlar, %20'sinin ise genetik ve genetik olmayan faktörlerin etkileşimi sonucu oluştuğu değerlendirilmektedir (1,2).

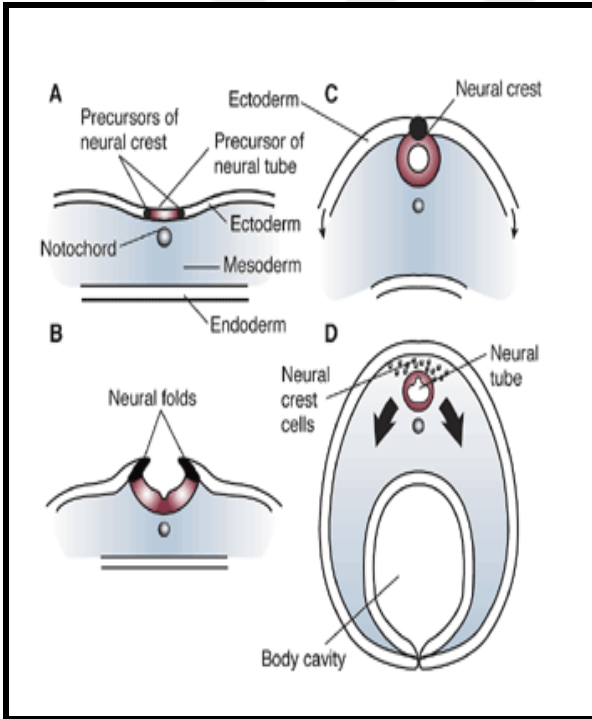
Santral sinir sistemi malformasyonu ile doğan çocuklarda ağır nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir. Malformasyonun oluş zamanı, tipi, beyinde etkilenen bölgeye göre klinik bulgular çeşitlilik göstermektedir. Klinik olarak fetal veya erken neonatal dönemde kaybedilen ağır formlardan, erişkin yaşta nörolojik sistemin farklı bulguları (baş ağrısı, epilepsi, ataksi, duyu kusurları vb.) ile görülebilirler. Korteksin etkilendiği malformasyonlarda daha çok bilişsel bozukluklar, konvulsiyon görülürken serebellar malformasyonlarda motor bozukluklar daha sık saptanmaktadır. Genel olarak değişken şiddette motor ve zihinsel gelişim geriliği, epilepsi ve fokal nörolojik defisit gibi bulgularla getirilirler. Bu nedenle düzenli klinik izlem önem kazanmaktadır (1,2,3).

Bu çalışmada çeşitli nörolojik yakınmalarla başvuran ve yapılan görüntüleme yöntemleri ile serebral ve serebellar anomalisi tespit edilen hastaların verileri retrospektif olarak taranıp almış oldukları tanılarının, demografik özelliklerinin, komorbid hastalıklarının ve eşlik eden anomalilerin dağılımının yapılması planlandı. Amacımız, SSS'nin gelişimsel malformasyonlarının analizini yaparak bunların klinik bulgularla ilişkisini ortaya koymaktır.

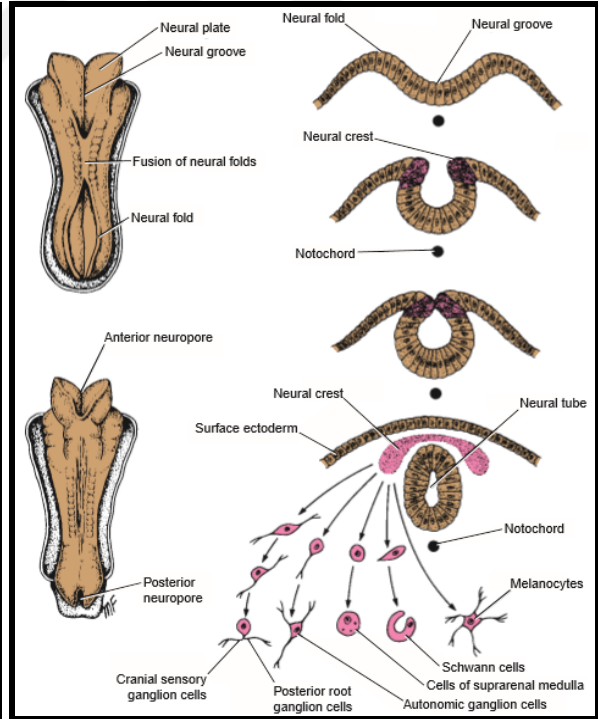
## 2. GENEL BİLGİLER

### **2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN NORMAL GELİŞİMİ**

**2.1.1. Embriyoloji:** Santral sinir sisteminin gelişimi birçok hücreyel olayın aynı anda rol aldığı oldukça kompleks bir süreçtir (5). Uterin implantasyon ve üç germ yaprağının oluşmasından sonra üçüncü haftada embriyonun dorsal yüzünde, kraniyal uçtaki ektoderm kalınlaşarak “sulcus neuralis” oluşur. Sonrasında bu sulkusun orta yerinden başlayan ve hem kraniyal ve hem de kaudal yönden ilerleyen kapanma süreci ile “tubus neuralis” gelişir. “Nöral krest hücreleri” arka kök ganglion hücrelerine, kraniyal sinirlerin duyu ganglionlarına, otonomik ganglionlara, nörolemma hücrelerine (Schwann hücrelerine), suprarenal medulla hücrelerine ve melanositlere farklılaşır (Şekil 1 ve Şekil 2) (6). Tubus nöralisin sefalik bölümünün genişlemesi ile üç temel beyin keseciği oluşur (1,6). SSS’nin normal gelişimi dorsal indüksiyon, ventral indüksiyon ve serebral korteksin gelişim dönemleri ile tamamlanır. Bu dönemlerde oluşacak hasarlanmalar etkilenme zamanına bağlı olmak üzere büyük çeşitlilik gösteren SSS malformasyonları ile sonuçlanır (Tablo 1). Aynı olguda farklı malformasyonlar bir arada da bulunabilir (1).



**Şekil 1:** Ektoderm, Mesoderm, Endoderm ve SSS’ni Oluşturan Nöral Tübün Embriyolojik Gelişimi (6).



**Şekil 2:** Nöral krest hücrelerinden diğer hücelere farklılaşma (6).

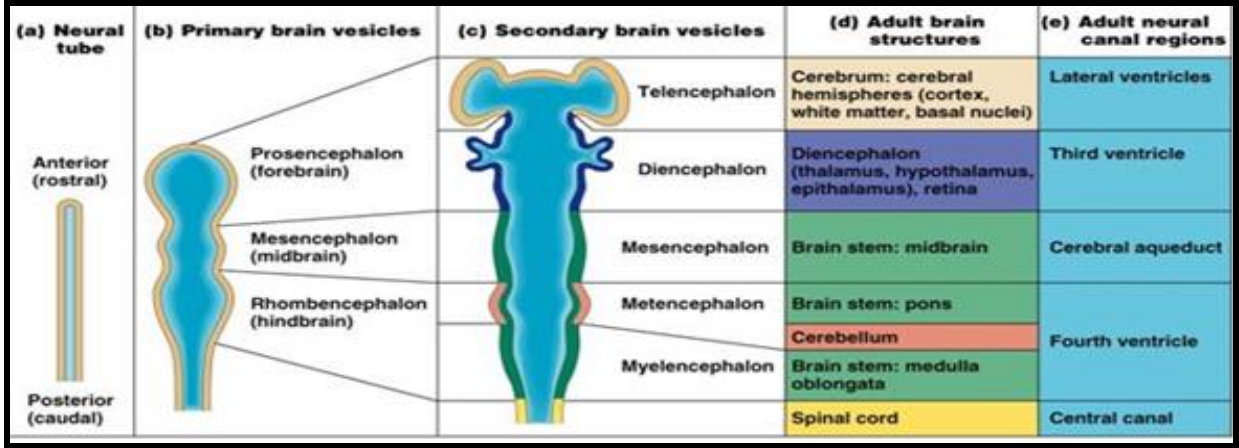
İntrauterin dönemin 5-6. haftalarda ventral induksiyon dönemi görülür. Bu dönemde üç temel beyin vezikülü oluşur. Bunlar ön, orta ve arka beyin vezikülleridir (1,7,8).

**Tablo 1:** SSS Gelişimi ve Malformasyonları

<b>Evre</b>	<b>En fazla olduğu zaman</b>	<b>Beyindeki major morfolojik oluşum</b>	<b>Anomali</b>
<b>Uterin implantasyon</b>	1. hafta		
<b>Üç germ yaprağı oluşması</b>	2. hafta	Nöral tabaka	Enterojen kist veya fistül
<b>Dorsal indüksiyon</b>			
<b>1.Primer nörolasyon</b>	3-4. hafta	Nöral krest ve nöral tübün oluşumu	Kraniorahişizis Anensefali Miyeloşizis Ensefalosel Miyelomeningosel Meningosel
<b>2.Sekonder nörolasyon</b>	4-7. hafta	Kaudal nöral tüp formasyonu	Lipom, teratom ve diğerleri Diastematomiyeli Diplomiyeli Dermal sinus Tethered kord
<b>Ventral indüksiyon</b>			
<b>Prozensefalik gelişim dönemi</b>	5-6. hafta	Ön beyin ve yüzün oluşumu	Aprozensefali Holoprozensefali Korpus kallozum agenezisi
<b>Serebral korteksin oluşumu</b>			
<b>Nöronal ve glial Proliferasyon</b>	8-16. hafta	Ventriküler zonda hücre proliferasyonu	Mikrensefali Makrensefali Hemimegalensefali
<b>Migrasyon</b>	8-24. hafta	Radial nöron göçü, korpus kallozum oluşumu	Lizensefali, pakigiri Şizensefali Heterotopi
<b>Organizasyon</b>	24. hafta postnatal yıllar	Geç migrasyon, sinaptogenez	Minör kortikal displaziler Dendritik anomaliler
<b>Miyelinizasyon</b>	Doğumdan postatal yıllar	Periferik sinir sistemi gelişimi	Miyelinizasyon defektleri

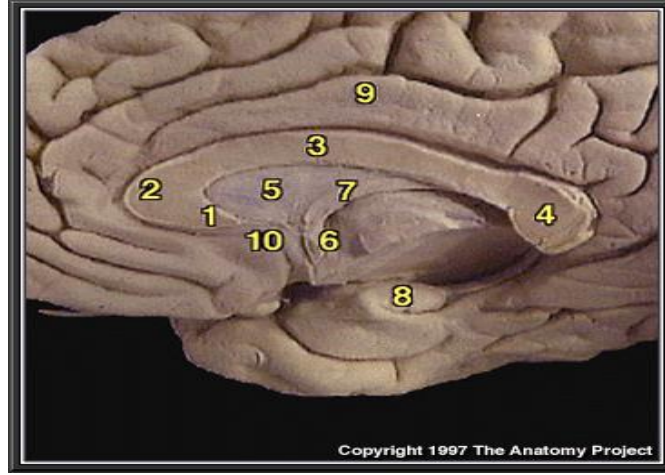


Ön beyin vezikülünden serebral hemisferler, bazal ganglionlar ve talamus gibi yapıların gelişeceği telensefalon ve diensefalon yapıları oluşur. Orta beyin vezikülünden ise mezensefalon gelişir. Arka beyin vezikülü iki ayrı veziküle ayrılır. Biri gelecekte pons ve serebellumu oluşturacak olan metensefalon, diğeri ise medulla oblongatayı oluşturacak olan miyelensefalondur (1,8,9).

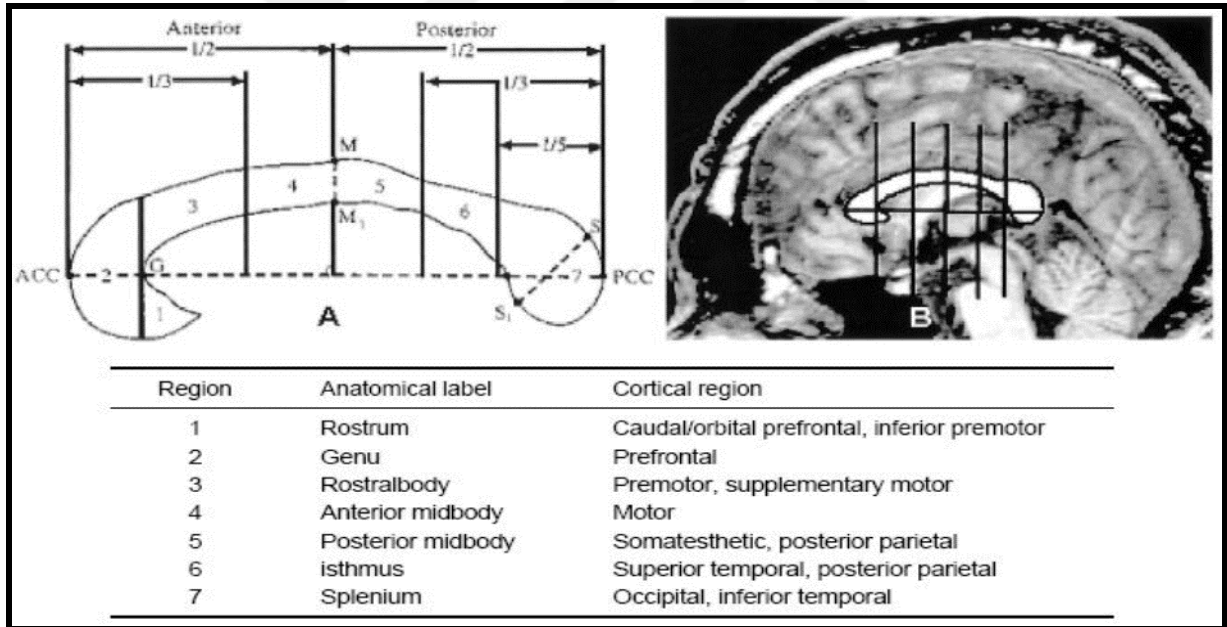


Şekil 3: Üç Temel Beyin Vezikülü ve Onlardan Oluşan SSS Bölümleri (Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings)

**2.1.1.1. Korpus Kallozumun Embriyolojik Gelişimi:** Korpus kallozum (KK) yaklaşık 200 milyon aksonu ile beyindeki en büyük lif demetidir ve interhemisferik bağlantıları sağlar (10). Hem anatomik ve hem de radyolojik olarak dört ayrı bölüme ayrılır (Şekil 4 ve Şekil 5). Gestasyonun 6. haftasında gelişmeye başlar ve 11-12. haftalarda ilk lif yapıları, anterior ve hipokampal komisürlerin arasında bulunan “massa commisuralis” üzerinden orta hattı geçmeye başlar (10,11). Onsekiz-yirminci haftalara gelindiğinde ise korpus kallozum genel olarak oluşur. Öncelikle “genu” ve “istmus” bölümleri oluşurken daha sonra “splenium” ve “rostrum” oluşmaktadır (10,11). Ana yapı geliştikten sonra miyelinizasyonda artış ile korpus kallozum kalınlaşmaya başlar, yaşamın ilk yılında boyutlarında önemli bir artma görülür ve 40 yaş civarına kadar boyutlarını korur (11).



**Şekil 4:** Korpus Kallozumun ve Komşu Yapıların Anatomisi: [1] Korpus kallozumun “Rostrum” kısmı, [2] “Genu” kısmı, [3] “Gövde (body)” kısmı, [4] “Splenium” kısmı, [5] Septum pellucidum, [6] Anterior komissür, [7] Forniks, [8] Hipokampüs, [9] Singulat girus, [10] Paraterminal girus.



**Şekil 5:** Korpus Kallozumun Orta-sagittal Planda Şematik Çizimi (12).

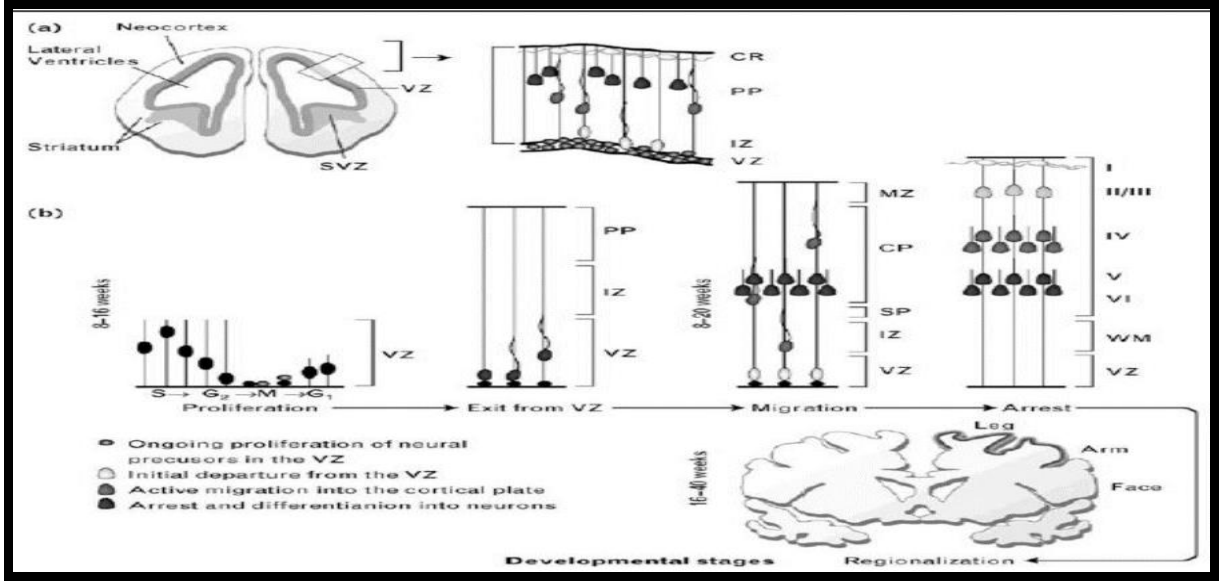
**2.1.1.2. Serebral Korteksin Embriyolojik Gelişimi:** Serebral korteksin oluşum olayları gebeliğin ikinci ayı ile perinatal dönem arasındaki sürede gerçekleşir (5). Beynin embriyolojik gelişimi sırasında kortikal oluşum ile ilgili hücresel düzeyde birçok olay gerçekleşir (1). Normal kortikal gelişim trofik faktörler, hücre adezyon molekülleri, hücre-hücre temasına

bağlı sinyaller ve henüz tanımlanmamış diğer faktörlerin etkili olduğu dinamik olaylara bağlı olarak oluşur (13). Korteksin gelişim basamaklarının ayrımı tam yapılamasa da şöyle özetlenebilir:

**Nöronal proliferasyon:** Bu dönemde prekürsör hücreler germinal zonda sayıca artış göstererek, genç nöronal ve glial hücrelere dönüşürler (1). Hücre proliferasyonu, gelişen prozensefelonun germinal tabakalarında meydana gelir. Asıl proliferatif olaylar gestasyonun 8-16. haftaları arasında başlar ve en fazla görüldüğü dönem 3. ve 4. aylardır (1,5). Tüm prekürsör hücreler ilk önce subependimal ventriküler ve subventriküler zonlara yerleşmiş durumdadır. İleride kortekse yerleşecek nöronların öncül hücre halindeyken hangi tabakaya ve ne zaman göç edecekleri göçten önce belirlenmiş durumdadır (1,5,14).

**Nöronal migrasyon:** Milyonlarca nöron ventriküler ve subventriküler bölgedeki kaynak yerlerinden, kortekste yaşam boyu kalacakları yerlerine taşınırlar. İlk göç dalgası 7-8. haftada gerçekleşir. Bu transfer gebeliğin 3. ve 4. aylarında en yoğun şekilde görülür ve 25. haftaya kadar azalarak devam eder. Bu mekanizmalar konjenital genetik bozukluklar ile dış zedelenmeler nedeniyle değişikliğe uğrayabilir (5). Gebeliğin son trimesterinde de migrasyonun devam edebileceği bildirilmiştir (13). Nöronlar gidecekleri hedef noktalara endependimal yüzeyden piyaya kadar çizgisel tarzda uzanan glial hücreler aracılığı ile ulaşırlar. Transfer tamamlandıktan sonra bu lifler matür astrosit, oligodendrosit ve endependimal hücrelere dönüşürler. Korteks oluşurken ilk göç eden nöronlar içteki derin tabakalara yerleşirken geç göç edenler ise yüzeyel tabakalarda yerleşirler. Bu göç hareketinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, “reelin” adı verilen bir gen tarafından düzenlendiği ve nöronların glial liflerin yüzeyindeki çeşitli kimyasal belirleyicilerle etkileşimleri sonucu oluştuğu savunulmaktadır (1).

**Kortikal organizasyon:** Gebeliğin 5. ayında başlayan süreç doğum sonrasında da devam eder. Organizasyon aşamasında şu olaylar gerçekleşir: (a) alt tabaka nöronlarının yerleşmesi ve farklılaşması, (b) kortikal nöron tabakalarının dizilmesi ve tabakaların oluşumu, (c) dentritik ve aksonal dallanma, (d) sinapsların oluşumu, (e) hücre ölümü ve sinapsların selektif eliminasyonu, (f) glial proliferasyon ve farklılaşma. En son gelişimsel olay myelinizasyondur. İnsanda myelinizasyon zamanı çok uzundur ve gebeliğin 4. ayında ön beyinde başlar ve erişkin döneme kadar sürer. Doğum sonrası 2 yaşa kadar yaklaşık olarak %50’den fazla artar. Term yenidoğanda neredeyse erişkin sulkus yapısı oluşmuştur (4,5,15). Tüm gelişim basamakları Şekil 6’da gösterilmiştir.



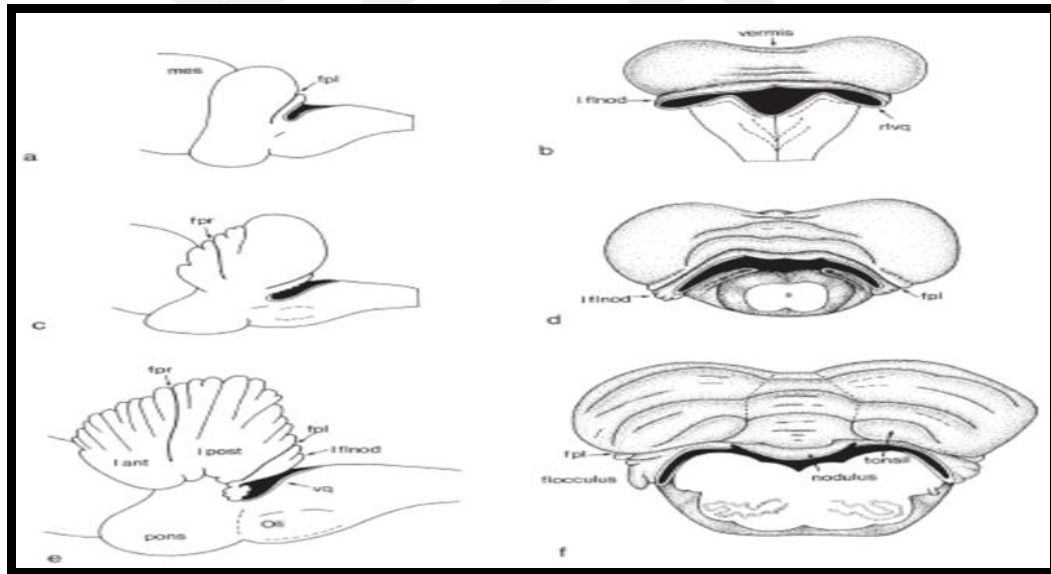
**Şekil 6: Serebral Korteksin Gelişim Basamaklarının Genel Anatomik Çizimi:** a) Sağdaki büyütülmüş diagram ventriküler zonda (VZ) (yuvarlak işaretler) devam eden proliferasyonu, VZ'dan olan ilk hareketi (açık gri), kortikal alana aktif migrasyonu (koyu gri) ve migrasyonda durma ve nöronlara dönüşümü (siyah işaretler) göstermektedir. b) Serebral korteks gelişiminin temporal progresyonu. Gelişimin ilk 8-16. haftasında nöral progenitör hücreler proliferere olur, bu arada nöronal migrasyon da 8-20. haftalar arası devam eder. 16-40. haftalarda sulkus ve girusların oluşumu ile bölgesel özgülleşme oluşur. Erken olgunlaşan nöronlar (siyah) daha derin kortikal tabakalara yerleşirken, daha geç olgunlaşanlar (gri) ise yüzeysel (II/III) tabakalara yerleşirler. CP= kortikal tabaka, CR= Cajal-Retzius hücreleri, IZ= ara zon, MZ= marjinal zon, SP= tabaka altı bölge, SVZ= subventriküler zon, VZ= ventriküler zon, WM= beyaz cevher (16)

Beyin yapılarının çoğu hemen hemen aynı zaman diliminde oluşurlar (17). Fetüsün ilk dönemlerinde oluşan disgeneziler genellikle genetik temele sahipken, daha geç dönemlerinde oluşanlar ise infarktlar gibi destrüktif lezyonlara sekonder gelişir (18). Fetal yaşamdaki kazanılmış lezyonlar veya dejeneratif süreçlerin varlığında, daha önce iyi gelişmiş bir yapıda meydana gelen küçülme yani atrofi ile hipoplazinin ayrımı her zaman net olarak yapılamamaktadır (2). Beyin malformasyonlarının sınıflandırılması güçtür çünkü aynı malformasyon bireylerde farklı klinik ve radyolojik bulgular ortaya çıkarabilirken, birçok anomali aynı anda görülebilmekte ve genetik-çevresel faktörlerin etkileşimi nedeni ile etioloji çoğu zaman net saptanamamaktadır (6,17).

**2.1.1.3. Serebellumun Embriyolojik Gelişimi:** Posterior fossa serebellum, pons, medulla oblongata ve beyin omurilik sıvısı boşluklarını içerir. Serebellum korteks ve SSS'nin diğer bölümleri ile uyumunu sağlayan afferent ve efferent yollardan oluşan ve hareketlerin

koordinasyonunu sağlayan organdır (19). Serebellumun gelişimi intrauterin 3. haftada başlar ve hayatın ilk yıllarına kadar devam eder (19,20,21,22).

Serebellum anterior, posterior ve flokkulonodüler loblardan oluşur. Anterior ile posterior lob arasında primer, posterior ile flokkulonodüler lob arasında ise posterolateral fissürler bulunur (23). Vermisin anterior lob, posterior lob ve nodulus olmak üzere üç farklı bölümü vardır. Bu loblar fissürler aracılığı ile kendi içlerinde lobullere ayrılır. Lobuller ise farklı sayıda folia içeren sublobullere ayrılır. Folialar gri cevher ile sarılmış beyaz cevher içeren serebellar parankimin oluşturduğu ince ve transvers yerleşimli katlantılardır (23). Serebellum metensefalondan gelişir. Onikinci gestasyon haftasında longitudinal aksına transvers düzlemde olacak şekilde fissürler oluşmaya başlar. Sonuçta loblara bölünmüş iki hemisfer ve istmus oluşur (Şekil 7) (19,20,21). Serebellumun gelişimini embriyoda “orta beyin-arka beyin” organizatörü ya da istmus denilen bölge düzenler. İstmus büyüme faktörlerinin de kaynağıdır (23).



**Şekil 7: Serebellumun dorsal (sağdaki çizimler) ve lateral (soldaki çizimler) açılarından gelişimi:** a ve b intrauterin 13. hafta; c ve d 4. ay; e ve f 7. ayı göstermektedir. FPL= Fissura posterolateralis, FPR= Fissura prima, l ant= Lobus anterior, l post= Lobus posterior, l fln= Nodus flocculonodularis, mes= mezensefalon, Oli= Oliva inferior, rlvq= 4. ventrikülün lateral girintisi, vq= 4. ventrikül (19).

## 2.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN GELİŞİMSEL ANOMALİLERİ

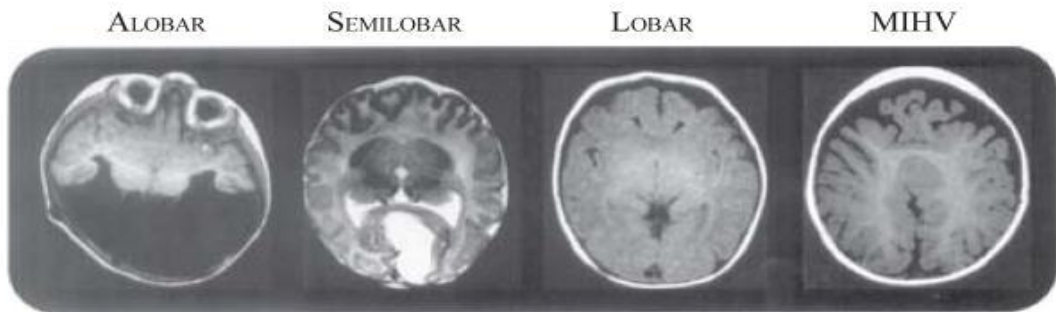
### 2.2.1. Ventral İndüksiyon Anomalileri

**2.2.1.1. Holoprozensefali:** Ön beyinde intrauterin dönemde meydana gelecek olan orta hat yarıklanmasındaki defekt sonucu oluşur (24). Gestasyonun 4. haftasından önce oluşan ve ön beyin en sık görülen anomalisidir. Birçok olgunun abortus ile sonuçlandığı bu anomalinin prevalansı 1.2/10.000 olarak rapor edilmiş ve etiyojisinde bazı kromozomal anomalilerin, maternal diyabetes mellitusun ve yedinci kromozom üzerindeki “sonic hedgehog” genindeki mutasyonların bulunduğu saptanmıştır (1,24,25). Üç farklı tipi vardır: (Şekil 8)

**a)** En ağır tiptir ve en sık görülür. Alobar holoprozensefali de denir. Telensefalon tek bir lop şeklindedir, tek ventrikül bulunur. Olfaktor bulbus ve korpus kallozum gelişmemiştir. Talamus ve korpus striatum orta hatta bölünmemiş halde bulunur. Prozensefalonun bölünme defektinin şiddeti ile nörolojik defisit ve dismorfik yüz görünümünün derecesi doğru orantılıdır (25). Prognozu malformasyonun şiddeti ve yüzün fenotipi belirler (26). Alobar holoprozensefalili çocuklar postnatal erken dönemde kaybedilirler (25).

**b)** Semilobar holoprozensefali frontal loblarda ayrılma defektidir. Korpus kallozumun ön kısmı ve olfaktör bulbus yoktur veya hipoplastiktir. Derin gri nükleuslar birleşmiştir, lateral ventriküllerin anterior hornu ve septum pellucidum yoktur (25). Semilobar formda yüzdeki dismorfik bulgular hafif olurken nörolojik defisit ağırdır.

**c)** Lobar holoprozensefalide ise interhemisferik fissürün frontal kısmı da oluşmuş olup beyin loblarının hepsi iyi gelişmiş durumdadır. Olfaktor bulbus ve KK aplastik, hipoplastik veya normal olabilir (1,24,25). Lobar tipte hem nörolojik tutulum hem de kraniyofasiyal anomaliler hafiftir, hastalarda mikrosefali, hipotelorizm, tek maksiller santral kesici diş gibi bulgulara rastlanabilir. Holoprozensefalide olguların  $\frac{3}{4}$ 'ünde diğer organ anomalileri de eşlik eder (1).



**Şekil 8:** Holoprozensefali tipleri (25) (MIHV: middle interhemispheric variant)

**2.2.1.2. Korpus Kallozum Anomalileri:** Korpus kallozum motor, sensör, kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde hemisferler arası bağlantıyı sağlar (11). Prozenfalik gelişim malformasyonlarının en hafif formlarından biridir (7). Korpus kallozum agenezisi (KKA) (komplet veya parsiyel) 0.5-70/10.000 insidans ile en sık görülen beyin anomalilerinden biridir (10). Gelişme bozukluğu olan çocuklardaki prevalansının ise 230/10.000 kadar yüksek olabileceği rapor edilmiştir (10). Jeret ve ark. (27) gelişme bozukluğu olan hasta popülasyonunda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile %2.3 insidans rapor etmiştir. Olguların yaklaşık %50'inde diğer SSS anomalileri eşlik eder (28). Etiyolojik nedenler multifaktöriyeldir. Tüm olgularda genetik ve eksojen faktörler (kanama, infeksiyon vb.) değerlendirilmelidir (29). Etiyolojide kromozomal anomaliler, doğuştan metabolizma hastalıkları, viral infeksiyonlar (rubella, sitomegalovirus), fetal alkol sendromu sorumlu tutulmuştur (30). Preterm olgularda kallosal anomalilerin termlere göre daha fazla görüldüğü de saptanmıştır (31,32). KKA'nin programlı hücre ölümünde bir defekt sonucu olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiş olup daha önceleri bir orta hat defekti olarak tanımlanmasına rağmen şimdi bir aksonal projeksiyon bozukluğu olarak tanımlanması önerilmektedir (2). KK oluşumu sırasında; büyük oranda serebral korteksin üçüncü tabakasındaki piramidal hücrelerden kaynaklanan kallosal aksonların bir kısmı orta hattı geçebilirken bir kısmı da aynı tarafta kalarak medial hemisferik duvarda bulunan Probst demeti de denilen yapıyı oluşturur (2). Radyolojik olarak saptanabilen bu yapının varlığı ile holoprozenfalide olduğu gibi kallosal aksonların oluşmadığı agenezi olgularını diğerlerinden ayırt edebilmek mümkün olabilir (2). Böylece morfolojik olarak iki farklı KKA görülür. Tip 1 agenezilerde Probst demeti vardır ve bu grupta genelde önemli nörolojik anomaliler görülmez. Tip 2 olgularında ise bu demet bulunmaz ve sıklıkla diğer serebral anomaliler ile birliktelik görülür (2,10). KK anomalilerini tarif eden radyolojik terminoloji heterojen ve karışıktır (33). Gestasyonun 11-20. haftaları arasında meydana gelen hasarlanmaların tam olarak oluşmuş ancak normalden ince yapıya sahip korpusa yol açtığı (hipoplazi); 20. haftadan sonra ve postnatal dönemde ise perinatal asfiksi, dismiyelinizan veya metabolik hastalıklar gibi bazı faktörlerin hemisferlerde defektif bölgeler yaratması ve bu duruma karşılık olarak da korpusun incilmesi durumunda "atrofi" teriminin kullanılması önerilmiştir (33). Radyoloji literatüründe korpus kallozumun parsiyel yokluğu; hipogenezi, hipoplazi ya da parsiyel agenezi gibi terimlerle tanımlanmaktadır (10). Parsiyel agenezide genellikle splenium ve rostrum oluşmamışken genu ve gövde kısmı korunmuştur (2). KK'un kalınlığında bir azalma yani atrofi ya da



hipoplazi, kallozal aksonların kaynağı olan kortikal nöronların sayısındaki bir azalmaya bağlı olabilir. Edinilmiş nedenlere bağlı genel bir supratentoriyal atrofinin bir sonucu olan bu durum sıklıkla gelişimsel bir bozukluk değildir (2). Bazı yayınlarda KK'un hem total yokluğu ve hem de bir veya birkaç bölümünün görüntülenememesi durumu "agenezi" olarak tanımlanmaktadır (29,31). Fakat genelde "agenezi" tanımı sadece KK'un total olarak yokluğu durumunu, "disgenezi" tanımı da KK'un bir bölümünün gelişmediği durumları ifade etmek için kullanılmaktadır (10). KKA asemptomatik formdan ağır mental ve motor defisitlere kadar oldukça geniş bir klinik yelpaze sergiler. Sıklıkla görülen klinik bulgular zihinsel yetersizlik, görsel problemler, konuşmada gerilik, nöbet, kas tonus değişiklikleri, beslenme problemleri şeklinde sayılabilir. İzole KKA'de genelde klinik bulgu, semptom ve bulgular çok hafiftir. Özellikle kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere epilepsi insidansının normal popülasyona göre fazla olduğu bildirilmiştir (2,10). Yine izole KKA'li olgularda interhemisferik veri transferindeki bozukluk sonucu sol ele alınan cisimlerin sağ parietal korteksteki algılanışı bozulur ve hasta bu cisimi tanımlayamaz. Çünkü veriler tekrar konuşma merkezinin olduğu sol hemisfere iletilenmemektedir (2). Eşlik eden diğer serebral malformasyonlar ile ilişkili olarak hastalarda ağır spastik pareziler, zihinsel yetersizlik, hipotoni ve epilepsi gibi klinik tablolar görülebilir. KKA tanısında transfontanel ultrasonografi (USG), MRG ve BBT kullanılabilir. Prenatal olarak 20. haftada USG ile 30. haftada ise MRG ile tanı konulabilir. Tedavi semptomatiktir ve epilepsi varlığında antikonvülsanları, fizyoterapi ve konuşma terapisini içerir (28). KK anomalileri izole görülebildiği gibi daha çok farklı SSS anomalileri (kortikal displaziler v.b), klinik sendromlar, kromozomal anomaliler ve doğumsal metabolik hastalıklar ile birlikte görülür (34,35). İzole KKA ayırıcı tanısında bu anomaliye eşlik edebilen diğer patolojilerin ekarte edilmesi gerekmektedir (Tablo 2). Kallozal agenezi bir orta hat defekti olduğundan diğer orta hat anomalileri (hipertelorizm, burun kökü basıklığı, yarı damak) ile birliktelik sık görülür (19). Klinodaktili, konjenital kardiyak defektler ve retinopati gibi diğer sistemlere ait birçok malformasyonlar da bildirilmiştir (19).



**Tablo 2:** KKA ile İlişkili Hastalıklar (28)

<b>Malformasyon sendromları</b>	Aicardi sendromu Anderman sendromu (nöropati ve KKA) Shapiro sendromu (spontan pediyodik hipertermi) XLAG ve diğerleri
<b>Kromozomal anomaliler</b>	Trizomi 13, Trizomi 18
<b>Metabolik hastalıklar</b>	
<b>Viral embriyopati</b>	
<b>Önbeyin malformasyonlar</b>	Holoprozensefali, septo-optik displazi
<b>Diğer beyin veya somatik malformasyonlar</b>	Lizensefali, Dandy-Walker ve diğerleri

Prasad ve ark. bilinen metabolik hastalığı ya da hastalık şüphesi olan 1300 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada 30 olguda KKA saptanmıştır (36). Bu çalışmada en fazla sülfiteksikliği, Smith-Lemli-Opitz sendromu ve sitokrom c oksidaz eksikliği saptanmıştır (Tablo 3). Maternal fenilketonürinin disgenezise yol açtığı bildirilmiştir (37).

**Tablo 3:** KKA ile Birliktelik Saptanan Doğumsal Metabolik Hastalıklar (36)

Sülfiteksikliği	Non-ketotik hiperglisinemi	Kompleks I eksikliği
Glutarik asidüri tip II	Sitokrom c oksidaz eksikliği	Piruvat dehidrogenaz eks.
Menkes hastalığı	Glikojen depo hastalığı tip II	Fumarik asidüri
Glutarik asidüri tip I	Smith-Lemli-Opitz sendromu	Arginosüksinik asit liyaz eks.

KKA Aicardi sendromunun bir parçası olabilir. Bu sendrom 1965’de Jean Aicardi tarafından tanımlanmış olup son derece nadir görülür. Dünya’da 500’den daha az vaka rapor edilmiştir. KKA, ciddi zihinsel yetersizlik, jeneralize tonik-klonik ve myoklonik nöbetler ile gelişen infantil spazm ve korioretinal lakünler ile karakterizedir. Hemivertebral ve kostovertebral anomaliler sık görülür. X’e bağlı dominant kalıtılır ve erkek hastalar fetal dönemde kaybedildiği için tüm hastalar kızdır (2,38).

**İzole Korpus Kallozum Agenezisi:** İzole KKA sporadik, otozomal resesif, otozomal dominant veya X’e bağlı olabilir. KK’un gelişiminde birçok kromozomun etkilenebildiği gösterilmesine rağmen izole ageneziler için henüz kesin bir gen tanımlanmamıştır (28). İzole KKA olanların %80’inde klinik sessizdir. Diğer olgularda ise değişik düzeylerde kognitif disfonksiyon bulguları görülebilir. Semptomatik olguların 2/3’ünde hafif-orta, 1/3’ünde de

ağır zihinsel yetersizlik görülür. Bu nedenle KKA genellikle çocuk okula başladığında saptanır. Emosyonel bozukluklar, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, otistik bulgular eşlik edebilir. Fasiyal dismorfizm, hipertelorizm, frontal bossing veya makrosefali saptanabilir (28). Prenatal tanı alan ve eşlik eden herhangi bir anomalinin olmadığı izole KKA olgularının %80-85’inde nöromotor gelişimin normal veya normale yakın olduğu saptanmıştır (28,39). KKA ile birlikte komşu yapılarda da çeşitli anomaliler saptanabilir. KK’un ve kommisura fornisisin gelişmemesi sonucu oluşan anomaliler tablo 4’te özetlenmiştir.

**Tablo 4:** KKA ve Kommisura Fornisis Agenezisine Sekonder Gelişen Anomaliler (40)

<b>Eksik olan yapı</b>	<b>Sonuç olarak oluşan anomali</b>
<b>Korpus kallozum</b>	Yüksek yerleşimli üçüncü ventrikül Lateral ventrikül şeklinde değişim Probst demeti İnverted singulat girus Singulat sulkus agenezisi
<b>Kommisura fornisis</b>	Hipokampus hipoplazisi Dilate temporal hornlar Forniks hipoplazisi

**2.2.1.3. Kolposefali:** Lateral ventriküllerin oksipital hornlarında orantısız genişlemesi ile oluşur (11). KK’un posterior liflerinin agenezisine eşlik eden primer gelişimsel bir malformasyon olabildiği gibi ciddi periventriküler lökomalazi veya intrauterin infeksiyonlara sekonder kazanılmış bir lezyon olarak da görülebilir. Spesifik bir klinik tablosu yoktur. Zihinsel yetersizlik ve konvulsiyonlar görülebilir. Görme fonksiyonu genellikle etkilenmez. Ayırıcı tanıda ventrikülomegali ekarte edilmelidir (2).

**2.2.1.4. Septum Pellucidum Anomalileri:** Lateral ventriküllerin medial duvarını oluşturan septum pellucidum iki laminadan oluşan ince bir tabakadır. Erişkinlerin çoğunda bu iki tabaka kaynaşmış durumdadır (30,41). Sagittal planda bir üçgene benzer görünümündedir, normal kalınlığı 1-3 mm olup, ventriküler yüzeyi ependim ile örtülüdür (41). Fonksiyonel önemi bilinmemektedir fakat bazı yazarlar limbik sistemde bir “aktarma istasyonu (relay station)” gibi işlev gördüğünü savunmaktadır (41,42). İki tabakalı laminar yapıdaki kavitasyon sonucu anteriorda kavum septum pellucidi (KSP) ve posteriorda kavum vergae (KV) oluşur. Bu iki yapı fetal yaşamda normal olarak bulunur ve posteriordan anteriora olan kapanma sonucu KV gestasyonun 6. ayında, KSP da termden hemen önce kapanır. Beyin MRG ile normal bireylerde %58.8 oranında septum anteriorda küçük bir kavite gösterilmiştir (43). Nörolojik

tutulumu olan infant ve çocuklarda ise BBT ile 1 yaş altında %10 insidans bildirilmiştir (44). Birçok durumda klinik önemi olmayan rastlantısal bir bulgu olabileceği gibi şizofreni hastalarında da görülebilir (30,41) Kognitif gerilik, nöbetler, korpus kallozum hipoplazisi, optik sinir hipoplazisi ve büyüme geriliği eşlik edebilir (30).

**2.2.2 Serebral Korteksin Gelişimsel Anomalileri:** Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM) SSS'nin gelişimsel anomalileri arasında en sık görülen malformasyonlardır (4). Sıklığı hakkındaki bilgiler sınırlıdır ve birçoğunun insidansı belirlenmemiştir (5,45). Gelişen teknolojiye paralel olarak ileri nöroradyolojik yöntemlerle tanıma sıklıkları giderek artmaktadır (17). Dirençli epilepsi hastalarının %25'inde bu anomalilerden birinin bulunduğu varsayılarak bu olguların mutlaka ileri tetkik edilmeleri önerilmiştir (17). Etiyolojik nedenleri tam olarak bilinmemektedir (4). KGM'in tanımlanmasında kullanılan terimlerin sayıca fazla olması klinisyenler arasında karışıklığa yol açmaktadır. Genel olarak lezyonun histolojisinden bağımsız olarak kortikal displazi terimi kullanılmaktadır (4). Histopatolojik kanıt olmadan bu terimin kullanılması eksik kabul edilmekte, bir başka tanım olan "nöronal migrasyon anomalileri" teriminin de dar bir anlamda kullanıldığı savunulmaktadır. Hem migrasyon hem de organizasyon anomalilerini de kapsayacak şekilde serebral korteksi ilgilendiren tüm konjenital anomalilerde "kortikal gelişimsel malformasyonlar" terimi kullanılabilir (4). Genetik, teratojenik, intrauterin infeksiyon ve perfüzyon bozuklukları gibi multifaktöriyel nedenlere sekonder geliştiği bildirilmiştir (4). Malformasyonun ağırlık ve lokalizasyonuna göre klinik bulguların şiddetinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları değişken olup klinik olarak çok geniş bir yelpaze göstermektedir (4). Epilepsi, motor zihinsel yetersizlik ve fokal nörolojik sorunlar en önemli klinik bulgulardır. Epilepsi sıklıkla kroniktir ve parsiyel ya da jeneralize ataklardan oluşur (16). Tamda MRG BBT'den daha sensitiftir, anatomik bozuklukların %50-70'ini tanınmasını sağlar. Elektroensefalografi (EEG) tanıya yardımcıdır ancak özgül değildir (4,5).

**2.2.2.1. Etiyoloji:** KGM'in nedenlerinin çoğu aydınlatılamamıştır. Nöronal ya da glial proliferasyonu, nöronal migrasyonu ya da sonraki kortikal organizasyonu inhibe eden herhangi bir olay bir kortikal malformasyona yol açabilir (17). Kromozomal mutasyonlar kök hücre üretimi, radial glial demetlerin oluşumu ya da nöronların migrasyon ve organizasyon becerisini etkileyerek; infeksiyonlar ya da iskemi gibi destrüktif olaylar radial glial lifleri ve moleküler tabakayı zedeleyerek; toksin üretimi (endojen/ekzojen kaynaklı) de glial lifler boyunca nöronların kemotaksisini engelleyerek malformasyonlara yol açabilir (17). Genetik

ve perinatal olaylarla da bu malformasyonların oluşabildiğini gösteren kanıtlar da vardır (13). Birçok sendrom ile birliktelik rapor edilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5:** Kortikal Gelişimsel Malformasyonlar ile İlişkili Sendromlar (4,46)

<b>Lizensefalik</b>	Miller-Dieker sendromu Walker-Warburg sendromu Miyotonik distrofi Ön boynuz artrogripozis Fukuyama konjenital musküler distrofisi
<b>Lizensefalik Olmayan</b>	Tuberoskleroz kompleksi Nörofibromatöz tip 1 Hipomelanozis ito İnkontinentia pigmenti Epidermal nevüs sendrom
<b>Multipl Konjenital Anomali Sendromları</b>	Smith-Lemli-Opitz sendromu Potter sendromu Cornelia De Lange sendromu Meckel-Gruber sendromu Oral-fasial-dijital sendrom Coffin-Siris sendromu Klippel-Trenaunay-Weber sendromu Rubinstein-Taybi sendromu Waardenburg sendromu Noonan sendromu Adams-Oliver sendromu
<b>Metabolik</b>	Zellweger sendromu Menkes sendromu GM2 gangliosidoz Neonatal adrenolökodistrofi
<b>Kromozomal Sendromlar</b>	Trizomi 13, 18, 21 4p delesyonu
<b>Diğerleri</b>	Aicardi Sendromu Angelman Sendromu

**Genetik Faktörler:** Akraba olan olgularda KGM saptanması etiyolojide genetik faktörleri düşündürmüştü ve bazı olgularda sorumlu genetik defekt saptanmıştır (Tablo 5) (5). Örneğin lizensefali ile birlikte 25’den fazla genetik sendrom bildirilmiştir (4).

**Teratojenik Faktörler:** Teratojen faktörler nöronal göçü veya kortikal organizasyonu bozarak kortikal gelişimsel malformasyonlara neden olabilir. Sitomegalovirus (CMV) gibi

intrauterin infeksiyonlar, iyonize radyasyon ve karbonmonoksit zehirlenmesi, erken gebelik döneminde vajinal kanama gibi nedenler migrasyonda bozulmaya yol açabilir. Fetal hipoksiye yol açabilen ikizden ikize transfüzyon sendromu ve feto-maternal kanamalar ile maternal alkol kullanımı, etanol, vitamin A, kokain, organik cıva ve ergotaminler gibi toksinlere bağlı hasarlanmalar malformasyonların gelişiminde rol oynar (5). Genel olarak ilk 6 aydaki prenatal olaylar: düşük tehdidi, ilaç kullanımı, fiziksel travma, abdominal travmayla sonuçlanan düşmeler, hipertansiyon, ateş, cilt döküntüsü, diabetes mellitus, radyasyon, ikiz gebelik, CMV enfeksiyonu ve tonik-klonik konvülsiyon olarak özetlenebilir (13).

**2.2.2.2. Kortikal Gelişimsel Malformasyonların Sınıflandırması:** Nöroradyolojik ve histopatolojik olarak aynı olan anomalilerin nöroloji, radyoloji ve patoloji disiplinleri tarafından farklı terimlerle tanımlandığı görülmekte, bu nedenle de sınıflaması için birçok şema önerilmiştir. İleri derecede çeşitlilik gösteren bu anomalileri sınıflamak için daha çok genetik temellerin göz önünde tutulduğu Barkovich ve ark. (17) yapmış olduğu sınıflama şeması kullanılmaktadır (Tablo 6).

**Tablo 6:** Kortikal Gelişimsel Malformasyonların Sınıflandırması (17)

<b>I. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar</b>	<i>c. Fukuyama konjenital kas distrofi (FKMD)</i>
A. Azalmış proliferasyon / artmış apoptozis: Mikrosefali	2. Kas tutulumu olmayan sendromlar
1. Mikrosefali (normal-ince korteks)	C. Heterotopi
2. Mikrolizensefali (ağır mikrosefali-kalın korteks) (doğumda baş çevresi $\leq -3$ SD)	1. Subependimal (periventriküler) heterotopi
3. Mikrosefali (polimikrogiri / kortikal displazi ile birlikte)	a. Periventriküler nodüler heterotopi
B. Artmış proliferasyon / azalmış apoptozis (normal hücre tipleri)	b. Periventriküler laminar heterotopi
1. Megalensefali	2. Subkortikal heterotopi (band heterotopi)
2. Megalensefali – polimikrogiri – hidrocefali sendromu	3. Marjinal glionöronal heterotopi
C. Anormal proliferasyon (anormal hücre tipleri)	<b>III. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar</b>
1. Neoplastik olmayan	A Polimikrogiri ve Şizensefali
a. Tuberosklozün kortikal hamartomu	1. Bilateral polimikrogiri sendromları
b. Balon hücreli kortikal displazi	a. Bilateral diffüz polimikrogiri
c. Hemimegalensefali	b. Bilateral frontal polimikrogiri
2. Neoplastik (bozuk korteks ile ilişkili)	c. Bilateral perisilvian polimikrogiri
a. Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör	d. Bilateral parieto-okspital polimikrogiri
b. Ganglioma	e. Bilateral mezial oksipital polimikrogiri
c. Gangliositoma	2. Şizensefali (yarıklı polimikrogiri)
<b>II. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar</b>	a. İzole şizensefali
A. Lizensefali / subkortikal bant heterotopi spektrumu	b. Septooptik displazi-şizensefali sendromu
1. Klasik lizensefali (ağır-pakigiri ve subkortikal bant heterotopi)	c. Diğer nadir şizensefali sendromları
2. Lizensefali ile korpus kallozum agenezisi birlikteliği	3. Polimikrogiri ile diğer beyin malformasyonlarının ve anormalliklerinin birlikteliği
3. Lizensefali ile serebellar hipoplazi birlikteliği	4. Multipl konjenital anomali/Mental retardasyon sendromlarının parçası olarak polimikrogiri /şizensefali
4. Lizensefali (başka türlü sınıflandırılmayan)	B. Balon hücreli kortikal displazi
B. Kaldırım taşı kompleks	C. Mikrodisjenezi
1. Konjenital kas distrofi sendromları	<b>IV. Başka türlü sınıflandırılmayan kortikal gelişimsel malformasyonlar</b>
a. Walker-Walburg sendromu (WWS)	A. Doğumsal metabolizma hastalıklarına ikincil malformasyonlar
b. Kas-Göz-Beyin hastalığı	B. Diğer sınıflandırılmayan malformasyonlar

### **2.2.2.3. Anormal Nöronal ve Glial Proliferasyon Sonucu Oluşan Malformasyonlar:**

Santral sinir sistemi ve özellikle kortikal yapı oluşurken germinal bölgede nöronal progenitör hücrelerde proliferasyon görülür. Bu aşamada meydana gelen bozukluklar sonucu kortikal malformasyonlarla sonuçlanabilir (5). Proliferasyonda azalma sonucu mikrosefali ve mikrolizensefali gelişirken, artmış proliferasyonda megalensefali görülür (Tablo 6). Proliferasyon bazı durumlarda neoplastik karakterde olup ganglioma, gangliositoma ve disembriyoplastik nöroepitelyal tümör oluşumuna neden olur (5).

#### **Mikrosefali**

Primer mikrosefali proliferasyon ve migrasyonda meydana gelen birçok genetik ve çevresel hasarlanma sonucu meydana gelebilir (2). Mikrosefali baş çevresinin 2 standart deviasyondan küçük olmasıdır. Primer mikrosefali diğer migrasyon anomalileri ile birlikte görülebilir. Etiyolojisinde trizomiler, delesyonlar ve translokasyon sendromları gibi kromozomal anomaliler; erken gebelik döneminde iyonize radyasyona maruz kalma; intrauterin infeksiyonlar ve kimyasallara maruz kalma vardır. Hücre bölünmesi ve hücre siklus regulasyonunda görev yapan birkaç gende mutasyon tanımlanmıştır (47,48). Otozomal resesif kalıtılan ailesel olgular da bildirilmiştir (2). Sığ sulkuslarla birlikte diffüz sadeleşmiş giral yapı görülür. Beyin yüzeyi düz olmayıp normal veya ince korteks yapısı vardır (5).

#### **Balon Hücreli Fokal Kortikal Displazi**

İzole şekilde ya da tüberosklerozlu hastalarda görülebilir. Olasılıkla germinal bölgedeki anormal hücrelerin proliferasyonu sonucu oluşur. Balon hücreler diferansiye olmayan sinir hücresi ve glial hücre arasında kalan ara hücrelerdir. Eozinofilik sitoplazma içeren balona benzeyen büyük ve yuvarlak hücrelerdir (49). Fokal gelişimsel bozukluklar içinde en sık görülür. Hamileliğin erken dönemindeki hipoksi, enfeksiyon, doğum travması, doğum sonrası kafa travmasından kaynaklanabilir (50,51). Bu hastalar genellikle konvulsiyon nedeniyle 2-3 yaş civarında tanı alırlar. Nöbetler çoğunlukla dirençli seyreder. Hastaların %50'sinde status epileptikus bildirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda temporal bölge dışında kortikal displazi vardır (5).

#### **Hemimegalensefali**

Tek bir serebral hemisferde nöronal proliferasyon, migrasyon ve kortikal organizasyondaki defekte bağlı hamartomatöz disgenezi nedeniyle artmış büyüme ile karakterizedir (2,5,52). Etiyolojisi bilinmemektedir. İzole ya da nörokutanöz sendromlarla birlikte görülebilir. Nadir bir varyantı olan total hemimegalensefalide ipsilateral beyin sapıda

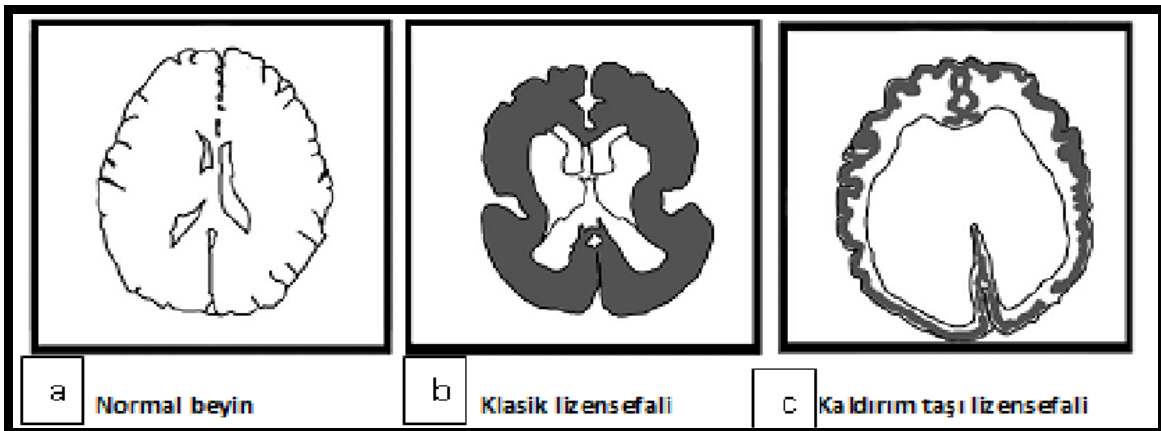
büyümüştür (2). Bu çocuklarda doğumda görülen makrosefaliye vücudun bir kısmının veya bir yarısının hipertrofisi de eşlik edebilir. Dirençli epilepsi, nöromotor gelişim geriliği, hemiparezi ile başvurabilirler. Hafif vakalarda nöbetler dirençli seyretmeyebilir (52).

#### 2.2.2.4. Anormal Nöronal Migrasyon Sonucu Oluşan Malformasyonlar

Bu malformasyonlar subventriküler bölgede bulunan nöroblastların hedef bölgelerine ulaşamamaları durumunda meydana gelen anomalilerdir (2).

##### Lizensefali

Lizensefali terimi ilk kez 1868 yılında Owen tarafından kullanılmıştır (2). Makroskopik olarak normal sulkus yapısının olmadığı düz beyinleri tanımlamak için kullanılan bir patoloji terimidir (46). Pakigiri beyinin tümünde veya bazı bölgelerinde girusların sığ ve az olması, agiri ise giral yapının ve sulkusların hiç olmadığı kortikal alanlar ve beyin anlamını taşır (5). Lizensefali agiri ile sinonim olarak kullanıldığı gibi (2); agiri, pakigiri, lizensefali, ve diffüz makrogiri bir spektrumun parçası olarak da tanımlanmıştır (18,45). Son zamanlarda ise agiri-pakigiri kompleksi terimi lizensefalinin yerine tercih edilir olmuştur (5). Öte yandan bazı yazarlar tarafından komplet lizensefali terimi agiri ile, inkomplet lizensefali terimi ise agiri pakigiri terimi ile eş anlamlı kullanılmıştır (5). Klasik lizensefalinin insidansı bir milyon doğumda 11.7 vaka olarak tahmin edilmektedir. En erken tanı alan KGM grubudur ve olguların %62.5'ü yaşamın ilk bir yılında tanı alır (5). Lizensefalide serebral hemisferler 20 haftalık fetus beynine benzer ve sekonder sulkusları içermez (2). Birkaç farklı tipi tanımlanmış ve buna bağlı olarak ayrıntılı derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 7, Şekil 9). Hastaların çoğu posteriordan anteriora gradient gösterirler ve giral malformasyonlar da arka beyin bölgelerinde daha ağırdır (5).



Şekil 9: Lizensefali tipleri a) Normal beyin b) Klasik lizensefali c) Kaldırım taşı lizensefali (53).



**Tablo 7:** Lizensefalinin genetik ve klinik özellikleri (53).

Malformasyon/Genetik neden		Klinik bulgular
Klasik lizens.	<i>LIS 1</i>	<i>Miller Dieker sendromu</i>
	<i>DCX</i>	Erkeklerde görülür (X'e bağlı geçiş)
	<i>TUBA1A</i>	Klinik LIS 1'e benzer
	<i>ARX</i>	Ambigus genitalya, hipotalamik disfonksiyon, neonatal epilepsi (X'e bağlı geçiş)
	<i>RELN</i>	Serebellar hipoplazi, epilepsi
Kaldırım taşı lizens.	Fukutin	<i>Fukuyama konjenital musküler distrofi</i>
	<i>POMGnT1</i>	<i>Kas-Göz-Beyin hastalığı</i>
	<i>POMT1</i>	<i>Walker-Warburg sendromu</i>

## Heterotopiler

Gri cevher heterotopileri nöronların radyal migrasyonunda meydana gelen bozukluk sonucu hücrelerin anormal lokalizasyonlarda ektopik olarak birikimi sonucu oluşur (17). Bu anomaliler migrasyon bozukluklarının en hafif şeklidir (5). Etiyolojide genetik, vasküler ve çevresel etkenlerin rol aldığı gösterilmiştir. Patogenez henüz tam olarak aydınlatılmamış olup nöronal göç sırasında glial fiberlerde meydana gelen hasarlanma sonucu oluştuğu savunulmuştur (54). Hemen hemen tüm olgularda nöbetler görülür (24). Fakat diğer malformasyonlara göre klinikleri daha hafiftir ve en geç tanı alan grubu oluşturmaktadır. En sık başvuru şikayeti geç çocukluk döneminde olan nöbetlerdir (5). Özellikle kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetler sıktır. Hafif zihinsel yetersizlik görülür (5).

### 2.2.2.5. Anormal Kortikal Organizasyon Sonucu Oluşan Malformasyonlar

#### Polimikrogiri (PMG)

Gestasyonun ilk beş ayında meydana gelen patolojiler sonucu beynin “ceviz içine” benzer şekilde sekonder ve tersiyer sulkuslara sekonder olarak çok küçük ve sayıca fazla giruslara sahip olması ile karakterizedir (2). Çok sayıda küçük mikrogirus, hafif kalın korteks, nöronal heterotopi ve sıklıkla genişlemiş ventrikül ile birlikte (5). Gebeliğin 13-24. haftalarında oluşan zedelenmeler tabakalanmış PMG'ye (moleküler tabaka, orta derecede organize dış hücresel tabaka, hücreden seyrek tabaka, kötü organize olmuş iç hücresel tabaka

şeklinde dört tabakalı yapı) neden olurken, gebeliğin 15. haftasından önce oluşan anormal morfolojik olaylar tabakalanmamış kortekse neden olurlar (5). Tabakalanmış PMG vakalarının çoğunda CMV infeksiyonunun neden olduğu perfüzyon kaybı rol oynar. Etiyolojide toksoplazmozis, sifiliz, maternal şok, annede ilaç alımı, infeksiyon, hipotansiyon, kanama, karbonmonoksit zehirlenmesi de bildirilmiştir (5). Klinik bulgular kortikal tutulumun yaygınlığı ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Diffüz polimikrogiri hastaları klinik olarak lizensefaliye benzerler. Nöbetlere mikrosefali eşlik edebilir. Antiepileptik ilaçlara karşı diğer malformasyonlara göre daha iyi yanıt alınır (5). Operküler PMG veya konjenital bilateral perisilvian sendromunda epilepsiye zihinsel yetersizlik, disartri, anormal dil hareketleri ve disfaji eşlik eder (55). İstemli yüz hareketleri kaybolmuştur (5). Tek taraflı fokal polimikrogiri hastaları genellikle konjenital hemiplejiye sahip olabilirler ve bu ilk klinik bulgu olabilir. Hemiparetik serebral palsi vakaların %7'sinde neden tek taraflı polimikrogiridir. Ayırıcı tanısında pakigiri vardır. (2). İnce kesit MRG ile polimikrogiri korteks-beyaz cevher bileşkesindeki düzensizlikle pakigiriden ayrılır, sulkuslar daha sığdır (5).

### **Şizensefali**

Hemisferde ventrikülün ependimal yüzeyinden korteksin pia örtüsüne kadar uzanan, gri madde ile çevrili bir yarıktır. Porensefaliden çevresinin gri cevherle kaplı olması ile ayrılır. Bu gri madde normal olabildiği gibi polimikrogirik veya pakigirik olabilir (4,56). BBT ile incelenmiş hasta grubunda %0.06-0.16 oranında ve ABD'de bir popülasyon çalışmasında prevalansı 1.54:100000 olarak bildirilmiştir (5,57). Kortikal malformasyonlar içinde nadir görülen bir anomalidir ve KGM'lu 109 çocuk içeren bir seride %5 oranında saptanmıştır (57,58). Hipoperfüzyon veya iskemik kortikal zedelenmeye sekonder olarak geliştiği savunulmaktadır (5). EMX2 geninde mutasyon tespit edilmiştir (2,59). Etiyolojiden sorumlu faktörler heterojen bir gruptur (57). Bu faktörler arasında varfarin, alkol ve kokaine maruziyet; intrauterin CMV ve herpes virus infeksiyonu; maternal travma; kromozomal anöploidi sayılabilir (57). Sıklıkla silvian fissür etrafında lokalizedir; ancak prefrontal, temporal ve oksipital lobları da tutabilir (5). Yarık, bilateral veya unilateral olabilir. Tip 1 (kapalı dudaklı) ve Tip 2 (açık dudaklı) şizensefali diye ikiye ayrılır. Tip 2'de lateral ventrikülden subaraknoid alana olan yarığı beyin omurilik sıvısı (BOS) doldurur. Kliniğin ağırlığı tutulan beyin bölümü ile ilgilidir. Asemptomatik olabildiği gibi özellikle büyük yarıklarda hemiparezi gibi motor defisitler, nöbetler ve zihinsel yetersizlik görülür (4,57). KKA, heterotopi, septum pellucidum, hipokampus anomalisi gibi SSS anomalileri ile ve

artrogripozis, gastroşizis gibi diğer sistem anomalileri ile birlikteliği rapor edilmiştir (58).

### **2.2.3. Serebellum ve Diğer Arka Beyin (Hindbrain) Anomalileri**

Orta ve arka beyin gelişiminin moleküler temeli tam olarak aydınlatılmadığı için arka beyin malformasyonlarının sınıflandırılması yapılırken farklı yaklaşımlar önerilmiştir (22,60). Patel ve Barkovich (61) serebellar malformasyonları serebellar hipoplazi ve serebellar displazi olmak üzere iki ayrı gruba ayırmışlardır (Tablo 8). Serebellar atrofi tanımını ise büzülmüş folialar ve genişlemiş fissürlere sahip küçük serebellumlar için kullanmışlar, progresif volüm kaybının gösterilmesi ya da progresif metabolik hasarlanma sonucu geliştiğinin kabul edilmesi nedeniyle serebellar atrofileri sınıflama dışında tutmuşlardır (61). Anomaliler hemisferleri ve vermisi birlikte tutarsa generalize, tek bir hemisfer ya da sadece vermisi tutarsa fokal olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 8).

Yenidoğan döneminde posterior fossa malformasyonunun insidansı 1/5000 olarak görülmektedir (62). En sık görülen posterior fossa anomalisi beyinsapı ve serebellar tonsillerin foramen magnumdan aşağıya doğru yer değiştirmesi ile karakterize olan Chiari malformasyonlarıdır (22).

#### **2.2.3.1. Serebellar Hipoplazi, Serebellar Atrofi ve Serebellar Displazi**

Atrofi genel olarak irreversible doku kaybını tanımlamak için kullanılır. Devam eden ilerleyici bir olay ya da intoksikasyon gibi tek bir zedelenmeye bağlı olarak görülebilir (63). Serebellar atrofi (SA) terimi; normal boyutlardaki bir posterior fossada inisiyal olarak normal yapıda olan ve folialar ile karşılaştırıldığında doku kaybına sekonder olarak genişlemiş fissürlerin (folialar arası alanlar) bulunduğu serebellumu tanımlar. Serebellar hipoplazide (SH) azalmış hacime sahip bir serebellum vardır; biçimi normal veya normale yakındır ve normal boyuta sahip hücrelerin sayısının az olması sonucu oluşur (20,63). Serebellar displazi de ise foliaların anormal olmasıyla beraber gri cevherde heterotopik noduller vardır. Fokal veya yaygın olabilir (61,63). Atrofi ve hipoplazinin ayrımı teoride kolay görünmesine rağmen klinik pratikte çoğu zaman yapılamaz (63). Atrofide progresyonun gösterilebildiği ardışık MRG çekimlerine gerek kalmadan dikkatli yapılan bir inceleme ile atrofi ile hipoplazi arasında ayrımın yapılabildiği savunulmuştur (20). Ancak görüntüleme yöntemleri kullanılarak SH ile prenatal veya postnatal başlangıçlı atrofi arasında ayrım yapabilmek her zaman mümkün değildir (64).

**Tablo 8:** Serebellar malformasyonlar (61)

<b>I. Serebellar hipoplazi</b>
<b>A. Fokal Hipoplazi</b>
1. İzole vermiş
2. Tek hemisfer hipoplazisi
<b>B. Jeneralize hipoplazi</b>
1. Dördüncü ventrikül büyümesiyle(kist), Dandy Walker continuum
2. Normal 4. Ventrikül (kist olmadan)
a. Normal ponsla beraber
b. Küçük ponsla beraber
i. Normal foliasyon
a) Barth'ın pontoserebellar hipoplazisi, tip I ve II
b) Başka bir şekilde sınıflandırılmayan serebellar hipoplazi
<b>II. Serebellar displazi</b>
<b>A. Fokal displazi</b>
1. İzole vermiş displazisi
a. Molar diş malformasyonları(beyin sapı displazisiyle eşlik eden)
b. Rombensefalosinapsis
2. İzole Hemisferik Displazi
a. Fokal serebellar kortikal displazi/heterotopi
b. <i>Lhermitte-Duclos-Cowden sendromu</i>
<b>B. Jeneralize displazi</b>
1. Konjenital muskuler distrofi
2. Sitomegalovirus Enfeksiyonu
3. <i>RELN</i> mutasyonu olan Lizensefali
4. Korpus kallozum agenezisi ve serebellar displazi ile giden lizensefali
5. Diftüz serebral polimikrogrfi ile birlikte
6. Diftüz anormal foliasyon

Hereditör SA, edinsel SA, unilateral SA olarak üç grupta incelenebilir (63). Hereditör SA grubunda pontoserebellar hipoplazi tip 1 ve 2; infantil metakromatik lökodistrofi, galaktozemi ve piruvat dehidrogenaz gibi metabolik hastalıklar; ataksi telenjektazi; DIDMOAD sendromu; 25'den fazla tipi bulunan spinoserebellar ataksiler gibi birçok farklı klinik durum bulunur. Bu gruptaki hastalıkların klinik ve görüntüleme bulguları hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Edinsel SA içinde prematurite, hipoksik iskemik

ensefalopati, travma, cerrahi, toksinler ve malnutrisyon gibi nedenlere bağlı hasarlanmalar sıralanır. Unilateral serebellit, iskemik infarktlar gibi postnatal edinsel olaylar sonucu unilateral SA de meydana gelebilmektedir (63). Öte yandan ataksi ile seyreden Friedreich ataksisi, ataksi-telenjektazi ve abetalipoproteinemi gibi hastalıklarda SA görülmemektedir (63). Ataksi konjenital görülebilir. Bu durum serebellar hipoplaziler, DWM, konjenital CMV infeksiyonu (serebellar hipoplazi olmadan), prenatal iskemik olaylar, Joubert sendromu gibi nedenlerle ilişkili olabildiği gibi olguların %50'inde etiyoloji ve kalıtım özelliği henüz bilinmemektedir (65). SH doğuştan metabolizma hastalıkları, konjenital infeksiyonlar ve kromozomal anomalilere sekonder olarak gelişebilir (Tablo 9) (17,66,67).

**Tablo 9:** Serebellar Hipoplazinin Görüldüğü Klinik Durumlar (67)

Prenatal infeksiyonlar (özellikle CMV)
Teratojenler
Kromozom anomalileri
Metabolik bozukluklar
İzole (genetik) serebellar hipoplaziler
Kompleks (genetik) malformasyonlar
Migrasyon bozuklukları
Konjenital muskuler distrofilerin bazı tipleri
Pontoserebellar hipoplaziler

Steinlin ve ark. (64) hipoplazi veya atrofi şeklinde serebellar tutulumun görüldüğü doğuştan metabolik hastalıkları rapor etmişlerdir (Tablo 10).

**Tablo 10:** Serebellar Tutulumun Görüldüğü Metabolik Hastalıklar (64)

<b>Serebellar hipoplazi</b>	<b>Serebellar atrofi</b>
Adenilsüksinaz eksikliği*	Karbonhidrat glikozilasyon defekti*
Piruvat dehidrogenaz eksikliği*	Nöronal seroid lipofuksinoz (tüm tipler)*
2-L-hidroksiglutarik asidemi*	Niemann-Pick hastalığı tip C*
Respiratuar zincir yetmezliği**	Tay-Sachs hastalığı*
MELAS**	GM2 gangliosidoz*
Zellweger sendromu **	Sandhoff hastalığı*
Nonketotik hiperglisinemi **	Menkes hastalığı*
Mukopolisakkaridoz tip 1 **	Nonketotik hiperglisinemi*
	Galactosialidosis**
	Respiratuar zincir yetmezliği**
	Glutamik asidüri/sistinüri**
	Kearns-Sayre sendromu**
	MELAS**
	Serebrotendinoz ksantomatozis**

\*= Serebellar tutulumun sık görüldüğü hastalıklar \*\*= Serebellar tutulumun nadir görüldüğü hastalıklar

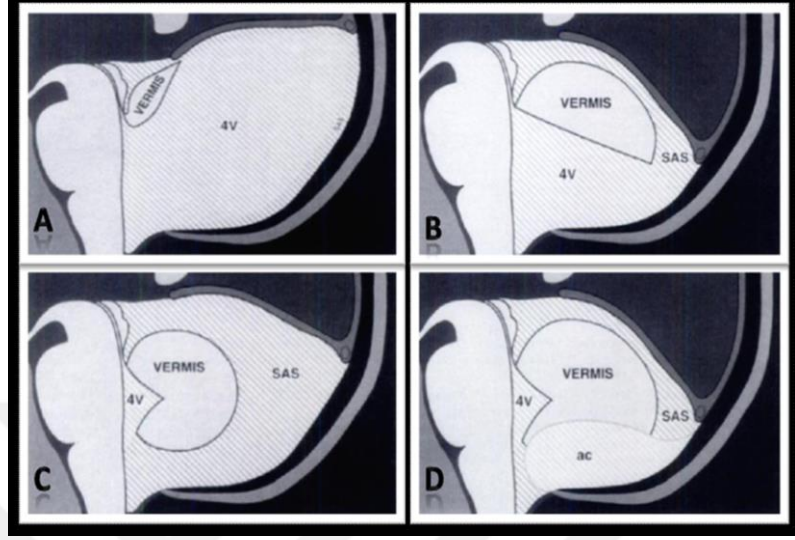
### 2.2.3.2. Rombensefalosinapsis

Rombensefalosinapsis serebellar hemisferler ve dentat nükleusların füzyonu ile serebellar vermian agenezisi veya hipogenezisi ile karakterize, nadir görülen serebellar anomali olup, diğer orta hat defektleri ile karakterizedir (22). Sıklıkla supratentorial, limbik sistem anomalileri ve hidrosefali ile birlikte görülür (17). Çoğunlukla sporadik olmasına rağmen otozomal resesif geçişli olgular da bildirilmiştir (21). Klinik bulgular eşlik eden malformasyona göre değişir. Ataksi ve yürüme güçlüğü, gelişme geriliği, nöbetler, istemsiz baş hareketleri tanımlanmıştır. Erişkin döneme kadar yaşayan hastalarda psikiyatrik bozukluklar, örn. kendine zarar verme, bipolar bozukluk, hiperaktif bozukluk bildirilmiştir. Prognoz çoğunlukla kötüdür, hastaların çoğu süt çocukluğu çağında kaybedilir (21).

### 2.2.3.3. Posterior Fossanın Kistik Malformasyonları

Posterior fossanın kistik malformasyonları Dandy-Walker malformasyonunu (DWM), vermian-serebellar hipoplaziyi, mega sisterna magna ve araknoid kisti içerir (Şekil 10). DWM komplet veya parsiyel vermian agenezisi, 4. ventrikülün kistik dilatasyonu ve genişlemiş posterior fossadan oluşan klasik triadı ile karakterizedir (17). Vermian serebellar hipoplazi genel bir tanımlamadır fakat normal boyutta bir posterior fossa, değişken derecelerde vermian

ve serebellar hipoplazi, normal ya da dilate olmuş bir 4. ventrikül ile ilişkili bir retroserebellar BOS alanı ile görülen konjenital malformasyonları içerir (68).



**Şekil 10: Posterior fossanın kistik malformasyonları.** A= Dandy-Walker malformasyonu, B= Vermian-serebellar hipoplazi, C= Mega sisterna magna, D= Araknoid kist. [4V= Dördüncü ventrikül, SAS= Subaraknoid alan, ac= araknoid kist] (68).

### **Dandy-Walker Malformasyonu (DWM)**

İlk kez 1914 yılında Dandy ve Blackfan tarafından tarif edilen bu anomalinin ilk tanımlanan klasik triadı; i. komplet veya parsiyel vermis agenezisi, ii. dördüncü ventrikülün kistik dilatasyonu ve iii. yukarı yerleşmiş tentoriyum ve lateral sinusler ile birlikte genişlemiş bir posterior fossa kriterlerini içerir (68). Olguların %80'inde malformasyonun bir parçası değil de bir komplikasyonu kabul edilen hidrosefali görülür (68). Olguların ¼'ünde vermis görülmez, geriye kalan parsiyel aplazilerde inferior vermis mutlaka tutulur (68). Posterior fossada geniş sıvı birikimi olan olgularda serebellar vermis ve hemisfer boyutları normal ise DWM olarak adlandırılması kabul edilebilir (22). Patogenezde birçok embriyogenetik teori ileri sürülmüştür fakat en güçlü teori serebellumun orta hatta füzyonunda eksiklik ile birlikte rombensefalondaki gelişimsel bozukluğun olmasıdır (68). Prevalansı 1/25.000-30.000 canlı doğumdur (69). Kesin etiyolojik nedeni bilinmemektedir fakat prenatal olarak CMV, rubella ve toksoplazma infeksiyonları ile kumadin ve alkol maruziyeti suçlanmıştır (68). Başvuru yaşı hidrosefalinin derecesi belirler. İnfantlar zayıf baş kontrolü, motor retardasyon ve spastisite ile başvurabilirler. Daha büyük çocuklarda ise kranial sinir paralizi, nistagmus ve trunkal ataksi görülür (68). Tedavide ventrikülo-peritoneal ve/veya sistoperitoneal shunt

yapılır. Mortalite oranı %27'dir ve prognoz diğer SSS anomalilerinin varlığına, hidrosefalinin başlangıç zamanına, cerrahi girişimin zamanı ve yöntemine bağlıdır (68). Olguların %68'inde diğer SSS anomalileri görülür. Bunlar içinde pontoserebellar hipoplazi ve KKA sık görülür. Bu anomalilerin birlikteliğinin nedeni, serebellar vermis ve dördüncü ventrikülün çatısının olduğu dönemde interhemisferik kommisural yapıların da oluşmaya başlamasıdır (68). Olguların %20-33'ünde ise yarık damak, yarık dudak, kardiyak malformasyonlar, üriner sistem anomalileri gibi periferik malformasyonlar da rapor edilmiştir (68).

### **Araknoid Kist**

Araknoid kistler gerçek malformasyonlardan ziyade gelişimsel varyantlardır fakat posterior fossa kistik yapıları için ayırıcı tanıda yer alırlar (68). Araknoid membranın tabakaları arasında oluşan, BOS'a benzer yapıda sıvı içeren benign yapılardır (68). Ventriküller ya da subaraknoid alan ile direkt ilişkili değildirler. Temporal fossadan sonra en sık posterior fossada görülürler. Kafaiçi yer kaplayan lezyonların yaklaşık %1'ini oluştururlar (68). Erkeklerde daha siktir. Embriyolojik olarak patogeneizde birçok teori ileri sürülmüştür. Histolojik olarak elektron mikroskopi ile tamamen araknoid membran içinde oluştukları, dış ve iç duvarlarının kist kenarında birleştiği ve normal araknoid membran ile devam ettiği gösterilmiştir (68). BBT ve MRG ile özellikle mega sisterna magna olmak üzere diğer kistik malformasyonlardan ayırımı sıklıkla zordur (68). Ayırıda araknoid kistin sisternalar veya subaraknoid boşluk ile ilişkili olmaması faydalıdır. Kesin tanı için sisternografi gerekir (68).

### **Mega Sisterna Magna (MSM)**

Sisterna magna medulla oblongatanın arkasında serebellumun alt yüzeyinde yer alan bir subaraknoid boşluktur. Bu boşluk BOS'un dördüncü ventrikülden alınıp doğrudan foramen magendiye aktarılmasını sağlar. MSM posterior fossanın gelişimsel bir malformasyonu olup sisterna magna normalden daha geniştir ve morfolojik olarak vermis ve serebellar hemisferler normaldir (68). MSM terimi ile identik olarak "Blake's kesesi (pouch)" ya da "retroserebellar araknoid kese" tanımlamaları da önerilmiştir (68).



### **2.3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ GELİŞİMSEL MALFORMASYONLARINA EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR:**

Serebral malformasyonların oluşma zamanı, görüldüğü bölge ve genişliğine göre farklı klinik bulgular gelişir, sıklıkla gelişim geriliği, zihinsel yetersizlik, hipotoni, epilepsi görülür. Bu hastalarda düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, dismorfik yüz bulguları, süt çocukluğu döneminde gelişim basamaklarında gerilik gözlenir. Ağır zihinsel ve motor yetersizlik görülür. Gelişim geriliği olan çocuklarda alıcı ve verici dil, sosyal iletişim, görme problemleri, motor gelişim, sosyal ve duygusal gelişim değerlendirilmelidir (71). En ciddi gelişim geriliği zihinsel yetersizlik, serebral palsy (SP), epilepsi, otizm, kalıcı işitme kaybı ve körlüktür (72).

#### **2.3.1. Epilepsi**

Serebral malformasyonlar epilepsi etiyolojisi araştırılırken saptanabilir. Klinik ve elektrofizyolojik bulgular malformasyonun görüldüğü bölgenin işlevi ile ilgilidir. Nöbetler hayatın herhangi bir döneminde başlayabilir. Özellikle lizensefali, pakigri, polimikrogri, heterotopilerde epilepsi sık görülmektedir. Fokal kortikal displazi adölesan öncesi dönemde başlayan dirençli fokal epilepsiye neden olur. Epilepsinin mekanizması neokorteksteki sinaptik bağlantıların anormal senkronizasyonu ile açıklanmaktadır. Displastik dokunun epileptik aktiviteye eğilimi olduğu bildirilmektedir (72). Farklı beyin malformasyonlarında epilepsi prevalans ve şiddeti farklı olabilir. Epilepsili çocukların yaklaşık %10'unda kortikal malformasyon bildirilmektedir. Bu oran dirençli epilepsi olgularında daha yüksektir (73). Jeneralize nöbetler diffüz malformasyonlarda görülürken parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetler daha çok fokal malformasyonlarda görülür. Lizensefalili olgularda hayatın ilk yıllarında anti-epileptik ilaca dirençli jeneralize nöbetler görülür. Lizensefali ve polimikrogri dışında diğer santral sinir sistemi malformasyonları epilepsi vakalarının 1/3'ünü oluşturur. Fokal malformasyonlarda tedaviye cevap daha iyidir (73,74,75). Erken ensefalopati, nörogelişimsel gerilik, motor defisit ve öğrenme güçlükleri tabloya eşlik edebilir (74,75). Heterotopili vakalar geç çocukluk çağında ve çoğunlukla da nöbetle tanı alırlar. Heterotopili hastalarda parsiyel nöbetler daha çok görülür. Zihinsel yetersizlik tabloya hafif derecede eşlik ettiğinden erken dönemlerde fark edilmeyebilirler. Şizensefalide de dirençli epilepsi ile seyrederek ve eşlik eden başka malformasyon varlığı ve malformasyonun tuttuğu bölge ile yaygınlığı tedaviye cevabı belirleyebilir (73,74,75). Polimikrogrik vakalarda teşhis çoğunlukla 4-5 yaş sonrası ilk nöbeti takiben konur. Fokal polimikrogriye göre diffüz

formlarında klinik daha ağırdır (76,77).

### **2.3.2. Zihinsel Yetersizlik**

Serebral malformasyonlarda zihinsel yetersizlik görülebilmektedir (15). Zeka düzeyi malformasyonun tipine göre hastalarda farklılık gösterir (10,25,30,76).

### **2.3.3. İşitme Bozukluğu ve Konuşma Bozukluğu**

Konuşma bozukluğu serebral malformasyonlarla birlikte görülebilir (8,10). Periventriküler nodüler heterotopide disleksi, polimikrogride dil gelişim geriliği, okuma güçlüğü, oromotor disfonksiyon ve konuşma bozukluğu görülebilir (78). Malformasyonu olan olgularda epilepsinin başladığı yaşla ilişkili dil gelişiminde gerilik saptanabilir (79). Polimikrogrik hastalarda, KKA'si olan çocuklarda işitme sorunları olabilir (10,80).

### **2.3.4. Göz ve Görme Sorunları**

Holoprozensefaliye hipotelorizm, anoftalmi, mikroftalmi, orbitalarda füzyon, siklops, kolobom, epikantal katlantılar, pitoz, görme bozuklukları eşlik edebilir (5,46,81,82). Korpus kallozum agenezisi veya disgenezisi olan çocuklarda da görme sorunları vardır (10). Septooptik displazide görme bozukluğu, nistagmus, görme keskinliğinde azalma, optik sinir hipoplazisi, retinal venlerde kıvrımlaşma, optik sinir solukluğu görülebilir (83,84).

### **2.3.5. Beslenme ve Büyüme Sorunları**

Beslenme sorunları motor kordinasyonu bozuk olan özellikle hipotonisitesi olan dil kontrolünü tam yapamayan çocuklarda görülür (85). Beslenme sorunlarının en önemli nedeni beyindeki patolojiye göre anatomik, fizyolojik ve davranışsal etkenlere bağlı olarak yutma işlevinin bozulmasıdır. Yutmak için ağız içi yapıların, farinks, özofagus ve solunum kaslarının uyumlu çalışması gerekir. Beyin korteksi, beyin sapı, enterik sinir sistemi, servikal motor nöronların birbiri ile uyumlu çalışması gerekir. Bu yapıların herhangi birinde motor lezyon ya da işlev bozukluğu gelişirse beslenme bozukluğu görülür (85). Migrasyon bozukluklarında özellikle de konjenital perisilviyan sendromda dil hareketlerinde kısıtlılık, ağızdan salya akması, beslenme ve yutma problemleri görülebilir ve bunun sonucunda dil ve konuşma problemleri ortaya çıkabilir (56,86). Holoprozensefalisi olan çocuklarda gelişme geriliği beslenme problemleri, yutma güçlüğü olur. Özellikle alobar ve semilobar holoprozensefalisi olan çocukların 2/3'ünde gastrostomi gerektirecek kadar beslenme ve yutma sorunları vardır (25). Gelişim geriliği olan çocuklarda aksiyal hipotoni sonucu, aspirasyon, yemeklerin yavaş çiğnenmesi ve sık sık yemek sırasında yemeğin ağızda tutulması malnutrisiyona yol açabilmektedir (25). Korpus kallozum agenezili çocuklarda da

beslenme sorunları görülebilir (10) Lizensefali ve diğer yaygın kortikal malformasyonu olan çocuklar çoğunlukla yenidoğan dönemi sonrasında hipotoni, apne ve beslenme ilgili sorunlar yaşarlar (87).

### **2.3.6. Serebral Palsi**

Serebral palsi (SP) gelişen beyinde ilerleyici olmayan ancak yaşla değişebilen hasar sonucu kalıcı motor işlev, postür ve hareket bozukluğudur (88). Prenatal faktörler, prematürite, beyin malformasyonları, intrauterin zedelenme serebral palsi gelişiminde önemli rol oynar (89). Serebral palsi çocukluk çağındaki özürlülüğün en sık sebebidir. Her canlı doğumda 2-2.5/1000 sıklığında görülür. Serebral palside motor bozukluklar, epilepsi, sekonder kas iskelet sistemi bulguları, algılamada bozukluk, bilişsel bozukluk, iletişim ve davranışta bozukluk eşlik eder. Serebral palsi etiyolojisini çoğu zaman aydınlatmak zordur, genetik ve çevresel faktörleri de kapsayacak şekilde multifaktöriyel olduğu düşünülür (86,90). Serebral palside en sık görülen risk faktörleri prematüritelik ve düşük doğum ağırlığıdır. Serebral palsi ve diğer malformasyonların birlikteliğini açıklamak üzere yapılmış birçok çalışma vardır (92). Serebral palsi ve serebral malformasyonlar arasındaki ilişki özellikle motor tutulumun ağır olduğu kuadriplejik, distonik, hipotonik SP arasında daha anlamlıdır (93,94). Serebral palsi ve serebral malformasyonların başlangıçta aynı patolojik basamakları paylaştıkları, daha sonra takip eden patolojik olayların farklı olduğu düşünülür. Bu ortak patoloji SP'e neden olan olayların gebelikte tahmin edilenden daha erken dönemlerde başladığını da düşündürebilir (95). Bununla beraber serebral palsili çocuklara normal popülasyona göre daha çok tetkik yapıldığı için serebral malformasyon sıklığına daha çok rastlanabilir (91).

### **3. GEREK VE YÖNTEM**

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran hastaların elektronik veri kayıt sistemi ve dosya arşiv bilgileri kullanılarak retrospektif olarak yapıldı, varsa eksik verilerin tamamlanması için ailelere kayıtlı telefon numaralarından ulaşılarak bilgiler kaydedildi.

Çalışma protokolü için DEÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09/02/2017 tarihli 3115-GOA protokol numaralı 2017/02-08 nolu kararı ile onay alındı. Çalışmaya konvulsiyon, motor/zihinsel yetersizlik, hipotoni ve öğrenme güçlüğü, büyüme gelişme geriliği, baş ağrısı, görme-işitme bozuklukları gibi çeşitli nörolojik yakınmalar ile başvuran ve MRG ile konjenital serebral ve serebellar yapısal malformasyonu saptanan vakalar alındı. Genellikle fetal veya neonatal dönemde kaybedilen anensefali, aprozenfali ve atelensefali gibi ağır gelişimsel malformasyonlar ile daha çok cerrahi birimler tarafından takip ve tedavi edilen ensefalosel, meningosel ve meningomiyelosel gibi orta hat anomalileri çalışma dışında tutuldu.

#### **3.1. Vakaların Değerlendirilmesi**

**3.1.1. Klinik Değerlendirme:** Çalışmaya alınan tüm vakaların fizik muayene bulguları, hastalık öyküleri, demografik ve antropometrik verileri, MRG ile tespit edilen santral sinir sistemi anomalileri, standardize edilmiş 27 maddelik çalışma veri kayıt formu kullanılarak, ilgili hastaların elektronik veri kayıt sistemi ve dosya arşiv bilgileri taranarak kaydedildi.

**a) Başvuru Yakınmaları:** Tüm vakaların hekime ilk başvuru nedenleri ya da hangi bulgular ile farklı merkezlerden hastanemize yönlendirildikleri kaydedildi.

**b) Perinatal Öykü:** Hastaların doğum zamanı, doğum şekli ve prenatal tanı alma öyküsü olup olmadığı tarandı. Gestasyonel yaşı 37 haftanın altında doğanlar preterm, 38-42 hafta arasında doğanlar term, 42 haftadan sonra doğanlar postterm olarak tanımlandı. Serebral malformasyonların etiyojisinde önemli risk faktörü olarak tanımlanan; maternal enfeksiyonlar, radyasyon ışınına maruziyet, ilaç kullanımı ve plasental yetmezliğe yol açabilecek sistemik hastalıklar, kanama, sigara ve alkol alışkanlığı, fizik travma gibi olaylar kaydedildi. Düşük APGAR skoru, doğduktan sonra resüsitasyon uygulama, mekanik ventilatöre bağlanma ve nöbet öyküsü, mekonyum aspirasyonu hipoksik etkilenme açısından risk faktörü olarak kaydedildi.

**c) Aile Öyküsü:** Anne, baba, kardeşler ve akrabalarda benzer nörolojik hastalık, genetik sendrom, epilepsi, motor/zihinsel yetersizlik varlığı, anne-baba akrabalığı, ölü doğum ve

kardeş ölüm öyküsünün varlığı değerlendirildi.

**d) Fizik Muayene:** Tüm olguların özellikle baş çevresi olmak üzere büyüme geriliği açısından antropometrik ölçümleri kaydedildi. Mikrosefali için baş çevresinin 2 standart deviasyondan küçük olan olgular alındı. Yine tüm olgularda eşlik edebilecek diğer sistem anomalileri açısından ayrıntılı fizik muayene bilgileri kaydedildi.

**e) Eşlik Eden Sendromlar:** Olguların eşlik edebilecek genetik sendromlar açısından sistemik ve nörolojik muayene bulguları ve dismorfik özellikleri kaydedildi.

**f) Konvulsiyon:** Takip periyodu boyunca veya daha önce konvulsiyon geçiren olgular; epilepsi, spesifik epileptik sendromlar ve EEG özellikleri açısından değerlendirildi.

**g) Mental-motor Gelişimin Değerlendirilmesi:** Tüm olguların nöromotor gelişim basamaklarına zamanında ulaşmış olup ulaşmadığı göz önüne alınarak nöromotor gelişim geriliği olup olmadığı kaydedildi.

**h) İşitme ve Görme Problemlerinin Değerlendirilmesi:** Hastalarda işitme ve görme bozukluklarına yönelik yapılan test sonuçları taranarak kaydedildi.

**3.1.2. Radyolojik Değerlendirme:** Beyin MRG cihazı ile hastanemiz radyoloji ünitesinde yapıldı. Hastaların sagittal, aksiyel ve koronal kesitleri üniversitemiz Radyoloji Departmanı tarafından değerlendirildi.

**3.1.3. Diğer Tetkikler:** Eşlik edebilecek sendromlar açısından veya aile öyküsü olan olgularda Tandem MS metabolik hastalık taraması sonuçları ve varsa kromozom analizi gibi test sonuçları kaydedildi. İleri inceleme için yapılan ultrasonografi ve ekokardiyografi ve elektroensefalografi gibi tetkiklerin sonuçları tarandı.

**3.2. İstatistiksel Analiz:** Olgularımızda verilerin ortalama ve standard sapma değerlerinin hesaplanmasında IBM Statistical Social Sciences SPSS 16.0 programı kullanıldı. Yaş bakımından gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Kruskal-Wallis testi yapıldı. Tanımlayıcı bulgular sayı ve yüzdelerle ifade edildi. Farklı anomalili olgular arasında epilepsi ve nöromotor gerilik bakımından fark olup olmadığını değerlendirmesinde Chi-square testi kullanıldı. İki'den fazla grupta ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında T Testi kullanıldı. Bağımlı değişken (Baş çevresi, EEG bulgusu, motor/zihinsel yetersizlik, göz bulguları, dismorfik bulgular, kraniyal görüntüleme sonucu) ve bağımsız değişkenler (yaş, cinsiyet, aile öyküsü) arasında nasıl bir etkinin gözlemlendiği logistik regresyonla değerlendirildi. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi üniversitemiz Halk Sağlığı Departmanı tarafından yapıldı.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'na 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran ve çekilen beyin MRG'de serebral/serebellar gelişim anormalliği saptanan 289 olgunun klinik, demografik özellikleri ve eşlik eden malformasyonların birlikteliği değerlendirildi.

##### **Demografik ve klinik özellikler:**

Hastaların 110'u (%38.1) kız, 179'u (%61.9) erkekti. Yaşları 0-18 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $4.94 \pm 4.47$  idi. Erkek/kız oranı 1.6 olarak saptandı (Tablo 13).

Hastaların 53'ü (%18.3) preterm, 234'ü (%81) term ve 2'si (%0.7) postterm idi. 148 hasta (%51.2) sezeryan sekiyo ile, 141'i (%40.8) spontan vajinal yolla doğmuştu (Tablo 13).

Tüm hastaların yalnızca 23'ünde (%7.9) olası prenatal tanı vardı. Yine tüm hastaların 184'ünde (%63.7) zihinsel yetersizlik saptanırken, 195'inde (%67.5) motor gelişim geriliği vardı (Tablo 11).

**Tablo 11:** Hastaların klinik ve demografik özellikleri

<b>Hastaların Özellikleri</b>	<b>Ortalama±SD</b>	<b>n (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
<b>Kız</b>		110 (% 38.1)
<b>Erkek</b>		179 (% 61.9)
<b>Tanı yaşı</b>	4.94±4.47	
<b>Doğum haftası</b>		
<b>Preterm</b>		53 (% 18.3)
<b>Term</b>		234 (% 81)
<b>Postterm</b>		2 (% 0.7)
<b>Doğum şekli</b>		
<b>C/S</b>		148 (% 51.2)
<b>NSD</b>		141 (% 48.8)
<b>Olası prenatal tanı alan hasta</b>		23 (% 8)
<b>Zihinsel yetersizlik saptanan</b>		184 (% 63.7)
<b>Motor gerilik saptanan</b>		195 (% 67.5)

Hastaların 116'sında gebelik risk faktörü yoktu. Hastaların 122'sinde bir tane risk faktörü saptanırken, 51 hastada birden fazla risk faktörü vardı. Risk faktörü olan hastalara bakıldığında 60 hastada prenatal dönemde, 39 hastada natal dönemde ve 74 hastada da postnatal dönemde risk faktörü tespit edildi (Tablo 12).

**Tablo 12:** Risk faktörü olan hastaların gebelik dönemlerine göre dağılımı

Risk faktörü	Prenatal		Natal		Postnatal		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Tek</b>	47	27.1	22	12.7	53	30.7	122	70.5
<b>Birden fazla</b>	13	7.5	17	9.8	21	12.2	51	29.5
<b>Toplam</b>	60	34.6	39	22.5	74	42.9	173	100

Risk faktörleri incelendiğinde postnatal dönemde görülen perinatal asfiksünün en sık olduğu saptandı. Natal risk faktörleri içinde en sık saptanan doğum sonrası hemen ağlamama, prenatal dönemde ise annede kanama (Ablasyo plasenta, plasenta previa, kanın pıhtılaşma bozuklukları, serviks patolojileri vb göstergesi) idi (Tablo 13).

Fizik muayenesinde özellik saptanmayan hasta sayısı 93 olup muayenede en az bir tane anomalisi saptanan hasta sayısı 196 idi. Fizik muayenesinde anormal bir bulguya sahip hastaların başvuru yaşı  $3,85 \pm 0.44$  iken, normal fizik muayenesi olanların ise  $7.23 \pm 0.29$  idi. Fizik muayenede anomalisi olmayan hastaların daha geç dönemde tanı aldığı görüldü. Yine FM'de anomalisi olan hastaların MRG'sinde saptanan ortalama serebral/serebellar malformasyon sayısı, normal FM'ye sahip hastalardan daha fazla idi (Tablo 16).

**Tablo 13:** Hastaların pre-natal-postnatal risk faktörlerinin dağılımı (\*Bir hastada birden fazla risk faktörü bulunmaktadır.)

<b>Risk Faktörü*</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Prenatal</b>		
<b>Kanama</b>	44	% 9.9
<b>Annede hastalık</b>	19	% 4.2
<b>Hiperemezis</b>	16	% 3.6
<b>Gestasyonel diyabet</b>	10	% 2.3
<b>Çoğul gebelik</b>	7	% 1.6
<b>Oligohidramnios/ polihidroamnios</b>	7	% 1.6
<b>Intrauterin hidrosefali</b>	5	% 1.1
<b>Preeklampsi/eklampsi</b>	4	% 0.9
<b>Annede ilaç kullanımı</b>	4	% 0.9
<b>X ray</b>	1	% 0.2
<b>Natal</b>		
<b>Doğar doğmaz ağlamama</b>	34	% 7.8
<b>İUGG</b>	29	% 6.5
<b>Zor doğum</b>	28	% 6.4
<b>Erken membran rüptürü</b>	16	% 3.6
<b>Canlandırma (CPR)</b>	11	% 2.5
<b>Anormal prezantasyon</b>	11	% 2.5
<b>Kordon dolanması</b>	6	% 1.6
<b>Mekonyum Aspirasyonu</b>	4	% 0.9
<b>Plesanta previa</b>	1	% 0.2
<b>Evde doğum</b>	1	% 0.2
<b>Postnatal</b>		
<b>Perinatal asfiksi</b>	59	% 13.3
<b>Hiperbilirubinemi</b>	49	% 11
<b>Sepsis</b>	25	% 5.6
<b>Yenidoğan diğer</b>	25	% 5.6
<b>hastalıkları</b>		
<b>Ventilatöre bağlanma</b>	21	% 4.6
<b>Kardiyak arrest</b>	3	% 0.7
<b>İntrakraniyal kanama</b>	3	% 0.7

Kız ve erkek hastaların serebral/serebellar malformasyon tanı yaşları ve MRG'de saptanan ortalama malformasyon sayısı bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 14).



**Tablo 14:** Fizik muayene ve cinsiyete göre ortalama tanı yaşı ve MRG’de saptanan ortalama anomali sayısının dağılımı

	<b>Ortalama ± SD</b>	<b>n (%)</b>
<b>Normal FM olan hastanın tanı yaşı</b>	7.23 ± 0.29	93 (% 32.1)
<b>Anormal FM olan hastanın tanı yaşı</b>	3,85 ± 0.44	196 (% 67.9)
<b>Normal FM olan hastada MRG’de saptanan ortalama malformasyon sayısı</b>	1.41 ± 0.64	93 (% 32.1)
<b>Anormal FM olan hastada MRG’de saptanan ortalama malformasyon sayısı</b>	2.16 ± 0.96	196 (% 67.9)
<b>Kız hastaların tanı yaşı</b>	4.72 ± 4.59	110 (% 38.1)
<b>Erkek hastaların tanı yaşı</b>	5.07 ± 4.39	179 (% 61.9)
<b>Kız hastaların MRG’de saptanan ortalama malformasyon sayısı</b>	1.98 ± 0.85	110 (% 38.1)
<b>Erkek hastaların MRG’de saptanan ortalama malformasyon sayısı</b>	1.88 ± 0.99	179 (% 61.9)

Hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık görülenler nöbet (%33.2), doğumda vücut ve yüzde yapısal anomali (%13.5), yaşlarına göre büyüme gelişme geriliği (%12.8), baş ağrısı (%10), erken doğum öyküsü (%7.3) idi. Baş ağrısı ve okul başarısının düşüklüğü gibi birçok etiyolojik nedene bağlı olarak görülebilecek şikayetler daha çok ileri yaşlarda görülmüştür (Tablo 15).

**Tablo 15:** Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı

Hastaların Başvuru Şikayetleri	n	%
Nöbet	96	33.2
Doğumda vücut ve yüzde yapısal anomali	39	13.5
Büyüme gelişme geriliği	37	12.8
Baş ağrısı	29	10
Erken doğum öyküsü	21	7.3
Konjenital hastalık tanısı	17	5.9
Yürüme problemi	14	4.8
Bayılma	10	3.5
Baş dönmesi, kusma	8	2.8
Geç konuşma	6	2.1
İşitme kaybı, görememe	6	2.1
Ataksi	5	1.7
Okul başarısı düşüklüğü	1	0.3
<b>Toplam</b>	<b>289</b>	<b>100</b>

Normal fizik muayenesi olan hasta sayısı 93 iken 196 hastada en az bir tane anomali saptandı. Hastaların 147'sinin (% 50.9) ebeveynleri arasında akrabalık bulunurken, 87'sinin (% 30.1) ailesinde benzer nörolojik hastalık öyküsüne sahip bireyler vardı. 36 (% 12.5) hastanın ise soygeçmişinde kardeş ölüm öyküsü mevcuttu (Tablo 16).

**Tablo 16:** Hastaların fizik muayene bulguları ve soygeçmiş öyküleri

	<b>Var</b> <b>n (%)</b>	<b>Yok</b> <b>n (%)</b>
<b>FM anormalliği</b>	196 (% 67.9)	93 (% 32.1)
<b>Anne-baba arasında</b> <b>akrabalık</b>	147 (% 50.9)	142 (% 49.1)
<b>Ailede benzer hastalık</b> <b>öyküsü</b>	87 (% 30.1)	202 (% 69.9)
<b>Ölen kardeş varlığı</b>	36 (% 12.5)	253 (% 87.5)

Fizik muayenede saptanan anomaliler başlıca 3 grupta incelendi. Kraniofasiyal anomaliler 142 hastada (%50.9), ekstremitte anomalileri 100 hastada (%34.6) ve göğüs/abdomen anomalileri 52 hastada (% 8) saptandı. Kraniofasiyal anomaliler içinde en sık ağız, dil, çene anomalisi 87 (%30.1), ekstremitte anomalileri içinde en sık hipotoni 52 (%18) ve göğüs/abdomen anomalileri içinde ise en sık kalp anomalisi 58 (%18.3) idi (Tablo 17- 19).

**Tablo 17:** Hastalardaki kraniofasiyal anomalilerin dağılımı

<b>Kraniofasiyal Anomali</b>	<b>Var n (%)</b>	<b>Yok n (%)</b>
<b>Ağız, dil, çene anomalisi</b>	87 (% 30.1)	202 (% 69.9)
<b>Burun anomalisi</b>	74 (% 25.6)	215 (% 74.4)
<b>Mikrosefali</b>	70 (% 24.2)	219 (% 75.8)
<b>Göz anomalisi</b>	70 (% 24.2)	219 (% 75.8)
<b>Kulak anomalisi</b>	60 (% 20.8)	229 (% 79.2)
<b>Makrosefali</b>	18 (% 6.2)	271 (% 93.8)
<b>Kraniyosinostoz</b>	10 (% 3.5)	279 (% 96.5)
<b>Toplam</b>	142 (% 50.9)	147 (% 49.1)

**Tablo 18:** Hastalardaki ekstremitte fizik muayene anormalliği ve anomalilerin dağılımı

<b>Ekstremitte FM Anormalliği ve Anomalileri</b>	<b>Var n (%)</b>	<b>Yok n (%)</b>
<b>Hipotoni</b>	52 (% 18)	237 (% 82)
<b>Spastisite/kontraktür</b>	42 (% 14.5)	246 (% 85.5)
<b>Parmak anomalisi</b>	26 (% 9)	263 (% 91)
<b>Ekstremitte kısalığı</b>	13 (% 4.5)	276 (% 95.5)
<b>Toplam</b>	100 (% 34.6)	189 (% 65.4)

**Tablo 19:** Hastalardaki göğüs/abdomen fizik muayene anormalliği ve anomalilerin dağılımı

<b>Göğüs/Abdomen FM</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
<b>Anormalliği ve Anomalileri</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Kalp anomalisi</b>	58 (% 18.3)	231 (% 81.7)
<b>İnmemiş testis</b>	18 (% 6.2)	271 (% 93.8)
<b>İnguinal/umbilikal herni</b>	15 (% 5.2)	274 (% 94.8)
<b>P. excavatus/p. carinatus</b>	14 (% 4.8)	275 (% 95.2)
<b>Meningosel</b>	3 (% 1)	286 (% 99)
<b>Toplam</b>	52 (% 18)	206 (% 71.3)

Etiyolojiye yönelik yapılan EEG'lerin 116'sında (%40.1) patolojik ritm saptanırken yine kardiyak hastalıkların tanısı için yapılan EKO incelemelerin 58'inde patolojik bir bulguya rastlandı (Tablo 20).

**Tablo 20:** Hastalarda yapılan EKO ve EEG sonuçlarının dağılımı

	<b>Normal</b>	<b>Patolojik</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Elektroensefalografi (EEG)</b>	88 (% 30.4)	116 (% 40.1)
<b>Ekokardiyografi (EKO)</b>	83 (% 28.7)	58 (% 20.1)

### **Magnetik Rezonans Görüntüleme Bulguları:**

Çalışmaya en az 1 tane serebral ve serebellar anomalisi olan hastalar dahil edildi. En fazla 5 farklı anomalisi olan hasta vardı. Hastaların MRG'de saptanan malformasyon sayısına göre dağılımı tablo 21'de verilmiştir. Tüm hastalarda ortalama MRG'de saptanan malformasyon sayısı yaklaşık 2 olarak saptandı.

MRG' de tespit edilen serebral/serebellar anomaliler içinde en sık görüleni ventriküllerde genişleme 110 (%38.1) idi. En az saptanan anomali ise megasisterna, şizensefali ve lizensefali olup her birinden 3'er hasta vardı (Tablo 22).

**Tablo 21:** Hastaların çekilen MRG' de saptanan anormal bulgu sayısının dağılımı

<b>MRG'de saptanan malformasyon sayısı</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>1 anomali</b>	119	41.2
<b>2 farklı anomali</b>	92	31.8
<b>3 farklı anomali</b>	63	21.8
<b>4 farklı anomali</b>	12	4.2
<b>5 farklı anomali</b>	3	1
<b>Toplam</b>	289	100

**Tablo 22:** Manyetik Rezonans görüntülemesinde tespit edilen serebral/serebellar anomalilerin dağılımı (\*Bir hastada birden fazla anomali bulunmaktadır.)

<b>Serebral/serebellar anomali*</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ventrikül genişlemesi</b>	110	38.1
<b>Korpus kallosum atrofi/hipoplazisi</b>	96	33.2
<b>Serebral atrofi</b>	79	27.3
<b>Serebral ensefalomalazi</b>	71	24.6
<b>Araknoid kist</b>	47	16.3
<b>Serebellar atrofi</b>	46	15.9
<b>Periventriküler lökomalazi</b>	31	10.7
<b>Chiari tip 1/ Chiari tip 2</b>	22	7.6
<b>Nöroepitelyal kist</b>	10	3.5
<b>Korpus kallosum agenezisi</b>	9	3.1
<b>Holoproensefali</b>	7	2.4
<b>Porencefali kist</b>	6	2.1
<b>Serebellar ensefalomalazi</b>	6	2.1
<b>Megasisterna</b>	3	1
<b>Şizensefali</b>	3	1
<b>Lizensefali</b>	3	1

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 45 (%15.6) olguda mevcut serebral/serebellar anomalilerine eşlik eden bir hastalık olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan spesifik hastalık tanısı alanlar tablo 23'te verilmiştir.

**Tablo 23:** Spesifik hastalık tanısı alan olguların dağılımı

No	Tanı	SSS malformasyonu	Yaş / Cinsiyet	Klinik özellikleri
1	Metil Malonik Asidemi	Serebral atrofi	4 yaş/K	Dirençli nöbet, MMR, inguinal herni, tubulopati, BGG
2	Leigh Sendromu	Serebellar atrofi	12 yaş/K	HKMP, hipotoni, ataksi, geç konuşma, BGG
3	Multiple Skleroz	PVL İnce KK	8 yaş/E	Nöbet, MMR, inmemiş testis, spastisite, hipotoni, mikrooti, SP
4	West Sendromu	Serebral atrofi Serebellar atrofi Porencefalik kist İnce KK Geniş 3. Ventrikül	1 yaş/E	Dirençli nöbet, MMR, işitme kaybı
5	Fenilketonüri (FKÜ)	Serebral atrofi Geniş 4. Ventrikül	1 yaş/E	MMR, hipotoni
6	Strülinemi tip 1	Serebral ensefalomalazi Serebellar ensefalomalazi	6 yaş/E	Nöbet, fimozis, MMR
7	Karnitin Eksikliği	Serebral atrofi Serebellar atrofi PVL Geniş 4. Ventrikül	2 yaş/K	Nöbet, mikrosefali, BGG, MMR
8	Cornelia de Lange Sendromu	Serebral atrofi Serebellar atrofi Geniş 4. Ventrikül	3 yaş/E	SP, BGG, atipik yüz, spastisite, işitme kaybı
9	West Sendromu	KKA Serebral ensefalomalazi PVL	11 ay/K	Dirençli nöbet, ASD, mikrosefali, BGG
10	West Sendromu	Serebral atrofi KK Atrofisi Geniş 4. Ventrikül	11 ay/E	Dirençli nöbet, hidrosefali, spastisite, MMR, BGG
11	Fenilketonüri	Serebral ensefalomalazi Geniş 4. ventrikül	3 yaş/E	Nöbet, BGG, MMR

12	Biotidinaz Eksikliği	KK hipoplazisi	2 yaş/K	MMR
13	Glutarik Asidüri tip 1	KK hipoplazisi	6 ay/E	Hipotoni, hipotroidi, MMR
14	Propiyonik Asidemi	Serebral atrofi Geniş Lateral Ventrikül	4 gün/E	Nöbet, PFO, MMR, mikrosefali, makropenis, atipik yüz
15	İnfanıl miyofibromatozis	Araknoid kist	5 yaş/E	Hemanjiom, şiddetli başağrısı, gelişimsel kalça displazisi (GKD)
16	Tuberoskleroz	Nöroepitelyal kist Subependimal nodul	4 yaş/E	Dirençli nöbet, zihinsel yetersizlik, hipopigmente makül
17	Metil Malonik Asidemi	Serebral atrofi KK hipoplazisi Geniş Lateral Ventrikül	4 yaş/K	Atetoz, BGG, MMR, mikrosefali, geç konuşma
18	Fabry Hastalığı	Serebral ensefalomalazi Serebellar ensefalomalazi	10 yaş/E	Nöbet, migren, işitme kaybı
19	Sturge Weber Sendromu	Serebral atrofi	1 yaş/K	Dirençli nöbet, fasiyal hemanjiyom, MMR
20	West Sendromu	Serebral atrofi	2 ay/E	Dirençli nöbet, Laringomalazi, ASD, CoA, ataksi, spastisite, inmemiş testis, MMR
21	West Sendromu	Serebral atrofi Serebral ensefalomalazi Geniş Lateral Ventrikül	1 yaş/E	Dirençli nöbet, hipotoni, MMR
22	Ataksi Telenjektazi	Serebellar atrofi Geniş 4. Ventrikül	5 yaş/K	Ataksi, fasyal telenjektazi, hemihipertrofi, MMR
23	Smith-Lemli-Opitz Sendromu	Chiari tip 1 Araknoid kist	15 ay/E	Geç konuşma, yürüyememe, atipik yüz, inmemiş testis, MMR
24	Costello Sendromu	Serebral atrofi KK Atrofisi, PVL Geniş lateral+3.Ventrikül	2 yaş/E	Atipik yüz, hipotoni, MMR, BGG, nöbet, mikrosefali
25	Turner Sendromu	Holoproensefali KK Agenezisi Geniş Lateral Ventrikül	15 gün/K	Motor retardasyon, atipik yüz, lenfödem, yele boyun

26	Fabry Hastalığı	Serebral ensefalomalazi Geniş Lateral Ventrikül	1 yaş/K	Atipik yüz, infantil hyalinozis, hipotroidi, nefropati, obezite, MMR
27	Molibden Kofaktör Eksikliği	Serebellar atrofi Megasisterna Serebral ensefalomalazi İnce KK	2 ay/K	Nöbet, hipotoni, spastisite, atipik yüz, BGG, MMR, mikrosefali
28	Marden Walker Sendromu	Serebellar atrofi Serebral ensefalomalazi İnce KK	18 ay/K	Nöbet, SP, YDD, atipik yüz, pes ekinovarus, kontraktür, klinodaktili, bifid uvula, MMR
29	Prader Willi Sendromu	Araknoid kist Şizensefali PVL	8 yaş/E	Nöbet, hipogonadizm, hipotroidi, atipik yüz, MMR, geç konuşma, hipotoni
30	Angelman Sendromu	Serebral ensefalomalazi Serebellar ensefalomalazi	6 ay/K	Motor retardasyon, mikrosefali, BGG
31	Glutarik Asidüri tip 1	Serebral atrofi Geniş Lateral Ventrikül	1 yaş/E	Nöbet, hipotoni, MMR, makrosefali, BGG, ataksi
32	Akondroplazi	Serebral ensefalomalazi Geniş Lateral Ventrikül	3 ay/E	PDA, motor retardasyon, inguinal herni, kısa ekstremiteler, atipik yüz
33	Nieman Pick Hastalığı	Chiari tip 1	6 yaş/E	VUR, astım, splenomegali, MMR
34	CHARGE Sendromu	Serebral atrofi Serebellar atrofi Geniş 4. Ventrikül	2 yaş/K	Nöbet, anoftalmi, koanal atrezi, MMR, hipotoni, atipik yüz, optik sinirde incelleme
35	Non-ketotik Hiperglisinemi	İnce KK Geniş Lateral Ventrikül	8 gün/K	Nöbet, atipik yüz, BGG, hipotoni, araknodaktili, motor retardasyon, VSD, PFO



36	Down Sendromu	Serebellar atrofi	5 yaş/E	ASD, MMR, pectus carinatum, BGG, epidermolitik hiperkeratozis, mikrosefali,
37	Down Sendromu	Serebral atrofi Geniş Lateral Ventrikül	9 ay/K	Nöbet, ASD, skolyoz, SP, BGG, mikrosefali, atipik yüz, simian çizgi
38	Di George Sendromu	Serebral atrofi Geniş Lateral Ventrikül İnce KK	6 ay/K	VSD, MAPCA, MMR, nefrolityazis, yarık damak dudak, atipik yüz, BGG
39	Marfan Sendromu	Serebellar atrofi Araknoid kist	16 yaş/E	MVP, araknodaktili, senkop
40	Akondroplazi	Serebral ensefalomalazi KK Atrofisi	5 yaş/E	Dolikosefali, cafe au lait lekesi, pectus carinatus, kısa ekstremite
41	Akondroplazi	Araknoid kist	3 yaş/K	Makrosefali, MMR, inmemiş testis, kısa ekstremite
42	Wolf Hirschorn Sendromu	KK Atrofisi PVL	11 ay/K	Nöbet, MMR, mikrosefali, atipik yüz, BGG
43	Rubinstein-Taybi Sendromu	Serebral atrofi İnce KK Geniş 4. Ventrikül	5 yaş/E	Nöbet, PFO, yarık damak, atipik yüz, inmemiş testis, hipospadias, MMR
44	Gillespie Sendromu	Serebellar atrofi	2 yaş/E	Nöbet, Aniridi, klinodaktili, hipotoni, MMR, VSD
45	Robinow Sendromu	Serebral atrofi İnce KK Geniş 4. Ventrikül	5 ay/K	VSD, MAPCA, PDA, MMR, nefrolityazis, yarık damak dudak, BGG

Büyüme gelişme geriliği ile fizik muayenede saptanan anomaliler karşılaştırıldığında BGG ile kulak anomalisi, hipotoni, ekstremite ve parmak anomalileri, pektus ekskavatus/karinatus anomalileri arasında birliktelik açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. BGG ile birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptanan anomaliler tablo 24'te verilmiştir.

**Tablo 24:** Büyüme gelişme geriliğinin FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi

		BGG yok	BGG var	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n	
<b>Kraniyofasyal anomali</b>	<b>Yok</b>	108 (% 62.8)	39 (% 33.3)	147	0.001
	<b>Var</b>	64 (% 37.2)	78 (% 66.7)	142	
<b>Mikrosefali</b>	<b>Yok</b>	160 (% 93)	59 (% 50.4)	219	0.001
	<b>Var</b>	12 (% 7)	58 (% 49.6)	70	
<b>Burun anomalisi</b>	<b>Yok</b>	137 (% 79.7)	78 (% 66.7)	215	0.013
	<b>Var</b>	35 (% 20.3)	39 (% 33.3)	74	
<b>Göz anomalisi</b>	<b>Yok</b>	138 (% 80.2)	81 (% 69.2)	219	0.032
	<b>Var</b>	34 (% 19.8)	36 (% 30.8)	70	
<b>Ağız, dil, çene anomalisi</b>	<b>Yok</b>	132 (% 76.7)	70 (% 59.8)	202	0.002
	<b>Var</b>	40 (% 23.3)	47 (% 40.2)	87	
<b>Ekstremitte anomalisi</b>	<b>Yok</b>	124 (% 72.1)	65 (% 55.6)	189	0.004
	<b>Var</b>	48 (% 27.9)	52 (% 44.4)	100	
<b>Göğüs/Abdomen anomalisi</b>	<b>Yok</b>	133 (% 77.3)	73 (% 62.4)	206	0.006
	<b>Var</b>	39 (% 22.7)	44 (% 37.6)	83	
<b>Kalp anomalisi</b>	<b>Yok</b>	148 (% 86)	88 (% 75.2)	236	0.019
	<b>Var</b>	24 (% 14)	29 (% 24.8)	53	
<b>İnguinal-umblikal herni</b>	<b>Yok</b>	168 (% 62.8)	106 (% 33.3)	274	0.008
	<b>Var</b>	4 (% 37.2)	11 (% 66.7)	15	

Manyetik rezonans görüntülemelerde saptanan malformasyon sayısı 3 ve üzerinde olan hastalarda büyüme gelişme geriliğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Tablo 25).

**Tablo 25:** Büyüme gelişme geriliğinin MRG’de saptanan malformasyon sayısı ile ilişkisi

		MRG’de saptanan malformasyon sayısı					Total	
		1	2	3	4	5		
<b>BGG</b>	<b>Yok</b>	<b>n</b>	82	58	26	5	1	172
		<b>%</b>	% 47.7	% 33.7	% 15.1	% 2.9	% 0.6	% 100
	<b>Var</b>	<b>n</b>	37	34	37	7	2	117
		<b>%</b>	% 31.6	% 29.1	% 31.6	% 6	% 1.7	% 100
<b>Total</b>	<b>n</b>	119	92	63	12	3	289	
	<b>%</b>	% 41.2	% 31.8	% 21.8	% 4.2	% 1	% 100	

Büyüme gelişme geriliği olan 117 hastanın MRG’de saptanan ortalama malformasyon sayısı, gelişme geriliği olmayan 172 hastanın ortalamasından daha fazla idi (Tablo 26).

**Tablo 26:** MRG’de saptanan malformasyon ortalamasının BGG ile ilişkisi

	<b>BGG</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama ± SD</b>
<b>MRG’ de saptanan malformasyon sayısı</b>	<b>Yok</b>	172	1,75 ± 0,859
	<b>Var</b>	117	2,17 ± 1,003

Büyüme gelişme geriliği ile MRG’ de saptanan malformasyonlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanan anomaliler tablo 27’de verilmiştir.

**Tablo 27:** Büyüme gelişme geriliğinin MRG’de saptanan malformasyonlarla ilişkisi

		<b>BGG yok n (%)</b>	<b>BGG var n (%)</b>	<b>Toplam n</b>	<b>p</b>
<b>Chiari tip 1/ tip2</b>	<b>Yok</b>	153 (% 89)	114 (% 97.4)	267	0.008
	<b>Var</b>	19 (% 11)	3 (% 2.6)	22	
<b>Serebral atrofi</b>	<b>Yok</b>	137 (% 79.7)	73 (% 62.4)	210	0.001
	<b>Var</b>	35 (% 20.3)	44 (% 37.6)	79	
<b>Ventrikül genişlemesi</b>	<b>Yok</b>	115 (% 79.7)	64 (% 66.7)	170	0.037
	<b>Var</b>	57 (% 20.3)	53 (% 33.3)	110	
<b>KK atrofi/ incelmesi</b>	<b>Yok</b>	128 (% 74.4)	65 (% 55.6)	193	0.001
	<b>Var</b>	44 (% 25.6)	52 (% 44.4)	96	

Ebeveynler arası akrabalık ile fizik muayenede saptanan anomaliler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptananlar tablo 28’de verilmiştir.

**Tablo 28:** Ebeveyn akrabalığının FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi

		<b>Ebeveyn akrabalığı yok n (%)</b>	<b>Ebeveyn akrabalığı var n (%)</b>	<b>Toplam n</b>	<b>p</b>
<b>Kraniyofasyal anomali</b>	<b>Yok</b>	81 (% 57)	66 (% 44.9)	147	0.039
	<b>Var</b>	61 (% 43)	81 (% 55.1)	142	
<b>Mikrosefali</b>	<b>Yok</b>	117 (% 82.4)	102 (% 69.4)	219	0.010
	<b>Var</b>	25 (% 17.6)	45 (% 30.6)	70	
<b>Burun anomalisi</b>	<b>Yok</b>	118 (% 83.1)	97 (% 66)	215	0.001
	<b>Var</b>	24 (% 16.9)	50 (% 34)	74	
<b>Göz anomalisi</b>	<b>Yok</b>	116 (% 81.7)	103 (% 70.1)	219	0.021
	<b>Var</b>	26 (% 18.3)	44 (% 29.9)	70	
<b>Ağız, dil, çene anomalisi</b>	<b>Yok</b>	108 (% 76.1)	94 (% 63.9)	202	0.025
	<b>Var</b>	34 (% 23.9)	53 (% 36.1)	87	
<b>Ekstremité anomalisi</b>	<b>Yok</b>	105 (% 73.9)	84 (% 57.1)	189	0.003
	<b>Var</b>	37 (% 26.1)	63 (% 42.9)	100	
<b>Hipotoni</b>	<b>Yok</b>	124 (% 87.3)	113 (% 76.9)	267	0.021
	<b>Var</b>	18 (% 12.7)	34 (% 23.1)	22	
<b>Kulak anomalisi</b>	<b>Yok</b>	123 (% 86.6)	106 (% 72.1)	229	0.002
	<b>Var</b>	19 (% 13.4)	41 (% 27.9)	60	

Ebeveynler arası akrabalık ile MRG' de saptanan malformasyonlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptananlar tablo 29'da verilmiştir.

**Tablo 29:** Ebeveyn akrabalığının MRG'de saptanan malformasyonlarla ilişkisi

		Ebeveyn akrabalığı yok n (%)	Ebeveyn akrabalığı var n (%)	Toplam n	p
<b>Serebral atrofi</b>	<b>Yok</b>	114 (% 80.3)	96 (% 65.3)	210	0.004
	<b>Var</b>	28 (% 19.7)	51 (% 34.7)	79	
<b>KK atrofisi/ incelmesi</b>	<b>Yok</b>	107 (% 75.4)	86 (% 58.5)	193	0.002
	<b>Var</b>	35 (% 24.6)	61 (% 41.5)	96	
<b>PVL</b>	<b>Yok</b>	133 (% 93.7)	125 (% 85)	258	0.018
	<b>Var</b>	9 (% 6.9)	22 (% 15)	31	
<b>Araknoid kist</b>	<b>Yok</b>	109 (% 76.8)	133 (% 90.5)	242	0.002
	<b>Var</b>	33 (% 23.2)	14 (% 9.5)	47	

Ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü ile fizik muayenede saptanan anomaliler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptananlar tablo 30'da verilmiştir. Ancak ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü ile MRG'de tespit edilen malformasyonlarla birliktelik açısından istatistiksel anlamlılık gösteren anomali saptanmamıştır.

**Tablo 30:** Ailede nörolojik hastalık öyküsünün FM'de saptanan anomalilerle ilişkisi

		Ailede nörolojik hastalık yok n (%)	Ailede nörolojik hastalık var n (%)	Toplam n	p
<b>Makrosefali</b>	<b>Yok</b>	185 (% 91.6)	86 (% 98.9)	271	0.019
	<b>Var</b>	17 (% 8.4)	1 (% 1.1)	18	
<b>Ağız, dil, çene anomalisi</b>	<b>Yok</b>	150 (% 74.3)	52 (% 59.8)	202	0.014
	<b>Var</b>	52 (% 25.7)	35 (% 40.2)	87	
<b>Ekstremiter anomalisi</b>	<b>Yok</b>	145 (% 71.8)	44 (% 50.6)	189	0.001
	<b>Var</b>	57 (% 28.2)	43 (% 49.4)	100	
<b>Hipotoni</b>	<b>Yok</b>	172 (% 85.1)	65 (% 74.7)	237	0.034
	<b>Var</b>	30 (% 14.9)	22 (% 25.3)	52	

Kardeş ölüm öyküsü ile fizik muayenede saptanan anomaliler karşılaştırıldığında sadece mikrosefali ile kardeş ölümü arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu görüldü (Tablo 31). Kardeş ölüm öyküsü ile MRG'de tespit edilen malformasyonlarla birliktelik açısından istatistiksel anlamlılık gösteren anomali saptanmamıştır.

**Tablo 31:** Soygeçmişte kardeş ölüm öyküsünün FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi

		<b>Ölen kardeş yok n (%)</b>	<b>Ölen kardeş var n (%)</b>	<b>Toplam n</b>	<b>p</b>
<b>Mikrosefali</b>	<b>Yok</b>	197 (% 77.9)	22 (% 61.1)	219	0.028
	<b>Var</b>	56 (% 22.1)	14 (% 38.9)	70	

Motor gelişim geriliği ile fizik muayenede saptanan anomaliler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptananlar tablo 32’de verilmiştir.

**Tablo 32:** Motor gelişim geriliğinin FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi

		<b>Motor gerilik yok n (%)</b>	<b>Motor gerilik var n (%)</b>	<b>Toplam n</b>	<b>p</b>
<b>Spastisite</b>	<b>Yok</b>	94 (% 100)	153 (% 78.5)	247	0.001
	<b>Var</b>	0 (% 0)	42 (% 21.5)	42	
<b>Kraniyofasial anomaliler</b>	<b>Yok</b>	73 (% 77.7)	74 (% 37.9)	147	0.001
	<b>Var</b>	21 (% 22.3)	121 (% 62.1)	142	
<b>Mikrosefali</b>	<b>Yok</b>	87 (% 92.6)	132 (% 67.7)	219	0.001
	<b>Var</b>	7 (% 7.4)	63 (% 32.3)	70	
<b>Burun anomalisi</b>	<b>Yok</b>	90 (% 95.7)	125 (% 64.1)	215	0.001
	<b>Var</b>	4 (% 4.3)	70 (% 35.9)	74	
<b>Göz anomalisi</b>	<b>Yok</b>	85 (% 90.4)	134 (% 68.7)	219	0.001
	<b>Var</b>	9 (% 9.6)	61 (% 31.3)	70	
<b>Ağız, dil, çene anomalisi</b>	<b>Yok</b>	83 (% 88.3)	119 (% 61)	202	0.001
	<b>Var</b>	11 (% 11.7)	76 (% 39)	87	
<b>Kulak anomalisi</b>	<b>Yok</b>	88 (% 93.6)	141 (% 72.3)	229	0.001
	<b>Var</b>	6 (% 6.4)	54 (% 27.7)	60	
<b>Ekstremiteler anomalisi</b>	<b>Yok</b>	89 (% 94.7)	100 (% 51.3)	189	0.001
	<b>Var</b>	5 (% 5.3)	95 (% 48.7)	100	
<b>Hipotoni</b>	<b>Yok</b>	93 (% 100)	144 (% 73.8)	237	0.001
	<b>Var</b>	0 (% 0)	52 (% 26.2)	52	
<b>Parmak anomalisi</b>	<b>Yok</b>	92 (% 97.9)	171 (% 87.7)	263	0.001
	<b>Var</b>	2 (% 2.1)	24 (% 12.3)	26	
<b>Göğüs/Abdomen anomalisi</b>	<b>Yok</b>	80 (% 85.1)	126 (% 64.6)	206	0.001
	<b>Var</b>	14 (% 14.9)	69 (% 35.1)	83	
<b>Kalp anomalisi</b>	<b>Yok</b>	83 (% 88.3)	153 (% 78.5)	236	0.043
	<b>Var</b>	11 (% 11.7)	42 (% 21.5)	53	

Motor gelişim geriliği ile MRG’ de saptanan malformasyonlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanan birliktelikler tablo 33’te verilmiştir.

**Tablo 33:** Motor gelişim geriliği ile MRG’de saptanan malformasyonların ilişkisi

		Motor gerilik yok n (%)	Motor gerilik var n (%)	Toplam n	p
Chiari tip 1/ tip2	Yok	81 (% 86.2)	186 (% 95.4)	267	0.006
	Var	13 (% 13.8)	9 (% 4.6)	22	
Serebral atrofi	Yok	77 (% 81.9)	133 (% 68.2)	210	0.014
	Var	17 (% 18.1)	62 (% 31.8)	79	
Serebellar atrofi	Yok	87 (% 92.6)	156 (% 80)	243	0.006
	Var	7 (% 7.4)	39 (% 20)	46	
Ventrikül genişlemesi	Yok	67 (% 61.3)	112 (% 57.4)	179	0.023
	Var	27 (% 28.7)	83 (% 42.6)	110	
KK atrofisi/ incelmesi	Yok	78 (% 83)	115 (% 59)	193	0.001
	Var	16 (% 17)	80 (% 41)	96	
Araknoid kist	Yok	69 (% 73.4)	173 (% 88.7)	242	0.001
	Var	25 (% 26.6)	22 (% 11.3)	47	

Zihinsel yetersizlik ile fizik muayenede saptanan anomaliler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptananlar tablo 34’te verilmiştir.

**Tablo 34:** Zihinsel yetersizliğin FM’de saptanan anomalilerle ilişkisi

		Zihinsel yetersizlik yok n (%)	Zihinsel yetersizlik var n (%)	Toplam n	p
Spastisite	Yok	102 (% 97.1)	145 (% 78.8)	247	0.001
	Var	3 (% 2.9)	39 (% 21.2)	42	
Kraniyofasial anomali	Yok	65 (% 61.9)	82 (% 44.6)	147	0.005
	Var	40 (% 38.1)	102 (% 55.4)	142	
İşitme kaybı	Yok	105 (% 100)	176 (% 95.7)	281	0.030
	Var	0 (% 0)	8 (% 4.3)	8	
Mikrosefali	Yok	88 (% 83.8)	131 (% 71.2)	219	0.016
	Var	17 (% 16.2)	53 (% 28.8)	70	
Burun anomalisi	Yok	87 (% 82.9)	128 (% 69.6)	215	0.013
	Var	18 (% 17.1)	56 (% 30.4)	74	
Ekstremiteler anomalisi	Yok	87 (% 82.9)	102 (% 55.4)	189	0.001
	Var	18 (% 17.1)	82 (% 44.6)	100	
Hipotoni	Yok	97 (% 92.4)	140 (% 76.1)	237	0.001
	Var	8 (% 7.6)	44 (% 23.9)	52	

Zihinsel yetersizlik ile MRG' de saptanan malformasyonlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptananlar tablo 35'te verilmiştir.

**Tablo 35:** Zihinsel yetersizlik ile MRG'de saptanan malformasyonların ilişkisi

		Zihinsel yetersizlik yok n (%)	Zihinsel yetersizlik var n (%)	Toplam n	p
<b>Chiari tip 1/ tip2</b>	<b>Yok</b>	91 (% 86.7)	176 (% 95.7)	267	0.006
	<b>Var</b>	14 (% 13.3)	8 (% 4.3)	22	
<b>Serebral atrofi</b>	<b>Yok</b>	88 (% 83.8)	122 (% 66.3)	210	0.001
	<b>Var</b>	17 (% 16.7)	62 (% 33.7)	79	
<b>Serebellar atrofi</b>	<b>Yok</b>	95 (% 90.5)	148 (% 80.4)	243	0.025
	<b>Var</b>	10 (% 9.5)	36 (% 19.6)	46	
<b>Ventrikül genişlemesi</b>	<b>Yok</b>	75 (% 71.4)	104 (% 56.5)	179	0.012
	<b>Var</b>	30 (% 28.6)	80 (% 43.5)	110	
<b>KK atrofisi/ incelmesi</b>	<b>Yok</b>	84 (% 80)	109 (% 59.2)	193	0.001
	<b>Var</b>	21 (% 20)	75 (% 40.8)	96	
<b>PVL</b>	<b>Yok</b>	99 (% 94.3)	159 (% 86.4)	258	0.038
	<b>Var</b>	6 (% 5.7)	25 (% 13.6)	31	
<b>Araknoid kist</b>	<b>Yok</b>	80 (% 76.2)	162 (% 88)	267	0.009
	<b>Var</b>	25 (% 23.8)	22 (% 12)	22	
<b>Nöroepitelyal kist</b>	<b>Yok</b>	98 (% 93.3)	181 (% 98.4)	229	0.040
	<b>Var</b>	7 (% 6.7)	3 (% 1.6)	60	

Chiari tip 1/ tip 2 anomalisinin serebral atrofi, serebellar atrofi, ventriküllerde genişleme, korpus kallosum atrofisi/incelmesi ve serebral ensefalomalazi gibi SSS malformasyonları ile birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Sırasıyla p değerleri: 0.003, 0.034, 0.004, 0.012, 0.005).

Serebral atrofi anomalisinin serebellar atrofi, ventriküllerde genişleme, araknoid kist, serebral ensefalomalazi ve Chiari tip 1/ tip 2 gibi SSS malformasyonları ile birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (Sırasıyla p değerleri: 0.002, 0.001, 0.001, 0.049, 0.003)

Serebellar atrofi anomalisinin ventriküllerde genişleme, serebral atrofi, korpus kallosum atrofisi/incelmesi/hipoplazisi ve Chiari tip 1/tip 2 gibi SSS malformasyonları ile birlikteliği anlamlı saptandı (Sırasıyla p değerleri:0.013, 0.002, 0.032, 0.034).

Korpus kallosum atrofisi/incelmesi/hipoplazisi anomalisinin ventriküllerde genişleme, serebellar atrofi, PVL, araknoid kist ve Chiari tip 1/ tip 2 anomalisinin ile birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Sırasıyla p değerleri: 0.015, 0.032, 0.001, 0.001, 0.012).

## 5. TARTIŞMA

Konjenital anomalili gebelikler sıklıkla düşük ve ya ölü doğumla sonuçlanmaktadır ancak, yenidoğanların yaklaşık %3-10'u bir ya da daha fazla majör anomaliyle dünyaya gelmektedir (96,97). Tüm sistemlere ait konjenital malformasyonlarla karşılaşmakta olup santral sinir sistemi malformasyonları yenidoğanların %0,3-1'ünde görülmektedir ve fetal ölümlerin %75'inde ve ilk 1 yıldaki ölümlerin %40'ında ise SSS malformasyonları saptanmaktadır (3). Konjenital anomaliler, ülkemizde 0-1 yaş ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır ve gelişmiş ülkelerde infant ölümlerinin %20'den fazlasından sorumludur. Pediatri servislerinde tedavi gören hastaların yaklaşık %50'si genetik nedenli hastalıklara bağlı yatmaktadır (97). Bir bireyde iki ya da daha fazla doğumsal anomalinin bir arada olması, beraberinde dismorfik bulguların eşlik etmesi, bu bulgularla birlikte gelişme geriliğinin olması, motor/zihinsel yetersizlik, nedeni açıklanamayan hipotoni veya konvulsiyon olması, doğum lekeleri varlığı, öğrenme güçlüğü'nün dismorfik bulgulara eşlik etmesi, çocukluk çağında katarakt saptanması, primer amenore mevcudiyeti, aile öyküsünde benzer vakaların olması, göz, böbrek, akciğer gibi organların birlikte etkilendiği durumların olması, genç yaşta görme ve ya işitme kaybı olması, ailede üç ve üzerinde spontan düşük ve ya kardeş ölümü öyküsü olması, ebeveynler arası akraba evliliği genetik nedenleri akla getirmelidir. Genetik anomali eğer somatik değilse ister ebeveynlerden kalıtılmış olsun isterse de sonradan kazanılmış olsun sonraki kuşaklara aktarılır. Enfeksiyonları ve diğer akut problemleri çözmedeki gelişmeler, imkan ve becerilerimizin artışı genetik etiyolojili kronik hastalıklarla karşılaşma olasılığımızı artırmıştır. Doğru tanı ailenin sonraki gebeliklerinde, preimplantasyon genetik tanı ile sağlıklı çocuk sahibi olmaları şansını da elde etmelerini de sağlayabilecek, böylece yaşanabilecek maddi ve psikolojik problemler önemli ölçüde azaltılmış olacaktır. Koruyucu hekimlik adına genetik danışmanın etkili bir şekilde yapılması önemlidir (97). Çalışmamızda spesifik tanı alan hastalar başta olmak üzere tüm olgularda genetik danışmanın hastaya yaklaşımda önemli bir gereklilik olduğu görülmüştür.

Beynimiz 100 milyardan fazla nöronal hücrenin sorunsuz bir şekilde çalıştığı, vücudumuzun en karmaşık organıdır. Serebral korteks bilişsel, yönetimsel, motor, somatosensoryel (işitsel ve görsel) fonksiyonlar arasındaki uyumu sağlayacak şekilde özelleşmiş alanlara ayrılmıştır (98). Bu nitelikteki bir yapının oluşumu; nörogenesis, nöronal migrasyon ve sinaptogenezin kusursuz işbirliği ile mümkün olmaktadır (98). Bu düzenin bir şekilde bozulması ile çocuklar motor/zihinsel yetersizlik, epilepsi ve diğer birçok nörolojik



bozukluk şikayeti ile karşımıza çıkmaktadır (5).

Çalışmamızda fizik muayenede dismorfik bulgusu olan hastalarda SSS malformasyonlarının daha erken dönemde tanındığı, yine bu hastalarda MRG'de saptanan anomali sayısının, muayenede yapısal anomali olmayan çocuklardan daha fazla olduğu görüldü. SSS malformasyonlarının cinsiyete göre dağılımında erkek/kız oranı 1.6 saptandı. Erkeklerde görülme sıklığı daha yüksek saptanmasına rağmen kızlarda tanı koyulma yaşı daha erken olup MRG'de saptanan anomali sayısının da daha fazla olduğu saptanmıştır. Bizdeki bulgunun aksine malformasyon sıklığının kızlarda daha fazla olduğunu bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır (2,76,99).

Santral sinir sistemi malformasyonlarının büyük çoğunluğunun (%60) nedeni bilinmemektedir. Hastaların %20'sinde genetik, %6'sında kromozom anomalisi, %6'sında çevresel nedenler, konjenital enfeksiyonlar, %7.5'inde ise X'e bağlı geçiş gösteren malformasyonlar saptanmaktadır (1,2,101). Bizim çalışmamızda hastaların 116'sında gebelik risk faktörü yoktu. 122 hastada bir tane risk faktörü saptanırken, 51 hastada da birden fazla risk faktörü vardı. Risk faktörü olan hastalara bakıldığında 60 hastada prenatal dönemde, 39 hastada natal dönemde ve 74 hastada da postnatal dönemde risk faktörü tespit edildi. Risk faktörleri incelendiğinde postnatal dönemde görülen perinatal asfiksinin en sık olduğu saptandı. Natal risk faktörleri içinde en sık saptanan doğum sonrası hemen ağlamama, prenatal dönemde ise annede kanama (Ablasyo plasenta, plasenta previa, kanın pıhtılaşma bozuklukları, serviks patolojileri vb.) idi. Plasental dolaşımın bozulmasına bağlı iskemi, erken gebelikte vajinal kanama, çoğul gebeliklerde ikizden ikize transfüzyon sendromunun SSS malformasyonlarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (76).

Prematüritelik ve düşük doğum ağırlığının konjenital malformasyonlar için risk faktörü olduğunu ileri süren birçok araştırma vardır. Rasmussen ve ark. (100) pretermelerde konjenital malformasyon riskini term bebeklere göre 2.43 kat daha yüksek bildirmişlerdir. Benzer şekilde konjenital malformasyonu olanlarda prematürite oranını %33.1 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 53 hastada (%18.3) preterm doğum öyküsü vardı. 234 hasta (%81) miadında, 2 hasta (%0.7) ise postterm olarak doğmuştu.

Akraba evliliği SSS malformasyon etiyolojisinde de önemli rol oynamaktadır. Özellikle kortikal malformasyonlularda %88.2 sıklığında akraba evliliği görülebileceği bildirilmektedir (102). Risk faktörü olarak akraba evliliği SSS malformasyonlarını konu alan diğer çalışmalarda %27, %31 olarak bildirilmiştir (4,76). Çalışmamızda akraba evliliği

saptanma oranı %50.9 idi.

Literatürde SSS anomalisi risk faktörleri içinde ailede nörolojik problem öyküsü %19-43.5 olarak bildirilmiştir (4,76). Bizim vakalarımızda ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü %30.1 ve kardeş ölüm öyküsü %12.5 saptandı. Tüm bu veriler ışığında SSS malformasyonlarının oluşumunda genetik temelin önemi açıkça karşımıza çıkmakta ve aileye verilecek genetik danışmanın ihmal edilemez bir gereklilik olduğu görülmektedir. Her ne kadar genetik mutasyon analizi her hastaya yapılamamış olsa da bu bulgular nedeniyle vakalarımızın birçoğunda etiolojide genetik nedenlerin bulunduğu ve bu grup hastaların genetik danışmanlık ve spesifik gen defektleri açısından değerlendirilmeleri gerektiğini vurgulamak isteriz.

Santral sinir sistemi malformasyonlarına sahip hastalar polikliniklere çok değişik şikayetlerle, büyük çoğunluğu hayatın ilk yılında olmak üzere her yaşta başvurabilirler. Malformasyonun tipi, genişliği, beyinde bulunduğu bölge ve çocuğun yaşına göre semptomlar farklı olabilmekte ve değişik derecede mental/motor bozukluklar görülebilmektedir. Genetik sendromlara eşlik ettiğinde farklı nörolojik bulgular tespit edilebilmektedir (30). Çalışmamızdaki hastalar bize en sık nöbet (%33.2) şikayetiyle başvurdu, bunu vücut ve yüzde yapısal anomali olması (%13.5), büyüme gelişme geriliği (%12.8) ve baş ağrısı (%10) izledi.

Bedeschi ve ark. (29) KKA'li 63 hastanın %65'inde SSS dışı malformasyonlar ile birliktelik bildirmişlerdir. Hastaların %65'inde makrosefali, trigonosefali, hipertelorizm, yarı damak gibi kraniofasial anomaliler; %31'inde skolyoz, klinodaktili, falanks malformasyonları gibi iskelet anomalileri; %27'inde VSD, ASD gibi kardiyak anomaliler, %22'inde strabismus, nistagmus ve korioretinopati gibi oküler anomaliler, %4'ünde kriptorşidizm ve %2'inde hidronefroz rapor edilmiştir. Yine Kurul (4) çalışmasında 37 agiri pakigirili vakadan 5'inde (%13.5) tanımlanabilir sendrom bildirmişken, Güngör ve ark. (76) 101 KGM'li vakanın %6'sında dismorfik yüz bulguları, Leventer ve ark. (58) ise %18 SSS dışı konjenital anomali bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda FM'de saptanan anomaliler başlıca 3 grupta incelendi. Kraniofasial anomaliler 142 hastada (%50.9), ekstremitte anomalileri 100 hastada (%34.6) ve göğüs/abdomen anomalileri 52 hastada (% 8) saptandı. Kraniofasial anomaliler içinde en sık görülen anomali ağız, dil, çene anomalisi 87 (%30.1), ekstremitte anormallikleri içinde en sık görüleni hipotoni 52 (%18) ve parmak anomalileri 26 (%9) ve göğüs/abdomen anomalileri içinde ise en sık olanı kalp anomalisi 58 (%18.3) idi. Çalışmamızda sistemik anomalilerden hiçbirinin varlığı ile spesifik SSS malformasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Serebellum, motor koordinasyon, duyuşsal ve dil gelişimi, bilişsel ve duyuşsal fonksiyonlarda rol oynar (67). Posterior fossa ve serebellum malformasyonlarında (DWM, Joubert sendromu gibi) en belirgin bulgu hidrosefali, 4. ventrikülde kistik dilatasyondur. Bazı olgular ileri yaşlara kadar bulgu vermeyebilir. Serebellar bozukluklarda nörolojik bulgular malformasyon tipine göre değişebilir. Serebellar hipoplazide ataksi ve motor defisit süt çocuğu döneminde ortaya çıkar, buna karşın dil ve bilişsel bozukluklar ileri yaşlarda görülür. Diğer yandan hiperpne, anormal göz hareketleri, kafa içi basıncının artması şeklinde belirtiler görülebilir (103). Bizim çalışmamızda serebellar malformasyonu olan hastaların çoğunda dil ve konuşma geriliği, mikrosefali ve oftalmolojik problemlerin yanısıra ataksi, hipotoni ve değişik düzeylerde motor/zihinsel yetersizlik ve baş ağrısı gibi bulgular saptandı. Serebellar hipoplazili veya progresif serebellar atrofilili vakaların yarısından fazlasında çoğunlukla otozomal resesif kalıtılan herediter bir etiyoloji düşünülürken, unilateral tutulumlarda edinsel nedenler ve vermiş defektlerinin az bir kısmında Joubert sendromu gibi genetik hastalıklar belirlenmiştir. Serebellar hipoplazili vakalarda trizomi 18 ve 21, akro-kallosal sendrom, prematürite ve perinatal asfiksi gibi nedenler saptanmışken bu vakaların çoğunda spesifik bir genetik defekt bulunamamıştır. Ramaekers ve ark. (104) yaptığı çalışmada serebellar atrofilili 28 vakanın 20'sinde piruvat dehidrojenaz eksikliği, sitokrom c oksidaz eksikliği, Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, ataksi-telenjiektazi gibi genetik hastalıklar saptanırken iki vakada uzun süreli fenitoin kullanımına bağlı atrofi saptanmıştır. Çalışmamızdaki serebellar anomalisi olan olgular arasında Metil Malonik Asidemi, Leigh Sendromu, West Sendromu, Fenilketonüri, Strülinemi tip 1, Karnitin Eksikliği, Cornelia de Lange Sendromu, Propiyonik Asidemi, Fabry Hastalığı, Sturge Weber Sendromu, Ataksi Telenjiektazi, Molibden Kofaktör Eksikliği, Marden Walker Sendromu, CHARGE Sendromu, Down Sendromu, Marfan Sendromu, Gillespie Sendromu gibi spesifik hastalık tanıları alan hastalar mevcut idi.

Serebral malformasyonların ağırlığı ve lokalizasyonuna göre nörolojik bulgular değişebilmekte, korteks malformasyonlarında bilişsel bozukluklar, konvulsiyon daha sık görülmektedir. Kortikal gelişimsel malformasyonlarda klinik belirtiler malformasyonun lokalizasyonu ve yaygınlığı ile doğrudan orantılıdır. Unilateral fokal tutulumlar çoğu zaman daha geç bulgu verir ve daha az motor, bilişsel ve konuşma problemi ile birlikte (105). Kortikal gri cevherin etkilendiği durumlarda bilişsel fonksiyon bozukluğu ve ağır zihinsel yetersizlik daha sık görülmektedir (106). Zihinsel yetersizliğe eşlik eden epilepsi ve motor gerilik zihinsel bozukluğın şiddetini daha da arttırmaktadır (107). Beyindeki motor

lezyonlarda bilişsel, duyu ve algı eksikliğine bağlı olarak değişik derecelerde konuşma ve dil sorunları (hiç konuşamama, dizartri, fonasyon bozukluğu) ortaya çıkabilmektedir (108). Çalışmamızda tüm hastaların 184'ünde (%63.7) zihinsel yetersizlik saptanırken, 195'inde (%67.5) motor gelişim geriliği vardı. Hastaların yaklaşık %5'inde okul başarısında düşüklük, konuşmada gecikme, dizartri şikayetleri nedeniyle yapılan tetkikler sırasında SSS malformasyonu saptanmıştır.

Korpus kallozum serebral hemisferler arasındaki bağlantıyı sağlayan en geniş komissüral yapıdır. Oluşumu intrauterin 8-14. haftalar arasında başlayan bu yapının gelişimindeki herhangi bir defekt kallozal fibrillerin çaprazlaşmasında bozukluğa neden olabilmektedir. Radyasyon, enfeksiyöz ve kimyasal ajanlar, maternal hormonlar, nutrisyonel bozukluklar, hipoksi, kromozomal defektler gibi herhangi bir zararlı etki korpus kallozumun komplet veya parsiyel defektlerine yol açabilir (109). İzole KK anomalisi nadir görülür. Bunun nedeni çok sayıda SSS anatomik yapısının aynı dönemde oluşması böylece herhangi bir olumsuz faktörün diğer yapıları etkilemeyip de sadece kallozal hasarlanmaya yol açacak kadar fokal etki etmesinin çok beklenen bir olay olmayışdır (29). Çalışmamızda da KK anomalisi olan vakaların 2'si (Bu hastalarda izole KK hipoplazisi mevcuttu) dışında hepsinde diğer SSS anomalilerinden en az bir tanesi eşlik ediyordu ve KK anomalisi olan vakaların 17'sinde (%5.8) eşlik eden spesifik bir hastalık olduğu tespit edilmiştir. 3 olguda West sendromu, 1 olguda Multiple skleroz, 1 olguda Nonketotik Hiperglisinemi, 1 olguda Wolf Hirschhorn sendromu, 1 olguda Marden Walker sendromu, 1 olguda Di George sendromu, 1 olguda Biotinidaz eksikliği, 1 olguda Glutarik Asidüri tip 1, 1 olguda Metilmalonik Asidemi, 1 olguda Costello sendromu, 1 olguda Turner sendromu, 1 olguda Molibden Kofaktör eksikliği, 1 olguda Akondroplazi, 1 olguda Robinow sendromu, 1 olguda Rubinstein Taybi sendromu saptandı. Literatüre bakıldığında da KK gelişim anormalliklerinin eşlik ettiği oldukça farklı genetik hastalıkların görülebildiği bildirilmektedir (10). Down sendromlu infantlarda özellikle kardiak ve gastrointestinal olmak üzere birçok doğumsal defekt görülebilirken SSS malformasyonları nadir bildirilmiştir (110). Goetzing ve ark. (111) prenatal 16-22. hafta yapılan USG'de 218 trizomi 21'li vakada sadece ventrikülomegali ve koroid pleksus kisti saptamıştır. Bizim çalışmamızda Down Sendromlu 2 hastanın birinde serebral atrofi diğerinde ise serebellar atrofi tespit edilmiştir. Ayrıca her iki hastada ASD ve BGG ve göğüs deformitesi saptanmıştır.

Chiari II malformasyonu beyin sapının servikal kanala doğru yer değiştirmesidir. Chiari II malformasyonu saptanan olguların %75-90'ında sıklıkla da KK posterior kısım gelişim anormallikleri görülebilmektedir (112). Çalışmamızda ise sadece KK hipoplazisi bulunan bir olguda Chiari II malformasyonu tespit edildi.

Korpus kallozum gelişim anormalliği tespit edilen olgularda özgül klinik bulgular bulunmamakla birlikte, sıklıkla eşlik eden diğer radyolojik bulgulara bağlı olarak oldukça çeşitli klinik belirti ve bulgular görülebilmektedir. Nöbet, gelişme geriliği ya da psikomotor gerilik genellikle saptanmaktadır (113). Literatürde farklı sınıflandırmalar bulunmakla birlikte, yapısal olarak KK'da görülen anormallikler genellikle total/parsiyel agenezi, ve hipoplazi olarak gruplandırılmaktadır (114,115). Literatürde Bodensteiner ve ark. (116) ise farklı nedenler ile beyin MRG yapılan 445 vakada KK agenezi insidansını %1.6 olarak saptamışlardır. Literatürdeki en geniş serilerden biri olan Glass ve ark. (31) çalışmasında agenezi ve hipoplazi vakalarının kombine prevalansı 10.000 canlı doğumda 1.8 olarak rapor edilmiştir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve gelişmesi sonucu asemptomatik vakaların da daha fazla saptanmasıyla sıklık oranları da değişiklik göstermektedir. Çalışmamıza dahil edilen olguların literatürle uyumlu olarak %3.1'inde total/parsiyel agenezi, %33.2'sinde hipoplazi olduğu tespit edildi.

Nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sonucu daha önce sadece anatomopatolojik olarak büyük anomaliler tanımlanabilirken artık çok daha küçük lezyonlar saptanabilmekte ve dolayısıyla önceden kriptojenik olarak tanımlanan birçok epilepsi vakasının asıl nedeninin bu malformasyonlardan biri olduğu saptanabilmektedir (117). Çalışmamızda da en sık başvuru nedeninin nöbet olduğu ve bu hastalarda serebral malformasyonun daha sık eşlik ettiği görülmektedir. Serebral malformasyonu olan hastalarda görülen konvulsiyonun kortikal malformasyonlarla epileptogenez arasında ilişki olabileceği ileri sürülmektedir. Klinik, deneysel, beyin MRG, EEG, pozitron emisyon tomografi ve nöropatolojik çalışmaların sonucunda serebral malformasyonlar ile epileptik bozukluk arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Moleküler mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen kortikal malformasyonlardaki (özellikle kortikal displazilerdeki) displastik nöronların hipo ya da hipereksitasyona neden olarak epileptik aktiviteyi başlatabileceği ileri sürülmektedir. Çocuklarda tedaviye yanıt alınamayan ya da dirençli epilepsilerde etiyojide sıklıkla SKM saptanmaktadır. Malformasyon tipine göre epilepsi sıklığı ve klinik spektrum farklılık göstermektedir (72). İlaça dirençli epilepsisi olan çocukların %40'ında ve cerrahi tedavi

uygulanan epileptik vakaların %50'sinde kortikal malformasyon saptanmıştır (118). Çalışmamızda nöbet şikayetiyle başvuran hasta sayısı 96 (%33.2) olarak saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde etiyojolojiye yönelik yapılan EEG'lerin 116'sında (%40.1) epileptik ritim olduğu saptandı. İlk başvurusunu nöbet dışında farklı bir nedenle yapan 20 hastanın daha takipleri sırasında konvulsiyon geçirdiği tespit edildi.

Nörolojik bozukluğu olan çocuklarda beslenme bozukluğu ve malnutrisyon normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu çocuklarda motor gerilik, oromotor disfonksiyon, hareketsizlik, spastisite ve beslenme güçlüğüne bağlı olarak %80-90'ında malnutrisyon gelişmektedir. Sullivan ve ark. (119) kronik nörolojik hastalığı olan çocuklarda salya akması, kusma, konuşma bozukluğu gibi oromotor disfonksiyonla uyumlu bulgular tespit etmişlerdir. Çalışmamızda gastrostomi ile beslenen oromotor disfonksiyonu olan hasta oranı %2.07 idi. Ayrıca 117 hastada büyüme gelişme geriliği tespit edilmiş olup MRG'de saptanan malformasyon sayısı arttıkça büyüme gelişme geriliğinin de paralel olarak arttığı saptandı.

Serebral Palsi erken çocukluk çağında kalıcı özür lülüğün en sık sebebidir. İnsidansı 1000 canlı doğumda 2-3 arasındadır. Bu oran pretermelerde ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde çok yüksektir (120). Bu hastalara daha fazla tetkik yapıldığından eşlik eden SSS malformasyon oranı popülasyondan daha fazla saptanabilir. Serebral Palsi etiyojijisinde prenatal nedenler ve prematurite, perinatal asfiksi gibi kazanılmış bozukluklar yanında serebral malformasyonlar da bildirilmektedir. Ataksik SP'li çocukların %41.7'sinde, spastik SP'li vakaların %10.5'inde serebral malformasyon saptanmıştır (18). Serebral Palside SSS malformasyon sıklığının yüksek bulunması SP etiyojijisinde malformasyonların etiyojijik ve patojenik bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda beyin malformasyonu saptanan SP'li hasta sıklığı %13.4 idi. Başka bir tez çalışmasında ise SP'li çocukların %19.4'ünde etiyojijide SSS malformasyonu saptanmıştır (121). Serebral Palsi çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olması gibi yol açtığı kalıcı, kronik nörolojik defisitler nedeni ile de hayat kalitesini önemli derecede olumsuz etkilemektedir.

İşitme/görme kaybı hastaların %2.1'inde vardı. Hastaların %7.9'unda ortopedik sorunlar olduğu saptandı. En fazla görülen ortopedik sorunlar pes ekinovarus, skolyoz ve ekstremitte kısalığı idi. Hastaların eklemlerindeki kontraktür ve spastisiteler, motor geriliğine katkıda bulunmaktaydı.

Sonuç olarak beynin gelişiminin hızlı olduğu prenatal dönemde SSS malformasyonu oluşması nörolojik işlevleri bozabilmekte, kalıcı motor ve kognitif değişikliklere yol açarak büyük bir halk sağlığı sorunu da oluşturmaktadır. SSS malformasyonları hem çocukluk yaş grubunda ve hem de erişkinlerde önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Başta etiyolojileri olmak üzere klinik ve laboratuvar özellikleri açısından birçok yeni araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu malformasyonlar tüm sağlık profesyonelleri tarafından iyi bilinmeli, engellenebilir nedenlere yönelik önlemler alınmalı ve ailelere genetik danışmanlık hizmeti verilmelidir.



## **6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

- 1- 2000-2016 yılları arasında başvuran olgular çalışmaya dahil edildiğinden teknoloji ve tıp alanındaki hızlı gelişmeler göz önüne alındığında, çalışmanın ilk yıllarındaki tanılarda eksiklikler olabilmesi. Mikroarray ve sekanslama yöntemlerinin sosyal güvence kapsamında ücretsiz olarak uygulanamaması.
- 2- Çalışmamız hastaların elektronik veri kayıt sistemi ve dosya arşiv bilgileri kullanılarak retrospektif olarak yapıldığından verilerde eksikliklerle karşılaşılması.
- 3- Hastalara etiyolojik nedenler açısından yapılan kromozom analizi, metabolik tetkikler gibi testlerde eksikliklerin olması.
- 4- Çalışmaya dahil edilen hastaların prognozları ve klinik özellikleri bakımından takibinin hastadan hastaya değişkenlik göstermesi.
- 5- Nöroradyolojik ve histopatolojik olarak aynı olan anomalilerin nöroloji, radyoloji ve patoloji disiplinleri tarafından farklı terimlerle tanımlanması.
- 6- SSS malformasyonları etiyolojilerinin, patogenezinin ve prognozlarının günümüzde dahi kesin bilgilerle aydınlatılamamış olması.
- 7- Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalara bakıldığında hasta sayımızın yeterli düzeyde olduğu düşünülse de, çalışmanın örneklem büyüklüğünü Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi olguları oluşturduğundan evreni tam anlamıyla yansıtamaması.



## **7. SONUÇ ve ÖNERİLER**

- 1- Hastaların 110'u (%38.1) kız, 179'u (%61.9) erkekti. Yaşları 0-18 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $4.94 \pm 4.47$  idi. Erkek/kız oranı 1.6 olarak saptandı.
- 2- Hastaların 53'ü (%18.3) preterm, 234'ü (%81) term ve 2'si (%0.7) postterm idi. 148 hasta (%51.2) sezeryan seksiyoy ile, 141'i (%40.8) spontan vajinal yolla doğmuştu.
- 3- Tüm hastaların yalnızca 23'ü (%7.9) prenatal dönemde olası SSS malformasyon tanısı nedeniyle takip edildiği saptandı.
- 4- Hastaların 116'sında (%40.1) gebelik risk faktörü yoktu. 122 hastada bir tane risk faktörü saptanırken, 51 hastada da birden fazla risk faktörü vardı. Risk faktörü olan hastalara bakıldığında 60 hastada prenatal dönemde, 39 hastada natal dönemde ve 74 hastada da postnatal dönemde risk faktörü tespit edildi. SSS anomalileri açısından en sık risk faktörünün prenatal dönemde kanama, natal dönemde doğum sonrası hemen ağlamama, postnatal dönemde ise perinatal asfiksi olduğu saptandı.
- 5- Hastaların 184'ünde (%63.7) zihinsel yetersizlik saptanırken, 195'inde (%67.5) motor gelişim geriliği vardı.
- 6- Fizik muayenede dismorfik bulgu saptanmayan hasta sayısı 93 (%32.1) olup, muayenesinde en az bir tane anomali saptanan hasta sayısı 196 (%67.9) idi. Fizik muayenede anormal bir bulguya sahip hastaların başvuru yaşı  $3.85 \pm 0.44$  iken normal fizik muayenesi olanların ise  $7.23 \pm 0.29$  idi. Fizik muayenede anomalisi olmayan hastaların daha geç dönemde tanı aldığı görüldü. Yine FM'de anomalisi olan hastaların MRG'sinde saptanan ortalama serebral/serebellar malformasyon sayısı, normal FM'ye sahip hastalardan daha fazla idi.
- 7- Kız ve erkek hastaların serebral/serebellar malformasyon tanı yaşları ve MRG'de saptanan ortalama malformasyon sayısı bakımından anlamlı bir fark yoktu.

8- Hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık görülenler nöbet (%33.2), doğumda vücut ve yüzde yapısal anomali (%13.5), yaşlarına göre büyüme gelişme geriliği (%12.8), baş ağrısı (%10), erken doğum öyküsü (%7.3) idi. Baş ağrısı ve okul başarısının düşüklüğü gibi birçok etiyolojik nedene bağlı olarak görülebilecek şikayetler daha çok ileri yaşlarda görülmüştür.

9- Hastaların 147'sinin (%50.9) ebeveynleri arasında akrabalık bulunurken, 87'sinin (%30.1) ailesinde benzer nörolojik hastalık öyküsüne sahip bireyler vardı. 36 (%12.5) hastanın ise soygeçmişinde ölen kardeş öyküsü mevcuttu.

10- Fizik muayenede saptanan anomaliler başlıca 3 grupta incelendi. Kraniofasial anomaliler 142 hastada (%50.9), ekstremitte anomalileri 100 hastada (%34.6) ve göğüs/abdomen anomalileri 52 hastada (% 8) saptandı. Kraniofasial anomaliler içinde en sık ağız, dil, çene anomalisi 87 (%30.1), ekstremitte anomalileri içinde en sık hipotoni 52 (%18) ve göğüs/abdomen anomalileri içinde ise en sık kalp anomalisi 58 (%18.3) idi.

11- Çalışmaya en az 1 tane serebral/serebellar anomalisi olan hastalar dahil edildi. En fazla 5 farklı anomalisi olan hasta vardı. 119 hastada tek anomali varken 3 hastada ise aynı anda 5 farklı anomalinin bulunduğu tespit edildi. Tüm hastaların ortalama MRG'de saptanan malformasyon sayısı yaklaşık 2 olarak saptandı.

12-MRG'de tespit edilen serebral/serebellar anomaliler içinde en sık ventriküllerde genişleme 110 (%38.1) ve korpus kallosum atrofisi/incelemesi/hipoplazisi 96 (%33.2) idi. En az saptanan anomali ise megasisterna, şizensefali ve lizensefali olup her birinden 3'er hasta vardı.

13- Hastaların 45'inde (%15.6) mevcut serebral/serebellar anomalilerine eşlik eden bir hastalık olduğu saptanmıştır. 5 hastada West Sendromu, 3 hastada Akondroplazi, 2'şer hastada Metil Malonik Asidemi, FKÜ, Glutarik Asidüri tip 1, Fabry Hastalığı, Down Sendromu ve 1'er hastada da Leigh Sendromu, Multiple Skleroz, Strülinemi tip 1, Karnitin Eksikliği, Cornelia de Lange Sendromu, Biotidinaz Eksikliği, Propiyonik Asidemi, İnfantil miyofibromatozis, Tuberoskleroz, Sturge Weber Sendromu, Ataksi Telenjektazi, Smith-Lemli-Opitz Sendromu, Costello Sendromu, Turner Sendromu, Molibden Kofaktör Eksikliği, Marden Walker Sendromu, Prader Willi Sendromu, Angelman Sendromu, Nieman Pick

Hastalığı, CHARGE Sendromu, Non-ketotik Hiperglisinemi, Di George Sendromu, Marfan Sendromu, Wolf Hirschorn Sendromu, Rubinstein-Taybi Sendromu, Gillespie Sendromu, Robinow Sendromu olduğu saptandı.

14-Fizik muayenedeki anomalileri kraniyofasiyal anomaliler, ekstremitte anomalileri, göğüs/abdomen anomalileri olarak 3 gruba ayırdığımızda, her 3 grup ile BGG arasındaki birliktelik istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Mikrosefali, burun, göz, ağız/dil/çene anomalilerinin, kalp anomalisi ve inguinal/umbilikal hernilerin BGG saptanan hastalarda daha sık görüldüğü tespit edildi.

15-Hastaların 117'sinde (%40.4) BGG vardı. Bu hastaların MRG'de saptanan ortalama malformasyon sayısı, gelişme geriliği olmayan hastaların ortalamasından fazla idi. MRG'de saptanan ortalama malformasyon sayısı arttıkça BGG görülme yüzdesinde de artış saptandı. Görüntülemelerde 3 ve üzerinde anomali saptanan gruplarda BGG olan hasta sayısı daha fazla idi. Malnutrisyonu ve BGG'si olup gastrostomi ile beslenen oromotor disfonksiyonu olan hasta oranı %2.07 idi.

16- Santral sinir sistemi anomalileri içinde chiari tip 1/tip 2, serebral atrofi, ventriküllerde genişleme, KK atrofisi/incelmesi/hipoplazisi ile BGG arasında birliktelik açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

17-Ebeveynleri arasında akrabalık bulunan 147 hastada kraniyofasiyal anomalilerin ve ekstremitte anomalilerinin akrabalık öyküsü ile arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Mikrosefalinin, burun, göz, kulak, ağız/dil/çene anomalilerinin ve hipotoninin bu grupta daha sık görüldüğü tespit edildi.

18- Santral sinir sistemi anomalileri içinde serebral atrofi, KK atrofisi/incelmesi/hipoplazisi, PVL, araknoid kist anomalileri ile akrabalık öyküsü arasında birliktelik açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

19- Ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü olan 87 hastada makrosefali, ağız/dil/çene anomalisi, hipotoni istatistiksel anlamlı olarak tabloya eşlik ediyordu. Ancak MRG'de saptanan anomaliler ile ailedeki nörolojik hastalık öyküsü arasında birliktelik açısından ilişki saptanmadı.

20- Soygeçmişteki kardeş ölüm öyküsü ile fizik muayenede saptanan anomaliler karşılaştırıldığında sadece mikrosefali ile kardeş ölümü arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu görüldü. Kardeş ölüm öyküsü öyküsü ile MRG'de tespit edilen malformasyonlarla birliktelik açısından istatistiksel anlamlılık gösteren anomali saptanmadı.

21-Motor gelişim geriliği ile FM'de saptanan anomaliler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kraniyofasiyal anomaliler, ekstremitte anomalileri, göğüs/abdomen anomalileri gibi majör anomali grupları ile birlikteliği anlamlı olarak tespit edildi. Spastisite, hipotoni, mikrosefali, burun, göz, kulak, ağız/dil/çene, parmak ve kalp anomalilerinin bu grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha sık görüldüğü saptandı.

22- Santral sinir sistemi anomalileri içinde Chiari tip 1/tip 2, serebral atrofi, serebellar atrofi, ventriküllerde genişleme, KK atrofisi/incelmesi/hipoplazisi, araknoid kist anomalileri ile motor gelişim geriliği arasında birliktelik açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

23- Zihinsel yetersizlik ile FM'de saptanan anomaliler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kraniyofasiyal anomaliler, ekstremitte anomalileri gibi majör anomali grupları ile birlikteliği anlamlı olarak tespit edildi. Spastisite, işitme kaybı, mikrosefali, burun anomalisi, hipotoni bu grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha sık görüldüğü saptandı.

24-Santral sinir sistemi anomalileri içinde Chiari tip 1/tip 2, serebral atrofi, serebellar atrofi, ventriküllerde genişleme, KK atrofisi/incelmesi/hipoplazisi, PVL, araknoid kist, nöroepitelyal kist anomalileri ile zihinsel yetersizlik arasında birliktelik açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

25- Santral sinir sistemi anomalileri birliktelik açısından karşılaştırıldığında;

\*Chiari tip 1/tip 2 anomalisinin serebral atrofi, serebellar atrofi, ventriküllerde genişleme, korpus kallosum atrofisi/incelmesi, serebral ensefalomalazi gibi SSS malformasyonları ile birlikteliğinin,

\* Serebral atrofi anomalisinin serebellar atrofi, ventriküllerde genişleme, araknoid kist, serebral ensefalomalazi, Chiari tip 1/ tip 2 gibi SSS malformasyonları ile birlikteliğinin,

\* Serebellar atrofi anomalisinin ventriküllerde genişleme, serebral atrofi, korpus kallosum atrofisi/incelmesi/hipoplazisi, Chiari tip 1/ tip 2 gibi SSS malformasyonları ile birlikteliğinin,

\* Korpus kallosum atrofisi/incelmesi/hipoplazisi anomalisinin ventriküllerde genişleme, serebellar atrofi, PVL ve araknoid kist, Chiari tip 1/tip 2 anomalisi ile birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Her bir karşılaştırma için  $p<0.05$ ).

26- SP'li çocukların etiolojisinde %13.4'ünde SSS malformasyonu eşlik ettiği görüldü.

27- İşitme/görme kaybı hastaların %2.1'inde vardı. Hastaların %7.9'unda ortopedik sorunlar vardı. En fazla görülen ortopedik sorunlar “pes ekinovarus”, skolyoz ve ekstremite kısalığı idi. Hastaların eklemlerindeki kontraktür ve spastisiteler, motor geriliğine katkıda bulunmaktaydı.

28-Hastalardaki SSS anomalileri etiyojisi ve risk faktörlerine bakıldığında genetik nedenlerin önemli bir etken olduğu görülmektedir. Koruyucu hekimlik adına genetik danışmanın vazgeçilmez bir gereklilik olduğu sonucuna varıldı.

## **8. KAYNAKLAR**

- 1- Kurul S, Santral sinir sisteminin gelişimsel anomalileri. Çocuk Nörolojisi, Ankara; Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, 2006, ss:535-554.
- 2- Sarnat HB. Malformations of the central nervous system. Child Neurology (7th ed.). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 259-366.
- 3- Kurul Hız S. Konjenital yapısal defektler. Çocuk Nörolojisi. Ankara; Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği ; 2010.s. 43-53.
- 4- Kurul S. Agiri-pakigiri kompleksi olan olgularda klinik bulguların kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile karşılaştırılması. Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, İzmir, 2002.
- 5- Güngör S, Yalnızoğlu D, Topçu M. Kortikal gelişimsel malformasyonlar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 210-225.
- 6- Gleeson JG, Dobyns WB, Plawner L, Ashwal S. Congenital Structural Defects. Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia, Mosby; 2006.p.363490.
- 7- Moore K. The nervous system in the Developing Human Clinically Oriented Embryology, 8th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Elsevier; 2008.p.380-418.
- 8- Kanekar S, Shively A, Kaneda H. Malformations of ventral induction. Semin Ultrasound CT MR. 2011; 32(3): 200-210.
- 9- Sadler TW. Central Nervous System. Langman's Medical Embryology, 6th ed. Egypt, Mass Publishing; 1993.p.352-387.
- 10- Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. Am J Med Gen Part A 2008; 146A: 2501-2511.
- 11- Taylor M, David AS. Agenesis of the corpus callosum: a United Kingdom series of 56 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 131-134.
- 12- Tae WS, Hong SB, Joo EY, et al. Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: volumetry and voxel-based morphometry. Korean J Radiol 2006; 7: 162-172.

- 13- Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002; 59: 1147-1153.
- 14- A. Šimić Klarić, Z. Kolundžić, Ž. Šimić, et al. Cerebral palsy and associated neurodevelopmental impairments in children with cortical dysgenesis. *Paediatr Croat.* 2014; 58: 295-300
- 15- Emich-Widera E, Larysz D, Kluczewska E, et al. Malformations of cortical development in children: clinical manifestation, neuroimaging and neuropathology in selected cases. *Folia Neuropathol.* 2006; 44(4): 307-13.
- 16- Lian G, Sheen V. Cerebral developmental disorders. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 614– 620.
- 17- Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging* (3rd ed.), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2000.
- 18- Kulak W, Sobaniec W, Gościk M, Oleński J, Okurowska-Zawada B. Clinical and neuroimaging profile of congenital brain malformations in children with spastic cerebral palsy. *Adv Med Sci* 2008; 18: 1-7.
- 19- Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, Thijssen HO, Renier WO. Development and developmental disorders of the human cerebellum. *J Neurol* 2003; 250: 1025-1036.
- 20- D'Arrigo S, Viganò L, Grazia Bruzzone M, et al. Diagnostic approach to cerebellar disease in children. *J Child Neurol* 2005; 20: 859-866.
- 21- Shekdar K Posterior fossa malformations. *Semin Ultrasound CT MR.* 2011; 32(3): 228-41.
- 22- Parisi MA, Dobyns WB. Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 36-53.
- 23- Demaerel P. Abnormalities of cerebellar foliation and fissuration: classification, neurogenetics and clinicoradiological correlations. *Neuroradiology* 2002; 44: 639-646.
- 24- Cohen MM Jr. Holoprosencephaly: Clinical, anatomic, and molecular dimensions. *Birth Defects Research Part A* 2006; 76: 658-673.
- 25- Raam MS, Solomon BD, Muenke M. Holoprosencephaly: a guide to diagnosis and clinical management. *Indian Pediatr.* 2011; 48(6): 457-66.

- 26- Solomon BD, Mercier S, Vélez JI, et al. Analysis of genotype-phenotype correlations in human holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010; 154C: 133-41.
- 27- Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci* 1985-1986; 12: 101-103.
- 28- Moutard ML. Isolated corpus callosum agenesis. *Orphanet Encyclopedia.* September 2003. Erişim tarihi:01.07.2017 (<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cca.pdf>)
- 29- Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 186-193.
- 30- Chadie A, Radi S, Trestard L, et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatr* 2008; 97: 420-424.
- 31- Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: a population-based study. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A: 2495–2500.
- 32- Espinosa-Parrilla Y, Encha-Razavi F, Attié-Bitach T, et al. Molecular screening of the ZFX1B gene in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 2004; 24: 298-301.
- 33- Utsunomiya H, Ogasawara T, Hayashi T, Hashimoto T, Okazaki M. Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies *Neuroradiology* 1997; 39: 302- 310.
- 34- Sztriha L. Spectrum of corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 94-101.
- 35- Szabó N, Gergev G, Kóbor J, et al. Corpus Callosum Anomalies: Birth Prevalence and Clinical Spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol.* 2011;44(6):420-6
- 36- Prasad AN, Bunzeluk K, Prasad C, et al. Agenesis of the corpus callosum and cerebral anomalies in inborn errors of metabolism. *Congenit Anom* 2007; 47: 125-135.



- 37- Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T. Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development. *Neurology* 2001; 56: 1265-1272.
- 38- Banerjee TK, Chattopadhyay A, Manglik AK, Ghosh B. Aicardi syndrome: a report of five Indian cases. *Neurol India* 2006; 54: 91-93.
- 39- Gupta JK, Lilford RJ. Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 1995; 15: 301-312.
- 40- Küker W, Mayrhofer H, Mader I, Nägele T, Krägeloh-Mann I. Malformations of the midline commissures: MRI findings in different forms of callosal dysgenesis. *Eur Radiol* 2003; 13: 598-604.
- 41- Scoffings DJ, Kurian KM. Congenital and acquired lesions of the septum pellucidum. *Clin Radiol* 2008; 63: 210-219.
- 42- Sarwar M. The septum pellucidum: normal and abnormal. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10: 989-1005.
- 43- Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, et al. Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1102-1108.
- 44- Nakano S, Hojo H, Kataoka K, Yamasaki S. Age related incidence of cavum septi pellucidi and cavum vergae on CT scans of pediatric patients. *J Comput Assist Tomogr* 1981; 5: 348-349.
- 45- Golden JA. Cell migration and cerebral cortical development. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 22-28.
- 46- Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999; 14: 759-771.
- 47- Squier W, Jansen A. Abnormal development of the human cerebral cortex. *J Anat.* 2010; 217(4): 312-23.
- 48- Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1971; 34: 369– 387.
- 49- Guerreiro MM. Malformations of cortical development. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67: 570-4.
- 50- Blümcke I, Pieper T, Pauli E, 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 Disord.* 2010; 12(3): 172-80.
- 51- Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 29-38.
  - 52- Andrade CS, Leite Cda C. Malformations of cortical development: current concepts and advanced neuroimaging review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69(1): 130-8.
  - 53- Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of cortical development. *Neurologist* 2008; 14: 181-191.
  - 54- Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992; 182: 493-499.
  - 55- Mochida GH, Walsh CA. Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. *Arch Neurol* 2004; 61: 637-640.
  - 56- Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. *Exp Brain Res* 2006; 173: 322-333.
  - 57- Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005; 137: 181-189.
  - 58- Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, et al. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology* 1999; 53: 715-722.
  - 59- Brunelli S, Faiella A, Capra V, et al. Germline mutations in the homeobox gene *EMX2* in patients with severe schizencephaly. *Nat Genet* 1996; 12: 94-96.
  - 60- Sztriha L, Johansen JG. Spectrum of malformations of the hindbrain (cerebellum, pons, and medulla) in a cohort of children with high rate of parental consanguinity. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 134-141.
  - 61- Patel S, Barkovich AJ. Analysis and classification of cerebellar malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1074-1087.
  - 62- Bolduc ME, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51(4): 256-67.

- 63- Poretti A, Wolf NI, Boltshauser E. Differential diagnosis of cerebellar atrophy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 155-167.
- 64- Steinlin M, Blaser S, Boltshauser E. Cerebellar involvement in metabolic disorders: a pattern-recognition approach. *Neuroradiology* 1998; 40: 347-354.
- 65- Steinlin M. Non-progressive congenital ataxias. *Brain Dev* 1998; 20: 199-208.
- 66- Lincke CR, van den Bogert C, Nijtmans LG, et al. Cerebellar hypoplasia in respiratory chain dysfunction. *Neuropediatrics* 1996; 27: 216-218.
- 67- Boltshauser E. Cerebellum-small brain but large confusion: a review of selected cerebellar malformations and disruptions. *Am J Med Genet A* 2004; 126A: 376-385.
- 68- Kollias SS, Ball WS Jr, Prenger EC. Cystic malformations of the posterior fossa: differential diagnosis clarified through embryologic analysis. *Radiographics* 1993; 13: 1211-1231.
- 69- Klein O, Pierre-Kahn A, Boddaert N, Parisot D, Brunelle F. Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 484-489.
- 70- Nelson MD Jr, Maher K, Gilles FH. A different approach to cysts of the posterior fossa. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 720-732.
- 71- Decouflé P, Boyle CA, Paulozzi LJ, Lary JM. Increased risk for developmental disabilities in children who have major birth defects: a population-based study. *Pediatrics*. 2001; 108(3): 728-34.
- 72- Guerrini R, Parmeggiani L. Abnormalities of brain development. In: Wallace SJ, Farrell Kevin, eds. *Epilepsy In Children*, 2nd ed. London, Arnold; 2004: 47-62.
- 73- Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006; 10(3): 107-113.
- 74- Tassi L, Colombo N, Garbelli R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*. 2002; 125: 1719-1732.
- 75- Damska M, Rafalowska J. Neuronal heterotopies and formation of cortical anomalies. *Folia Neuropathol*. 2003; 41: 217-221.

- 76- Güngör S, Yalnızoğlu D, Turanlı G, ark. Malformations of cortical development: clinical spectrum in a series of 101 patients and review of the literature (Part I). Turk J Pediatr 2007; 49: 120-130.
- 77- Güngör S, Yalnızoğlu D, Turanlı G, ark. Malformations of cortical development and epilepsy: evaluation of 101 cases (Part II). Turk J Pediatr 2007; 49: 131-140.
- 78- Jansen AC. Cognitive deficits and developmental language disorders in patients with malformations of cortical development. Epilepsia. 2010; 51 Suppl 1: 70-1.
- 79- Caplan R, Levitt J, Siddarth P, et al. Language and brain volumes in children with epilepsy. Epilepsy Behav. 2010; 17(3): 402-7.
- 80- Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT, et al. Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. Brain. 2010; 133: 1415-1427.
- 81- Sasaki-Adams D, Kulkarni A, Rutka J, et al. Neurosurgical implications of osteogenesis imperfecta in children. Report of 4 cases. J Neurosurg Pediatr 2008; 1: 229-236.
- 82- Zhou LJ, Khong PL, Wong KY, Ooi GC. A case of cerebellar hypoplasia in a Chinese infant with osteogenesis imperfecta. Hong Kong Med J 2004; 10: 211-213.
- 83- Fennell EB, Gitten JC, Dede DE, Maria BL. Cognition, behavior, and development in Joubert syndrome. J Child Neurol. 1999; 14(9): 592-6.
- 84- Trabacca A, De Rinaldis M, Gennaro L, Losito L. Septo-optic dysplasia-plus and dyskinetic cerebral palsy in a child. Neurol Sci. 2012; 33(1): 159-63.
- 85- Cooper-Brown L, Copeland S, Dailey S, et al. Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. Dev Disabil Res Rev. 2008; 14(2): 147-157.
- 86- Hussain N, Gosalakkal JA. Congenital peri-sylvian syndrome presenting with intractable seizures. Indian Pediatr. 2007; 44(7): 543-5.
- 87- Barkovich AJ, Raybaud CA. Malformations of cortical development. Neuroimaging Clin N Am. 2004; 14: 401-423
- 88- Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. Semin Fetal Neonatal Med. 2006; 11(2): 117-25.
- 89- Kinsman SL. Predicting gross motor function in cerebral palsy. JAMA. 2002; 288(11): 1399-400.

- 90- Zarrinkalam R, Russo RN, Gibson CS, et al. CP or Not CP? A Review of Diagnoses in a Cerebral Palsy Register. *Pediatr Neurol*. 2010; 42(3): 177-80.
- 91- Garne E, Dolk H, Krägeloh-Mann I, Holst Ravn S, Cans C; SCPE Collaborative Group. Cerebral palsy and congenital malformations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12(2):82-8.
- 92- Krägeloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(2): 144-51.
- 93- Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr*. 2001; 138(6): 804-10.
- 94- Shevell MI, Dagenais L, Hall N. Comorbidities in cerebral palsy and their relationship to neurologic subtype and GMFCS level. *Neurology*. 2009; 72(24): 2090-6
- 95- Ann Johnson. Congenital anomalies in children with cerebral palsy: a population based record linkage study, Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44: 633-40.
- 96- Beksaç MS. Prenatal tanıda non-invaziv yöntemler. *Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Medical Network*. 1996; 45-52.
- 97- Giray Ö, Özkınay C. Çocuk sağlığında genetiğin önemi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005; 2: 1-10.
- 98- Wynshaw-Boris A. Lissencephaly and LIS1: insights into the molecular mechanisms of neuronal migration and development. *Clin Genet* 2007; 72: 296-304.
- 99- Bayram E. Korpus kallozum anormalliği saptanan olgularda kranial manyetik rezonans bulguları ile klinik özelliklerin karşılaştırılması, Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.
- 100- Rasmussen SA, Moore CA, Paulozzi LJ, Rhodenhiser EP. Risk for birth defects among premature infants: A population-based study. *J Pediatr*. 2001; 138: 668-673.

- 101- Dobyns WB, Elias ER, Newlin AC, Pagon RA, Ledbetter DH. Causal heterogeneity in isolated lissencephaly. *Neurology*. 1992; 42(7): 1375-88.
- 102- al-Quadah AA. Clinical patterns of neuronal migrational disorders and parental consanguinity. *J Trop Pediatr*. 1998; 44: 351-354.
- 103- Yıldırım H, Murat A, Aydın M, Benzer D. Joubert sendromunun nöroradyolojik açıdan değerlendirilmesi: olgu Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 136-138.
- 104- Ramaekers VT, Heimann G, Reul J, Thron A, Jaeken J. Genetic disorders and cerebellar structural abnormalities in childhood. *Brain* 1997; 120: 1739-1751.
- 105- D'Amelio M, Shinnar S, Hauser WA. Epilepsy in children with mental retardation and cerebral palsy. *Epilepsy and Developmental Disabilities*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2001; 3-16.
- 106- Aksu F. Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1990; 32(8): 661-8.
- 107- Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas I. Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 1999; 14(5): 289-94.
- 108- Petersen MC, Kube DA, Palmer FB. Classification of developmental delays. *Semin Pediatr Neurol*. 1998; 5(1): 2-14.
- 109- Alkan A, Kutlu R, Baysal T, ve ark. Korpus kallozum disgenezisine eşlik eden beyin anomalileri ve klinik bulgular. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003; 9: 411-417.
- 110- Kieslich M, Fuchs S, Vlaho S, Maisch U, Boehles H. Midline developmental anomalies in Down syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 460-462.
- 111- Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM, et al. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 285. e1-6.
- 112- Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *Am J Roentgenol* 1988; 151(1): 171-9.
- 113- Seur D, Jeret JS, Wisniewski K. Agenesis of the corpus callosum. Clinical, neuroradiological, and cytogenetic studies. *Neuropediatrics* 1988; 19:87-91.
- 114- Hanna RM, Marsh SE, Swistun D, et al. Distinguishing 3 classes of corpus callosal abnormalities in consanguineous families. *Neurology* 2011; 76(4): 373-82.

- 115- Ghi T, Carletti A, Contro E, et al. Prenatal diagnosis and outcome of partial agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(1): 35-41.
- 116- Bodensteiner J, Schaefer GB, Breeding L, Cowan L. Hypoplasia of the corpus callosum: a study of 445 consecutive MRI scans. *J Child Neurol* 1994; 9: 47-49.
- 117- Montenegro MA, Cendes F, Lopes-Cendes I, et al. The clinical spectrum of malformations of cortical development. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 196-201.
- 118- Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol*. 2005; 20: 287-299.
- 119- Sullivan PB, Lambert B, Rose M, et al. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42(10): 674-80.
- 120- Krägeloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev*. 2009; 31(7): 537-44.
- 121- Ekici A. Serebral Palsili Hastalarda Epilepsi ve Eşlik Eden Diğer Bozuklukların Kaba Motor İşlev Ölçeği ile Değerlendirilmesi. *Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi*. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Eskişehir, 2012.

## **9. ÖZGEÇMİŞ**

- 1. Adı Soyadı:** Halil BELVERENLİ
- 2. Doğum Tarihi:** 04/05/1984
- 3. Unvanı:** Asistan Dr. Araştırma Görevlisi
- 4. Öğrenim Durumu:**

<b>Derece</b>	<b>Alan</b>	<b>Üniversite</b>	<b>Yıl</b>
Lisans ve Yüksek Lisans	Tıp Fakültesi	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	2003/2009
Doktora/ Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	2013/-

- 5. Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı:** Serebral ve Serebellar Anomalili Olguların Almış Oldukları Tanılar ve Eşlik Eden Anomaliler

**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Özlem GİRAY BOZKAYA

### **6. Yayınlar**

**6.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities)**

**6.2. Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler**

**6.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler**

1. M.Akyıldız, C.Çeltik, A.Narcı, **H.Belverenli**, O.Çakmak, H.Vural ‘Investigation of Role Food Allergies in Functional Constipation Etiology in Childhood’. 2015 AACC Annual Meeting and Clinical Lab Expo (Poster) (Yayın No:2579928)

**6.4. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler**

**6.5. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler**

1. **H.Belverenli**, B.Baysal, F.Tüzün, M.Kir, A.Kumral, N.Duman, H.Özkan Türk Pediatri Arşivi Dergisi ‘Perkütan santral venöz kateteri olan aşırı düşük doğum ağırlıklı bir yenidoğanda kardiyak tamponad ve tekrarlayan perikardiosentez ihtiyacı: Olgu sunumu’ (Yayın Aşamasındadır)



## 6.6. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. **H.Belverenli**, A.Haksever, Ş.Erdoğan, S.Tunca, Y.Sevinç, F.T.Köseoğlu, C.Çeltik, H.Cengiz, V.Tavlı 57. Türkiye Milli Pediatri Kongresi dahilinde ‘Yenidoğanlarda Fototerapi ve Hiperbilirubineminin İşitme Üzerine İleri Dönemdeki Etkisinin Değerlendirilmesi’, Antalya, Türkiye, Ekim-Kasım 2013, Poster
2. S.Tunca, **H.Belverenli**, A.Haksever, A.S.Topaloğlu, Y.Sevinç, H.Cengiz, C.Çeltik, V.Tavlı 1.Çocuk ve Bilgi Güvenliği Kongresi dahilinde ‘Çocukların Göz Sağlığı Üzerine Görsel İletişimin Etkisi’ Ankara, Türkiye, Kasım 2013, Poster
3. S.Tunca, F.T.Köseoğlu, **H.Belverenli**, Y.Sevinç, A.Haksever, C.Çeltik, V.Tavlı 1.Ulusal Çocuk Genetik Sempozyumu dahilinde ‘Klippel-Trenaunay-Weber Sendromu’, İzmir, Türkiye, Eylül 2013, Poster
4. S.Demirpençe, Y.Sevinç, E.Damar, V.Tavlı, **H.Belverenli** 14.Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi dahilinde ‘Ege Bölgesinde Bir Vakıf Üniversitesinde Üç Yıllık Kalp Kateterizasyonu Komplikasyonlarımızın Geriye Dönük Değerlendirilmesi’, Denizli, Türkiye, Nisan 2015, Poster
5. C.Çeltik, **H.Belverenli**, A.Narcı, G.Cingöz, S.Tunca, F.T.Köseoğlu, A.Haksever, V.Tavlı 51. Türk Pediatri Kongresi dahilinde ‘Akut Kolestatik Hepatit Kliniği İle Başvuran Bir Hodgkin Lenfoma Olgusu’, İzmir, Türkiye, Mayıs 2015, Poster
6. S.Tunca, **H.Belverenli**, E.Bayram 4. Pediatri Uzmanlar Akademisi Kongresi dahilinde ‘Enürezis Nokturna Ayırıcı Tanısında Epilepsi’, Antalya, Türkiye, Nisan-Mayıs 2015, Poster
7. S.Tunca, A.Haksever, **H.Belverenli**, F.T.Köseoğlu, H.Cengiz, C.Çeltik, V.Tavlı 51. Türk Pediatri Kongresi dahilinde ‘Rektal sıcaklık değerine göre vücut sıcaklık değerlerinin karşılaştırılması’, İzmir, Türkiye, Mayıs 2015, Poster
8. **H.Belverenli**, A.Narcı, S.Tunca, A.Haksever, C.Çeltik, V.Tavlı 51.Türk Pediatri Kongresi dahilinde ‘Doğumsal Kistik Lenfanjiom Olgusunda Bleomisin Tedavisinin Etkinliği: Vaka Sunumu’, İzmir, Türkiye, Mayıs 2015, Poster
9. M.Akyıldız, C.Çeltik, A.Narcı, **H.Belverenli**, O.Çakmak, H.Vural 33. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi dahilinde ‘Çocukluk Çağı Fonksiyonel Kabızlıklarda Gıda Allerjilerinin Rolünün Değerlendirilmesi’, Antalya, Türkiye, Ekim 2015, Poster

10. **H.Belverenli**, N.Belet, C.Özlu, U.Yiş, H.Güleryüz 10. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Kongresi dahilinde '*Streptococcus Constellatus*'a Bağlı Dissemine Enfeksiyon: Olgu Sunumu', Antalya, Türkiye, Nisan 2017, Poster

11. G.Görgülü, **H.Belverenli**, N.Belet, O.T.İnce, H.Güleryüz 6. Puader Kongresi dahilinde '*Streptococcus Constellatus*: 2 Olgu ile Çocuklarda Nadir Dissemine Enfeksiyon Ajanı', Antalya, Türkiye, Ekim 2017, Poster

## 8. Kurslar ve Sertifikalar

1. Neonatal Resüsitasyon Kursu, Nisan 2014
2. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Eğitim Programı, Mayıs 2014
3. Yenidoğan İşitme Tarama Programı Uygulayıcı Eğitimi, Haziran 2014
4. Elsevier Akademik Veri Tabanları Eğitim Programı, Mayıs 2014
5. Çocuk Radyoloji Kursu, 4. Puader Kongresi, Mart 2015
6. Klinik Araştırmalar ve Etik Kurullara Başvuru İlkeleri Kursu, Mart 2016
7. Türk Pediatri Kurumu Temel İstatistik Kursu, Kasım 2016
8. İş Yeri Hekimliği Sertifikası, Aralık 2016
9. Aile Hekimliği Sertifikası, Şubat 2010
10. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, Şubat 2017
11. OPENpediatrics 7S Resident Curriculum Certificate, Temmuz 2017
12. Pediatric Advanced Life Support Certificate (PALS), Eylül 2017

## 10. Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler

-Türk Tabipler Birliği

## 10. EKLER

### EK 1: Hasta Değerlendirme Formu

Serebral ve Serebellar Anomalili Olguların Almış Oldukları Tanılar ve Eşlik Eden Anomaliler	
VERİ KAYIT FORMU	
AD SOYAD	TELEFON
PROTOKOL	
YAŞ	
CİNSİYET	
KİLO (PERSANTİL)	
BOY (PERSANTİL)	
BAŞ ÇEVRESİ (PERSANTİL)	
PRENATAL TANI	
PREMATÜRİTE/MİAD/POSTMATÜRİTE	(.....) HAFTA
PRENATAL/NATAL RİSK FAKTÖRLERİ (ASFİKSİ, TRAVMA, SİGARA, İLAÇ, ANNE YAŞI...)	
DOĞUM ŞEKLİ	
BAŞVURU ŞİKAYETİ	
ALDIĞI TANILAR	
EK ANOMALİ	
KRANIYOFASİYAL ANOMALİ	
EKSTREMİTE ANOMALİ	
GÖĞÜS/ABDOMİNAL ANOMALİ	
MOTOR/ZİHİNSEL GELİŞİM GERİLİĞİ	
GÖRME /İŞİTME PROBLEMİ	
ANNE BABA AKRABALIĞI	
AİLEDE NÖROLOJİK HASTALIK ÖYKÜSÜ	
EX KARDEŞ ÖYKÜSÜ	
EEG/EKO ANORMALLİĞİ	
MR/BT ANORMALLİĞİ	
METABOLİK TETKİK ANORMALLİĞİ	

## **EK 2: Etik Kurul Onayı**

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

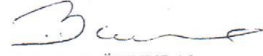
Konu: Karar hk.  
Sayı: 1122

13.01.2017

Sayın Prof.Dr.Özlem GİRAY BOZKAYA,

Kurulumuz tarafından 09.02.2017 tarih ve 3115-GOA protokol numaralı 2017/02-08 karar numarası ile görüşülen “Serebral ve Serebellar Anomalili Olguların Almış Oldukları Tanılar ve Eşlik Eden Anomaliler” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL  
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Inciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE  
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3115-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serebral ve Serebellar Anomalili Olguların Almış Oldukları Tanılar ve Eşlik Eden Anomaliler	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Özlem GİRAY BOZKAYA Çocuk Genetik B.D.	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/02-08	Tarih:09.02.2017
	Prof.Dr.Özlem GİRAY BOZKAYA'nın sorumlusu olduğu "Serebral ve Serebellar Anomalili Olguların Almış Oldukları Tanılar ve Eşlik Eden Anomaliler" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	