

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

**KORPUS KALLOZUM ANORMALLIĞI SAPTANAN OLGULARDA KRANİYAL
MANYETİK REZONANS BULGULARI İLE KLİNİK ÖZELLİKLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

PEDİATRİK NÖROLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Erhan Bayram

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Semra Hız

İZMİR – 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
TÜRKÇE ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	26
5. OLGULARIN KRANİAL MRG İNCELEME ÖRNEKLERİ.....	39
6. TARTIŞMA.....	45
7. SONUÇLAR.....	50
8. KAYNAKLAR.....	52
9. EKLER.....	60
EK-1	
EK-2	

KISALTMALAR

EEG Elektroensefalografi

GH Gestasyonel hafta

KK Korpus kallozum

MR Mental retardasyon

MRG Manyetik rezonans görüntüleme

PVL Periventriküler lökomalazi

SSS Santral sinir sistemi

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL NO	Sayfa No
Şekil 1	Beyin keseciklerinin oluşumu.....7
Şekil 2	a) Korpus kallozumun sagital düzlemde görünüşü b) MRG traktografi ile sagital düzlemde korpus kallozum.....9
Şekil 3	Korpus kallozum ve komşuluğundaki yapıların nöroanatomik görüntüsü.....10
Şekil 4	Korpus kallozum bölümlerinin sagital düzlemde şematik olarak görünümü....11
Şekil 5	Korpus kallozum fibrillerinin her iki hemisfer arasındaki görünümü.....12
Şekil 6	Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerinin Sınıflandırılması.....13

TABLO NO**Sayfa No**

Tablo 1	Korpus kallozum gelişim anormalliklerinin eşlik ettiği genetik olarak tanımlanmış hastalıklar	19
Tablo 2	Korpus kallozum gelişim anormalliklerinin eşlik ettiği genetik olarak tanımlanmamış hastalıklar.....	20
Tablo 3	Korpus kallozum gelişim anormalliklerinin sıklıkla eşlik ettiği hastalıklar	20
Tablo 4	Korpus kallozum anormalliklerine eşlik eden klinik bulgular.....	21
Tablo 5	Korpus kallozum gelişim anormalliklerinin dağılımı.....	26
Tablo 6	Olguların demografik ve klinik özellikleri.....	27
Tablo 7	Spesifik hastalık tanısı alan olguların dağılımı.....	28
Tablo 8	Olguların gruplara göre klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 9	Gruplara göre eşlik eden radyolojik anormallik varlığının karşılaştırılması.....	30
Tablo 10	Korpus kallozum gelişim anormalliğine eşlik eden diğer radyolojik bulgular...	31
Tablo 11	Eşlik eden radyolojik anormallikler ve klinik bulgularla ilişkisi.....	32
Tablo 12	Nöbeti olan ve olmayan hastalar arasında KK kalınlıklarının karşılaştırılması...	32
Tablo 13	Psikomotor geriliğin varlığına göre korpus kallozum kalınlıklarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 14	Gelişme geriliği öyküsünün varlığına göre korpus kallozum kalınlıklarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 15	Fizik muayene anormalliği olan ve olmayan olgularda korpus kallozum kalınlıklarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 16	Nörolojik muayene anormalliği olan ve olmayan olgularda korpus kallozum kalınlıklarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 17	Grupların izlemde nöbet varlığı yönünden karşılaştırılması.....	35
Tablo 18	Gruplara göre nöbet başlama yaş ortalamaları.....	35
Tablo 19	Gruplara göre nöbet tiplerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 20	Grupların nöbet sıklığı yönünden karşılaştırılması.....	36
Tablo 21	Grupların antiepileptik ilaç sayısı açısından karşılaştırılması.....	37
Tablo 22	Korpus kallozum gelişim anormalliği tipine göre antiepileptik tedavi yanıtları...	37
Tablo 23	EEG’de anormallik saptanan olguların gruplara göre dağılım.....	38

KORPUS KALLOZUM ANORMALLİĞİ SAPTANAN OLGULARDA KRANİAL MANYETİK REZONANS BULGULARI İLE KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, korpus kallozum gelişim anormalliği tespit edilen olgularda klinik bulgular ile kranial manyetik rezonans bulgularının ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Eylül 2010- Mart 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümünde korpus kallozum gelişim anormalliği saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastalar korpus kallozum gelişim anormalliği tipine göre total agenezi, parsiyel agenezi ve hipoplazi olarak klasifiye edildi. Gruplara göre eşlik eden radyolojik anormallikler ve klinik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama tanı yaşı 18.0 ± 32.1 ay olan, 32'si kız (%51.6), 30'u (%48.4) erkek toplam 62 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 20'sinde (%32.3) korpus kallozum total agenezisi, 9'unda (%14.5) parsiyel agenezisi ve 33'ünde (%53.2) hipoplazisi mevcuttu. 17/62 (%27.4) olguda korpus kallozum gelişim anormalliğine eşlik eden spesifik bir hastalık saptandı (3 olguda Charge sendromu, 2 olguda Aicardi sendromu, 2 olguda nonketotik hiperglisinemi, 1'er olguda da Wolf Hirschhorn sendromu, Marden Walker sendromu, PHACE sendromu, Fasio-kardio-renal sendrom, Di George sendromu, West sendromu, Joubert sendromu, 2-ketoglutarat DH eksikliği, Tay Sachs hastalığı ve Osteodisplastik premordial dwarfizm). Olguların 35'inde (%56.7) fizik muayene anormalliği, 47'sinde (%75.8) nörolojik muayene anormalliği, 42'sinde (%67.7) psikomotor gerilik ve 50'sinde (%80.6) gelişme geriliği öyküsü saptandı. Fizik muayene anormalliği, gelişme geriliği öyküsü, psikomotor gerilik, nöbet varlığı ya da mikrosefali açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Nörolojik muayene anormalliğinin hipoplazi olan grupta daha sık görüldüğü belirlendi. Total agenezi grubunda 13/20 (%65), parsiyel agenezi grubunda 7/9 (%77.8) ve hipoplazi grubunda 27/33 (%81.8) olguda eşlik eden radyolojik anormallik saptandı. Nöbet, gelişme geriliği öyküsü ve nörolojik muayene anormalliği varlığı, eşlik eden diğer radyolojik anormalliği bulunan olgularda anlamlı olarak daha sıklıkla. Korpus kallozum kalınlığı ile klinik bulguların ilişkisi incelendiğinde nöbeti olan ve olmayan olgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Psikomotor geriliği ve/veya gelişme geriliği öyküsü bulunan olgularda korpus kallozum posterior kesiminin anlamlı olarak daha ince olduğu belirlendi. Fizik muayene anormalliği olanlarda korpus kallozum anterior bölgesinin daha

ince olduğu saptandı. Nörolojik muayene anormalliği olanlarda her üç korpus kallozum bölümünün de daha ince olduğu belirlendi. Olguların 33/62'sinde (%53.2) izlemde nöbet geliştiği belirlendi. Total agenezisi olan hastaların, parsiyel agenezi veya hipoplazisi olan hastalara göre daha erken yaşta nöbet geçirmeye eğilimli oldukları tespit edildi. Gruplar arasında nöbet tipi, nöbet sıklığı, antiepileptik tedaviye yanıt ve elektroensefalografî bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Korpus kallozum gelişimsel anormalliği bulunan olgularda eşlik eden nöroradyolojik anormallikler ve nörojenetik bir sendrom araştırılmalıdır. Eşlik eden nöroradyolojik anormalliği bulunan olgularda nörolojik prognoz daha kötüdür. Tanıda, korpus kallozumun farklı kesimlerinden yapılan kalınlık ölçümleri, psikomotor gerilik ve anormal fizik muayene bulgularının varlığı açısından önemli ipuçları sağlayabilir. Korpus kallozum total agenezisi bulunan olgular nöbetlerin erken gelişimi açısından takip edilmelidirler.

Anahtar sözcükler: Korpus kallozum, manyetik rezonans görüntüleme, klinik bulgular

COMPARISON OF CRANIAL MAGNETIC RESONANCE FINDINGS AND CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH CORPUS CALLOSUM ABNORMALITIES

SUMMARY

Aim: The aim of this study is to evaluate the relationship between clinical findings and cranial magnetic resonance imaging findings in patients with corpus callosum abnormalities.

Material-Method: Between September 2010 - March 2012, patients in whom developmental corpus callosum abnormalities were detected in Dokuz Eylul University Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology were included in the study. Patients were classified as total agenesis, partial agenesis and hypoplasia according to the type of developmental corpus callosum abnormalities. Regarding the groups, the association between radiological abnormalities and clinical findings were evaluated.

Results: A total of 62 patients (32 female (51.6%) and 30 (48.4%) male) with a mean age of 18.0 ± 32.1 months were enrolled in the study. Twenty patients (32.3%) had total agenesis, 9 patients (14.5%) had partial agenesis and 33 (53.2%) patients had hypoplasia of the corpus callosum. 17/62 (27.4%) of the patients had a specific disease associated with developmental abnormalities of the corpus callosum (Charge syndrome in 3 cases, Aicardi syndrome in 2 cases, nonketotic hyperglycinemia in 2 cases and each of the other patients with Wolf Hirschhorn syndrome, Marden Walker syndrome, PHACE syndrome, fasio-cardio-renal syndrome, Di George syndrome, West syndrome, Joubert syndrome, 2-ketoglutaric acid deficiency, Tay Sachs disease and Osteodysplastic primordial dwarfism). Thirty five (56.7%) cases had abnormal physical examination, 47 (75.8%) cases had abnormal neurological examination, 42 (67.7%) cases had psychomotor retardation, and 50 (80.6%) cases had a history of psychomotor retardation. There were not significant differences among groups regarding physical examination, history of growth retardation, psychomotor retardation, seizures or microcephaly. Neurological examination abnormalities were more frequent in hypoplasia group. 13/20 (65%) of the cases in the total agenesis group, 7/9 (77.8%) of the cases in the partial agenesis group and 27/33 (81.8%) of the cases in the hypoplasia group had other associated radiological abnormalities. Seizures, history of psychomotor retardation and neurological abnormalities were significantly more frequent in patients with associated other radiological abnormalities. When we investigated the relationship between the thickness of the corpus callosum and clinical findings, there was no significant difference between cases with and without seizures. Posterior segment of the corpus

callosum was significantly thinner in patients with psychomotor retardation and / or had a history of growth retardation. The anterior part of the corpus callosum thinner in patients with abnormal physical examination. All three parts of the corpus callosum were thinner in patients with abnormal neurologic examination. A total of 33/62 (53.2%) patients developed seizures during follow up. It was determined that seizures were developed in 53.2% of the cases during the follow-up. Patients with total agenesis were more prone to seizures at an early age than patients with partial agenesis or hypoplasia. Seizure type, seizure frequency, antiepileptic drug response, and electroencephalographic findings did not differ between the groups.

Conclusion: Neurogenetic syndromes and associated neuroradiological abnormalities should be investigated in patients with corpus callosum abnormalities. The neurological prognosis is poorer in patients with an associated neuroradiological abnormality. Measurement of different parts of corpus callosum at diagnosis should provide important clues in the development of psychomotor retardation and abnormal physical examination findings. Patients with total agenesis of corpus callosum should be followed up for early development of seizures.

Key words: Corpus callosum, magnetic resonance imaging, clinical findings

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Korpus kallozum (KK) serebral hemisferleri fonksiyonel ve anatomik olarak birleştiren en önemli komissural yapıdır. Korteksten köken alan uyarıları karşı taraf hemisfere bağlayarak beyin motor, duyuşsal ve bilişsel işlevlerinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (1). Üç boyutlu görme, görşel bilginin ayırımı, sesin lokalizasyonu ve öğrenme süreçlerinde etkilidir. KK fetal gelişimi 8-14. haftaları arasında oluşmaya başlar. Yaklaşık 200 milyon akson bu yapıya katılır ve karşı hemisferle bağlantıyı sağlar. Bu aksonların yarısı geniş ve miyelinli liflerden, geri kalanı ise miyelinsiz küçük çaplı liflerden oluşmaktadır. Bu yapının yokluğu ya da gelişimsel anormalliği 1/3000 sıklıkta görülür. Spina bifidadan sonra en sık görülen santral sinir sistemi (SSS) anormalliğidir (2). KK gelişim anormalliğine neden olan etiyolojik faktörler oldukça heterojendir ancak embriyogenez dönemindeki genetik ya da genetik dışı nedenlere bağlı etkilenme, parsiyel agenezi, total agenezi ya da hipoplazi ile sonuçlanabilmektedir (3). KK agenezileri kromozomal bozukluklara bağlı da gelişebilmektedir (4, 5). Tek gen mutasyonları ve metabolik hastalıklar da KK gelişimini etkileyebilmektedir. KK agenezisi ile ilişkisi en iyi bilinen çevresel etken fetal alkol sendromu olup bu durum beyaz cevher volümünde anlamlı azalma ile birlikte (6). Total agenezi saptanan olguların dışında, parsiyel agenezi tespit edilen olgularda genellikle KK posterior kesimi etkilenmektedir. Hipoplazi saptanan olgularda ise KK'un tamamı ya da bir kısmının maturasyonunda gerilik görülmektedir. KK gelişim anormalliklerine sıklıkla polimikrogiri, heterotopi, orta ve arka beyin anormallikleri eşlik etmektedir ancak izole olarak da görülebilmektedir. Birçok olguda eşlik eden oftalmolojik, kardiyak ve renal anormallikler bulunmaktadır. KK gelişim anormalliği tespit edilen olgularda oldukça fazla klinik çeşitlilik vardır. Mental retardasyon, nöbet, gelişme geriliği, oküler anormallikler, serebral palsy, davranışsal ve nöropsikiyatrik problemler görülebilmektedir (7). Ancak bu klinik bulguların genellikle eşlik eden diğer beyin malformasyonlarına bağlı geliştiği düşünülmektedir (3). İzole KK agenezisi olan birçok olguda normal zeka düzeyi ile birlikte sosyal bilişim kusurları vardır ve bir kısmında otizm bulguları saptanır ancak olguların önemli bir kısmı asemptomatiktir (8, 9). Literatürde KK gelişim anormalliklerinin etiyolojik ve klinik bulgularını inceleyen çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte total agenezi, parsiyel agenezi ve hipoplazi saptanan olgularda klinik farklılıkları ortaya koyan yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), total agenezi, parsiyel agenezi ve hipoplazi gibi farklı KK gelişim anormallığı saptanan olgularda, klinik özelliklerin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Korpus kallozum ismi, kemiksi görünümünden ötürü ‘callus’dan gelir. KK terimini ilk kullanan Bergamalı Galen’dir (Claudio Galenus 131-201). 16. yy’da Vesalius tarafından KK’un anatomik tarifi yapılmıştır (Andreas Vesalius 1514-1564). 17. yy’da Willis KK’un hayal gücünün merkezi olduğunu ileri sürmüştür (Thomas Willis 1621-1675). La Peyronie ise KK’un hayal gücü değil ama ruhun oturduğu yer olduğunu belirtmiştir (Francois Gigot de La Peyronie 1678-1794). İlk kez 18. yy’da yine bir bilim adamı olan Vicq D’Azir KK’un iki hemisfer arasında bağlantıyı sağlayan organ olduğu görüşünü ortaya atmıştır (Felix Vicq D’Azir 1748-1794). F.J.Gall beyin korteksinin “zeka ya da bilinç” bölümü olduğunu belirtmiş ve beyin korteksinde belirli bölümlerin ayrı görevleri olduğunu saptamıştır. Bu düşünceye sahip bilim adamlarına ‘frenolojist’ denilmiştir. Frenolojistler ruh, zeka, fikir ayırımı yanısıra ak ve gri madde görevleri ayırımı yaptıkları gibi iki ayrı hemisferin eş çalıştığına ama çift zeka ve çift fikir olduğuna inanmışlardır. KK’un posterior kısmının lezyonu sonucu agrafi olmadan görülen bir aleksi olgusu bu konudaki ilk bilimsel çalışmadır (Joseph Jules Dejerine 1849-1917). Zamanla KK’un gelişimi ve fonksiyonuna olan ilgi giderek artmıştır. Kallozotomi ve komissürotomi ameliyatlarının yaygınlaşması ile erişkinlerde KK’un görevleri ve lezyonları sonrası belirtileri daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Çalışmalar esas olarak erişkinlere yöneliktir. Son yıllarda çocuklara yönelik çalışmaların da artmakta olduğu dikkat çekmektedir (10).

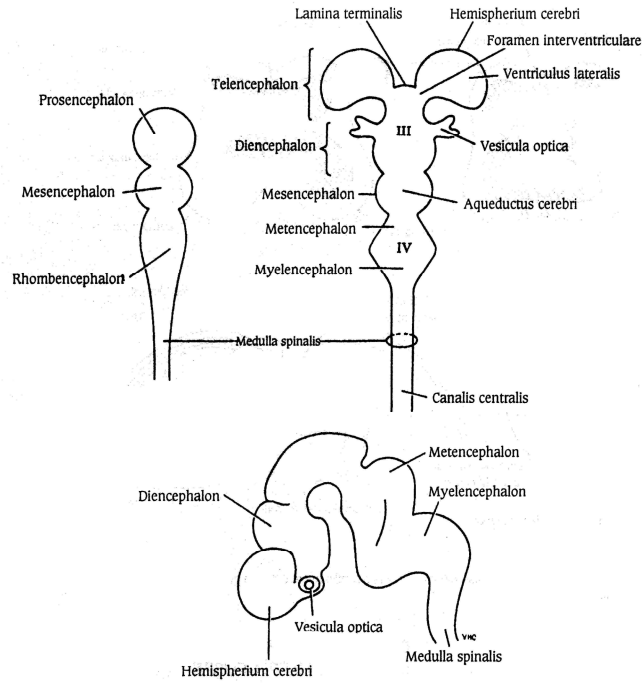
2.2. Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerinin Epidemiyolojisi

Korpus kallozum gelişim anormallikleri, SSS’nin en sık görülen malformasyonlarından birisidir. Doğum sonrası ilk yılda saptanma sıklığı 1/3000 olarak bildirilmiştir (2). Birçok vakanın ilk yıldan sonra saptanması nedeniyle gerçek oranın daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Genel popülasyonda görülme sıklığı 3/1000-1/7000 gibi farklı oranlarda bildirilmektedir (11-13). Gelişme geriliği bulunan çocuklardaki görülme sıklığı ise % 2-3’tür (13, 14). Birçok diğer doğum defektlerinde olduğu gibi anne yaşı 40’tan fazla olanlarda 20’li yaşlarda

annesi olanlara göre üç kat artmış risk vardır. Yaşlı babası olanlarda da otizmde olduğu gibi az da olsa artmış bir risk bulunmaktadır (15). KK agenezisi olan çocuklar normal popülasyona göre dört kat daha sık prematüre olarak doğmaktadırlar (16). KK agenezisi olan infantlarda diğer sistem anormalliklerinin de olabileceği akılda tutulmalıdır. Nonkromozomal KK agenezisi olanlarda yaklaşık %20 kardiyak anormallik görülebilmektedir. Kas-iskelet sistemi, renal ve gastrointestinal anormallikler de eşlik edebilmektedir (2).

2.3. Santral Sinir Sisteminin Gelişimsel Embriyolojisi

İntrauterin gelişimin 3-4. haftasında ektoderm hücreleri nöral plağı oluşturmak için çoğalmaya başlar. Takiben nöral plak ve bu yapının derinleşerek iki kenarının birleşmesiyle de nöral tüp oluşur. Nöral tüpün iki ucu dördüncü haftada kapanarak kapalı bir tüp halini alır. Nöral tüp ön, yani sefalik bölümünün genişlemesi ile üç temel beyin keseciği olan ön beyin, orta beyin ve arka beyin kesecikleri oluşur. Tüpün geri kalan bölümü uzar ve buradan medulla spinalis gelişir. Ön beyin keseciği ön beyini (prosencephalon), orta beyin keseciği orta beyini (mesencephalon) ve arka beyin keseciği de arka beyini (rhombencephalon) oluşturur. Ön beyinden telencephalon ve diencephalon, arka beyinden ise gelecekte pons ve serebellumu oluşturacak olan metencephalon ve medulla oblangatayı oluşturacak olan myelencephalon gelişir (Şekil 1) (17).



Şekil 1: Beyin keseciklerinin oluşumu (18)

Serebral korteksin oluşumu nöral tübün rostral ucunun kapanmasından hemen sonra başlar ve üç evrede gerçekleşir (18):

1) Proliferasyon: Nöronal prekürsör hücrelerin germinal zonlarda proliferasyonu, nöron ve glia hücrelerine diferansiyasyonu

2) Migrasyon: Postmitotik immatür nöronların serebral kortekse göçü

3) Organizasyon: Kortikal laminasyon, sinaptogenez ve apoptoz ile hücrelerin aksonal ve dendritik dallanmalarla korteks içinde vertikal ve horizontal organizasyonu

Serebral korteksin gelişimi içten dışa doğru olmaktadır. Serebral korteksi oluşturacak nöronlar, korteksteeki göç edecekleri son noktaya hemisferin tüm kalınlığı boyunca ışınal olarak uzanım gösteren glia lifleri aracılığıyla ulaşırlar. Nöron göçü tamamlandıktan sonra radial glial lifler matür astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücrelere dönüşürler (19). Nöronların serebral kortekse göçünün tamamlanmasından sonra organizasyon süreci başlar ve diğer nöronlarla sinaptik bağlantıların kurulması yaklaşık olarak intrauterin 6. ayda olur (18). Bu arada sinir hücreleri beynin dış yüzeyine yakın tabakalar halinde dizilir ve yapacakları işlevlere göre farklılaşmaya başlar. Sinir hücreleri uzantıları ile çevrelerindeki çok sayıda hücreyle seçici bağlantılar kurar ve iletişime girerler.

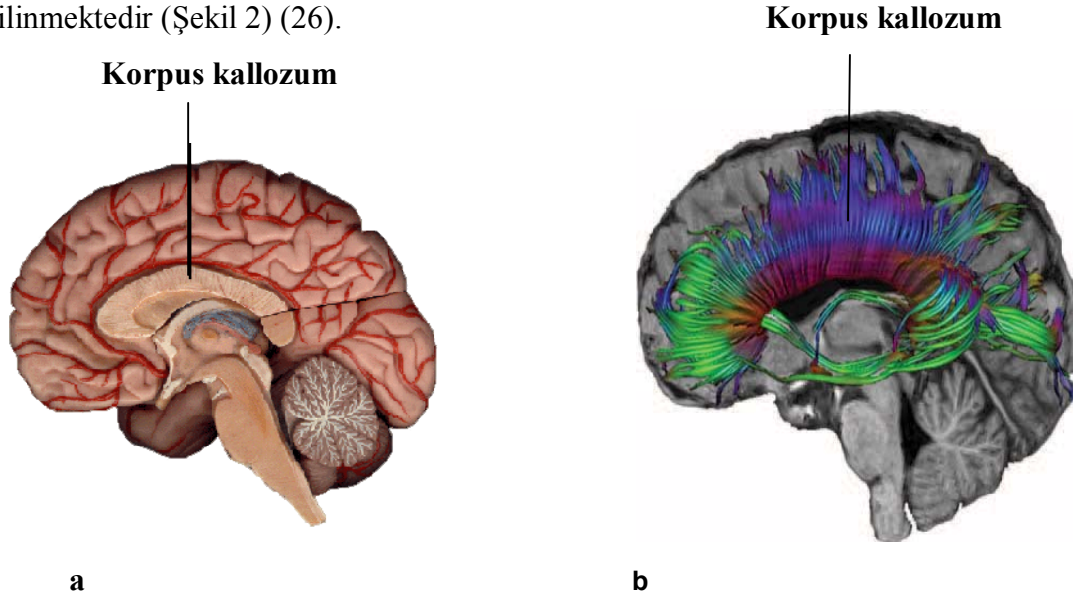
Miyelinizasyonun oluşumu ise intrauterin 6. ayda başlar ve erişkin yaşlara kadar sürer. En hızlı değişiklik doğumdan sonra 8. ayda görülür.

Doğum sonrası beyin 350-400 gram ağırlığındadır. Yeni nöronal hücre üretilmez ancak destek hücrelerinde ve sinaptik bağlantılarda artış görülür. Beynin işlevsel olarak olgunlaşması ve erişkin özelliği kazanması ergenlik dönemine kadar sürer (18).

2.4. Korpus Kallozumun Gelişimsel Embriyolojisi, Anatomisi ve Morfolojisi

Korpus kallozum, 200 milyon aksondan oluşan beyindeki en büyük beyaz cevher yapısıdır. Orta hattı geçen ilk kallozal lifler gestasyonun 14.haftası civarında görülür. Kallozal gelişim için gerekli moleküler ve hücrel olayların tamamı hala net olarak bilinmemektedir. Nöral tüp 3-4. gestasyonel haftada (GH) kapanmaya başlar. Serebral hemisferlerin belirmesi 7. GH'yı bulur. Embriyogenezden fütogeneze geçiş 8. GH'ya rastlar. Bu dönemde ilk kallozal fibrillerin geliştiği sanılmaktadır. İlk olarak orta hatta glial popülasyon oluşumu gerçekleşir. Daha sonra kallozal aksonların orta hatta doğru yönelmesi ve çaprazlaşmanın doğru bir şekilde

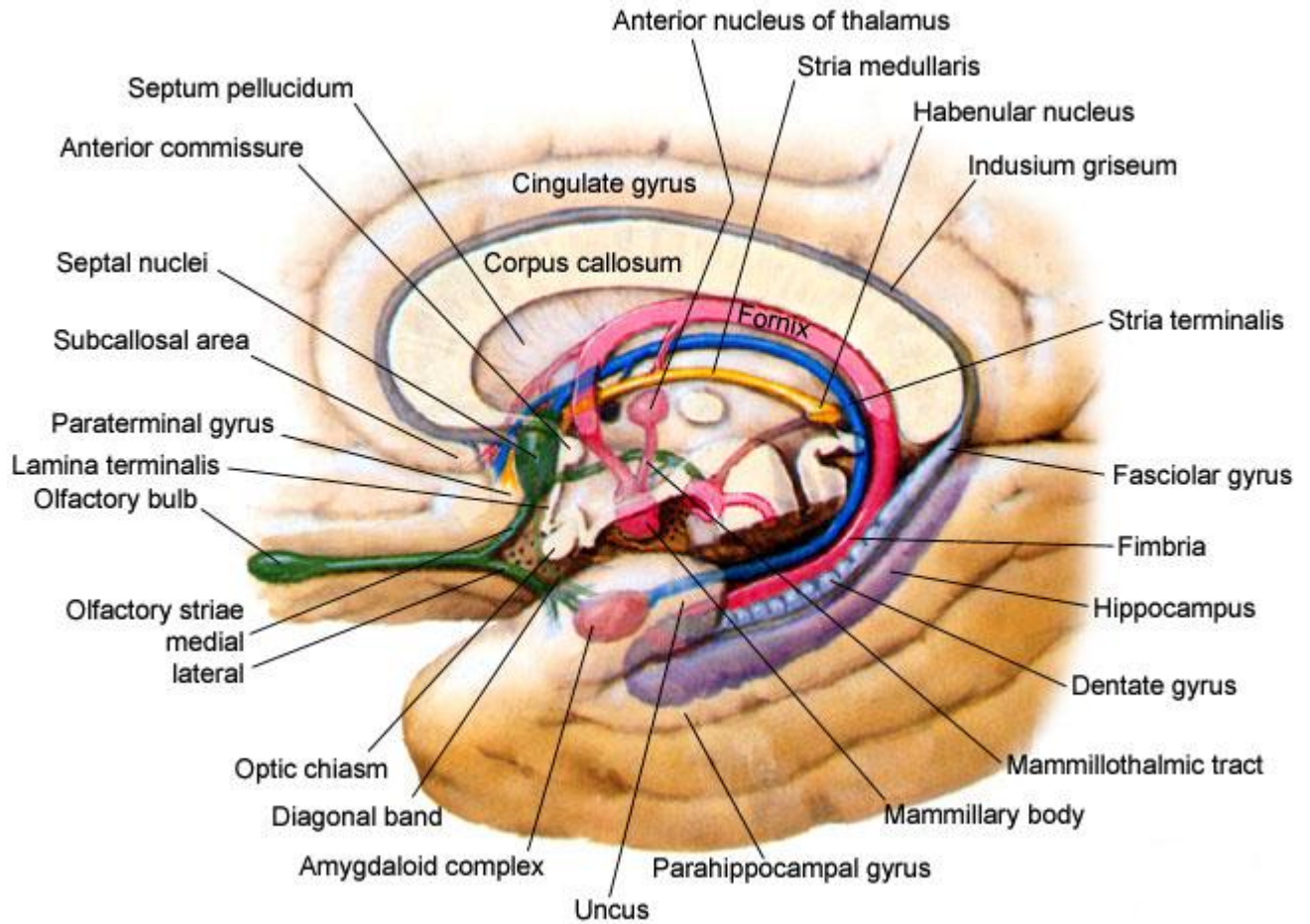
gerçekleşmesi için spesifik moleküller salınır. Filogenezin geliştiği dönem 8. haftanın sonu olarak kabul edilir. Bu nedenle korpus kallozum anomalilerinin oluştuğu dönem 10. GH'ya rastlar. Onikinci GH'da serebral korteks belirmeye başlar ve nöronal migrasyon hız kazanır. Onüçüncü haftadan sonra KK lifleri iyice belirir ancak bu dönemde ultrasonografi (USG) ile görüntülenemez. En iyi USG görüntüleri 20. haftadan sonra gerçekleşir (20). KK lifleri önce rostrum, ardından gövde ve splenium olarak önden arkaya doğru gelişim sırasını takip eder (21). Gövdenin belirmesi 16. hafta ve spleniumun belirmesi 20. haftayı bulur (22). Gelişim doğumdan sonra da devam eder (23). KK'un tam gelişiminin yıllarca sürebildiği belirtilir. Erişkin boyutlarına 10-12 yaşlarda ulaştığı sanılmaktadır (24). KK'da sinir ileti hızının 1m-10m/sn. arasında olduğu bildirilmektedir. Bu rakam normal sinir ileti hızından daha düşüktür (25). Miyelinizasyonda ilk gelişen bölge splenium olup filogenetik gelişim neokorteksle ilintilidir. En ince KK'un sürüngenlerde ve en kalın KK'un da insanlar, primatlar ve yunuslarda olduğu bilinmektedir (Şekil 2) (26).



Şekil 2: a) Korpus kallozumun anatomik olarak sagittal düzlemde görünüşü b) MRG traktografi ile sagittal düzlemde korpus kallozum (27)

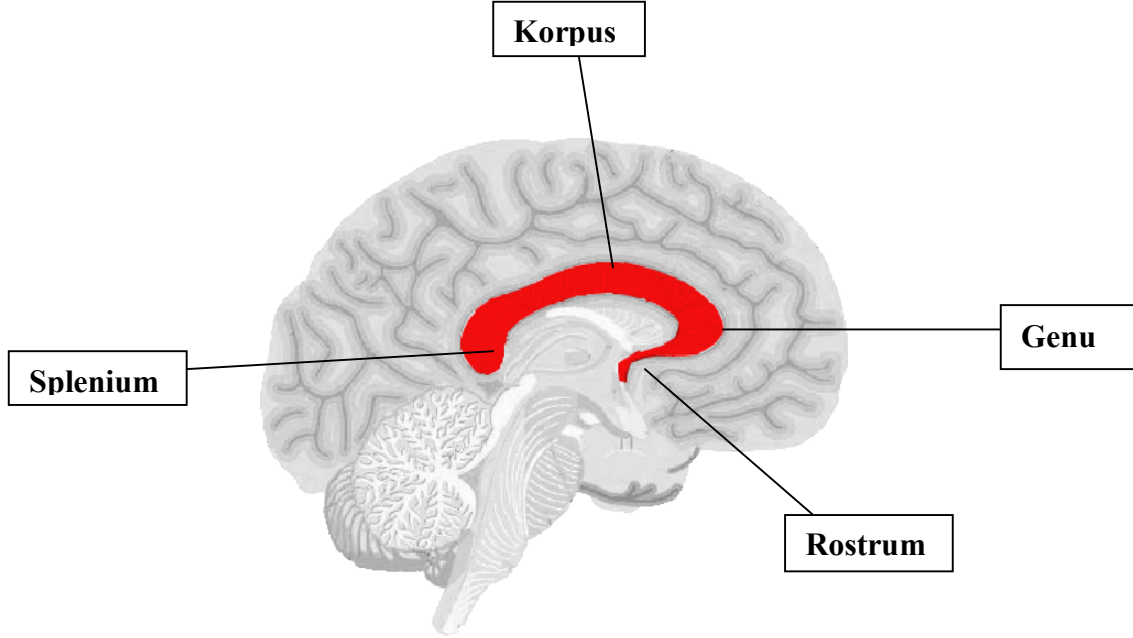
Fissura longitudinalis serebri'nin tabanını ve lateral ventriküllerin büyük bir kısmının tavanını oluşturan KK yaklaşık olarak 8 cm uzunluğunda bir yapıdır. KK'a ait lifler, laterale doğru yelpaze şeklinde açılarak serebral kortekse doğru uzanır. Girus suprakallosi olarak isimlendirilen ince bir gri cevher tabakası KK'un üzerini sarar. KK anterior ve süperiorunda girus

singulatus, daha yukarıda sulkus singulatus bulunur. İnsula ile de komşuluğu vardır. Posterior kısımda singulat girusun istmusu bulunur. İnfieriorunda lateral ventriküller, septum pellucidum ve vejetatif merkezler vardır. Çevresini hipotalamus, hipokampus, girus singuli, forniks, amigdaller ve mamillar cisimeciklerden oluşan limbik sistem sarar. KK'un limbik sistemle indirekt ilişkisi olduğu tahmin edilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3: Korpus kallozum ve komşuluğundaki yapıların nöroanatomik görüntüsü (28)

KK anatomik olarak dört ana bölümden oluşur. Bunlar genu, rostrum, korpus ve splenium olarak adlandırılır (Şekil 4).



Şekil 4: Korpus kallozum bölümlerinin sagittal düzlemde şematik olarak görünümü (28)

Genu ve Rostrum: Rostrumu oluşturan lifler her iki lobus frontalisin orbital yüzeylerini, genuyu oluşturan lifler ise öne doğru kıvrılarak lobus frontalisin diğer bölümlerini birbirine bağlar. Bilişsel iletişim yolları, vücut şeması ve oditoriye transfer ile ilgili işlevleri olduğu düşünülmektedir.

Korpus: İpsilateral motor yollar, taktile enformasyon, dokunma duyusu yolları burada çaprazlaşır.

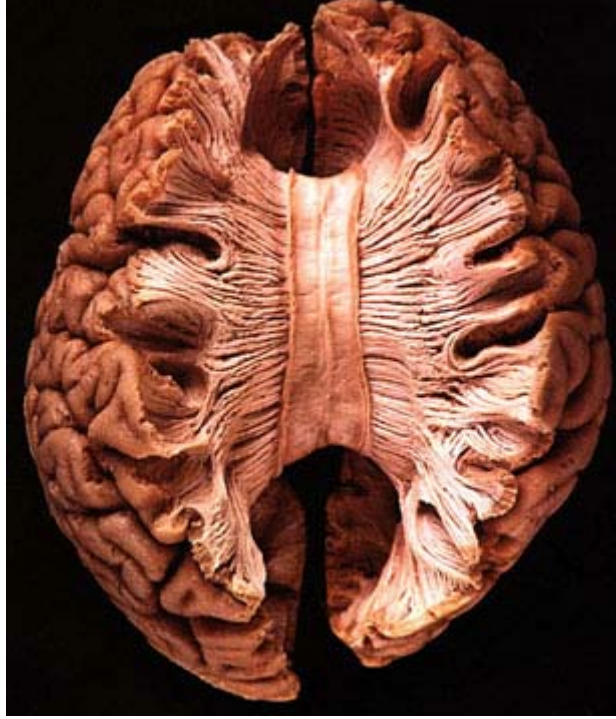
Splenium: Spleniumdan geçen sinir lifleri mediale doğru yol alarak her iki oksipital loba girer ve forseps major adı verilen yapıyı oluşturur. İnterhemisferik görsel, duyusal, motor enformasyon ve füzyon olayı gerçekleşir ayrıca interhemisferik verbal enformasyon buradan sağlanır.

Korpus kallozum sinir demetleri iki tiptir. Büyük çaplı lifler duyusal ve motor koordinasyona yardımcı olurken, küçük çaplı lifler bu fonksiyonlara yardımcı bölgeleri birbirine bağlamaktadır. Küçük çaplı liflerin serebral hemisferlerde eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin sağlanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. KK miyelinden fakir bir dokudur.

KK'da miyelin dokusu diğer MSS ve periferik sinir sistemi dokularına göre %40 daha azdır. Koruyucu miyelin dokusunun olmayışı KK'un dış etkenlerden kolay zedelenmesine yol açaabilmektedir. SSS'de en çok anormallik görülen yapının KK olmasını bu miyelin dokusundaki azlık ile açıklayan yazarlar mevcuttur (29).

2.5. Korpus Kallozumun Fonksiyonları

Korpus kallozum her iki hemisferin homolog kortikal bölgelerini birbirine bağlar. Korteksin n bölümleri KK anterior yollarıyla ve yine korteksin arka bölümleri KK posterior yollarıyla bağlantılıdırlar (şekil 5).



şekil 5: Korpus kallozum fibrillerinin her iki hemisfer arasındaki görünümü (30)

Yapılan araştırmalar KK'un farklı bölümlerinin birbirinden bağımsız olarak fonksiyon gösterdiğini ortaya koymuştur (31). KK'un aracılık ettiği fonksiyonlar;

1- Her iki serebral hemisfer korteksinin bağlantısını geliştirmek ve bu sırada beynin plastisite özelliğini devreye sokmak. Bu görev çocuklarda hayatın ilk  yılında önemli boyutta rol oynar ve serebral hemisferlerin gelişimsel organizasyonunu sağlar

2- Hemisferler arası duyuusal bağlantının sağlanması ve geliştirilmesi

3- Beyin hasarlarında restitsyona yardımcı olur. Bu olay çocukta en önemli görevlerden biri olup akalozal hastalarda bazen plastisite yolu ile hasarın minimal düzeyde kalmasını sağlar.

4- Bellek fonksiyonu

5- Bimanuel motor koordinasyon. İpsilateral motor sistemin inhibisyonu yolu ile motor sistemin sağlıklı işlemesi

6- Dikkat sresinin sağlanması

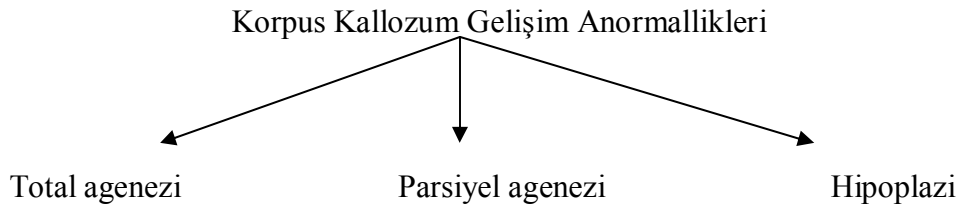
7- İpsilateral grsel yarı alan fonksiyonu, füzyon olayı gerçekleşmesi, bakış görüş netliği sağlanması, stereopersepsiyon görevi

8- Oditoryel dil fonksiyonu

2.6. Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerinin Sınıflandırılması

Korpus kallozum gelişim anormallikleri morfolojik olarak total agenezi, parsiyel agenezi ve hipoplazi olarak sınıflandırılmaktadır (şekil 6). Total agenezi, KK'un tam yokluğunu ifade ederken, parsiyel agenezi ise kısmi yokluğunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Hipoplazi terimi ise KK'un bütün bölümlerinin var olduğu ancak anormal olarak ince olduğu durumlarda kullanılır (32, 33).

şekil 6: Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerinin Sınıflandırılması



2.6.1. Korpus Kallozum Total Agenezisi

Korpus kallozum total agenezisi diğ er beyin malformasyonları ile birlikte veya nadiren izole olarak görüleb ilir. Tanımlanmış 200'den fazla genetik sendromda KK total agenezisi varlığı bildirilmiştir. İzole KK agenezisi ise tanımlanmış genetik mutasyonlar dışında genellikle sporadik olarak saptanmaktadır. Prenatal USG'de sagittal planda KK üst ve altta iki ekojenik çizgi ile sınırlanmış sonolüsent bir bant olarak görünür. Üstteki çizgiyi perikallozal sistem ve alttaki çizgiyi de kavum septum pellucidumun forniksi oluşturur. Prenatal USG'de ılımlı ventrikülomegali saptanırsa KK'un varlığı teyit edilmelidir. Aksiyal planda lateral ventriküllerin atriumu ve oksipital hornların genişlemesi ve birbirinden uzaklaşması ile oluşan tipik görünüm tanı koydurucudur. MRG'de ise lateral ventriküllerde separasyon, septum pellucidumun yokluğu, foramen monro genişliği, üçüncü ventrikülde genişleme ve yükselme, oksipital hornlarda genişleme ve falks hipoplazisinden dolayı geniş interhemisferik fissür dikkat çeker (34).

2.6.2. Korpus Kallozum Parsiyel Agenezisi

Korpus kallozumun gelişimi sırasıyla genu, korpus ve splenium olmak üzere önden arkaya doğru olmaktadır. KK'un bu kısımlarından herhangi birinin gelişmemesi parsiyel agenezi olarak adlandırılmaktadır. Parsiyel agenezi sıklıkla splenium kesiminin yokluğu olarak saptanmaktadır (35).

2.6.3. Korpus Kallozum Hipoplazisi

Korpus kallozumun gelişim anormalliğine bağlı olarak yaygın ya da lokalize ince olması hipoplazi olarak değerlendirilmektedir. Genellikle KK'un maturasyonu sonrası gelişen travma, enfeksiyon, metabolik hastalıklar ve serebral hipoksi sonucu sekonder olarak da gelişebilmektedir. KK hipoplazilerine eşlik eden PVL, serebral atrofi ya da kanama gibi bulguların varlığında KK hipoplazisi yerine KK atrofi terimini kullanan yazarlar da mevcuttur (36, 37).

2.7. Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerine Eşlik Eden Santral Sinir Sistemi Anormallikleri

Korpus kallozum gelişim anormalliği bulunan olguların yaklaşık yarısında eşlik eden beyin malformasyonları görülmektedir (21, 38).

2.7.1. İnterhemisferik Kist

Korpus kallozum agenezisi tespit edilen vakaların yaklaşık %7'sinde interhemisferik kist tespit edilmektedir. Barkovich sınıflamasına göre interhemisferik kistler iki gruba ayrılmaktadırlar. Tip I kistler; KK gelişim anormalliklerine en sık eşlik eden gruptur ve lateral ya da üçüncü ventrikül divertikülü şeklinde, uniloküler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) ile izointens görünüme sahiptirler. Tip II kistlerin ise ventriküler sistemle ilişkisi yoktur ve dört alt gruba ayrılmaktadırlar (2a-2d). Tip 2a, 2b ve 2c kistler multiloküler ancak tip 2d kistler uniloküler yapıdadırlar. Tip 2b kistler BOS'na göre hiperintens diğer 2a, 2b ve 2c kistler ise izointens görünümde dirler (39) .

2.7.2. Gri Cevher Anormallikleri

Gestasyonun 8. haftasında, nöronlar germinal matriksten korteksi oluşturmak üzere göç ederler. Bu programlı migrasyon 8-24. haftalar arasında gerçekleşir ve birçok çevresel, genetik ve metabolik faktör bu göç üzerine etkilidir. Bu göç esnasındaki aksaklıklar serebral kortikal gelişim anormalliklerinin gelişmesine neden olabilmektedir. Nodüler heterotopi, polimikrogiri, şizensefali, agiri ve pakigiri gibi nöronal migrasyon anomalileri, KK gelişim anormallikleri ile birlikte görülebilmektedir.

Nodüler heterotopiler, normal yapıdaki nöron topluluğunun serebral kortekste olması gereken lokalizasyondan farklı yerlerde bulunması şeklinde açıklanabilecek, subkortikal ya da subependimal yerleşim gösteren, nodüler yapıdadır. Nöronlar morfolojik olarak normaldir ancak sinaptik bağlantıları anormaldir. 3.0 Tesla MRG ve difüzyon MRG gibi ileri görüntüleme teknikleri sayesinde daha önce izole KK agenezisi olarak değerlendirilen olguların bir kısmında nodüler heterotopi alanları saptanabilmektedir (40).

Şizensefali, hemisfer boyunca ventrikülün endimal yüzeyinden, korteksin pia tabakasına kadar uzanan, gri madde ile çevrili bir yarıktır. Sıklıkla perisilviyan bölgede yerleşirler. Şizensefaliler yarığın kapalı veya açık olmasına göre tip I (kapalı) ve tip II (açık) olarak ikiye ayrılır. Açık dudaklı tipte lateral ventrikülden subaraknoid yüzeye dek olan boşluğu BOS doldurur. Şizensefalinin patogenezinde germinal matriksinin bir bölümünün gelişiminin segmental eksikliğinin olduğu veya primitif nöroblastların bu bölgeye göçünde eksiklik olduğu ileri sürülmektedir. Klinik olarak özellikle büyük yarıklarda motor defisitler, nöbetler ve ciddi mental

retardasyon görülür. Küçük ve unilateral yarıklar asemptomatik olabilir. Kapalı tipte şizensefaliler, açık olanlara göre daha iyi klinik seyire sahiptirler (41).

Agiri-pakigiri kompleksi, kortikal sulkusların tam veya tama yakın yokluğundan fokal bulgulara dek uzanan bir grup malformasyondur. Agiri sözcük anlamı ile kortekste girusların yokluğunu tanımlar. Pakigiri ise beynin tümünde veya bazı bölgelerinde geniş ve yüzeysel giruslarla birlikte azalmış sayıda sulkusu tanımlar. Pakigiri agirinin daha hafif bir formudur. Agirinin intrauterin 11-13. haftalarda, pakigirinin ise 13. hafta ve sonrasında nöronal migrasyondaki bir defekt sonucu meydana geldikleri sanılmaktadır (42).

Polimikrogiri ise histolojik olarak kortikal girusların sıkışık, dar ve küçük olduğu anormal kıvrımlı malformasyonlardır. Polimikrogiride nöronlar kortekse ulaşır, ancak kortikal düzenlenmeleri anormaldir ve birçok küçük giruslar ortaya çıkar. Kortikal displazi teriminin gerçekte polimikrogiri için daha uygun olduğunu düşünen yazarlar vardır. Polimikrogiri tüm korteksi etkileyebilir. Polimikrogirilerin 20-24. haftalardaki nöronal migrasyondaki bir defekt sonucu meydana geldikleri düşünülmektedir (43).

2.7.3. Beyaz Cevher Anormallikleri

Genetik, metabolik, travmatik ve toksik birçok nedenle beyaz cevher hasarı gelişebilmektedir. Beyaz cevheri ilgilendiren hastalıklarda, beynin en büyük beyaz cevher yapısı olan KK da etkilenmektedir. Çocukluk çağıının en sık görülen beyaz cevher patolojisi, genellikle preterm infantlarda iskemik beyin hasarına bağlı olarak gelişen periventriküler lökomalazidir (PVL). Tipik olarak lateral ventrikülleri çevreleyen beyaz cevherde görülür. PVL'de KK'un tutulumu nadirdir, ancak ciddi PVL'lerde KK'da total agenezi, parsiyel agenezi ve hipoplazi görülebilmektedir (44).

2.7.4. Dandy Walker Kompleksi

Dandy Walker malformasyonu, Dandy Walker varyantı ve mega sisterna magna, Dandy Walker kompleksi olarak adlandırılan posterior fossanın embriyolojik dönemde serebellum ve vermisin gelişim defekti sonucu ortaya çıkan konjenital malformasyonlarıdır. Dandy Walker varyantında serebellar vermis hipoplazisi görülür ve posterior fossada genişleme olmamasıyla Dandy Walker malformasyonundan ayrılır. Mega sisterna magnada ise serebellar vermis ve dördüncü ventrikül normal olmasına karşın genişlemiş sisterna magna bulunmaktadır. Prenatal

tanı inferior vermisin gelişimini tamamladığı 17. haftadan itibaren konulabilmektedir. Dandy Walker kompleksinde de KK disgenezileri ve nöronal migrasyon anomalileri gibi supratentorial malformasyonlar görülebilmektedir.

2.7.5. Ensefalomalazi

Doğum asfiksisi, travma, enfeksiyon, metabolik hastalıklar, emboli ya da vazospazm gibi nedenlere bağlı olarak gelişen, fokal ya da yaygın serebral perfüzyonun bozulduğu, gliosis varlığı ve kistik kavite ile karakterize yapıdır. KK hipoplazisi olan olguların %23.7'sinde görüldüğü bildirilmiştir (45)

2.7.6. Chiari II malformasyonu

Chiari II malformasyonu beyin sapının yer değiştirmesi ve serebellumun servikal spinal kanala doğru uzanması şeklinde görülmektedir. Sıklıkla myelomeningosel ile birlikte. Chiari Tip II malformasyonu bulunan olguların yaklaşık %75-90'ında KK disgenezileri görülebilmektedir (21).

2.8.Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerinde Radyolojik Tanı

Korpus kallozum lifleri ultrasonografik olarak ancak 20.haftadan sonra tespit edilebilmektedir (46). Fetal MRG bu amaçla USG tamamlayıcısı olarak kullanılmakta ve çok daha net görüntüler elde edilebilmektedir (47, 48). Bir çalışmada, 142 olgunun (82 agenezi, 60 hipoplazi) yaklaşık yarısında eşlik eden kortikal gelişim anormallikleri saptanmıştır. Olguların 1/3'ünde serebellar malformasyon ve 1/4'ünde beyin sapı anormallikleri saptanmıştır. Bu olguların sadece 5 tanesinde izole KK agenezisi saptanmıştır (34). KK agenezi hastalarında 3.0 Tesla MRG ya da difüzyon MRG gibi gelişmiş tekniklerle eşlik eden ve düşük rezolüsyonlu görüntülemelerde saptanamayan heterotopi alanları gibi eşlik eden kortikal anormallikler daha sık saptanmaya başlamıştır. Ventral girus singulum sinir demeti KK agenezi hastalarında daha küçük ve düşük fraksiyonel anizotropiye sahiptir (49). Singulum sinir demeti korteks ile limbik sistemi bağlamaktadır ve anormalliği KK agenezi hastalarında görülen bazı davranış problemlerini açıklayabilir. MR traktografi tekniği ile parsiyel KK agenezisi olan olgularda mevcut bulunan KK yapısının hangi serebral hemisferleri birbirine bağladığı saptanabilmektedir.

Korpus kallozum anormalliği saptanan olguların çoğunluğunun kafa travması, epilepsi ya da gelişme geriliği nedeniyle tetkik edilen olgulardan oluşması ve asemptomatik birçok olgunun saptanamamış olması nedeniyle klinik spektrum tam olarak bilinmemektedir. Prenatal rutin ultrasonografi tanı için en iyi fırsatı sağlamaktadır. Bütün korpus kallozum anormalliklerinin dahil edildiği geniş kapsamlı çalışmalarda olguların %70'inde eşlik eden kortikal malformasyon, kist, ve posterior fossa anormallikleri gibi santral sinir sistemi anormallikleri saptanmıştır (47, 50, 51). İzole KK anormalliği bütün olguların yaklaşık %30'udur.

Prenatal tanı alan olguların yaklaşık %50'sinde hayatın ilk yılında nörolojik etkilenme bulguları görülmekte ancak olguların çoğunluğunda okul yıllarında davranış ve kognitif sorunlar saptanmaktadır (52). Bu çalışmalarda izole KK anormalliği olan olgularda klinik belirti ve bulguların daha hafif olduğu belirtilmiştir (53). Standart USG değerlendirmesi ile prenatal olarak 22. haftada kallozal agenezi saptanabilmektedir ancak birçok gebeye sadece 18. haftada tek USG yapılmaktadır (46). Obstetrisyenlerin ortak görüşü 14.haftada transvajinal ilk USG ve sonrasında 20-22. haftada ikinci bir USG'nin yapılmasıdır.

2.9. Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerinde Etiyolojik Nedenler

Korpus kallozum gelişim anormallikleri beyinde en sık saptanan yapısal bozukluklardan birisidir. Bir çok genetik sendrom, metabolik hastalık ve çevresel etkenlere bağlı olarak kallozal anormallikler görülebilmektedir. Agenezilere yol açabilen etkenler genetik ve çevresel faktörler olarak iki ana grupta toplanabilir.

2.9.1. Genetik Faktörler

Korpus kallozumun gelişimsel anormalliklerine neden olan genetik nedenler oldukça fazladır. Tek gen mendelian mutasyonlar, tek gen sporadik mutasyonlar, kompleks genetik mutasyonlar gibi genetik mekanizmaların birleşmesinin KK'da malformasyon oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. De novo saptanan genetik mutasyonlar önemli yer tutmaktadır. 1p36, 1q4, 6p25, 6q2, 8p, 13q, ve 14 q saptanan bölgelerdendir (5). Literatürdeki olguların %30-45'inin tanımlanmış genetik nedenleri, %10'unun kromozomal anomalileri ve yaklaşık %35'inin de tanımlanmış genetik sendromları olduğu görülmektedir. Total agenezi saptanan olguların ise %75'inin genetik nedeni saptanamamıştır (38). Korpus kallozum gelişim anormalliklerinin eşlik ettiği genetik sendrom ve hastalıklar tablo 1, 2 ve 3'te verilmiştir.

2.9.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin KK gelişim anormalliklerine etkisi genetik nedenler kadar iyi bilinmemektedir. Fetal alkol sendromu etkisi en iyi bilinen klasik örneklerindedir. Deneysel olarak da alkolün glikojenezis, glia ve nöron etkileşimi ve de KK gelişimi için gerekli süreçleri etkileyerek malformasyona neden olduğu gösterilmiştir (54). Fetal alkol sendromunda KK gelişim anormalliği görülme sıklığı %6.8 olarak bildirilmiştir (55). Asfiksi, metabolik, organik, enfeksiyöz faktörler ve travma gibi nedenler korpus kallozumda yapısal bozukluklar yapabilmektedir. Literatürde HSV ve CMV enfeksiyonu ilişkili KK agenezisi olguları bulunduğu gibi ağır metal zehirlenmesine bağlı KK agenezisi gelişen olgular da rapor edilmiştir (56-58).

Tablo 1: Korpus kallozum gelişim anormalliklerinin eşlik ettiği genetik olarak tanımlanmış hastalıklar (59)

Hastalık (mutasyon)	Belirgin bulgular
Andermann Sendromu (KCC3)	KK agenezisi, ilerleyici nöropati, demans
Donnai-Barrow sendromu (LRP2)	KK agenezisi, diafragma hernisi, omfalosel, sağırılık
Frontonazal displazi (ALX1)	KK agenezisi, bilateral mikroftalmi, yarı yüz
XLAG sendromu (ARX)	KK agenezisi, lizensefali, dirençli nöbetler
Mikrosefali (TBR2)	KK agenezisi, polimikrogiri
Giral gelişim anormalliği ve mikrosefali (WDR62)	KK agenezisi
Mowat-Wilson sendromu (ZFHX1B)	KK agenezisi, Hirschsprung hastalığı
Pridoksin bağımlı epilepsi (ALDH7A1)	KK agenezisi, nöbetler
Pirüvat dehidrogenaz eksikliği (PDHA1, PDHB, PDHX)	KK agenezisi, beyin malformasyonları
KK agenezisi ve laktik asidoz birlikteliği (MRPS16)	KK agenezisi, Kompleks I-IV eksikliği, beyin malformasyonları
HSAS/MASAsendromu (Crash sendromu)	KK agenezisi, hidrocefali, mental retardasyon

Tablo 2: Korpus kallozum gelişim anormalliklerinin eşlik ettiği genetik olarak tanımlanmamış hastalıklar (59)

Hastalık (mutasyon)	Belirgin bulgular
Akrokallozal sendrom	KK agenezisi, polidaktili, kraniofasial değişiklikler
Aicardi sendromu	KK agenezisi, korioretinal lakün, infantil spazm
Chudley-McCullough sendromu	KK agenezisi, işitme kaybı, hidrosefali, kolposefali
FG sendromu	KK agenezisi, makrosefali, kraniofasial değişiklikler
Genitopatellar sendrom	KK agenezisi, patella yokluğu, ürogenital malformasyon
Temtay sendromu	KK agenezisi, optik kolobom, kraniofasial değişiklikler
Toriello-Carey sendromu	KK agenezisi, kraniofasial değişiklikler, kardiak defekt
Vici sendromu	KK agenezisi, albinizm, rekürren enfeksiyonlar

Tablo 3: Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerinin Sıklıkla Eşlik Ettiği Hastalıklar (59)

Hastalık (mutasyon)	Belirgin bulgular
Spastik paraparezi ve KK agenezisi birlikliği (SPG11, SPG15)	İlerleyici spastisite ve nöropati
Kraniofrontonazal sendrom	Koronal kraniostozis, fasial asimetri, bifid burun
Fryn sendromu	Diafram hernisi, pulmoner hipoplazi, kraniofasial değişiklikler
Marden-Walker sendromu	KK agenezisi, blefarofimozis, mikrognati, kontraktürler
Meckel-Gruber sendromu	Ensefalosel, polidaktili, polikistik böbrek
Non-ketotik hiperglisinemi	KK agenezisi, serebral ve serebellar atrofi, myoklonus, ensefalopati
Opitz G sendromu	KK agenezisi, yarı damak, kraniofasial değişiklikler
Orofasiodijital sendrom	Dilde hamartom, mikro-retrognati, klinodaktili
Pirüvat dekarboksilaz eksikliği	Laktik asidoz, nöbetler, spastisite
Rubinstein-Taybi sendromu	Geniş parmaklar, büyük ayaklar, mikrosefali
Septo-optik displazi	Septum pellucidum ve optik kiazma yokluğu
Sotos sendromu	Fiziksel aşırı büyüme, kraniofasial değişiklikler
Warburg mikro sendromu	Mikrosefali, mikroftalmi, mikrogenitalya
Wolf Hirschhorn sendromu	Mikrosefali, nöbetler, kardiak defekt, 4p-

2.10. Korpus Kallozum Gelişim Anormalliklerinde Klinik Bulgular

Korpus kallozum gelişim anormalliği olan olgularda oldukça çeşitli klinik bulgular görülebilmektedir. Bilişsel ve davranışsal sorunların, serebral hemisferler arasındaki iletişimin KK agenezisi ile kesilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer beyin malformasyonlarının da eşlik ettiği olgularda epilepsi, serebral palsi ve mental retardasyon sık görülmektedir (60). Periventriküler noduler heterotopi ve polimikrogirisi olan olgularda epilepsi daha sıktır. Yapılan bir çalışmada KK agenezisi bulunan olguların %92'sinde tetraparezi ve hipotoni gibi nöromotor etkilenme bulguları saptanmıştır. Aynı olguların %83'ünde mental retardasyon tespit edilmiştir. KK agenezisine eşlik eden diğer beyin malformasyonları olan olgularda %50, izole KK agenezisi olan olgularda ise %26 oranında epilepsi varlığı saptanmıştır (38). Moutard ve arkadaşlarının yaptığı izole KK agenezisi olan 11 olgunun 10 yıllık izlemini kapsayan çalışmasında, olguların hiçbirisinde epileptik nöbet saptanmamıştır (61). KK agenezisi saptanan olgularda jeneralize ve parsiyel nöbetler, myoklonik jerkler, absans nöbetleri, infantil spazm, atonik, tonik ve tonik-klonik nöbetler gibi oldukça farklı nöbet tipleri görülebilmektedir. Olguların % 60'ında parsiyel nöbet saptanmıştır. Antiepileptik ilaçlara yanıt eşlik eden diğer beyin malformasyonlarının varlığına göre değişkenlik göstermektedir (38). Bilişsel etkilenmenin yanısıra, davranışsal sorunları olan KK agenezisi olgularında otizm ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıktır (62). Normal IQ düzeyi olan KK agenezili hastaların %40'ında otistik bulgular vardır. Literatürde şizofreni ve KK agenezisinin de ilişkili olabileceği belirtilmektedir (63). KK gelişim anormalliklerine eşlik eden klinik bulgular ve sıklığı tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: Korpus kallozum anormalliklerine eşlik eden klinik bulgular (47)

Klinik bulgular	Total agenezi	Parsiyel agenezi	Hipoplazi
Nöbet	%40.9	%30.4	%71.2
Mikrosefali	%27.2	%34.7	%45.5
Gelişme geriliği	%22.7	%36.9	%65.3

İntrauterin dönemde yapılan rutin taramalar sırasında saptanan olgular dışında, KK gelişim anormalliği bulunan olgular genellikle epileptik nöbet ya da kognitif bozukluğu bulunan kişilerin araştırılması sırasında çekilen beyin BT veya MRG ile tespit edilmektedirler. Klinik bulgular ise oldukça heterojendir. Literatürde KK gelişim anormalliği tipleri ve bunların neden oldukları klinik bulguları irdeleyen oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı, total agenezi, parsiyel agenezi ya da hipoplazi gibi farklı KK gelişim anormalliği saptanan olgularda, klinik özellikler ve beyin MRG bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2010- Mart 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümünde gerçekleştirildi. Herhangi bir nedenle çekilen beyin MRG’de KK gelişim anormalliği saptanan 18 yaşından küçük bütün olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi Dokuz Eylül Üniversitesi, lokal etik kurulundan onay alındı (Ek 9.1).

3.1. Çalışmaya dahil edilen olguların değerlendirilmesi:

3.1.1. Nöroradyolojik değerlendirme:

Olguların tümünde KK gelişim anormalliklerinin değerlendirilmesi MRG bulgularına göre yapıldı. Filmlerin tümü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümünde çekildi ve değerlendirildi. MRG 1.5 T cihaz ile (Gyrosan Intero, Philips, Netherland) spin-eko T1 ağırlıklı görüntüler koronal, aksiyel ve sagittal düzlemde 4-7 mm kesit kalınlığı kullanılarak, turbo spin-eko T2 ağırlıklı görüntüler koronal ve aksiyel düzlemde 5-7 mm kesit kalınlığı ile çekilmişti. KK rostrum, genu, korpus ve splenium kesimleri ile anterior komissürün hipoplazik oluşu veya yokluğu değerlendirildi. KK’un total yokluğunda agenezi, kısmi yokluğunda parsiyel agenezi ve anormal olarak ince oluşu hipoplazi olarak değerlendirildi (64). Bu kriterlere göre olgular 3 gruba ayrıldı:

Grup I: KK total agenezisi

Grup II: KK parsiyel agenezisi

Grup III: KK hipoplazisi

Parsiyel agenezili ve hipoplazili olgularda, KK kalınlıkları, sagittal kesit ve T1 sekans MR görüntüleri üzerinden, KK 1/3 anterior, korpus ve 1/3 posterior kesimlerinin orta bölümlerine uyan bölgelerden, uzun aksına çizilen bir dik çizgi aracılığıyla morfometrik yükseklik ölçümleri alınarak yapıldı.

Eşlik eden beyin anomalileri altı farklı grupta sınıflandırıldı:

1. Gri cevher anomalileri
2. Beyaz cevher anomalileri
3. Dandy-Walker malformasyonu
4. Chiari II malformasyonu
5. Ensefalomalazi
6. İnterhemisferik kist

3.1.2. Klinik değerlendirme:

Olguların klinik yönden değerlendirilmesinde standart olarak hazırlanmış klinik değerlendirme formları kullanıldı (Ek 9.2). Veriler her olgu için hasta dosyaları taranarak elde edildi. Klinik değerlendirme formlarına cinsiyet, tanı yaşı, doğum haftası, prematüre doğum öyküsü, gelişme geriliği öyküsü, izlem süresi, fizik muayene bulguları ve psikomotor gerilik varlığı kaydedildi. Ayrıca olguların EEG bulguları, kraniyal görüntüleme ve tanıya yönelik diğer incelemeleri de klinik değerlendirme formuna kaydedildi.

Olgular klinik olarak aşağıdaki özellikler yönünden değerlendirildi:

a) Gelişme geriliği öyküsü: Olgular öyküde psikomotor gelişim basamaklarında gerilik olup olmaması yönünden sorgulandı.

b) Aile öyküsü:

Anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, kardeş ölüm öyküsü, anne, baba, kardeşler veya akrabalarda benzer veya diğer sinir sistemi hastalığı, genetik sendrom, epilepsi, motor-mental retardasyon varlığı kaydedildi.

c) Fizik muayene:

Tüm olguların sistemik ve nörolojik inceleme bulguları kayıt altına alındı. Nörolojik muayene dışındaki sistemik muayenede saptanan herhangi bir anormallik fizik muayene anormalliği olarak, tonus, derin tendon refleksleri, kas gücü, patolojik refleksler ve kranial sinir muayenelerinde saptanan anormal bulgular ise nörolojik muayene anormalliği olarak kaydedildi.

d) Eşlik eden genetik sendromlar:

Olguların eşlik edebilecek genetik sendromlar açısından sistemik ve nörolojik muayene bulguları ve dismorfik özellikleri kaydedildi. Dismorfik bulguları olan olgular, Pediatrik Genetik Bölümüne konsulte edilerek tanı konuldu.

e) Nöbet:

Olgular nöbet geçirip geçirmemeleri yönünden değerlendirildi. Nöbetli olgular aşağıdaki özellikleri yönünden irdelendi:

Nöbet başlama yaşı

Olgularda ilk nöbetin görüldüğü yaş kaydedildi.

Nöbet tipi

Olgularda nöbetlerin sınıflandırılması, ailenin nöbeti tarifine göre veya bazı olgularda hastanede yatış ve poliklinik muayenesi sırasında doktor tarafından gözlenerek, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) 1981 terminoloji ve sınıflandırma kriterlerine göre belirlendi (65). Buna göre nöbetler “parsiyel” ve “jeneralize” olarak ayırt edildi.

Nöbet sıklığı:

Olgulardaki nöbet sıklığı aileden alınan öyküye göre aşağıdaki iki gruba ayrıldı:

- 1) Haftada birden daha sık nöbet geçirenler
- 2) Haftada birden daha seyrek nöbet geçirenler

Antiepileptik ilaç sayısı:

Son kontrolde kullanılan antiepileptik ilaç sayısına göre olgular iki gruba ayrıldı:

- 1) Monoterapi alan olgular (sadece tek bir antiepileptik)
- 2) Politerapi alan olgular (iki veya daha fazla sayıda antiepileptik)

Antiepileptik ilaçlara yanıt:

Nöbet tipine uygun antiepileptikle yeterli sürede tedavi ile nöbet sıklığında %50'den daha fazla azalma varsa veya nöbetler tamamen kontrol altına alınabildi ise tedaviye yanıt "iyi" olarak değerlendirildi, nöbetlerin artarak ya da azalmadan aynı devam etmesi veya %50'den az nöbet azalması varsa antiepileptik yanıtı "yetersiz" olarak değerlendirildi (66).

f) EEG bulguları:

Tüm olgulara Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda bulunan 16 kanallı ekstrakraniyal EEG cihazı (Nihon Kohden-Neurofax) ile uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre uyku ve uyanıklık interiktal EEG çekimleri yapıldı. Tüm hastalara fotik stimülasyon, koopere olanlarda hiperventilasyon ile uyarı yapıldı. EEG bulguları "normal", "fokal anormallik" ve "jeneralize anormallik" olarak değerlendirildi.

g) Motor-mental gelişimin değerlendirilmesi:

Olguların motor-mental gelişim düzeylerinin belirlenmesi, yaş grubuna göre yapılan Denver II Gelişimsel Tarama Testi veya Wechsler Intelligence Scale for Children Revised (WISC-R) testleri ile yapıldı. Olguların WISC-R ile yapılan IQ değerlendirmeleri mental retardasyon DSM-IV kriterlerine göre sınıflandırılmış, puanı 90 ve üzerinde saptanan olgular "normal zeka", 70-89 olanlar "sınır zeka", 69 ve altında olanlar ise hafif, orta, ağır veya ileri derecede "mental retarde" olarak değerlendirilmiştir. Yaş grubu itibariyle 0-6 yaş arasında olan olgulara ise kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanlarda 134 maddeyi içeren, Denver II Gelişimsel Tarama Testi uygulandı. Testin tamamında en fazla 1 uyarı maddesi olanlar 'normal', 2 ve/veya daha fazla gecikmesi olanlar 'anormal', yalnızca 1 gecikme veya iki ve daha fazla uyarı veya 1 gecikmeye ilave olarak 1 ve/veya daha fazla uyarısı olanlar 'şüpheli' olarak sınıflandırıldı.

3.2. İstatistik

Toplanan verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Software for Windows, sürüm 15.0 programı ile gerçekleştirildi. Bu çalışmada normal dağılım gösteren veriler ortalama standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca olarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi veya Fisher's exact test kullanıldı. Sürekli değişken ortalamalarının karşılaştırılmasında, dağılımın normal olduğu gruplarda Student's t test, vaka sayısının az veya dağılımın normal olmadığı grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla gruplarda sürekli değişken ortalamalarının karşılaştırılması için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine Eylül 2010- Mart 2012 tarihleri arasında başvuran ve çekilen beyin MRG'de KK gelişim anormalliği saptanan 62 olgu değerlendirmeye alındı.

4.1.Nöroradyolojik bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların 20'sinde (%32.3) KK total agenezisi, 9'unda (%14.5) KK parsiyel agenezisi ve 33'ünde (%53.2) KK hipoplazisi mevcuttu (tablo 5).

Tablo 5: Korpus kallozum gelişim anormalliklerinin dağılımı

KK gelişim anormalliği tipi	Toplam (%)
KK total agenezisi (Grup I)	20 (32.3)
KK parsiyel agenezisi (Grup II)	9 (14.5)
KK hipoplazisi (Grup III)	33 (53.2)

4.2. Demografik ve klinik özellikler

Olguların demografik ve klinik özellikleri tablo 6’da verilmiştir. Olguların 32’si kız (%51.6), 30’u (%48.4) erkekti. Ortalama tanı yaşı 18.0 ± 32.1 ay olan olguların ortalama doğum haftası 36.6 ± 3.3 hafta idi. 18/62 (%29) olguda prematüre doğum öyküsü mevcuttu. Olguların ortalama izlem süresi 23.94 ± 20.5 ay idi. Olguların 35’inde (%56.7) fizik muayene anormalliği, 47’sinde (%75.8) nörolojik muayene anormalliği, 42’sinde (%67.7) psikomotor gerilik ve 50’sinde (%80.6) gelişme geriliği saptandı. Olguların 20’sinde (%32.3) mikrosefali mevcuttu.

Tablo 6: Olguların demografik ve klinik özellikleri

Olguların özellikleri	Ortalama \pm SD	n (%)
Cinsiyet		
Kız		32 (51.6)
Erkek		30 (48.4)
Tanı yaşı (ay)	18.0 \pm 32.1	
Doğum haftası (hafta)	36.6 \pm 3.3	
Prematüre doğum öyküsü		18 (%29.0)
İzlem süresi (ay)	23.94 \pm 20.5	
FM anormalliği varlığı		35 (56.7)
NM anormalliği varlığı		47 (75.8)
Psikomotor gerilik varlığı		42 (67.7)
Gelişme geriliği öyküsünün varlığı		50 (80.6)
Mikrosefali		20 (32.3)

SD, standart deviasyon; FM, fizik muayene; NM, nörolojik muayene

4.3.Eşlik eden hastalık

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 17/62 (%27.4) olguda mevcut KK gelişim anormalliğine eşlik eden bir hastalık olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan spesifik hastalık tanısı alanlar tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Spesifik hastalık tanısı alan olguların dağılımı

KK disgenezi tipi	Yaş/ Cinsiyet	Tanı	Klinik özellikleri
TOTAL AGENEZİ	3 ay/K	2-ketoglutarat DH eksikliği	Atipik yüz, mikrosefali, nöbet, kardiyopati
	1 ay/E	CHARGE sendromu	Makrosefali, yarık damak, atipik yüz, düşük kulak, laringomalazi, umbilikal herni, koanal atrezi
	24 ay/E	Marden Walker sendromu	Mikrosefali, pes ekinovarus, yarık damak, düşük kulak, mikropenis, inguinal herni
	30 ay/E	PHACE sendromu	Mikrosefali, umbilikal herni, düşük kulak, inmemiş testis
	24 ay/K	Aicardi Sendromu	Dirençli nöbet, korioretinal lakün, atipik yüz
	1 ay/K	Non-ketotik Hiperglisinemi	Dirençli nöbet
	1 ay/E	CHARGE Sendromu	Pelvik böbrek, hipospadias, inmemiş testis, vertebra anormalliği, atipik yüz
	72 ay/K	Joubert sendromu	Atipik yüz, nöbet
PARSİYEL AGENEZİ	8 ay/E	Fasio-kardio-renal sendrom	At nalı böbrek, inguinal herni, hipospadias, atipik yüz, ASD, VSD
	18 ay/E	Tay Sachs hastalığı	Makrosefali, dirençli nöbet, makülada Japon bayrağı görünümü
HIPOPLAZİ	19 ay/K	CHARGE sendromu	İkhtiyozis, atipik yüz, umbilikal herni, laringomalazi, ekstremitte anormalliği
	2 ay/K	Di George sendromu	Aort stenozu, düşük kulak, SN işitme kaybı
	6 ay/K	West sendromu	Kortikal körlük, dirençli nöbet
	1 ay/K	Non-ketotik Hiperglisinemi	Dirençli nöbet
	6 ay/E	Osteodisplastik Premordial Dwarfizm	Mikrosefali, gaga burun, serebellar venöz malformasyon
	8 ay/K	Wolf Hirschhorn sendromu	Mikrosefali, atipik yüz, nöbet, ASD
	31 ay/K	Aicardi Sendromu	Plagiosefali, dirençli nöbet, propitozis, korioretinal lakün, SN işitme kaybı, atipik yüz

4.4.Klinik bulgular

Tüm olguların klinik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında fizik muayene anormalliği açısından fark yoktu. Nörolojik muayene bulguları açısından ise hipoplazisi olan olgularda, total agenezisi olan olgulara göre daha sık nörolojik muayene anormalliği saptandı ($p=0.045$). Gelişme geriliği öyküsü, psikomotor gerilik, nöbet varlığı, mikrosefali ya da göz anormallikleri açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İşitme anormalliği bulunan olguların tamamında KK hipoplazisi mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8: Olguların gruplara göre klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup I n=20	Grup II n=9	Grup III n=33	Toplam n=62	p	p */**/***
FM anormalliği	12 (%60)	6 (%66.7)	17 (%51.5)	35 (%56.5)	0.812	0.53/0.38/0.37
NM anormalliği	12 (%60)	7 (%77.8)	28 (%84.8)	47 (%75.8)	0.122	0,31/ 0.045 /0.47
Gelişme geriliği öyküsü	14 (%70)	9 (%100)	27 (%81.8)	50 (%80.6)	0.162	0.08/0.25/0.21
Psikomotor gerilik	12 (%60)	7 (%77.8)	23 (%69.7)	42 (%67.7)	0.635	0,31/0.33/0.49
Nöbet varlığı	9 (%45)	5 (%55.6)	19 (57.6)	33 (%53.2)	0.666	0.45/0.27/0.60
Mikrosefali	6 (%30)	3 (%33.4)	11 (%33.4)	20 (%32.3)	0.895	0.55/0.54/0.58
Göz anormallikleri	4 (%20)	3 (%33.3)	12 (%36.4)	19 (%30.7)	0.448	0.37/0.17/0.59
İşitme anormallikleri	0	0	5 (%15.2)	5 (%8.1)		

FM, fizik muayene; NM, nörolojik muayene

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

4.5.Korpus kallozum gelişim anormalliğine eşlik eden radyolojik bulgular

Tüm olgular değerlendirildiğinde 47/62 (%75.8) olguda eşlik eden radyolojik anormallik olduğu saptandı. Total agenezi grubunda 13/20 (%65), parsiyel agenezi grubunda 7/9 (%77.8) ve hipoplazi grubunda 27/33 (%81.8) olguda eşlik eden radyolojik anormallik tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular KK gelişim anormalliğine eşlik eden diğer radyolojik anormalliklerin varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo 9).

Tablo 9: Gruplara göre eşlik eden radyolojik anormallik varlığının karşılaştırılması

		Grup I	Grup II	Grup III	Toplam	<i>p</i>	<i>p</i> */**/**
Eşlik eden radyolojik anormallik	Var	13 (%65)	7 (%77.8)	27 (%81.8)	47 (%75.8)	0.379	0.409/0.147/0.557
	Yok	7 (%35)	2 (%22.2)	6 (%18.2)	15 (%24.2)		

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, 12/62 (%19.4) olguda gri cevher anormallikleri, 13/62 (%21) olguda beyaz cevher anormallikleri, 5/62 (%8.1) olguda Dandy Walker kompleksi, 1/62 (%1.6) olguda Chiari tip II malformasyonu, 8/62 (%12.9) olguda ensefalomalazi ve 3/62 (%4.8) olguda da interhemisferik kist varlığı saptandı. 20/62 (%32.3) olguda izole KK gelişim anormalligi olduğu belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10: Korpus kallozum gelişim anormalliğine eşlik eden diğer radyolojik bulgular

Serebral anormallik	Grup I (n=20)	Grup II (n=9)	Grup III (n=33)	Toplam (n=62)
Gri cevher bulguları				
Kortikal displazi	3 (%15)	0	2 (%6.1)	5 (%8.1)
Şizensefali	0	0	1 (%3)	1 (%1.6)
Heterotopi	3 (%15)	0	3 (%9.1)	6 (%9.7)
Beyaz cevher bulguları				
PVL	1 (%5)	2 (%22.2)	9 (%27.3)	12 (%19.4)
Myelinizasyon gecikmesi	0	0	1 (%3)	1 (%1.6)
Dandy Walker kompleksi	4 (%20)	0	1 (%3)	5 (%8.1)
Chiari II malformasyonu	0	0	1 (%3)	1 (%1.6)
Ensefalomalazi	2 (%10)	1 (%11.1)	5 (%15.2)	8 (%12.9)
İnterhemisferik kist	2 (%10)	1 (%11.1)	0	3 (%4.8)
Isolated CC abnormality	10 (50%)	2 (22.2%)	8 (24.2%)	20 (%32.3)

Çalışmaya dahil edilen olguların klinik bulguları ve eşlik eden diğer radyolojik anormalliklerin ilişkisine bakıldığında; eşlik eden radyolojik anormalliği bulunan olguların 30/47'sinde (%63.8) nöbet, 34/42'sinde (%80.9) psikomotor gerilik, 41/47'sinde (%87.2) gelişme geriliği öyküsü, 27/47'sinde (%57.4) fizik muayene anormalliği ve 39/47'sinde de (%82.9) nörolojik muayene anormalliği saptandı. Nöbet, gelişme geriliği öyküsü ve nörolojik muayene anormalliği varlığının eşlik eden diğer radyolojik anormalliği bulunan olgularda anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edildi (tablo 11).

Tablo 11: Eşlik eden radyolojik anormallikler ve klinik bulgularla ilişkisi

		Radyolojik anormallik var n (%)	Radyolojik anormallik yok n (%)	Toplam	<i>p</i>
Nöbet	Var	30 (%63.8)	3 (%20)	33 (%53.2)	0.003
	Yok	17 (%36.2)	12 (%80)	29 (%46.8)	
Psikomotor gerilik	Var	34 (%80.9)	13(%65)	47 (%75.8)	0.146
	Yok	8 (%19.1)	7 (%35)	15 (%24.2)	
Gelişme geriliği öyküsü	Var	41(%87.2)	9 (%60)	50 (%80.6)	0.030
	Yok	6 (%12.8)	6 (%40)	12 (%19.4)	
FM anormalliği	Var	27 (%57.4)	8 (%53.3)	35 (%56.5)	0.505
	Yok	20 (%42.6)	7 (%46.7)	27 (%43.5)	
NM anormalliği	Var	39 (%82.9)	8 (53.3)	47 (75.8)	0.027
	Yok	8 (%17.1)	7 (%46.7)	15 (%24.2)	

FM, fizik muayene; NM, nörolojik muayene

4.6. Korpus kallozum kalınlığı

Korpus kallozum hipoplazisi ve/veya parsiyel agenezisi olan 42 olgunun ortalama KK kalınlığı anteriorda 6.3 ± 2.74 mm, korpusta 3.41 ± 1.48 mm ve posteriorda 5.02 ± 2.26 mm olarak ölçüldü.

4.6.1. Korpus kallozum kalınlığı ve nöbet ilişkisi

Nöbeti olan ve olmayan olgular arasında KK kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Nöbeti olan ve olmayan hastalar arasında KK kalınlıklarının karşılaştırılması

Korpu kallozum kalınlığı	Nöbetli olgular	Nöbetsiz olgular	<i>p</i>
Anterior (mm)	6.5 ± 3.32	6.04 ± 1.84	0.68
Korpus (mm)	3.1 ± 1.37	3.8 ± 1.57	0.22
Posterior (mm)	4.84 ± 2.62	5.26 ± 1.62	0.80

4.6.2. Korpus kallozum kalınlığı ve psikomotor gerilik ilişkisi

Psikomotor geriliği olan ve olmayan olgular arasında ise sadece KK posterior kesiminin gerilik olan olgularda anlamlı olarak daha ince olduğu belirlendi ($p=0.02$) (Tablo 13).

Tablo 13: Psikomotor geriliğin varlığına göre korpus kallozum kalınlıklarının karşılaştırılması

	Psikomotor gerilik		<i>p</i>
	Var	Yok	
Anterior (mm)	5.95±2.59	8.18±2.95	0.13
Korpus (mm)	3.26±1.52	4.15±1.04	0.65
Posterior (mm)	4.5±2.08	7.1±1.8	0.02

4.6.3. Korpus kallozum kalınlığı ve gelişme geriliği öyküsü ilişkisi

Gelişme geriliği öyküsü olan ve olmayan grupların KK kalınlık ortalamaları karşılaştırıldığında, KK anterior ve korpustan yapılan kalınlık ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmazken posterior kesiminin gelişme geriliği olan grupta anlamlı olarak daha ince olduğu tespit edildi ($p=0.011$) (tablo 14).

Tablo 14: Gelişme geriliği öyküsünün varlığına göre korpus kallozum kalınlıklarının karşılaştırılması

	Gelişme geriliği öyküsü		<i>p</i>
	Var	Yok	
Anterior (mm)	5.95±2.59	8.18±2.95	0.09
Korpus (mm)	3.26±1.53	4.15±1.04	0.14
Posterior (mm)	4.5±2.08	7.1±1.8	0.011

4.6.4. Korpus kallozum kalınlığı ve fizik muayene anormallığı ilişkisi

Olguların fizik muayene anormallikleri ve KK kalınlıklarının ilişkisine bakıldığında, fizik muayene anormallığı olan olgularda KK anterior bölümden yapılan kalınlık ölçümlerinin anlamlı olarak daha ince olduğu tespit edildi ($p=0.03$) (tablo 15).

Tablo 15: Fizik muayene anormallığı olan ve olmayan olgularda korpus kallozum kalınlıklarının karşılaştırılması

	Fizik muayene anormallığı		<i>p</i>
	Var	Yok	
Anterior (mm)	5.31±2.05	7.41±3.02	0.03
Korpus (mm)	3.46±1.37	3.36±1.65	0.74
Posterior (mm)	4.63±2.04	5.42±2.47	0.59

4.6.5. Korpus kallozum kalınlığı ve nörolojik muayene anormallığı ilişkisi

Olgular nörolojik muayene anormallığının varlığı ve KK kalınlığı ilişkisi açısından değerlendirildiğinde ise her 3 bölgenin de nörolojik muayene anormallığı olan grupta anlamlı olarak daha ince olduğu tespit edildi (tablo 16).

Tablo 16: Nörolojik muayene anormallığı olan ve olmayan olgularda korpus kallozum kalınlıklarının karşılaştırılması

	Nörolojik muayene anormallığı		<i>p</i>
	Var	Yok	
Anterior (mm)	5.89±2.59	8.1±2.77	0.046
Korpus (mm)	3.1±3.4	4.6±1.24	0.019
Posterior (mm)	4.56±2.05	7.36±1.89	0.013

4.7. Nöbet

Korpus kallozum gelişim anormalliği saptanan 62 olgunun 33'ünde (%53.2) izlemde nöbet geliştiği gözlemlendi. KK total agenezisi olan olguların 9/20'sinde (%45), KK parsiyel agenezisi olan olguların 5/9'unda (%55.6) ve KK hipoplazisi olan olguların da 19/33'ünde (%57.6) izlemde nöbet geliştiği görüldü. Nöbet varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 17).

Tablo 17: Grupların izlemde nöbet varlığı yönünden karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Toplam	<i>p</i>	<i>p</i> */**/**
Nöbetli olgular	9 (%45)	5 (%55.5)	19 (%57.6)	33 (%53.2)	0.666	0.45/0.27/0.60
Nöbetsiz olgular	11 (%55)	4 (%44.5)	14 (%42.4)	29 (%46.8)		

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

4.7.1. Nöbet başlama yaşı

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde nöbet başlama yaşı ortalama 23.9±37.1 ay olarak tespit edildi. KK gelişim anormalliği tiplerine göre değerlendirildiğinde ise KK total agenezisi olan grupta 10.1±23.3 ay, parsiyel agenezi grubunda 16.8±9.9 ay ve hipoplazi grubunda ise 32.26±44.7 ay olarak saptandı. Total agenezisi olan hastaların, parsiyel agenezi veya hipoplazisi olan hastalara göre daha erken yaşta nöbet geçirmeye eğilimli oldukları tespit edildi ($p=0.019$, $p=0.033$) (tablo 18).

Tablo 18: Gruplara göre nöbet başlama yaş ortalamaları

	Grup I	Grup II	Grup III	<i>p</i>	<i>p</i> */**/**
Nöbet başlama yaşı (ay)	10.1±23.3	16.8±9.9	32.26±44.7	0.312	0.019/0.033/0.629

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

4.7.2. Nöbet tipi

Tüm olgular nöbet tipleri açısından değerlendirildiğinde olguların 7/33'ünün (%21.2) parsiyel nöbet, 26/33'ünün (%78.8) jeneralize nöbetinin olduğu tespit edildi. Gruplar arasında parsiyel ve jeneralize nöbet tipleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (tablo 19).

Tablo 19: Gruplara göre nöbet tiplerinin karşılaştırılması

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	Grup III n (%)	Toplam n (%)	<i>p</i>	<i>p</i> **/**/**
Parsiyel nöbet	4 (%44.4)	1 (%20)	2 (%10.5)	7 (%21.2)	0.122	0.38/0.06/0.52
Jeneralize nöbet	5 (%55.6)	4 (%80)	17 (%89.5)	26 (%78.8)		

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

4.7.3. Nöbet sıklığı

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 4/33 (%12.1) olgunun haftada bir veya daha sık, 29/33 (%87.9) olgunun da haftada birden daha seyrek nöbet geçirdiği gözlemlendi. KK gelişim anormalliği tipine göre nöbet sıklıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 20).

Tablo 20: Grupların nöbet sıklığı yönünden karşılaştırılması

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	Grup III n (%)	Toplam n (%)	<i>p</i>	<i>p</i> **/**/**
Haftada bir veya daha sık	1 (%11.1)	2 (%40)	1 (%5.3)	4 (%12.1)	0.106	0.275/0.548/0.099
Haftada birden daha seyrek	8 (%88.9)	3 (%60)	18 (%94.7)	29 (%87.9)		

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

4.7.4. Antiepileptik ilaç sayısı

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 16/33'ünün (%48.5) monoterapi, 13/33'ünün (%39.4) 2'li, 4/33'ünün (%12.1) ise 3 veya daha fazla antiepileptik ilaç aldığı saptandı. Monoterapi ya da politerapi almalarına göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (tablo 21).

Tablo 21: Grupların antiepileptik ilaç sayısı açısından karşılaştırılması

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	Grup III n (%)	p	p */**/**
Politerapi	7 (%77.8)	3 (%60)	7 (%36.8)	0.118	0.45/0.052/0.33
Monoterapi	2 (%22.2)	2 (%40)	12 (%63.2)		

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

4.7.5. Antiepileptik tedavi yanıtı

Olguların 6/33'ünde (%18.2) uygun dozda ve sürede antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen, nöbetlerde %50'den fazla bir azalmanın olmadığı tespit edildi. KK gelişim anormalliği tipine göre %50'den az tedavi yanıtı oranlarına bakıldığında ise total agenezisi olanlarda 3/9 (%33.3), parsiyel agenezisi olanlarda 1/5 (%20) ve hipoplazisi olanlarda 2/19 (%10.5) olarak belirlendi (tablo 22).

Tablo 22: Korpus kallozum gelişim anormalliği tipine göre antiepileptik tedavi yanıtları

		Grup I n (%)	Grup II n (%)	Grup III n (%)	p	p */**/**
Antiepileptik tedaviye yanıt	< %50	3 (%33.3)	1 (%20)	2 (%10.5)	0.342	0.55/0.17/0.52
	≥%50	6 (%66.7)	4 (%80)	17 (%89.5)		

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

4.8. EEG bulguları

Çalışmaya dahil edilen olguların 44/62'sine (%70.1) EEG çekildiği belirlendi. EEG çekilen bütün olgular değerlendirildiğinde 20/44 (%45.5) olgunun EEG'si normal iken, 16/44 (%36.3) olguda jeneralize, 8/44 (%18.2) olguda da fokal EEG anormallikleri saptanmıştır. KK gelişim anormalliği tiplerine göre EEG'de saptanan anormalliklere bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 23).

Tablo 23: EEG'de anormallik saptanan olguların gruplara göre dağılımı

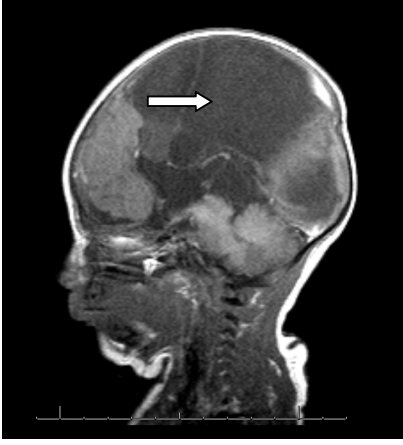
		Grup I	Grup II	Grup III	p	p **/**/**
		n (%)	n (%)	n (%)		
EEG bulgusu	Fokal anormallik	1 (%6.7)	2 (%33.3)	5 (%21.7)	0.445	0.36/0.24/0.69
	Jeneralize anormallik	6 (%40)	3 (%50)	7 (%30.5)		

* Total agenezi grubu ile parsiyel agenezi grubunun karşılaştırılması

** Total agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

*** Parsiyel agenezi grubu ile hipoplazi grubunun karşılaştırılması

5. OLGULARIN KRANİAL MRG İNCELEME ÖRNEKLERİ



1a



1b

Resim 1a-1b: Olgu no 58. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı koronal kesitlerde korpus kallozum agenezisi ve uzun eksenli 9 cm olan interhemisferik kist. Orta hat yapılarında shift görünümü.

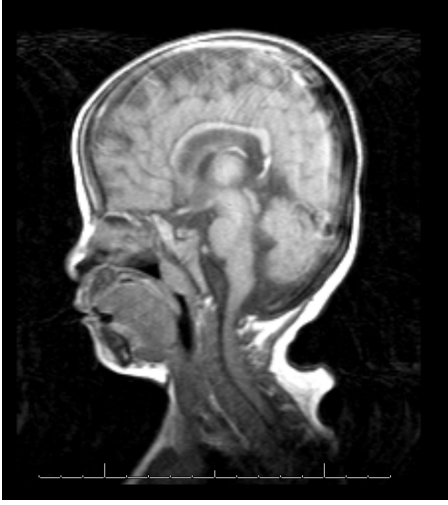


2a

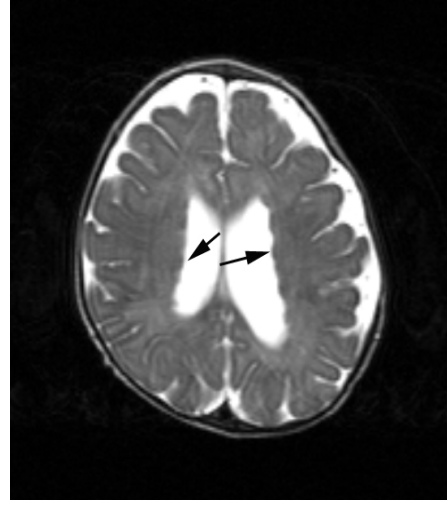


2b

Resim 2a-2b: Olgu no 32. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum posterior kesimi displazisi ve lateral ventriküllerde nonkominike hidrosefali. Sağ lateral ventrikül frontal hornu komşuluğunda nodüler gri cevher heterotopisi. Chiari tip 2 malformasyonu ile uyumlu görünüm.



3a

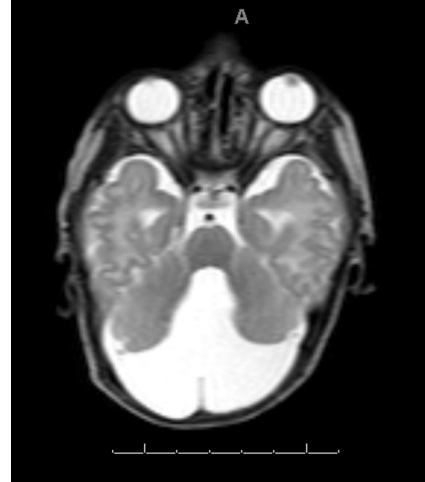


3b

Resim 3a-3b: Olgu no 21. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum hipoplazisi ve periventriküler yaygın nodüler gri cevher heterotopileri ile uyumlu görünüm.

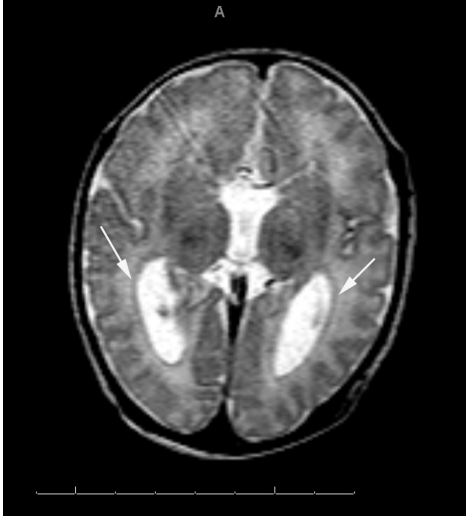


4a



4b

Resim 4a-4b: Olgu no 8. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum agenezisi, vermis hipoplazisi ve 4. ventrikül geniş olarak izlenmektedir (Dandy Walker varyantı).

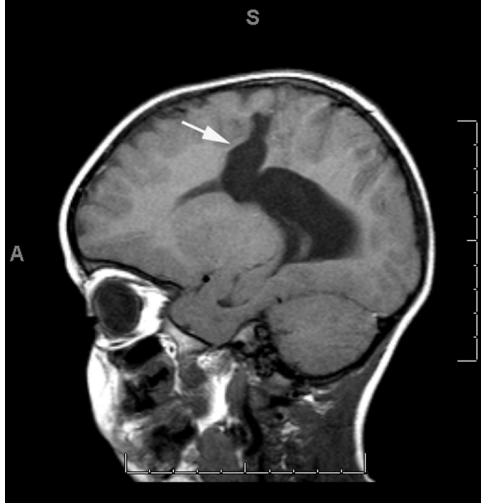


5a

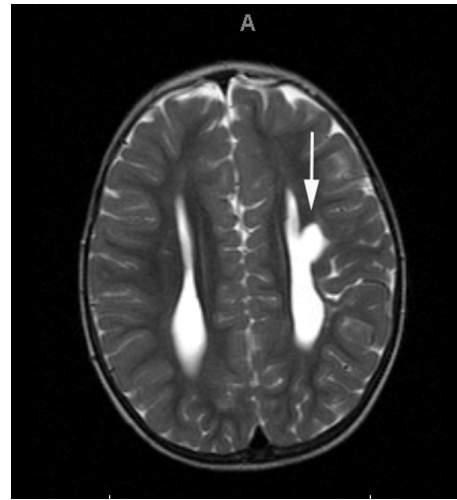


5b

Resim 5a-5b: Olgu no 7. T2 ağırlıklı aksiyal ve flair ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum agenezisi ve vermis hipoplazisi ile uyumlu görünüm.



6a

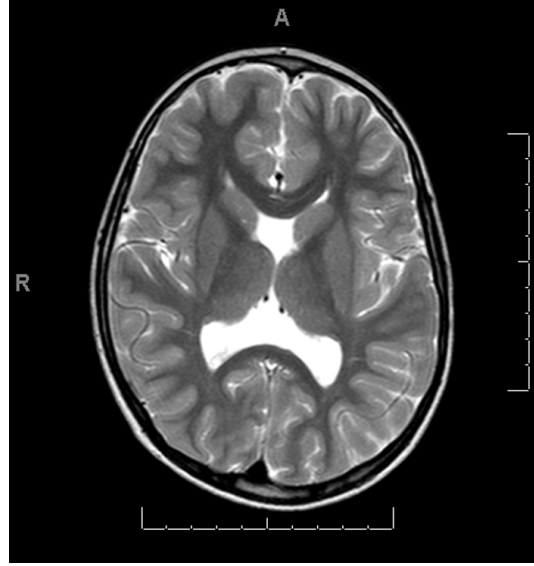


6b

Resim 6a-6b: Olgu no 1. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum agenezisi ve sol parietal kistik ensefalomalazi ile uyumlu görünüm.



7a

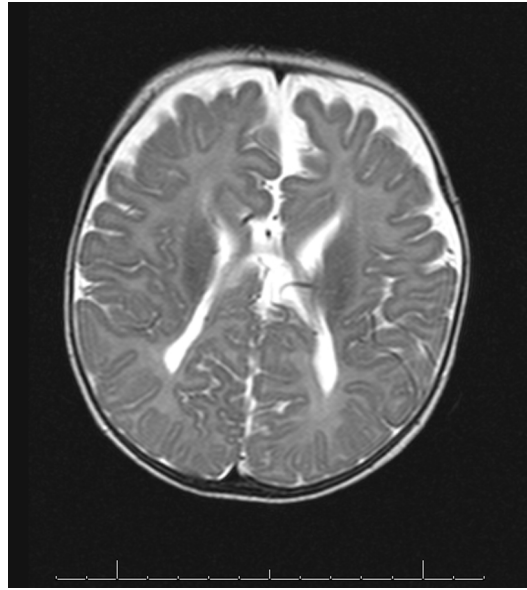


7b

Resim 7a-7b: Olgu no 34. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum korpus kesimi displazisi, septum pellucidum agenezisi ve sol periventriküler nodüler gri cevher heterotopisi ile uyumlu görünüm.



8a

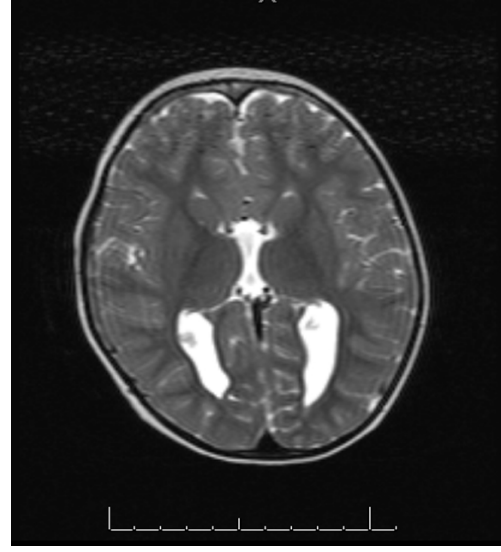


8b

Resim 8a-8b: Olgu no 23. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum agenezisi ile uyumlu görünüm.

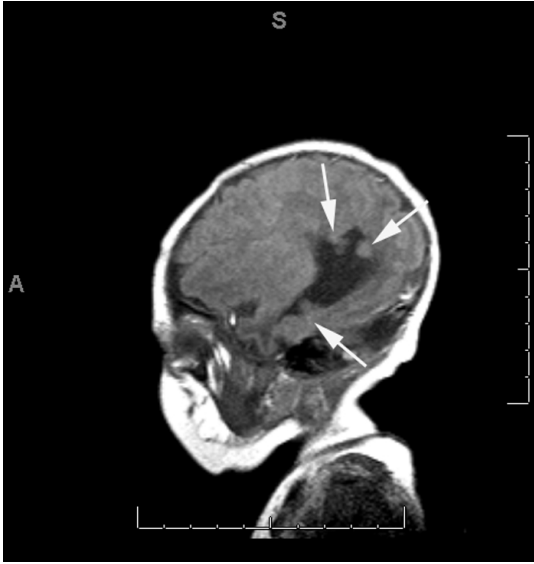


9a

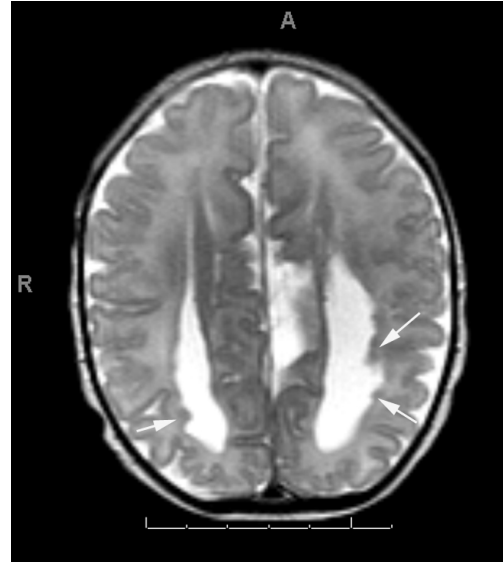


9b

Resim 9a-9b: Olgu no 18. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum agenezisi ve vermis hipoplazisi. Kolposefali ile uyumlu görünüm.

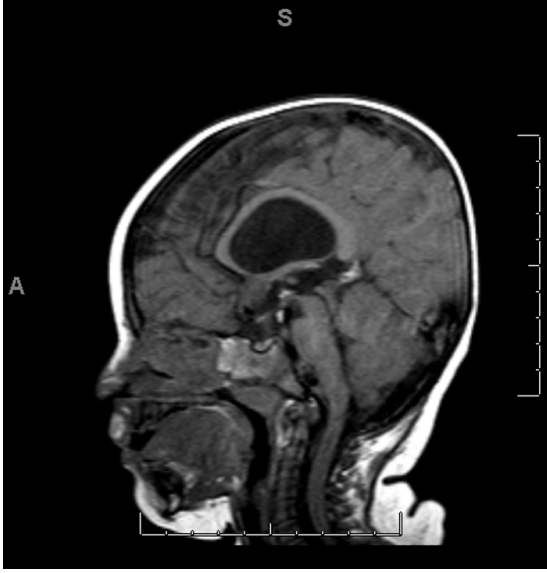


10a

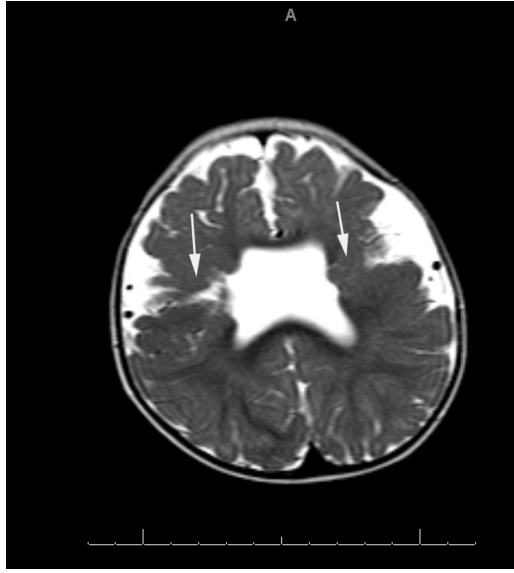


10b

Resim 10a-10b: Olgu no 11. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum agenezisi, periventriküler yaygın nodüler gri cevher heterotopisi ve quadrigeminal sistem superiorunda 2 cm kist ile uyumlu görünüm.



11a



11 b

Resim 11a-11b: Olgu no 33. T1 ağırlıklı sagittal ve T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde korpus kallozum hipoplazisi ve bilateral frontal loblarda kapalı tipte şizensefali ile uyumlu görünüm.

6. TARTIŞMA

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. Literatürde farklı sınıflandırmalar bulunmakla birlikte, yapısal olarak KK'da görülen anormallikler genellikle total agenezi, parsiyel agenezi ve hipoplazi olarak gruplandırılmaktadır (64, 67). Çalışmamıza dahil edilen olguların %32.3'ünde total agenezi, %14.5'inde parsiyel agenezi ve %53.2'sinde hipoplazi olduğu tespit edildi. Literatür bilgilerine bakıldığında bu oranlar sırasıyla %13, %27.2 ve %59.7 olarak bildirilmektedir (47). Hastalarımızdaki KK anormalliği dağılımına bakıldığında total agenezi olan hastaların parsiyel agenezi olanlara göre daha sık görüldüğü belirlendi.

Kromozomal düzenlenme bozuklukları, genetik sendromlar, intrauterin enfeksiyonlar, metabolik ve toksik nedenler KK gelişim anormalliklerine neden olabilmektedir. Bunların içerisinde genetik olarak tanımlanmış veya tanımlanmamış birçok hastalık bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen olguların 17'sinde (%27.4) eşlik eden bir hastalık olduğu tespit edilmiştir. 3 olguda CHARGE sendromu, 2 olguda Aicardi sendromu, 2 olguda nonketotik hiperglisinemi, birer olguda da Wolf Hirschhorn sendromu, Marden Walker sendromu, PHACE sendromu, fasiokardiorenal sendrom, Di George sendromu, West sendromu, Joubert sendromu, 2-ketoglutarat DH eksikliği, Tay Sachs hastalığı ve osteodisplastik premordial dwarfizm saptandı. Literatüre bakıldığında da çalışmamızla uyumlu olarak KK gelişim anormalliklerinin eşlik ettiği oldukça farklı genetik hastalıkların görülebildiği bildirilmektedir (32, 37).

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 (68). İzole KK agenezisi tanısı alan olguların %85'inde normal psikomotor gelişim bulguları görüldüğü bildirilmiştir (69). Çalışmamıza dahil edilen olguların %80.6'sında gelişme geriliği, %67.7'sinde psikomotor gerilik ve %75.8'inin nörolojik muayenesinde anormallik saptandı. Olguların %32.3'ünde mikrosefali varlığı, %30.6'sında göz anormallikleri, %8.06'sında da işitme anormallikleri saptandı. İşitme anormalliği bulunan

olguların hepsinin KK hipoplazisi olan grupta olması dikkat çekiciydi ve bu durumun sekonder nedenlere bağlı gelişmiş olabileceği düşünöldü. Gruplara göre klinik bulguların varlığını değerlendirdiğimizde ise sadece hipoplazisi olan grupta nörolojik muayene anormalliğinin total agenezi grubuna göre anlamlı olarak daha sık göröldüğü belirlendi. Gruplar arasında eşlik eden radyolojik anormallik açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte KK hipoplazisinin genellikle sekonder nedenlere bağlı gelişmesinin bu duruma neden olabileceği düşünöldü.

Korpus kallozum gelişim anormallikleri izole olarak bulunabildiği gibi diğer serebral anormallikler de eşlik edebilmektedir. Yeni nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesiyle KK gelişim anormalliklerine eşlik eden serebral patolojiler daha sık saptanır olmuştur. Korpus kallozum gelişim anormalliği bulunan olguların yaklaşık yarısında eşlik eden, Chiari II malformasyonu, sella-hipofiz-infundibulum anomalileri, ensefalosel, Dandy-Walker malformasyonu, beyaz cevher ve gri cevher anomalileri gibi diğer beyin anormalliklerinin göröldüğü bildirilmiştir (21). Alkan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KK gelişim anormalliği bulunan olguların %87.5'inde diğer beyin anomalileri de saptanmıştır (47). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak KK gelişim anormalliği bulunan olguların %75.8'inde eşlik eden diğer beyin anormallikleri tespit edildi. Yine literatür verileri ile uyumlu olarak KK gelişim anormalliği tipleri ile eşlik eden diğer radyolojik anormalliklerin varlığı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (47).

Korpus kallozumun gelişimine uyan dönemde nöronal migrasyon da gerçekleşmektedir ve bu süre zarfında gerçekleşebilecek bir hasar nöronal migrasyon anomalilerininin de oluşmasına neden olabilmektedir. Çalışmamızda total agenezi ve hipoplazisi olan gruplarda aynı oranlarda olmak üzere tüm olguların %19.4'ünde gri cevher anomalisi saptandı. Altı olguda gri cevher heterotopisi, 5 olguda kortikal displazi ve 1 olguda da kapalı tipte şizensefali tespit edildi. Beyaz cevher anormallikleri de KK gelişim anormalliklerine sıklıkla eşlik edebilmektedir. Alkan ve arkadaşlarının çalışmasında KK gelişim anormalliği bulunan olguların %45.5'inde eşlik eden beyaz cevher anormallikleri saptanmıştır (47). Çalışmamızda ise en sık KK hipoplazisi olan grupta olmak üzere tüm olguların %21'inde eşlik eden beyaz cevher anormalliği tespit edildi (12 olguda PVL, 1 olguda gecikmiş myelinizasyon). 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 (21). Çalışmamızda ise sadece KK hipoplazisi bulunan bir olguda Chiari II malformasyonu tespit edildi. Dandy Walker malformasyonu bulunan olguların %14'ünde KK agenezisi ve %25'inde de KK hipoplazisi görüldüğü bildirilmiştir (21). Diğer bir çalışmada ise 169 olgudan 6 'sında (%3.6) Dandy Walker kompleksi saptanmıştır (47). Çalışmamıza dahil elden olguların 5'inde (%8.1) (4 agenezi, 1 hipoplazi olgusu) Dandy Walker kompleksi tespit edildi. KK gelişim anormalliklerinde interhemisferik kistlerin sıklığı %7 olarak bildirilmektedir (39). Bizim çalışmamızda ise 2'si total agenezi, 1'i de parsiyel agenezisi bulunan toplam 3 (%4.8) olguda interhemisferik kist saptandı. Genellikle ikincil nedenlere bağlı olarak fokal ya da yaygın serebral perfüzyonun bozulması sonucu gelişen ensefalomalazi ise KK gelişim anormalliği olan hastaların %23.7'sinde görülmektedir (47). Çalışmamızda 5'i hipoplazi, 2'si total agenezi ve 1'i parsiyel agenezi grubunda olmak üzere toplam 8 (%12.9) olguda ensefalomalazi varlığı tespit edildi.

Bedeschi ve arkadaşlarının korpus kallozum gelişim anormalliği bulunan 63 olguyu kapsayan çalışmasında 58/63 (%92) olguda nöromotor etkilenme bulguları tespit edilmiştir. Bu olguların çoğunluğunun KK gelişim anormalliğine ilave olarak diğer SSS anormalliği bulunan olgular olması dikkat çekicidir (38). Bizim çalışmamızda da KK gelişim anormalliğine eşlik eden radyolojik bulguların var olup olmamasına göre klinik bulgular değerlendirildiğinde, gelişme geriliği öyküsü ve nörolojik muayene anormalliğinin, eşlik eden radyolojik anormalliği olan grupta anlamlı olarak daha sık görüldüğü belirlendi. Literatür bilgilerine dayanarak anormal nörolojik muayene ve psikomotor gerilik gibi nörolojik anormalliklerin izole KK anormalliklerinden ziyade eşlik eden anormallikler ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Nieto-Barrera ve arkadaşlarının 73 olguyu kapsayan çalışmasında, olguların 25/73'ünde (%39) nöbet tespit edilmiş ve bu olguların 24/25'inde de (%96) KK gelişim anormalliğine eşlik eden diğer SSS anormallikleri saptanmıştır (70). Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen olgulardan, eşlik eden radyolojik anormalliği bulunanlarda, olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha sık nöbet geliştiği tespit edildi.

Korpus kallozumun tam olarak gelişmiş olmasına rağmen fokal ya da diffüz olarak incelmış olması hipoplazi olarak tanımlanmaktadır (71). Yapılan bir çalışmada, 1-6 yaş arası çocuklarda KK 1/3 anterior bölge kalınlığı 6-12 mm olarak bildirilmiştir (72). Hipoplazisi olan 38 olguyu

kapsayan diğeri bir çalışmada ise genu kalınlığı 2.9 ± 1 mm olarak bildirilmiştir (73). Çalışmamızda hipoplazisi olan olguların KK kalınlıkları ortalama olarak anteriorda 6.3 ± 2.74 mm, korpusda 3.41 ± 1.48 mm ve posteriorda 5.02 ± 2.26 mm olarak tespit edildi. Yang ve arkadaşlarının fetal alkol maruziyeti bulunan olgularda KK morfometrisini inceledikleri çalışmalarında, fetal alkolün özellikle frontal ve parieto-okspital bağlantıyı sağlayan, KK ön 1/3 ve splenium bölgelerinde incelmeye neden olduğu belirtilmiştir (74). Panigrahy ve arkadaşlarının serebral palsy ve gelişme geriliği bulunan olgularda yaptıkları çalışmalarında ise KK orta 1/3 kesiminin daha ince olduğu olgularda, serebral beyaz cevher volümünün daha az ve diploji sıklığında daha fazla olduğunu saptamışlardır (75). Çalışmamızda KK posterior kesiminin daha ince olması psikomotor gerilik ve/veya gelişme geriliği varlığı açısından anlamlı bulundu. Bu durumun çocukluk çağında hipoglisemi, hipoperfüzyon ve hipoksi gibi sekonder nedenlere özellikle hemisferlerin posterior bölümünün daha duyarlı olması nedeniyle olabileceği düşünüldü (76). Fizik muayene anormalliği bulunan olgularda sadece korpus kallozum anterior kesiminin anlamlı olarak daha ince olduğu saptanırken, nörolojik muayene anormalliği bulunan olgularda KK hem anterior, hem korpus ve hem de posterior kesimlerinin nörolojik muayene anormalliği olmayan olgulara göre daha ince olduğu görüldü. Bu olgularda nörolojik muayenedeki anormalliğin her üç KK bölgesindeki incelikten ziyade, eşlik eden diğeri beyin anormallikleri ile ilişkili olduğu düşünüldü. Literatürle uyumlu olarak KK kalınlığı ile izlemde nöbet gelişmesi arasında ilişki saptanmadı (38).

Korpus kallozum gelişim anormalliği saptanan hastalarda nöbet sıklığı %50 olarak bildirilmektedir (77). Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen olguların %53.2 sinde klinik nöbet tespit edildi. KK gelişim anormalliği tipine göre %57.6 ile en sık hipoplazi grubunda nöbet geliştiği saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Nöbet başlama yaşı ortalama 23.9 ± 37.1 ay olarak tespit edildi. Total agenezisi olan hastalarda nöbetin anlamlı olarak daha küçük yaşlarda başladığı belirlendi. İstatistiksel olarak farklılık bulunmasa da bu durumun sayısal olarak total agenezisi grubunda kortikal displazi ve heterotopi sıklığının daha fazla olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Bedeschi ve arkadaşlarının çalışmasında parsiyel nöbet sıklığı %60 olarak bildirilmiştir (38). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak jeneralize nöbetler %78.8 sıklıkta saptandı. KK gelişim anormalliği tiplerine göre nöbet sıklığı,

kullanılan antiepileptik ilaç sayısı ve tedavi yanıtları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bu durumun gruplara düşen olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Korpus kallozum gelişim anormallikleri SSS'nin en sık konjenital malformasyonlarından birisidir. Sıklıkla eşlik eden diğer serebral malformasyonlara bağlı olarak klinik nöbet görülebilmektedir. Ancak KK gelişim anormalliği bulunan olgularda tipik bir EEG bulgusu tanımlanmamıştır (78). İzole KK anormalliği bulunan olgularda genellikle normal EEG bulguları saptanmaktadır. Eşlik eden beyin malformasyonlarına bağlı olarak fokal ya da jeneralize çok farklı EEG bulguları görülebilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen ve EEG'si çekilen olguların %36.3'ünde jeneralize ve %18.2'sinde fokal EEG anormallikleri saptandı. Olguların %45.5'inin EEG'si normal olarak değerlendirildi. KK gelişim anormalliği tiplerine göre EEG anormalliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, KK gelişimsel anormalliği bulunan olgularda eşlik eden nöroradyolojik anormallikler ve nörojenetik bir sendrom araştırılmalıdır. Eşlik eden nöroradyolojik anormalliği bulunan olgularda nörolojik prognoz daha kötüdür. Tanıda, korpus kallozumun farklı kesimlerinden yapılan kalınlık ölçümleri, psikomotor gerilik ve anormal fizik muayene bulgularının varlığı açısından önemli ipuçları sağlayabilir. Korpus kallozum total agenezisi bulunan olgular nöbetlerin erken gelişimi açısından takip edilmelidirler.

7.SONUÇLAR

1-) Olgularımızda korpus kallozum gelişim anormalliğinin radyolojik görünümü açısından en sık KK hipoplazisi (%53.2), ikinci sıklıkta korpus kallozum total agenezisi (%32.3) ve üçüncü sıklıkta da korpus kallozum parsiyel agenezisi (%14.5) saptandı.

2-) Olguların %27.4'ünde korpus kallozum gelişim anormalliğine eşlik eden bir hastalık olduğu tespit edildi. (3 olguda Charge sendromu, 2 olguda Aicardi sendromu, 2 olguda nonketotik hiperglisinemi, 1'er olguda da Wolf Hirschhorn sendromu, Marden Walker sendromu, PHACE sendromu, Fasio-kardio-renal sendrom, Di George sendromu, West sendromu, Joubert sendromu, 2-ketoglutarat DH eksikliği, Tay Sachs hastalığı ve Osteodisplastik premordial dwarfizm).

3-) Korpus kallozum gelişim anormalliği tipleri arasında fizik muayene, gelişme geriliği öyküsü, psikomotor gerilik, nöbet varlığı ve mikrosefali açısından anlamlı fark saptanmazken, korpus kallozum hipoplazisi olan grupta korpus kallozum total agenezisi olan gruba göre nörolojik muayene anormalliğinin anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı.

4-) Korpus kallozum gelişim anormalliği tipi ile eşlik eden göz anormallikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

5-) İşitme anormalliği bulunan olguların hepsinin korpus kallozum hipoplazisi olan grupta olduğu belirlendi.

6-) Olguların 47/62'sinde (%75.8) eşlik eden radyolojik anormallik olduğu tespit edildi. Korpus kallozum gelişim anormalliği tipleri ile eşlik eden diğer radyolojik anormalliklerin varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Gri cevher anormallikleri ve beyaz cevher anormalliklerinin korpus kallozum gelişim anormalliklerine en sık eşlik eden radyolojik bulgular olduğu belirlendi.

7-) Klinik olarak nöbet, gelişme geriliği öyküsü ve nörolojik muayene anormalliği varlığının korpus kallozum gelişim anormalliğine eşlik eden diğer radyolojik bulguların varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi.

8-) Korpus kallozum ortalama kalınlıklarının nöbeti olan ve olmayan olgular arasında farklılık göstermediği saptandı. Korpus kallozum posterior kesim kalınlıklarının psikomotor geriliği veya gelişme geriliği öyküsü bulunan olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ince olduğu belirlendi. Fizik muayene anormalliği bulunan olgularda sadece korpus kallozum anterior kesiminin anlamlı olarak daha ince olduğu saptanırken, nörolojik muayene anormalliği tespit edilen olgularda nörolojik muayenesi normal olan olgulara göre korpus kallozumun hem anterior, hem korpus ve hem de posterior kesimlerinin anlamlı olarak daha ince olduğu belirlendi.

9-) Korpus kallozum gelişim anormalliği tipi ile izlemde nöbet gelişmesi arasında ilişki saptanmadı. Korpus kallozum total agenezisi bulunan olgularda nöbetlerin korpus kallozum parsiyel agenezisi ve hipoplazisi olan olgulara göre anlamlı olarak daha erken yaşlarda başladığı belirlendi. Korpus kallozum gelişim anormalliği tipi ile nöbet tipi, nöbet sıklığı, kullanılan antiepileptik ilaç sayısı, antiepileptik tedavi yanıtı ve elektroensefalografi bulguları açısından anlamlı fark saptanmadı.

8. KAYNAKLAR

- 1-) Sztriha L. Spectrum of corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol* 2005;32(2):94-101.
- 2-) 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* 2008;146A(19):2495-500.
- 3-) Marszal E, Jamroz E, Pilch J, Kluczewska E, Jablecka-Deja H, Krawczyk R. Agenesis of corpus callosum: clinical description and etiology. *J Child Neurol* 2000;15: 401-405.
- 4-) Sherr EH, Owen R, Albertson DG, Pinkel D, Cotter PD, Slavotinek AM, et al. Genomic microarray analysis identifies candidate loci in patients with corpus callosum anomalies. *Neurology* 2005;65(9):1496-8.
- 5-) O'Driscoll MC, Black GC, Clayton-Smith J, Sherr EH, Dobyns WB. Identification of genomic loci contributing to agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* 2010;152A(9):2145-59.
- 6-) Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(3):209-17.
- 7-) Moes P, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Physical, motor, sensory and developmental features associated with agenesis of the corpus callosum. *Child Care Health Dev* 2009;35(5):656-72.
- 8-) Booth R, Wallace GL, Happe F. Connectivity and the corpus callosum in autism spectrum conditions: insights from comparison of autism and callosal agenesis. *Prog Brain Res* 2011;189:303-17.
- 9-) Halgren C, Kjaergaard S, Bak M, Hansen C, El-Schich Z, Anderson C, et al. Corpus callosum abnormalities, intellectual disability, speech impairment, and autism in patients with haploinsufficiency of ARID1B. *Clin Genet* 2011 doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01755.x.
- 10-) Apak S. 'Korpus kallozum' beyindeki gizemli bölge. *Güncel Pediatri* 2009; 7: 142-146.
- 11-) Cockerell OC, Gupta S, Catchpole M, Sander JW, Shorvon SD. The British Neurological Surveillance Unit: a nation-wide scheme for the ascertainment of rare neurological disorders. *Neuroepidemiology* 1995;14(4):182-7.
- 12-) Wang LW, Huang CC, Yeh TF. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52(4):515-22.
- 13-) Grogono JL. Children with agenesis of the corpus callosum. *Dev Med Child Neurol* 1968;10(5):613-6.

- 14-) 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* 1986;12(2):101-3.
- 15-) Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2008;168(11):1268-76.
- 16-) Ball G, Boardman JP, Rueckert D, Aljabar P, Arichi T, Merchant N, et al. The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cereb Cortex* 2012;22(5):1016-24.
- 17-) Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. 4th edition. New York: The McGraw-Hill Companies 2000; 1041-1062.
- 18-) Barkovich AJ, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. *Am J Neuroradiol* 1992;13(2):423-46.
- 19-) Barkovich AJ, Rowley H, Bollen A. Correlation of prenatal events with the development of polymicrogyria. *Am J Neuroradiol* 1995;16(4 Suppl):822-7.
- 20-) Plasencia W, Dagklis T, Borenstein M, Csapo B, Nicolaidis KH. Assessment of the corpus callosum at 20-24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(2):169-72.
- 21-) Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *Am J Roentgenol* 1988;151(1):171-9.
- 22-) Araujo Júnior E, Visentainer M, Simioni C, Ruano R, Nardoza LM, Moron AF. Reference values for the length and area of the fetal corpus callosum on 3-dimensional sonography using the transfrontal view. *J Ultrasound Med* 2012;31(2):205-12.
- 23-) Thompson DK, Inder TE, Faggian N, Warfield SK, Anderson PJ, Doyle LW, Egan GF. Corpus callosum alterations in very preterm infants: perinatal correlates and 2 year neurodevelopmental outcomes. *Neuroimage* 2012;59(4):3571-81.
- 24-) Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Horwitz B, Teichberg D, Schapiro MB, Rapoport SI. Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol* 1998;55(2):193-8.
- 25-) Nowicka A, Grabowska A, Fersten E. Interhemispheric transmission of information and functional asymmetry of the human brain. *Neuropsychologia* 1996;34(2):147-51.

26-) Njikokitjien CH. Pediatric Behavioural Neurology. Remaekers G, Njikokitjien CH (eds). Amsterdam: Suyi Publication; 1991.

27-) www.pegasus.cc.ucf.edu

28-) www.bobschuster.com

29-) Utrera J, Romero R, Verdaguer E, Junyent F, Auladell C. Recovery of axonal myelination sheath and axonal caliber in the mouse corpus callosum following damage induced by N,N-diethylthiocarbamate. *Eur J Neurosci* 2011;34(12):2007-14.

30-) www.diamondhead.net

31-) Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev* 2005;15(2):59-71.

32-) Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, Ertl-Wagner B, Heinrich U, Klopocki E, et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet* 2008;146A(19):2501-11.

33-) Hetts SW, Sherr EH, Chao S, Gobuty S, Barkovich AJ. Anomalies of the corpus callosum: an MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. *Am J Roentgenol* 2006;187(5):1343-8.

34-) Battal B, Kocaoglu M, Akgun V, Bulakbasi N, Tayfun C. Corpus callosum: normal imaging appearance, variants and pathologic conditions. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54(6):541-9.

35-) Bourekas EC, Varakis K, Bruns D, Christoforidis GA, Baujan M, Slone HW, Kehagias D. Lesions of the corpus callosum: MR imaging and differential considerations in adults and children. *Am J Roentgenol* 2002;179(1):251-7.

36-) Twomey E, Twomey A, Ryan S, Murphy J, Donoghue VB. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances. *Pediatr Radiol* 2010;40(9):1526-35.

- 37-) Oishi M, Miki K, Morita A, Fujioka K, Aoki S, Nishino I, et al. Mitochondrial encephalomyopathy associated with diabetes mellitus, cataract, and corpus callosum atrophy. *Intern Med* 2008;47(5):441-4.
- 38-) Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegrini A, Garghentino RR, Battaglia MA, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006;34(3):186-93.
- 39-) Barkovich AJ, Simon EM, Walsh CA. Callosal agenesis with cyst: a better understanding and new classification. *Neurology* 2001;56(2):220-7.
- 40-) Heidemann RM, Seiberlich N, Griswold MA, Wohlfarth K, Krueger G, Jakob PM. Perspectives and limitations of parallel MR imaging at high field strengths. *Neuroimaging Clin N Am* 2006;16(2):311-20.
- 41-) Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997;48(5):1427-34.
- 42-) Aicardi J. The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations. *Brain Dev* 1991;13(1):1-8.
- 43-) Abe K, Chu P, Shirahata A, Samejima K, Saito H. Structural requirement for axonal regeneration-promoting effect of polyamines in cultured rat hippocampal neurons. *Brain Res* 1997;766(1-2):281-4.
- 44-) Coley BD, Hogan MJ. Cystic periventricular leukomalacia of the corpus callosum. *Pediatr Radiol* 1997;27(7):583-5.
- 45-) Glenn OA, Goldstein RB, Li KC, Young SJ, Norton ME, Busse RF, Goldberg JD, Barkovich AJ. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *J Ultrasound Med* 2005;24(6):791-804.

46-) Bennett GL, Bromley B, Benacerraf BR. Agenesis of the corpus callosum: prenatal detection usually is not possible before 22 weeks of gestation. *Radiology* 1996;199(2):447-50.

47-) Alkan A, Kutlu R, Baysal T, Siğirci A, Altinok T, Orkan I, Hallaç T, Saraç K. Associated brain anomalies and clinical findings in corpus callosum dysgenesis. *Tani Girisim Radyol* 2003;9(4):411-7.

48-) Lerman-Sagie T, Ben-Sira L, Achiron R, Schreiber L, Hermann G, Lev D, Kidron D, Malinger G. Thick fetal corpus callosum: an ominous sign? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(1):55-61.

49-) Nakata Y, Barkovich AJ, Wahl M, Strominger Z, Jeremy RJ, Wakahiro M, Mukherjee P, Sherr EH. Diffusion abnormalities and reduced volume of the ventral cingulum bundle in agenesis of the corpus callosum: a 3T imaging study. *Am J Neuroradiol* 2009;30(6):1142-8.

50-) Tang PH, Bartha AI, Norton ME, Barkovich AJ, Sherr EH, Glenn OA. Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *Am J Neuroradiol* 2009;30(2):257-63.

51-) Brisse H, Sebag G, Fallet C, Elmaleh M, Garel C, Rossler L, Vuillard E, Oury JF, Hassan M. Prenatal MRI of corpus callosum agenesis. Study of 20 cases with neuropathological correlations. *J Radiol* 1998;79(7):659-66.

52-) Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Kieffer F, Lewin F, Adamsbaum C, et al. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7-8):471-6.

53-) Chadie A, Radi S, Trestard L, Charollais A, Eurin D, Verspyck E, Marret S; Haute-Normandie Perinatal Network. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatr* 2008;97(4):420-4.

54-) Guerri C, Bazinet A, Riley EP. Foetal Alcohol Spectrum Disorders and alterations in brain and behaviour. *Alcohol* 2009;44(2):108-14.

55-) Roebuck TM, Simmons RW, Richardson C, Mattson SN, Riley EP. Neuromuscular responses to disturbance of balance in children with prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(9):1992-7.

- 56-) Jayaram PM, Wake CR. A rare case of absent corpus callosum with severe ventriculomegaly due to congenital herpes simplex infection. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(3):316.
- 57-) Chiappini E, Galli L, Paganelli S, de Martino M. Congenital cytomegalovirus infection associated with corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol* 2007;36(4):277.
- 58-) Barone S Jr, Haykal-Coates N, Parran DK, Tilson HA. Gestational exposure to methylmercury alters the developmental pattern of trk-like immunoreactivity in the rat brain and results in cortical dysmorphology. *Brain Res* 1998;109(1):13-31.
- 59-) Sherr HE, Hahn JS. Disorders of forebrain development. In: Swaiman KF. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice* 5th edition. Elsevier press 2012:155-157.
- 60-) Shevell MI. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol* 2002;17(12):896-900.
- 61-) Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Lewin F, Baron JM, Adamsbaum C, Gélot A, Isapof A, Kieffer F, de Villemeur TB. Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (how are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenat Diagn* 2012;32(3):277-83.
- 62-) Badaruddin DH, Andrews GL, Bölte S, Schilmoeller KJ, Schilmoeller G, Paul LK, Brown WS. Social and behavioral problems of children with agenesis of the corpus callosum. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007;38(4):287-302.
- 63-) David AS. Schizophrenia and the corpus callosum: developmental, structural and functional relationships. *Behav Brain Res* 1994; 64(1-2):203-11.
- 64-) Hanna RM, Marsh SE, Swistun D, Al-Gazali L, Zaki MS, Abdel-Salam GM, et al. Distinguishing 3 classes of corpus callosal abnormalities in consanguineous families. *Neurology* 2011;76(4):373-82.

- 65-) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
- 66-) Hardiman O, Burke T, Phillips J, Murphy S, O'Moore B, Staunton H, Farrell MA. Microdysgenesis in resected temporal neocortex: Incidence and clinical significance in focal epilepsy. *Neurology* 1988; 31: 1041-7.
- 67-) Ghi T, Carletti A, Contro E, Cera E, Falco P, Tagliavini G, et al. Prenatal diagnosis and outcome of partial agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(1):35-41.
- 68-) Seur D, Jeret JS, Wisniewski K. Agenesis of the corpus callosum. Clinical, neuroradiological, and cytogenetic studies. *Neuropediatrics* 1988; 19:87-91.
- 69-) Gupta JK, Lilford RJ. Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 1995;15(4):301-12.
- 70-) Nieto-Barrera M, Rodríguez-Criado G, Carballo M. Corpus callosum agenesis and epileptic seizures. *Rev Neurol* 1999;28 Suppl 1:S6-13.
- 71-) Atlas S. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. Volume 1. In: *Disorders of Brain Development*. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002; 279-364, 967-968.
- 72-) Oyar O, Kalaycıoğlu S, Günhan I, Oran I, Şener RN. Postnatal developmental process of the corpus callosum: MRI evaluation. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1995; 25:129-132.
- 73-) Tekgül H, Dizdärer G, Yalman O, Şener RN, Yünter N, Tütüncüoğlu S. Associated brain abnormalities in patients with corpus callosum anomalies. *Turk J Pediatr* 1999; 41:173-180.
- 74-) Yang Y, Phillips OR, Kan E, Sulik KK, Mattson SN, Riley EP, et al. Callosal thickness reductions relate to facial dysmorphology in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36(5):798-806.

75-) Panigrahy A, Barnes PD, Robertson RL, Sleeper LA, Sayre JW. Quantitative analysis of the corpus callosum in children with cerebral palsy and developmental delay: correlation with cerebral white matter volume. *Pediatr Radiol* 2005;35(12):1199-207.

76-) Traill Z, Squier M, Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79(2):F145-7.

77-) Taylor M, David AS. Agenesis of the corpus callosum: a United Kingdom series of 56 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(1):131-4.

78-) Campos P, Cruz G, Lizarraga R, Bancalari E, Guillen D, Castañeda C. Electroencephalography in congenital malformations of the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52(4):515-22.

9. EKLER

9.1. Etik kurul raporu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/32-15	Tarih: 29.09.2011
	Prof.Dr.Semra HIZ'ın sorumlusu olduğu "Korpus Kallozum Anormalliği Saptanan Olgularda Kranial Manyetik Rezonans Bulguları ile Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması" 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.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

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.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
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. Adnan MENDERES	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Işıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

9.2. Hasta izlem formu

HASTA İZLEM FORMU

Hasta no:

Ad/soyad:

protokol:

Cinsiyet:

Doğum tarihi:

Gestasyonel yaş:

tanı yaşı:

Aile öyküsü:

Fizik muayene bulguları:

Nörolojik muayene bulguları:

Psikomotor gerilik: baş tutma:

desteksiz oturma:

yürüme:

konuşma:

Gelişme geriliği: İM

KM

DİL

KS

Baş çevresi: normal

mikrosefali

KK displazi tipi:

Eşlik eden radyolojik bulgular:

Nöbet başlangıç yaşı ve tipi:

Nöbet sıklığı:

Aldığı AEİ:

İlaç yanıtı: <%50

>%50

%100

EEG bulgusu:

Göz bulgusu:

İşitme:

Diğer: