

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

# **SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN PRENATAL DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BERNA ASLAN

İSTANBUL-2012

## ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimimi sürdürdüğüm 2007-2012 yılları arasında bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Veli Yedigöz olmak üzere tüm öğretim üyelerimize;

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Rıza Madazlı'ya;

Her zaman desteğini ardımda hissettiğim, bilgi ve deneyim düzeylerini mesleki hedef olarak belirlediğim Prof. Dr. Mehmet İdil'e;

Tüm çalışma arkadaşlarıma;

Her konuda bana gösterdikleri destek ve yardımları için beni yetiştiren aileme;

Gönülden teşekkür ederim.

Dr. Berna ASLAN  
İstanbul-2012

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL ve METOD.....	36
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	60
SONUÇLAR.....	66
ÖZET.....	67
ABSTRACT.....	68
KAYNAKLAR.....	69

## KISALTMALAR

**AFP:** Alfa fetoprotein

**AVM:** Ateriovenöz Malformasyon

**$\beta$ -HCG:** Beta-Human Koryonik Gonadotropin

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**BPÇ:** Biparietal Çap

**CMV:** Sitomegalovirüs

**DASH:** Dinamik allele özgü hibridizasyon (dynamic allele-specific hybridization)

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**FOÇ:** Fronto-okspital Çap

**GVAM:** Galen Veni Anevrizmal Malformasyonu

**KKU:** Korpus Kallozum Uzunluğu

**LVC:** Lateral Ventrikül Çapı

**MSAFP:** Maternal serum alfa-feto protein

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**NTD:** Nöral tüp defektleri

**PCR** Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction)

**PUBS:** Perkütanöz umbilikal kan örnekleme (percutaneous umbilical blood sampling)

**RFLP:** Kısıtlanmış fragman uzunluğu polimorfizmi (restriction fragment length polymorphisms)

**SNP:** Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism)

**SSS:** Santral sinir sistemi

**TSC:** Transvers Serebellar Çap

**USG:** Ultrasonografi

**V3Ç:** Üçüncü Ventrikül Çapı

**V4Ç:** Dördüncü Ventrikül Çapı

# 1. GİRİŞ

## 1.1. GİRİŞ – AMAÇ:

Fetal beyin gelişimi hücre proliferasyonu, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon olmak üzere üç aşamadan oluşur. Kortikal organizasyon aşamasında fetal beyin görünümü 20. ve 35. gestasyonel haftalar içerisinde düz ve agririk formdan sulkuslarla çevrili kompleks bir hale dönüşür. Sulkasyon oluşumu kortikal gelişim ve olgunlaşmanın önemli bir göstergesidir (1); sırasıyla primer, sekonder ve tersiyer sulkusların oluşumu ile seyreder. Primer sulkuslar 18. -24. gestasyon haftaları arasında, sekonder sulkuslar 24. haftadan sonra ve tersiyer sulkuslar 28. - 34. gestasyonel haftalar arasında görünür hale gelirler. Bu bulgulara dayanarak, fetal korteksin matürasyonunu değerlendirmek mümkündür (2).

Fetal korteksteki gelişim bozuklukları sonucunda; mental retardasyon, epilepsi, hipotoni ve spastisite gibi ciddi postnatal anormallikler gelişebilir. Bu nedenle kortikal malformasyonlarda altta yatan nedenin araştırılması, varsa genetik ve kromozomal bozuklukların saptanması, aileye verilecek danışmanlık yönünden de önem taşımaktadır. SSS anomalisi bulunan fetuslarda giral gelişim ve nöronal migrasyon bozulabilir ve bu prognozu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenlerle, fetustardaki kortikal olgunlaşmanın değerlendirilmesi ve bozuklukların saptanması önemlidir.

Prenatal Ultrasonografi (USG), fetal beyin gelişimini değerlendirmede birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Ancak sulkal gelişimin ayrıntılı değerlendirilmesinde, nöronal hücre proliferasyonu ve myelinizasyonun gösterilmesinde yetersiz kalabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fetal sedasyon gereksinimini ortadan kaldıran hızlı sekanslar sayesinde, fetal beyin gelişiminin değerlendirilmesinde giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanmıştır (1,2).

Sulkus gelişimi kortikal matürasyonu gösteren önemli bir belirteçtir. Kortikal malformasyonlar epilepsi, öğrenme, motor gelişim ve davranış bozukluklarına neden olabilir; SSS anomalilerine eşlik ettiklerinde prognoz kötüleşebilir. Bu yüzden antenatal dönemde saptanmaları önemlidir. Anormal kortikal gelişim olasılığı taşıyan fetuslarda,

radyolojik olarak sulkal gelişimin ve nöronal migrasyonun tespit edilebilmesi, kortikal bozukluğun erken saptanmasında, fetal beynin matürasyonunun değerlendirilmesinde ve fetusun prognozunun belirlenmesinde yardımcı olabilir. SSS anomalisi bulunmayan fetuslarda normal sulkus gelişiminin bilinmesi, SSS anomalisi bulunan olgularda korteks matürasyonunun değerlendirilmesine ve prognozun belirlenmesine fayda sağlayacaktır.

Literatürde, SSS anormalliği bulunan ve bulunmayan fetuslarda USG ile sulkal gelişimin değerlendirildiği çalışmalar vardır (1). Bu tezin amacı Türk toplumunda SSS anormalliği bulunmayan fetuslarda normal sulkal gelişimin USG ile değerlendirilmesidir.

## **2.GENEL BİLGİLER:**

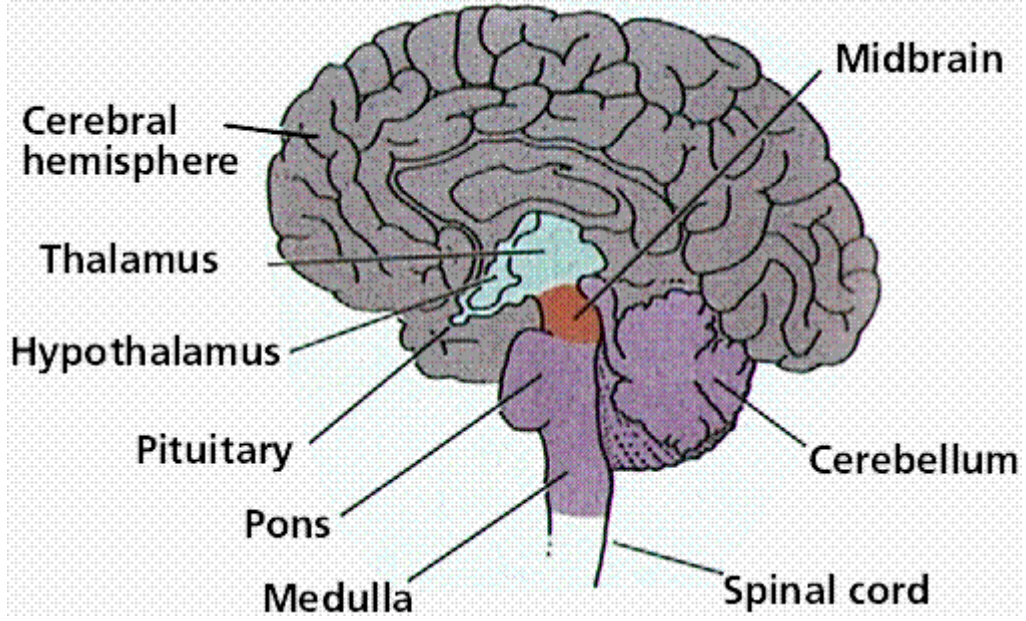
### **2.1. SİNİR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ**

Sinir dokusu histolojik olarak nöronlar ve glia (nöroglia) hücreleri olmak üzere iki hücre tipinden oluşur (3,4). Nöronlar, serebellumun internal granüler tabakasını oluşturan küçük yuvarlak hücrelerden, primer motor korteksin geniş piramidal Betz hücrelerine kadar hücreleri içeren geniş bir hücre grubudur. Nöronlar yapısal olarak, hücre gövdesi (perikaryon), dendritler ve aksondan oluşur. İletileri almak, iletmek ve iletirmek, belli hücresel süreçleri başlatmak, nörotransmitterleri ve diğer bazı molekülleri salgılamaktan sorumludur (3).

Glia hücreleri, nöronları koruyan, destekleyen hücrelerdir, nöronların beslenmesini ve merkezi sinir sisteminin savunmasını sağlarlar; astrositler, oligodendrositler, schwann hücreleri, ependimal hücreler ve mikroglialardan oluşur. Oligodendrositler; sitoplazmik uzantıları ile nöronların aksonlarını kuşatırlar ve santral sinir sistemindeki myelin kılıfı oluştururlar. Schwann hücreleri; oligodendrositlerle aynı fonksiyona sahiptirler, ancak merkezi sinir sistemi yerine periferik sinir sistemindeki aksonların etrafını kuşatırlar. Ependimal hücreler; serebral ventrikülleri ve medulla spinalisin santral kanalını sararlar. Mikroglialar; kemik iliğindeki stem hücrelerinden köken alır. Kısa uzantıları olan uzun, küçük hücrelerdir. Sinir dokusunun fagositik hücreleri olup makrofajlar gibi işlev görürler. Astrositler; glia hücreleri içinde sayıca en fazla olan hücrelerdir. Yapısal destek sağlarlar, kan-beyin bariyerini oluştururlar, onarım işlemlerinde ve metabolik değişimlerde de görevlidirler. Nöronlarla, kapiller kan damarları ve pia mater arasındaki bağı sağlarlar. Protoplazmik ve fibriller astrositler olmak üzere iki tipi vardır. Beyin parankimi hasarlandığında astrositler; yoğun hücresel çıkıntılardan meydana gelen bir ağ oluştururlar (3,4,5).

### **2.2. SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ**

Sinir sistemi santral ve periferik olmak üzere iki bölümden oluşur. Santral sinir sistemini (SSS) ise beyin ve medulla spinalis oluşturur.



Şekil 1. Santral Sinir Sisteminin midsagital kesitte görünümü

SSS ile onu çevreleyen zarlar kemik ile örtülüdür. Beyin, yassı kemiklerden oluşan kafatası boşluğunda, medulla spinalis ise vertebral kanalda yerleşmiştir. SSS yi çevreleyen üç zar (meninks) vardır. Bu zarlar, dıştan içe doğru giderek incelik ve sırayla dura mater, araknoid ve pia mater adlarını alır. Dura mater ile araknoid arasında subdural aralık yer alır. Pia mater ise beynin dış yüzünü ve sulkusları tamamen saran, sinir ve damardan zengin bir membrandır. Araknoid ile pia mater arasında subaraknoid aralık ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunur. Subaraknoid aralık bazı alanlarda genişlemeler göstererek sisternaları oluşturur.

Dura mater kalın ve esnemeyen bir zardır ve kranium boşluğuna doğru iki uzantısı vardır. Bu uzantılardan tentoryum serebelli kranium boşluğunu supratentoryal ve infratentoryal olmak üzere ikiye ayırır. Supratentoryal bölgede serebral hemisferler bulunur, posterior fossa olarak ta adlandırılan infratentoryal bölgede ise beyin sapı ve serebellum yer alır. Falks serebri ise iki serebral hemisfer arasındaki dura mater uzantısıdır. İki serebral hemisfer arasındaki fissürün alt bölümünde yoğun lif demetlerinden oluşan ve hemisferler arasındaki bağlantıyı sağlayan korpus kallozum yer alır. Hemisferler frontal, temporal, parietal ve oksipital olmak üzere dört loba ayrılır.

Serebral hemisferlerin en dıştaki ince tabakası beyin korteksi olarak adlandırılır. Bu tabakanın kalınlığı 1,5-4,5 mm arasında değişir ve gri maddeden oluşur. Bazı



alanlarda değişmekle birlikte, korteks altı tabakadan meydana gelir. Nöronların gövdeleri korteks içinde bulunur. Korteksin altında aksonların bulunduğu beyaz madde yer alır. Beyaz madde içindeki nukleus kaudatus, nukleus lentiformis gibi gri madde yapıları bazal ganglionlar olarak adlandırılırlar. Diensefalon beyin sapının rostralinde, serebral hemisferlerin derin bölgelerinde yer alır. Talamus, hipotalamus, epitalamus ve subtalamus olmak üzere dört kısımdan oluşur. Çok sayıda nukleusun oluşturduğu talamus, buradaki en büyük ve önemli nöral yapıdır. Beyin sapı serebellumun önünde bulunur ve sinir lifi demetlerinden oluşan üst, orta ve alt olmak üzere üç çift serebellar pedinkül aracılığıyla serebelluma bağlanır.

Üçüncü ve dördüncü kranyal sinirlerin nukleuslarının yer aldığı mezensefalon beyin sapının en üst bölümünü oluşturur. Beşinci, altıncı, yedinci ve sekizinci kranyal sinir çekirdeklerinin bulunduğu pons beyin sapının en geniş parçasıdır. Bulbusta ise dokuz, on, onbir, onikinci kranyal sinir çekirdekleri yer alır. Serebellum, ortada vermiş ve iki yanda serebellar hemisferler olmak üzere üç parçadan oluşur. Serebellumun iç yapısını; dışta serebellar korteks, altında beyaz madde ve bunun içindeki gri madde çekirdekleri oluşturur. Ventriküler sistemi; serebral hemisferler içerisinde yer alan lateral ventriküller, talamuslar ile hipotalamus arasında bulunan üçüncü ventrikül ve beyin sapı ile serebellumun ortasında yer alan dördüncü ventrikül oluşturur. Foramen Monro ile lateral ventriküller üçüncü ventriküle açılırlar. Akvaduktus Sylvii üçüncü ventrikülle dördüncü ventrikül arasındaki bağlantıyı sağlar. Dördüncü ventrikül kaudalde santral spinal kanal ile bağlantılıdır. Dördüncü ventrikül; posteriorda foramen Magendi, yanlarda ise foramen Luschka ile subaraknoid aralığa açılır (4,6,7).

İnternal karotis ve vertebral arterler ile bunların oluşturduğu Willis poligonundan çıkan arterler tarafından beslenen beyin kalp debisinin beşte birini alır. Duranın periostal ve meningeal tabakalarının belirli alanlarda birbirinden ayrılması sonucu venöz sinüsler oluşur. Oksipital kemikte protuberansia hizasında superior sagittal sinüs, sinüs rektus ve transvers sinüsler birleşerek konfluen sinüsü oluştururlar. Serebral venler yoluyla beyinden gelen venöz kan ve araknoid granüller aracılığı ile subaraknoid mesafeden gelen BOS, venöz sinüsler yoluyla internal juguler vene dökülür (4,7).

## **2.3. FETAL BEYİN GELİŞİMİ:**

### **2.3.1. Ventriküller:**

Ventrikül duvarları fetal serebral hemisferlerin en içteki tabakasıdır. Ventrikül duvarlarını ventriküler zon (germinal matriks) oluşturur. Germinal matriks gebeliğin ilk haftalarında oldukça kalındır ve lateral ventriküllerin etrafında bant tarzında izlenir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında incelik ve 3. trimesterde regrese olur. 25-26. gebelik haftasında tek katlı ependimal hücre tabakası ile yer değiştirir (8,9). Rezidü germinal matriks hücreleri 33. gebelik haftasına kadar temporal hornların çatısında, oksipital hornların lateral duvarlarında ve kaudotalamik oluk boyunca bulunurlar (10).

Lateral ventriküllerin atrium çapları gebeliğin 15-35. haftaları boyunca sabittir ve erken gebelik haftalarında gelişmekte olan serebral parankime göre daha büyük ölçülerdedir (11,12). Normal fetuslar üzerinde yapılan çalışmalarda lateral ventriküllerin atrium çapları, talamusun hemen üzerinden koroid pleksusun arka ucundan aksiyal planda yapılan ölçümlerde ortalama 5.4 mm ile 7.6 mm arasında saptanmıştır (11,13,14).

### **2.3.2. Supratentorial parankim:**

Prozonsefal; serebral korteks ve hipokampusu oluşturan dorsal telensefal, striatum ve globus pallidus oluşturan ventral telensefal, talamus ve hipotalamusu oluşturan diensefal olmak üzere üçe ayrılır. Fetal ventriküler sistem başlangıçta tek kat nöroepitelial hücrelerden oluşurken gebeliğin 5. haftasından itibaren forebrain derin tabaka (ventriküler zon – germinal matriks) ve bunun üzerindeki bazal tabaka olmak üzere iki tabakaya ayrılır (15). Bazal tabakanın gelişimi ileride korteksin 1. katını oluşturur, bu nedenle bazal tabakanın gelişiminin nörogenezisin başlangıcı olduğu düşünülmektedir (16). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bazal tabaka oluşmadan önce bazal telensefalından orjin alan ve piamın altına migrasyon gösteren özel kortikal prekürsör hücreler tanımlanmıştır. Buna dayanarak dorsal telensefalındaki bazal tabakanın kortikal prekürsör hücrelerce oluşturulduğu ileri sürülmüştür (17). Bazal tabaka, kortikal prekürsör hücrelerden ve dorsal telensefalının ventriküler zonundaki hücrelerin bazal tabakaya migrasyonu ile oluşur (9). Ventriküler zon, bazal tabaka oluşumunun ardından radial migrasyon ile bazal tabakayı daha yüzeysel marjinal zon

(ileride korteksin 1. tabakasını meydana getirecek ve Cajal-Retzius hücrelerinden oluşan) ve daha derin ara tabakaya ayıracak post mitotik nöronları oluşturur. Bu ayrışma embriyonel dönemden fetal döneme geçişin işaretidir (15). Postmitotik nöronlar asıl olarak ventriküler zonda oluşturulur, daha sonrasında ventriküler zon tarafından oluşturulan ve ventriküler zonun kaybolmasıyla artan oranda nöron ve glial hücre oluşumundan sorumlu subventriküler zonda devam eder. Postmitotik hücreler özel ışımsal glial hücreler boyunca göç ederek neokorteksin her tabakasını oluştururlar; ilk olarak, ara tabaka ile marjinal zonun Cajal-Retzius hücreleri arasındaki 6. tabakayı, daha sonra marjinal zon ve 6. katman arasındaki 5. tabakayı, sonrasında 4. tabakayı, içten dışa doğru korteks oluşumunu sağlar (15). Kortikal tabakaya hücre migrasyonu gestasyonun 4. ve 5. ayında en fazladır (9,18). Gelişmekte olan kortekse nöron göçü gebeliğin 24. haftasında büyük oranda tamamlanmıştır. Ara zon diğer memeliler ve rodlarla kıyaslandığında insanlarda daha kalındır ve en kalın olduğu dönem gebeliğin 29-31. haftalar arasındadır (19,20). Ara zon, kontrasepsiyondan 32-34 hafta sonra aksonların ara zonun üst bölümünden korteksle sinaps yapmak üzere ayrılması sonucu kademeli olarak görülmez hal alır (19). Ara zondan aksonların kortekse ilerlemeleri, ara zonun ekstrasellüler matriks içeriğinin azalması ile ilişkilidir (21). Beynin değişik bölgelerinde farklı zamanlarda ara zonun içeriği farklı olsa da, ön beyindeki ilişkili giral çıkıntılarda uzun süre bulunabilir (19,22). Ara zondaki bazı hücreler apoptozise uğramakla birlikte bazıları subkortikal beyaz cevherde interstisyel nöronlar olarak bulunurlar.

### **2.3.3. Korpus kallozum:**

Korpus kallozum gebeliğin 8. ve 20. haftaları arasında lamina reuniensin ventral bölgesinden gelişir (23). Serebral hemisferler arasında ilişki sağlayan en geniş komissüral bağlantıdır; anterior ve hipokampal kommissürlerin oluşumuyla da yakından ilişkisi vardır (16).

### **2.3.4. Hipokampüs:**

Hipokampüs ve hipokampal kommissür gebeliğin 8. haftasından sonra lamina reuniensin dorsal parçasından gelişmeye başlar (23). Hipokampüs ön beyin dorsal ventriküler zonundan kaynaklanan hipokampal hücrelerden ve telensefalik yapılardan

oluşur. Başlangıçta hipokampus vertikal yerleşimli olup zamanla dönerek yaklaşık gebeliğin 22 – 24. haftalarında horizontal yönelim gösterir. Hipokampusün ilerleyen gebelik haftasıyla uyumlu olarak kıvrımlanma açısı artar (24).

### **2.3.5. Derin Gri Çekirdekler (Bazal Ganglionlar)**

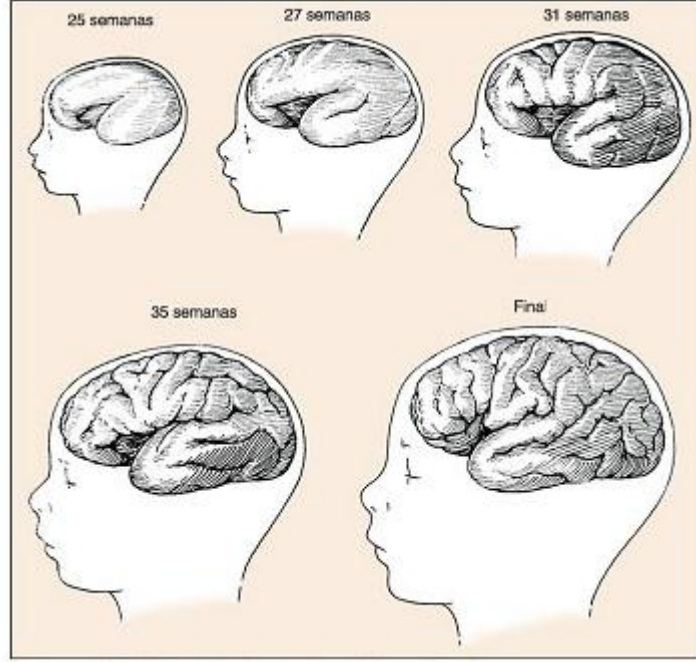
Striatum (kaudat ve putamen) ve globus pallidusun telensefalonun parçası oldukları düşünülmektedir; ventral önbeynin ve subpallidumun germinal matriks alanları olan medial ve lateral ganglionik eminesialardan orjin alan hücreler tarafından oluşturulurlar. Talamusun diensefalonun parçası olduğu düşünülmektedir ve talamik hücreler diensefalonun (3. ventrikülün çevresindeki) subventriküler / ventriküler matriksinden oldukça erken gestasyon haftalarında (embriyonik periyotta) kaynaklanmaktadırlar (22,25).

### **2.3.6. Sulkasyon:**

Fetal beynin görünümü 20. ve 35. gestasyonal haftalar içerisinde düz ve ağırık formdan sulkuslarla çevrili kompleks bir hale dönüşür. Sulkasyon gelişimin altında yatan kesin mekanizma hala anlaşılammıştır, fakat birçok hipotez öne sürülmektedir. Bunlar arasında sulkasyon gelişiminin kortikal gelişimin bir sonucu olduğu (26), korteksin iç ve dış tabakalarının farklı büyümeleri (27,28) ve/ veya glial ve aksonal liflerin korteks gelişimi sırasında ışnsal çekilmeleriyle uyguladıkları fiziksel gerilim sonucu olduğu hipotezleri, şu anda en çok kabul edilenlerdir. Bundan başka, beynin sitolojik mimarisi, sulkasyon gelişimi ve kortikal ilişkilerin karmaşıklığıyla yakın ilişkilidir, bunu destekler tarzda kortikal fold paternlerinde, görme ve motor fonksiyon ile ilgili alanlarda (temel fonksiyon) daha az, yüksek kortikal fonksiyonla ilgili alanlarda daha fazla farklılıklar vardır (29).

Fetal beyinde sulkusların oluşumu yüksek organize uzaysal ve zamansal bir süreç izler. İlk olarak primer sulkuslar oluşur, sonrasında sekonder ve tersiyer sulkuslar gelişir (30). Patologlar, fetus yaşını belirlemede en güvenilir yöntem olarak sulkasyonun değerlendirilmesini kabul ederler (31). Sulkasyon oluşumunda sağ ve sol serebral hemisferler arasında asimetri mevcuttur, örneğin sağ Sylvian fissür sol fissürden daha kısadır. Yapılan çalışmalar sonucunda fetal USG ile sulkusların görünümü net bir

şekilde tanımlamak mümkün olmuştur. Patoloji piyeslerindeki sulkusların görünümü intrauterin incelemedeki sulkusların USG görünümünün 2 hafta ilerisindedir (1,32,33). Çoğunlukla başlangıçta sulkuslar beyin yüzeyinde düzgün, sıg, ve geniş girintiler olarak görülürler. Primer sulkuslar, zamanla derinleşerek ve daralarak sekonder ve tersiyer sulkusların oluşumunu sağlarlar.



**Şekil 2.** Fetal dönemde sulkus gelişimi

**Silvian fissür:**

Silvian fissür ve silvian fossa (insula) fetal beyin gelişiminin en önemli belirteçlerindedir. Gebeliğin erken haftalarında silvian fossa serebral hemisferlerin lateral yüzünde geniş bir girinti olarak izlenir. Yaklaşık 17. gestasyon haftalarında silvian fossa kenarlarında dairesel sulkusların gelişmeye başlamasıyla değişmeye başlar. İnsula kenarlarının açılanmasıyla temporal, frontal ve parietal operküllerin birleştiği palto benzeri görünüme ulaşır. İnsulanın üstünü örten korteksle aynı oranda büyümemesi nedeniyle operkül insulanın üzerine doğru gelişir ve silvian fissür oluşur.

**Parietooksipital fissür:**

Parietooksipital fissür, oksipital lob ve parietal lobu ayıran, beynin medial yüzünde aşağı ve öne doğru ilerleyen yarıktır. Parietooksipital fissürün büyük kısmı serebral hemisferin medial yüzünde bulunur, küçük bir bölümü ise lateral yüzünde yer

alır. Sonografik olarak en iyi aksiyal planda lateral ventriküllerin oksipital hornlarının üst sınırlarına yakın görülür.

**Kalkarin fissür:**

Oksipital lobun medial yüzünde bulunur. Parietooksipital fissürün medial parçasından başlar ve arkaya oksipital uca doğru uzanır. Sonografik olarak en iyi oksipital loba paralel koronal kesitlerde tentoriumun hemen üst kısmında görülür.

**Singulat sulkus:**

Singulat sulkus beynin medial kesiminde bulunur. Korpus kallozumun ön bitiş noktasından başlar ve rostruma paralel bir şekilde yukarı öne uzanır, sonrasında serebral hemisferin superior medial sınırına kadar korpus kallozumun korpusuna paralel yükselir. Eğimli seyri nedeniyle singulat sulkusun ön kesimi aksiyal planlarda ve orta kesimi koronal planlarda daha iyi gösterilir.

**Konveksite sulkusları:**

Fetusların gelişimleri sırasında serebral hemisferlerin lateral yüzlerinde sulkuslar oluşmaya başlar. Santral sulkus başlangıçta yüksek parietal bölgeden oluşmaya başladığından sulkusun sonografik olarak vizüalize edilebilmesi kranyum kemik yapıları tarafından engellenmektedir. MRG; koronal, aksiyal ve sagittal planda görüntüleme yapabilmesi nedeniyle lateral ve inferior serebral sulkusların değerlendirilmesinde USG'ye üstündür.

### **2.3.7. Posterior fossa yapıları:**

İnfratentorial beyin, mezensefalon (midbrain) ve rhombensefalondan gelişir. Serebellar hemisferler, vermis ve pons gelişimini, kaudal mezensefalonda istmik organizatör adı verilen bölge etkilemektedir (34,35). Medulla, myelensefalondan gelişir. Serebellum, lateral kısımlarda hemisferler ve medial hatta vermisten oluşur. Ventriküler zon ve rhombik kenarlar olarak bilinen iki alandan ise serebellar çekirdekler gelişir. Ventriküler zon başlıca Purkinje hücreleri ve derin serebellar çekirdeklerin oluşumunu sağlar (36,37). Rhombik kenarların rostral parçası serebellar granüler hücreleri, kaudal parçası pontin çekirdekleri ve inferior oliver çekirdekleri oluşturur. Telensefalona

benzer şekilde serebellum, ventriküler zondaki nöroepitelial hücreler ile dış marjinal tabakanın hücrelerinden gelişir (10).

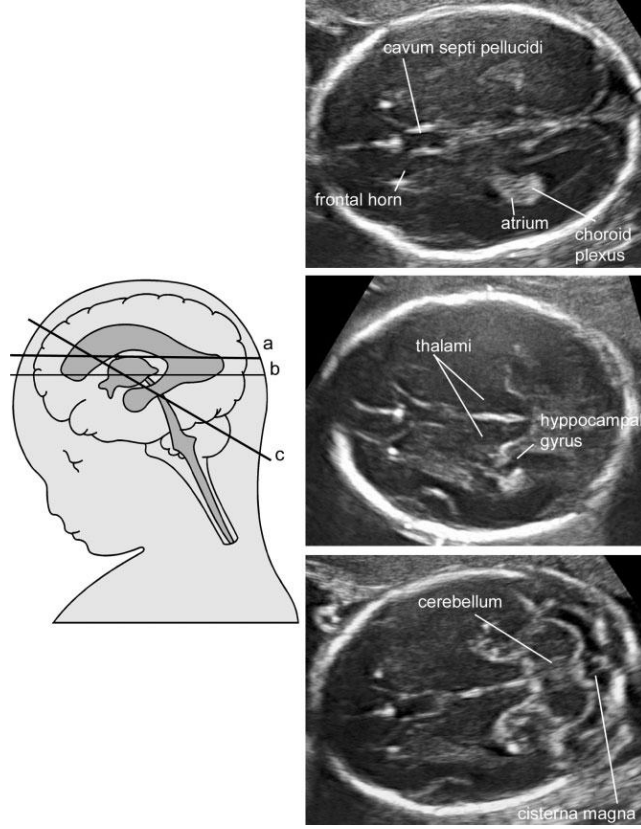
### **2.3.8. Myelinizasyon:**

Myelinizasyon yaklaşık olarak intrauterin 20. haftadan itibaren başlar, doğumdan sonra da devam eder ve yaklaşık 3 yaşına kadar da matürasyonuna devam eder. Fetal beyin gelişim sürecinde beyaz cevherin lipid ve protein içeriğinde artma gözlenirken sıvı içeriğinde azalma gözlenir. Miyelinleşme kaudalden kraniale, posteriordan anteriora, santralden perifere doğrudur. Santral duyu bölgelerindeki myelinizasyon motor bölgelerden önce oluşur. SSS'de primer fonksiyon alanlarının (projeksiyon yollarında) myelinizasyonu assosiasyon liflerinden önce başlar. Myelinizasyonun ilerlemesi çoğu zaman uyarı iletim yönünde devam eder.

### **2.4. FETAL BİYOMETRİ:**

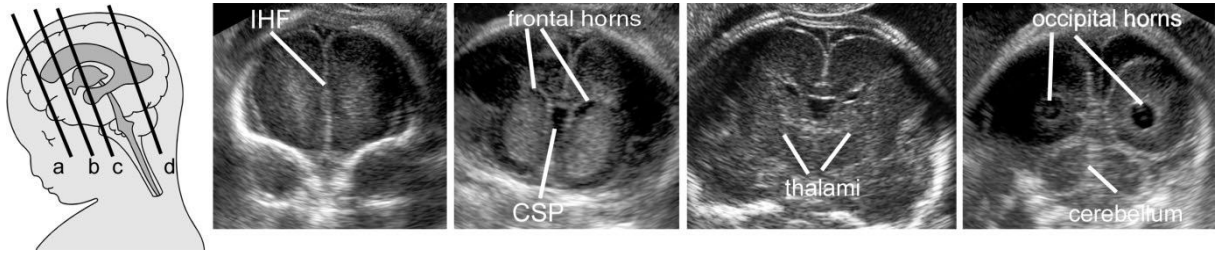
Fetal santral sinir sistemi gelişiminin normal olduğunu söyleyebilmek için bazı kanıtlar gereklidir ve fetal biyometri bunlardan biridir. Biyometrik çalışmalar, çeşitli serebral yapıların ölçümlerinden oluşur. Birçok biyometrik bilgi sonografik çalışmalar ile ortaya çıkmaktadır.

Fetal beyin ultrason ile aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde değerlendirilir.



**Şekil 3.** Aksiyel kesitler

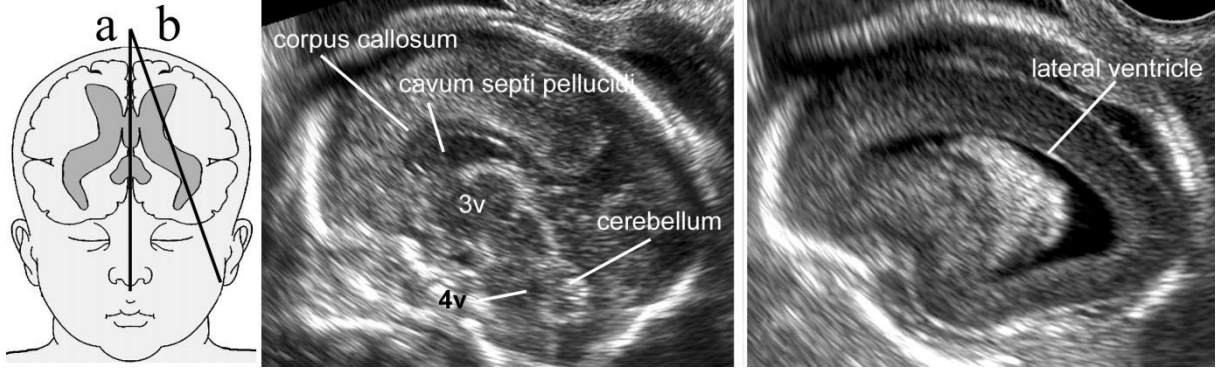
Ventriküllerden geçen transventriküler, talamustan geçen transtalamik ve serebellumdan geçen transserebellar olmak üzere üç tane aksiyel kesit vardır.



**Şekil 4.** Koronal kesitler

Alından geçen transfrontal, kaudat çekirdekten geçen transkaudat, talamustan geçen transtalamik ve serebellumdan geçen transserebellar olmak üzere dört tane koronal kesit vardır.





**Şekil 5.** Sagittal kesitler

Midsagittal ve parasagittal olmak üzere iki tane sagittal kesit vardır.

Sonografik olarak değerlendirilen biyometrik ölçüler şunlardır;

**Frontooksipital Çap (FOÇ):** Talamuslardan geçen aksiyal kesitte frontal ve oksipital lobların en uç noktaları arasındaki uzaklıktır.

**Biparietal Çapı (BPC):** Lateral ventriküllerin temporal hornlarından geçen aksiyal kesitte parietal kemikler arasındaki mesafedir.

**Korpus Kallozum Uzunluğu (KKU):** Orta hattan geçen sagittal kesitte spleniumun uç noktası ile genu arasındaki uzaklıktır.

**Lateral Ventriküller (LVÇ):** Lateral ventriküllerin veya atriumun transvers çapı atriumlar düzeyinden geçen koronal planlardan ölçülür. Ölçüm ventrikülün aksına dik olacak biçimde, ventrikülün ortasından yapılmalıdır. Gebeliğin ilk trimestrinden sonra terme kadar ventriküllerin çapı sabit kalır. 10 mm ve üzeri patolojik olarak kabul edilir. 15 mm' nin altı hafif ventrikülomegali, 15 mm ve üzeri ağır ventrikülomegali olarak değerlendirilir. Fizyolojik olarak daha ince olan lateral ventriküllerin frontal hornları genelde ölçülmez, fakat genişlemiş olarak değerlendirildiğinde ölçülür.

**Transvers Serebellar Çap (TSC):** Serebellum düzeyinden geçen aksiyal planda değerlendirilir.

## **2.5. FETAL BEYİN PATOLOJİLERİ**

### **2.5.1. VENTRİKÜLOMEGALİ:**

Ventrikülomegali, atrium genişliğinin aksiyal planlarda koroid pleksus posterior sınırı seviyesinde 10 mm ve daha üzerinde ölçülmesidir (11). Ventrikülomegali

gelişimsel, destrüktif ve obstrüktif bir sürece bağlı oluşabileceği gibi, bunların kombinasyonlarının sonucu da oluşabilir (38).

Borderline ventrikülomegalisi (< 15 mm) olan fetuslarda nörolojik gelişimin iyi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca izole ventrikülomegalide yani ventrikülomegaliye eşlik eden anomalisi bulunmayan, prenatal veya doğum sırasında genetik anormallik saptanmayan fetuslarda da nörolojik gelişimin iyi olduğu bildirilmiştir (39-44). Sonografik inceleme fetal beyin anomalilerinin saptanmasında yetersiz kalabileceği için prenatal USG tetkikinde hafif izole ventrikülomegali saptanan olgulara ventrikülomegalinin izole olduğunu kanıtlamak amacıyla USG'ye üstünlüğü nedeniyle MRG tetkiki yapılır. İzole hafif ventrikülomegali tespit edilen olgularda MRG görüntülemesinde periventriküler heterotropi veya germinal matriks kanamasına işaret etmesi nedeniyle ventrikül duvarlarının nodülerite ve düzensizlik açısından dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. MRG tetkikinde periventriküler nodüler heterotropi; lateral ventrikül sınırları boyunca germinal matriks ve gelişmekte olan korteks ile izointens nodüller olarak izlenir ve tuberosklerozda izlenen subependimal nodüllerle ayırıcı tanısı yapılamaz. Germinal matrikste izlenebilen fokal kistler ise önceden oluşmuş kanama sekeli, konjenital enfeksiyon ve bazı metabolik hastalıkların sonucunda meydana gelebilir. Ventriküller, ayrıca ventrikülomegaliye yol açan intraventriküler hemoraji açısından da dikkatli incelenmelidir. Ayrıca ventrikülomegalili olgularda gelişmekte olan beyaz cevher, parankim kalınlığının azalmasıyla seyreden destrüktif lezyonlar açısından da dikkatlice değerlendirilmelidir.

Korpus kallozum agenezisi veya parsiyel hipoplazisi özellikle lateral ventriküllerin posterior hornlarında genişlemeye neden olarak prenatal sonografik incelemede izole ventrikülomegali görünümüne yol açar. Korpus kallozum agenezisi ve hipoplazisini izole ventrikülomegaliden ayırmada tanıya yardımcı olabilecek bulgular arasında; atriumların paralel olması, frontal hornlar arasındaki mesafenin artması ve septum pellucidum yokluğu sayılabilir.

Kortikal malformasyonlar (şizensefali, lizensefali, polimikrogi) ventrikülomegaliyle birlikte olabilir. Kortikal gelişim geriliği olan bu fetuslara göre

izole ventrikülomegalili ve kortikal gelişimi gestasyon haftası ile uyumlu fetusların prognozu daha iyidir (45).

## **2.5.2. Orta Hat Patolojileri**

### **2.5.2.1. Korpus kallozum agenezisi:**

Korpus kallozum sağ ve sol serebral hemisferleri bağlayan en büyük komissürdür. Gestasyonun yaklaşık 11-12. haftalarında hipokampal kommissürün dorsal kesiminden gelişmeye başlar ve kaudale doğru serebral hemisferler boyunca gelişimini sürdürür. 18. haftada tüm parçalarının oluşumu tamamlanır. Korpus kallozum oluşumu önde genudan başlayıp arkada spleniuma doğru ilerler. Parsiyel korpus kallozum anomalisinde oluşmamış bölümün splenium olmasının sebebi budur. Rostrum en son oluşan parçasıdır. Komplet korpus kallozum agenezisinin yanı sıra ondan daha az sıklıkla pek çok parsiyel agenezi varyasyonları izlenebilir. Korpus kallozum agenezisi ile diğer orta hat anomalileri birlikte görülebilir. Bunlar arasında korpus kallozumun olması gereken yerde yerleşmiş bir interhemisferik kist veya perikalozal lipom söylenebilir. Korpus kallozum agenezisine eşlik edebilen diğer doğumsal anomaliler arasında; agiri, pakigiri, heterotopiler, Dandy Walker sendromu, holoprosensefali, sefaloseller ve Chiari tip 1 ve tip 2 malformasyonları sayılabilir.

Komplet agenezilerde; yüksek yerleşimli 3. ventrikül, birbirinden uzaklaşmış paralel konuma gelmiş lateral ventriküller ve lateral ventrikül duvarlarında Probst demetlerinin basısına bağlı girintiler USG ve MRG incelemelerinde saptanabilir. Bu olgularda septum pellucidum izlenmez, oksipital hornlar genişlemiş görünümündedir ve kolposefali izlenir. Ayrıca korpus kallozum agenezisinde septal yapraklar ve septum pellucidum bulunmamakla birlikte forniksin anterior kolonları birleşerek prenatal sonografik incelemede septum pellucidum görünümünü taklit edebilir. Hemisferlerin medial yüzünde sulkuslar radyal dizilim gösterir. Perikalozal arterin Doppler USG' de görülmemesi tanıda yardımcı bir bulgudur.

Korpus kallozum agenezisi asemptomatik olabilir, bu sebeple prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Mental retarde hastalar incelendiğinde %2-3 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (46). Antenatal USG ile saptanan SSS anomalilerinin %3-

5'ini, tüm orta hat malformasyonlarının %50'sini korpus kallozum agenezileri meydana getirir (47).

#### **2.5.2.2. Holoprozensefali:**

Prozensefalon normal beyin gelişimi esnasında telensefalon ve diensefalon olarak ikiye ayrılır. Holoprozensefali prozensefalonun orta hat ayrımındaki yetersizlik sonucu oluşan bir malformasyondur. Alobar, semilobar ve lobar olmak üzere üç ana tipe ayrılır. Bu anomaliler ağır mental retardasyon, mikroensefali, hipotelorizm ve yüz anormalliği ile birlikte görülebilirler. Serebral hemisferler ya da ventriküllerde hemen hemen hiçbir ayrışma izlenmediği alobar holoprozensefali en ağır formudur. Atnalı şeklinde tek ventrikül izlenir. İnterhemisferik fissür, falks izlenmez, hemisferik yapılar da anlamlı bir ayrışma görülmez. Bazal ganglionlar ve talamuslar yapışık olarak görülür, korpus kallozum ve septum pellucidum yoktur. Semilobar holoprozensefalide falks ve interhemisferik fissürde parsiyel oluşma söz konusu olup bazal ganglionlar ve talamuslar yapışıktır. Lobar holoprozensefalide ise serebral hemisferler ve lateral ventriküllerin ayrışması normale yakınken, interhemisferik fissürün ve serebral falksın oluşumu tam değildir. Frontal hornlar birbirine çok yakın yerleşimlidir ve frontal loblarda parsiyel birleşme vardır. Semilobar ve alobar formlar erken dönemde USG ile rahatlıkla tanınabilir. Lobar form tanısında USG'de orta hat yapılarının ve falksın görülmesi zordur. Bu nedenle MRG tetkiki lobar formlarda USG'den daha üstündür (48).

#### **2.5.2.3. Septum Pellucidum Yokluğu:**

Nadiren tek başına görülmekle birlikte (49), başta korpus kallozum agenezisi olmak üzere septooptik displazi gibi başka malformasyonlara da eşlik edebilir. Şizensefali gibi hipoksik iskemik lezyonlarla birlikte bulunabilir. USG ile tanısı konulabilir. Tipik olarak frontal hornlar kare görünümündedir. Septum pellucidum hidrosefali nedeniyle rüptüre olmuş ise ventriküller geniş olarak izlenir.

### **2.5.3. Proliferasyon, Nöronal Migrasyon ve Kortikal Organizasyon Anomalileri**

#### **2.5.3.1. Beyin Hacim Anomalileri:**

##### **2.5.3.1.1. Mikrosefali**

Kranyum çapının 3 persentilin altında olmasıdır (50). Ailesel olabileceği gibi, enfeksiyöz, metabolik (örneğin fenilketonüri), toksik (örneğin alkol, ilaçlar, karbon monoksit) nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Primer sulkuslar sığ ve geniştir. 34. gestasyonel haftadan sonra yapılan tetkiklerde sekonder sulkuslar izlenmez (51-53).

##### **2.5.3.1.2. Simetrik Makrosefali**

Makrokraniya ile makrosefali veya megalensefali ayrımının yapılmasında biparietal çap ve kafa çevresi ölçümleri önemlidir. Eşlik eden anomaliler olabilir.

##### **2.5.3.1.3. Asimetrik Makrosefali (Hemimegalensefali)**

Tek bir hemisferin aşırı büyümesi ile karakterize bir durumdur. Etkilenen hemisferde pakigiri, lizensefali, polimikrogiri, heterotopi ve beyaz cevher gliozisi içeren alanlar görülebilir. Sıklıkla tek başına olmakla birlikte hemihipertrofi ile birlikte bir sendromun (epidermal nevus sendromu, Proteus sendromu, Klippel-Trenaunay-Weber sendromu, İtonun hipomelanozisi) parçası da olabilir (54). Nadiren de olsa tuberoskleroz ile ilişkili olabilir (55). USG' de serebral hemisferlerin asimetrisi önemli bir bulgudur. Büyük olan hemisferin lateral ventrikülü geniş olabilir. Hemihipertrofi ve hamartomlar açısından dikkatle incelenmelidir.

#### **2.5.3.2. Girasyon Anomalileri**

##### **2.5.3.2.1. Heterotopiler:**

Heterotopik beyin; germinal matriksten serebral kortekse doğru olması gereken migrasyonun zamanından önce durması sonucu, yanlış yerde yerleşmiş disorganize beyin dokusu (çoğunlukla da gri cevher) demektir. Heterotopiler 7. ve 16. gestasyon haftaları arasında ortaya çıkan bir nöronal migrasyon bozukluğu sonucu oluşurlar; bundan da büyük olasılıkla göç eden nöronları yönlendiren radyal glial fibrillerin hasarlanması sorumludur. Bu fibrillerin hasarlanmasına bağlı olarak nöroblastların ventriküler yüzden pial yüzeye doğru migrasyonunda bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

Heterotropiler nodüler ve bant heterotopiler olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Nodüler tip altında subependimal ve subkortikal varyantlar da bulunur. Subependimal heterotopiler ventrikül duvarları boyunca yerleşimli germinal matriks ile izointens nodüller şeklinde izlenirler.

Ventrikül duvarlarında izlenen düzensizlik heterotopilerin başlıca bulgusudur. Fokal, diffüz, unilateral veya bilateral formları vardır. Heterotopiler tek başına olabilecekleri gibi, korpus kallozum agenezisi ve ensefalosel gibi bazı malformasyonlarla veya Zellweger sendromu veya adrenolökodistrofi gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olabilir. Sporadik ve herediter formları mevcuttur. Lateral ventrikül dış duvarı USG’de düzensiz olarak görülür. Diğer bulgular arasında hiperekoik periventriküler bant, çapı 20 mm’ yi bulabilen hiperekoik ve ventrikül lümenine protrude nodüller sayılabilir. Subependimal nodülleri tuberosklerozda izlenen nodüllerden ayırt etmek zor olduğundan bu olgular her iki yönden araştırılmalıdır. Subependimal heterotopiler subkortikal heterotopilerden daha sık görülür. Subkortikal heterotopinin bulunduğu hemisfer, heterotopinin üzerini örten korteksin incelmesinin sonucu olarak diğer taraf hemisferine nazaran küçük izlenebilir. Heterotopinin bulunduğu bölgede anormal sulkasyon bulguları vardır. Çoğunlukla sporadiktir. Olguların % 70’i korpus kallozum agenezisiyle birlikte (51).

Lezyonların boyutu ve kitle etkisi prognozu etkiler. Çok küçük lezyonlar prognozu değiştirmezken, tek taraflı yaygın lezyonlar hemiplejiye neden olabilir. İntrakortikal heterotopiler migrasyonun korteksin en derin katmanında durmasıyla meydana gelir (50). Serebrohepatorenal sendrom (Zellweger sendromu) ve peroksizomal hastalığa eşlik edebilir. Bant heterotopiler nöronal migrasyonun germinal matriks ile dış korteks arasında intermediate zonda duraklaması sonucu oluşur. Bant heterotopi ile komşu korteks arasında “çift korteks” işaretine neden olan ince bir beyaz cevher tabakası bulunur. Üzerindeki korteks normal kalınlıktadır. Bununla birlikte sulkuslar sığdır ve hipogiri vardır. Bant heterotopilerin komplet ve parsiyel formları vardır. Parsiyel formda çoğunlukla frontal lob etkilenir. Antenatal dönemde tanı almış olgu literatürlerde bildirilmemiştir. USG’ de serebral parankim içerisinde, korteksten daha ekoik ve homojen olmayan alan görünümündedir.

#### **2.5.3.2.2. Lizenzefali:**

Lizensefali, 12 ile 24. gestasyonel haftalar arasında, nöroblastik migrasyonun tümüyle korteksin yüzeysel katmanlarına ulaşamaması sonucu ortaya çıkar. Agiri, sulkusların tamamen yokluğu olup komplet lizensefali ile aynı anlamdadır. Pakigiri normalden kalın olan korteksin sulkus sayısının az ve sık olması ile karakterizedir (inkomplet lizensefali) (1,51,56).

Tip I lizensefali (klasik lizensefali) kalın, sulkasyonun oluşmamasına bağlı korteksin giruslarının ve beyaz cevherin azalması ile karakterizedir. Korteks dört tabakadan oluşur. Fetal beynin bilateral operkuler displazi nedeniyle '8' rakamı şeklinde görülmesi tipiktir. Genellikle korpus kallozum beyin sapı ve serebellum anormalliklerine eşlik eder. Bazen lizensefali parsiyel olup diğer alanlarda normal korteks, pakigiri veya agiri ile birlikte bulunabilir. Lizensefalinin prenatal tanısında en dikkat çekici USG bulgusu ventrikülde genişlemedir (57). Lizensefalinin en sık görülen tipi; Tip 2 lizensefalide (kaldırım taşı lizensefali) korteks karmaşık bir görünümündedir. Tabakaları net olarak seçilemez ve içerisindeki nöronların yerleri karışıktır.

#### **2.5.3.2.3. Polimikrogri:**

Polimikrogirinin beşinci kortikal tabakanın, nöronların kortikal yüzeye ulaşmış olduğu gestasyonun 20. Haftasından sonra, iskemik laminer nekrozu uğraması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Korteks kalın görülür, beraberinde çok sayıda küçük, disorganize kortikal katlantı izlenir. Beyaz cevher kalınlığı normal izlenir. CMV enfeksiyonu sonucu oluşabildiği saptanmıştır, fakat diğer bir dizi intrauterin enfeksiyon ve vasküler hadise de polimikrogriye yol açmaktadır. Ek olarak Chiari malformasyonlu ve şizensefalilerde de sıklıkla görülür (49,58-61).

#### **2.5.3.2.4. Şizensefali:**

5. ve 7. Gestasyon haftaları arasında ortaya çıkan, nöronal migrasyonda bir anormalliğe bağlı gelişir. Ventriküler epandim ile pial yüzey arasında uzanan yarıkla karakterize bir bozukluktur. Yarık yüzleri gri madde ile döşelidir. Genellikle supratentorial bölgede silvian fissür yakınında bulunur ve lateral ventriküllere doğru uzanım gösterir. En sık frontal bölgede (%44), ardından frontoparietal (%30) ve

okspital (%19) loblarda görülür. Yarığın dudakları birbirine temas edebilir (kapalı dudaklı) veya birbirinden ayrık olabilir (açık dudaklı). Şizensefali sıklıkla fokal kortikal displazi (polimikrogr), gri madde heterotopileri, septum pellucidum agenezisi (%80-90) ve pakigriye eşlik eder (48,59). Kleftin boyutu, lokalizasyonu, çift veya tek taraflı oluşu prognostik faktörlerdir. Klinik olarak; mental retardasyon, konuşma gecikmesi, hipotoni ve nöbetler görülebilir.

#### **2.5.4. İntrakranial Yer Kaplayıcı Lezyonlar**

##### **2.5.4.1. Solid Kitlesel Lezyonlar**

Son derece nadir olmakla birlikte, konjenital serebral tümörler, antenatal taramalarda veya hayatın ilk 2 ayında tanımlanan tümörlerdir. Çocukluk çağı tümörlerinin %0.5- %1.5' ini bu grup tümörler oluşturur (62,63). Genellikle supratentorial bölgeden köken alır, nadiren posterior fossadan da gelişebilirler. Sıklıkla 20. gestasyonel haftadan sonra tanı alırlar (64). Bu olgularda makrokrania, hidrosefali ve yutma güçlüğüne bağlı olarak polihidramnios görülür. En sık görülen konjenital serebral tümörler teratomlardır. Gliomlar ikinci sıklıkta görülür (62,65). Teratomlarda solid ve kistik komponentler bulunabilir ve kalsifikasyon içerebilirler. Kistik komponentinin dominant olduğu olgular araknoid kist veya diğer kistik lezyonlar ile karışabilir. Glioblastomlar diffüz hiperekojen lezyon olarak görülür ve yoğun hemoraji ile karıştırılabilir. Koroid pleksus papillomları sıklıkla lateral ventriküle yerleşir. Atrium içerisinde hiperekojen kitle görünümü verir ve ventriküler genişlemeye yol açar (62).

##### **2.5.4.2. Kistik Kitlesel Lezyonlar-Araknoid Kist**

Araknoid kistler araknoid membranın ikiye ayrılması ile meydana gelir ve kist duvarlarını BOS sekresyonu yapabilen araknoid hücreler oluşturur (66,67). Antenatal dönemde oldukça nadirdir. Ventriküler sistemden bağımsızdır, fakat subaraknoid mesafe ile ilişkileri bulunabilir. Araknoid kist, enfeksiyon, travma ve hemoraji sonucu da gelişebilir. Postnatal serilere göre en sık silvian fissürde ve temporal fossanın inferior-anteriorunda olmak üzere çoğunlukla supratentorial bölgede yerleşim gösterir (66,68). USG'de ince ve düzgün duvarlı, homojen, anekoik yapılar şeklinde izlenir, ancak nadiren de olsa lobule konturlu olabilir veya septasyonları bulunabilir. Doppler USG' de vaskülarizasyonunun olmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Neonatal



dönemde hidrosefali ve makrokrania izlenebilir (69). Orta hat yapıları üzerinde kitle etkisi yapabilir (70). Akvadukt stenozuna bağlı olarak ventrikülomegali gelişebilir (71).

#### ***2.5.4.3. Arteriovenöz Malformasyonlar:***

Antenatal dönemde en sık saptanan arteriovenöz malformasyon tipi Galen veni anevrizmasıdır (72). Dural sinüs malformasyonları, pial AVM'ler, fetal dönemde saptanabilen diğer serebral vasküler malformasyonlar olup oldukça nadir görülür. USG' de içerisinde türbülant akım saptanan kistik kitlesel lezyon olarak tanımlanırlar. Galen veni anevrizmal malformasyonu (GVAM), orta hatta 3. Ventrikülün posteriorunda yer alır. USG'de anekoik görünümü araknoid kist ile karışmasına neden olabilir. Renkli doppler USG ile içerisinde akım gösterilerek, afferent ve efferent vasküler yapılar ayırt edilebilir. Beyin parankiminin değerlendirilmesi çalma fenomenine bağlı iskemik lezyonlar açısından önem taşır. GVA ventriküler dilatasyona ve kardiyak yetersizliğe neden olabilir. Olguların %60' ında kardiomegali vardır (72). Boyun damarlarında dilatasyona ve serebral atrofi ve periventriküler lökomalazi ve laminar kortikal nekroza neden olabilir (73).

#### ***2.5.4.4. Meningosel ve Ensefalosel***

Nöral tüp kapanma kusurları olup sırasıyla meninkslerin ve serebral parankimin kafatasındaki konjenital bir defektten herniasyonu anlamına gelir. Ventrikülleri de içeriyorsa 'ensefalosistomeningosel' olarak adlandırılır. Ensefalosel, nöral tüp kapanma kusurlarının yaklaşık %5' ini oluşturur (74). Oksipital bölge ensik izlenen bölgedir. (%75-80) (74,75). USG' de perikranial ekstraserebral kitle olarak izlenir. Meningoseller anekoik, ensefaloseller hiperekoik veya miks ekojenitededir. Eşlik edebilecek anomaliler (mikrosefali, serebellar hipoplazi, Dandy- Walker malformasyonu, vermis agenezisi, girasyon anomalileri, korpus kallozum agenezisi, renal kist veya agenezi, omfalosel, polidaktili) açısından değerlendirilmelidir (75,76,77). Ensefalosel heterojen iç yapıdadır. Bazen giruslar seçilebilir. Ensefalosel kötü prognozludur. Antenatal tanı konulan gebelikler sonlandırılır. Meningoselin prognozu ensefaloselden çok daha iyi olması nedeniyle ayırıcı tanı yapmak önemlidir.

### **2.5.5. Posterior Serebral Fossa Anomalileri**

Posterior fossa 18-26. gestasyonel haftalar arasında USG ile değerlendirilir. Vermis yüksekliği 28. gestasyon haftasından sonra 15 mm'nin, 30. gestasyon haftasından sonra 20 mm' nin üzerinde olmalıdır.

#### **2.5.5.1. Dandy-Walker Malformasyonu**

7-10. gestasyon haftalarında rombensefalon gelişimindeki kusur sonucu meydana gelir. Bu nedenle erken dönemde tanı konulma şansı vardır. Posterior fossa normalden geniş izlenir, tentorium serebelli yüksek yerleşimlidir. 4. Ventrikülün kistik dilatasyonu ve tam veya kısmi vermis agenezisi mevcuttur (78,79,80,81). Eşlik eden anomaliler prognozun saptanması açısından önemlidir. En sık ventrikülomegali, korpus kallozum agenezisi, polimikrogri ve nöronal heterotopi ile birlikte görülür. Ayrıca alt ekstremitelerde, böbrek ve yüz anomalileri eşlik edebilir (50,81).

#### **2.5.4.2. Vermis Agenezisi**

Normalden geniş posterior fossanın eşlik etmediği vermis agenezisi veya hipoplazisi 'Dandy-Walker Varyantı' olarak isimlendirilir (82). Agenezi, anatomik yapıların bir kısmı veya tamamının oluşmamasıdır. Komplet agenezide vermis yoktur. Parsiyel agenezide bir kısmı vardır ve bulunan kısım normal hacimdedir. Eşlik eden anomaliler olması kötü prognoz işaretidir. Agenezi, Joubert, Walker-Warburg sendromu veya serebro-okulo-muskuler sendrom gibi bir sendromun parçası olabileceği gibi tek başına olarak da görülebilir. USG' de sisterna magna normalden büyüktür ve 4. ventrikül ile sisterna magna arasında anormal bir bağlantı izlenir.

#### **2.5.5.3. Serebellar Agenezi veya Hipoplazi**

Oldukça nadirdir. Vermis, serebellar hemisferler ve beyin sapını etkileyebilir. Dandy-Walker Malformasyonu ile ayrımı önemlidir. Posterior fossa normal genişlikte, tentorium serebelli normal lokalizasyonunda olması ile ayrımı yapılır. Sisterna magna rölatif olarak büyüktür. Serebellar hipoplazi izole olabilir veya pontoserebellar hipoplaziye eşlik edebilir. Tanısı, ultrasonografik olarak transvers serebellar çap ölçümü ile konur. Sisterna magna rölatif olarak geniştir.

#### **2.5.5.4. Mega Sisterna Magna, Blake's Pouch Kisti, Retroserebellar Araknoid Kist**

Birbirine çok benzeyen ve ayrımında güçlük çekilen patolojilerdir (83). Posterior fossa ve serebellum hacminin normal sınırlarda olması ortak özellikleridir. Tentorium serebelli kistin basısı nedeniyle normalden yüksekte görülür fakat yapışma yeri normal lokalizasyonundadır (83). Mega sisterna magna, medulloerebellar sisternin normalden daha geniş olduğu bir varyasyon olarak düşünülür. Kitle etkisine veya BOS akımında obstrüksiyona sebep olmaz. Perimedüller subaraknoid mesafe ile bağlantılıdır. Blake's pouch kistlerinin ayrımı ise perimedüller subaraknoid mesafe ile bağlantısının olmaması, kitle etkisi ile vermiste yer değişikliğine yol açması ile yapılır. Retroserebellar araknoid kistler sıklıkla orta hatta yer alır. Serebellar parankim üzerinde kitle etkisi ve hidrosefali nedeni olabilirler. Bu kistlerin prognozu oldukça iyidir. Serebelluma olan kitle etkisi genellikle klinik bulgu vermemekle birlikte hidrosefaliye neden olmuşlarsa postnatal takipleri yapılmalıdır.

#### **2.5.5.5. Rombensefalosinapsis**

Vermis agenezisine serebellar hemisferlerin füzyonunun eşlik etmesi sonucu oluşur. 12. gestasyonel haftada serebellar hemisferlerin ayrılmaması nedeniyle meydana gelir (84). Serebellar pediküllerin ve dentat nükleusun füzyonu, septal agenezi ve hidrosefali ile birlikte olabilir (84,85). USG' de transvers serebellar çap normalin altındadır. Hemisferler birbiri ile devamlılık gösterir. 4. ventrikül deforme görünümde olup posterior fossa küçük izlenir.

### **2.5.6. Enfeksiyon Orijinli Antenatal Serebral Patolojiler**

#### **2.5.6.1. Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonu**

Konjenital enfeksiyonlar arasında en sık görüleni CMV olup canlı doğumlarda %0.5-2.5 oranında görülür (86). Gebelikte geçirilen primer enfeksiyona bağlı semptomlar ortaya çıkar ve etkilenen fetuslarda mortalite yaklaşık %30'dur (86). Yaşayan çocuklarda en sık görülen sekel nörolojik sekellerdir. Gebeliğin 16-18. haftalarından önce lizensefaliye ve serebellar hipoplaziye neden olabilir. Gebeliğin 26-28. haftalarından sonra, korteks normal görünümde olup fokal beyaz cevher lezyonları, periventriküler lökomalazi ve poreensefali görülebilir. Tek bulgu olarak ventrikülomegali

de görülebilir. Ventriküller genişlemeden sadece ventriküler asimetri de izlenebilir. Periventriküler kalsifikasyonlar hem erken, hem geç enfeksiyonda saptanabildiği gibi kortikal kalsifikasyonlar da olabilir. Benzer kistik lezyonlar rubella gibi diğer enfeksiyöz ve iskemik patolojilerde de görülebilir. Hemimegalensefali, hidransefali ve şizensefali antenatal CMV enfeksiyonunda izlenen daha nadir bulgulardır. USG ile antenatal CMV enfeksiyonu lezyonlarının neredeyse tamamı saptanabildiği için USG tanıda önemli rol oynar (87).

#### ***2.5.6.2. Varisella***

Nadir görülen bir konjenital enfeksiyondur. Parankimal organlarda kalsiyum depositleri içeren nekroz ve skar alanları ile karakterizedir. Olguların %77' sinde nörolojik lezyonlar izlenir (88,89). Mikrocefali (%12), hidrosefali (89), serebellar atrofi (89), iskemik lezyonlar (90), polimikrogiri ve intrakranial kalsifikasyonlar en sık saptanan bulgulardır.

#### ***2.5.6.3. Toksoplazma***

Konjenital toksoplazma enfeksiyonu sıklığı canlı doğan bebeklerde 1/3500-1/1000 oranındadır. Gebeliğin 20. haftasından önce geçirilen enfeksiyon daha ağır nörolojik tutulumla, genellikle mikrocefali ve ventriküler dilatasyona neden olur. Akuadukt çevresindeki inflamatuvar reaksiyon sonucu gelişen ventrikülomegali, lateral ventrikülleri ve 3. ventrikülü etkiler. En sık periventriküler olmak üzere, kortikal ve subkortikal alanlarda ve bazal ganglionlarda multifokal nekroz ve kalsifikasyon görülür. Polimikrogiri, kavitasyonlar, hidransefali izlenebilir. Gebeliğin 20.-30. haftaları arasında geçirilen enfeksiyon değişik derecelerde olmak üzere benzer bulgulara neden olur. 30. haftadan sonra kalsifikasyonlar daha az yaygındır. Bu dönemde de ventrikülomegali gelişebilir. Ventriküler dilatasyon ve kalsifikasyonlar USG ile rahatlıkla izlenebilir.

#### ***2.5.6.4. Rubella***

Konjenital rubella enfeksiyonu gebeliğin ilk 2 ayında geçirildiğinde nörolojik tutulum daha sık meydana gelir. Genellikle nörosensorial tutulum şeklinde olduğundan

antenatal dönemde görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamaz. Ancak hidrosefali ve subependimal kistler izlenebilir.

### **2.5.7. İskemik ve Hemorajik Lezyonlar**

Birçok durum fetal beyin perfüzyonunda bozukluğa yol açabilir ve plasental, maternal (hipovolemik şok, hipoksi, abdominal travma, hipo-hipertansiyon, ilaç kullanımı) ve fetal (enfeksiyon) kaynaklı olabilir. Şiddetli ve uzun süreli hipoksi sonucu fetal ölüm veya fetal serebral lezyonlar gelişebilir. Bu lezyonların varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığı altta yatan sebebin doğasına ve fetusun gestasyonel yaşına bağlıdır. Gebeliğin 34.-36. haftalarından önce beyaz cevher, özellikle periventriküler beyaz cevher iskemiyeye en duyarlı alandır (91). Gebeliğin 34.-36. haftalarından sonra serebral vaskularizasyonun değişmesiyle birlikte korteks ve subkortikal beyaz cevher daha duyarlı hal alır (91). Germinal zon, özellikle 13-26. haftalarda en aktif bölge olup iskemiyeye çok duyarlıdır (91,92). Fetal beynin başka bir özelliği de astrosit reaksiyonunun sınırlı kapasitede olmasıdır. 20.-21. haftalardan önce iskemiyeye yanıt gliozis olmaksızın, parankimal nekroz şeklindedir ve porenselal kaviteler oluşur. 26. haftadan sonra yoğun bir astrosit yanıtı görülür ve irregüler duvarlı septalı kavitasyonlar meydana gelir.

### **2.5.7. MYELOMENİNGOSEL VE DİĞER SPİNAL ANOMALİLER:**

Miyelomeningosel, prenatal USG ile en sık saptanan spinal anomalidir. Etkilenen alanda vertebra korpusu posterior elemanlarının bulunmaması ve subaraknoid mesafenin spina bifidadan posteriora doğru genişlemesi ile tanı konur. Hemen her zaman Chiari II malformasyonu ile birlikte görülürler ve prenatal USG' de kolaylıkla tanınırlar.

## **2.6. KONJENİTAL ANOMALİLERDE PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ**

Prenatal nörogörüntülemenin öncelikli amacı, ilerleyen gestasyon ile birlikte SSS gelişiminin normal olduğunun doğrulanmasıdır. Diğer amacı, uygun perinatal yönetim ve koruma sağlanması için tam ve objektif olarak anomalilerin tespit edilmesidir. Fetal beyin ve/veya spinal yapılarda anormal bulgulardan şüphelenildiğinde

ebeveynlere dikkatli bir şekilde öneride bulunulmalıdır. SSS'nin fetal yaşamda çok önemli bir görevi olması ve diğer tüm aile fertlerinin durumdan etkilenebilmesi nedeniyle, kesin olmayan tanıları aileleri daha fazla endişeli yapar ve tam düşünmeden kararlar almalarına neden olabilir. Drotar ve ark. (1975) konjenital malformasyonu doğum sırasında ortaya çıkan yenidoğanların ebeveynleriyle yaptıkları görüşmelerin analizinde; ebeveynlerin tepkilerini beş döneme ayırmışlardır. Bunlar; şok, inkar, üzüntü ve kızgınlık, alışma, yeniden düzenlemedir (reorganization) (93). Konjenital anomalisi prenatal dönemde tespit edilen ve gebelik boyunca iyi bilgilendirilmiş anneler ile yapılan görüşmelerden çıkan sonuca göre, fetal anomali ortaya bulunduğu anda annelerin aklından reddetme, üzüntü, suçluluk ve kızgınlık geçmektedir. Doğum esnasında her nasılsa çoğu anne, konjenital anomalili bebek sahibi olma gerçeğini kabullenir. Yeni doğmuş bebekleriyle ilk karşılaştıklarında, birçoğunun sıkıntısı azalır, şefkat ve sevgi göstermeye karar verirler.

Prenatal tanı ve gebelik boyunca takip eden bir dizi danışmanlık, henüz doğmamış malforme bebekleri olan ebeveynlerin alışma ve yeniden düzenleme evrelerine geçişlerinde önemli bir rol oynar (94).

### **2.6.1. İNVAZİF YÖNTEMLER**

İnvazif yöntemler ultrasonografi ve MRG tetkikleri ile santral sinir sistemine ait bir patoloji gösterildiğinde ya da fetusta bu gibi patolojiler için yüksek risk saptandığında uygulanır. Bu yöntemler fetal DNA, biyokimyasal analizler ve çeşitli enfeksiyöz ajanların tanınması için materyal sağlar. Düşük veya erken doğum, bu işlemlerin en önemli komplikasyonlarıdır (95). İnvazif yöntemler şunlardır;

- Fetal görüntüleme
  - Embriyoskopi
  - Fetoskopi
- Fetal doku örnekleme
  - Amniyosentez
  - Koryon villus örneklemesi (CVS)
  - Perkütanöz umbilikal kan örneklemesi (PUBS)
  - Perkütanöz cilt biyopsisi

- Diğer organ biyopsileri (kas ve karaciğer biyopsileri)
- in vitro fertilizasyon ile elde edilen blastokistin preimplantasyon biyopsisi
- Sitogenetik incelemeler
  - Kromozomal sapmaların saptanması
  - Floresan in situ hibridizasyon
- Moleküler genetik teknikleri
  - Mikrosatellit işaretçiler kullanılarak bağlanma analizleri
  - Kısıtlanmış fragman uzunluğu polimorfizmleri (RFLPs)
  - Tek nukleotid polimorfizmleri (SNPs)
- DNA çip
- Dinamik allel-spesifik hibridizasyon (DASH)

#### **2.6.1.1. Fetal görüntüleme**

**A. Embriyoskopi:** Embriyoskopi ilk trimestırda (yaklaşık 12. hafta) uygulanır. Bu yöntemde, embriyonun görülebilmesi için, steril şartlarda ve ultrason eşliğinde, serviks yoluyla koryon ve amniyon arasındaki boşluğa girilip rijit endoskop yerleştirilir.

**B. Fetoskopi:** Fetoskopi ikinci trimestırda (16. haftadan sonra) uygulanır. Bu yöntemde, fetusun görülebilmesi için, steril şartlarda ve ultrason eşliğinde, annenin karnında açılan küçük bir insizyon ile amniyotik boşluğa ince kalibreli endoskop yerleştirilir. Bu yöntem ayrıca fetal kan ve doku örnekleme için de kullanılır. Fetoskopide %3-5 düşük riski vardır, günümüzde fetoskopinin yerini detaylı ultrasonografik incelemeler almıştır (96).

#### **2.6.1.2. Fetal doku örnekleme**

**A. Amniyosentez:** Amniyosentez gebeliğin 14-20. haftaları arasında uygulanan invaziv, tehlikesiz, güvenli ve kesin bir uygulamadır. Amniyosentez, 35 yaş ve üzerindeki gebe kadınlara, fetusteki kromozom anomalisinin saptanması için önerilir. İşlem ultrason eşliğinde gerçekleştirilir. 22 gauge bir iğne ile annenin alt abdomeninden uterus içerisindeki amniyotik kaviteye girilerek 10-20 ml amniyotik sıvı alınır. Amniyotik sıvıda amniyondan, fetal ciltten, fetal akciğerden ve üriner trakt epitelinden hücreler bulunur. Bu hücrelerden kromozomal, biyokimyasal ve moleküler biyolojik incelemeler için kültür yapılır. Amniyosentez ile kromozom anomalileri, DNA

analizleri, nöral tüp defektleri, biyokimyasal bozukluklar ve infeksiyonlar için çalışmalar yapılabilir. 3. trimestırda fetal akciğer matürasyonu değerlendirilebilir. Amniyosentez işleminde % 0,5-1 fetal kayıp ve maternal Rh sensitizasyon riski mevcuttur (96).

**B. Koryon Villus Örneklemeği:** Koryon villus örneklemeği gebeliğin 9.-12. haftaları arasında, ideal olarak 10. haftada uygulanır. Ultrason eşliğinde serviks ya da abdomen duvarı kateter ile geğilerek koryon villiden örnek alınır. Villi desidual dokudan ayrılır ve fetus karyotipini tanımlayan bu hücrelerle kromozom analizi yapılır (96). Koryon villüs örneklemeği işleminde % 1 fetal kayıp riski mevcuttur (95).

**C. Perkütanöz Umbilikal Kan Örneklemeği (PUBS):** PUBS ayrıca kordosentez olarak bilinir. Gebeliğin 16. haftasından sonra uygulanır. Ultrason eşliğinde, iğne ile umbilikal kord içine girilir. Kromozom ve genetik tanı için umbilikal venden kan alınır. PUBS'nin bir avantajı lenfositler hızlı geliştikleri için çabuk genetik tanı konulmasına izin vermesidir. Bu teknik ayrıca fetal metabolizma sendromlarının ve hematolojik anomalilerin değerlendirilmesinde faydalıdır (96).

**D. Perkütanöz Cilt Biyopsisi:** Anhidrotik ektodermal displazi, epidermolizis bülloza letalis, epidermolizis bülloza distrofika, hipohidrotik ektodermal displazi, okülokutanöz albinizm ve ihtiyozisin genetik formları gibi pek çok ciddi cilt hastalıklarında prenatal tanı koymak için uygulanır. Ultrason eşliğinde, gebeliğin 17-20. haftaları arasında perkütan fetal cilt biyopsileri alınır.

**E. Diğer Organ Biyopsileri (Kas Ve Karaciğer Biyopsileri):** Fetal karaciğer biyopsisi ornitin transkarbamilaz eksikliği, glukoz 6 fosfotaz eksikliği, glikojen depo hastalığı tip IA, nonketotik hiperglisemi ve karbomoil fosfat sentetaz eksikliği gibi metabolik bozuklukların tanısı için gereklidir. Ultrason eşliğinde gebeliğin 17.-20. haftaları arasında en iyi uygulanır. Fetal kas biyopsisi ultrason esliğinde, 18. gestasyon haftasında, Becker-Duchen muskular distrofisinin prenatal tanısı için kas liflerinin histokimyasal olarak incelenmesi için yapılır (96).



### **2.6.1.3. İn Vitro Fertilizasyon İle Elde Edilen Blastokistin Preimplantasyon Biyopsisi**

Tasarlanmış in vitro fertilizasyon gebelikte blastokist ya da erken ayrılma evresindeki biyopsilerden elde edilen hücreleri incelemek için teknikler geliştirilmiştir (97). Bu teknikler, spesifik bir genetik hastalıktan etkilenmemiş bu gebeliklerin uterus içine selektif transfer ya da implantasyonuna yardımcı olurlar.

### **2.6.1.4. Sitogenetik İncelemeler**

**A. Kromozomal Saplmanın Saptanması:** Etkilenen ebeveynler veya kardeşlerde teşhis edilen delesyon, duplikasyon, translokasyon ve inversiyon gibi kromozomal sapmalar, kromozomal analizler ile prenatal olarak fetüste tespit edilebilir. Bu analizler amniyosentez ya da koryon villus örnekleme yöntemlerinden elde edilen fetal hücreler üzerinden yapılabilir.

**B. Floresan in situ hibridizasyon:** Farklı floresan işaretli proplar kullanılır. Bu prob, floresan boylarıyla konjuge olmuş ve tek bir kromozom bölgesine spesifik tek zincirli DNA'dır. Bu proplar genomdaki tamamlayıcı hedef DNA sekansları ile hibrid oluştururlar ve trizomi, monozomi ve duplikasyon gibi kromozomal anomalileri tespit edebilirler. Üç tip DNA probu kullanılır. Tam kromozom probları, bütün bir kromozoma ya da kromozom segmentine spesifiktir ve anöploidi ya da translokasyonların tanımlanması için metafaz üzerine uygulanır. Tekrarlı proplar, işaretçi kromozomların ve anöploidinin tanısında kullanılır. Tek sekans probları ise tek bir klon ya da spesifik gene karşılık gelen klon serileri veya major tekrarlayan sekanslar içermeyen belirli bir kromozom bölgesi olup kanserdeki spesifik translokasyon olaylarının tanımlanması ve submikroskopik delesyonların saptanması için kullanılır (96). Retinoblastom olgularının %4'ünde, 13q14 kromozom bandında delesyon bildirilmiştir (98). Kromozom bandında delesyon bulunan retinoblastom olgularının prenatal tanısı floresan isaretili proplar kullanılarak yapılabilir. Anöploidi için tarama metodu olarak floresan DNA proplarının hibridizasyonu araştırma aşamasındadır.

### **2.6.1.5. Moleküler Genetik Teknikleri**

Moleküler genetik teknikleri prenatal tanı için kullanılmaya başlanmıştır (99). Bu teknik DNA komplemanının vücuttaki tüm hücrelerde özdeş olması gerçeğine dayanmaktadır. Amniyositlerden, koryon villiden veya fetal kan hücrelerinden DNA alınabilir. PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile spesifik gen hastalığına neden olan bir gendeki genetik mutasyonlar veya delesyonlara tanı konabilir.

#### **A. Mikrosatellit İşaretçiler Kullanılarak Bağlantı Analizleri:**

Mikrosatellitler, kısa, peş peşe tekrarlayan, 2-6 baz çifti olup son derece polimorfiktirler ve genom boyunca yayılmışlardır. Bu çeşit polimorfizm Mendeliyan kodominant tutumu içinde kalıtımsaldır. Bağlantı analizi için, tekrarlayan sekansların yanındaki bölgelerin primerleri tasarlanmıştır ve PCR ile mikrosatellitler yükseltgenir. Jel elektroforezinde, her mikrosatellit işaretçi için 2 allel gösteren ailenin farklı bireylerinin genotipi belirlenir. Hastalık fenotipi bulunan incelenmiş işaretçilerin herhangi birindeki belirli allelin birlikte ayrılması, belirli bir konumdaki işaretçi ile bağlantı olasılığının göstergesidir. Bu durum, haplotip analizleri ile hem aile bireylerinde hem de fetuste test edilebilir (96).

#### **B. Kısıtlanmış Fragman Uzunluğu Polimorfizmleri (RFLPs):**

İnsan genomunda varyasyonlar sıktır ve yaklaşık her 200 baz çiftinde bir meydana geldiği raporlanmıştır. DNA nükleotid dizilerindeki bu tek baz çiftindeki farklılıklar mendeliyan kodominant tutum içerisinde kalıtımsaldır. Eger DNA dizisinde farklılık oluşursa kısıtlama endonükleazı tarafından değişik boyutlu fragmanlar meydana getirilir. Bu farklılık kısıtlama fragmanlarının jel elektroforezinde hareketlerindeki değişkenlik olarak tanımlanır. Bu teknik gen içerisindeki delesyonların ve DNA polimorfizminin ve mutant gen ve mutasyonların tanımlanması için kullanılır. Churchill ve ark. (2000), ailesel aniridinin prenatal tanısı için amniyosentezden elde edilen fibroblast kültüründen DNA olarak bu tekniği uygulamıştır (100).

#### **C. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (single nucleotide polymorphisms SNPs):**

Tek nükleotid polimorfizmleri her bir bireyin genomundaki her 100 bazda meydana gelen baz farklılıklarıdır. Her bir tek nükleotid polimorfizmi iki allele sahiptir, bunlar,

genlerdeki mutasyon çalışmaları ve kromozom üzerindeki bölgelerin haritalama uygulamaları için yapılan bağlantı analizlerinde kullanılabilirler. SNP'lerin avantajı çok sayıda olmaları ve jel elektroforezine gerek olmadan oligonükleotid hibridizasyon çözümlenmesiyle yazdırılabilir olmalarıdır. Oligonükleotid hibridizasyon çözümlenmesi için iki yöntem mevcuttur; DNA çip ve DASH.

**D. DNA Çip:** DNA çipi genellikle 2 cm<sup>3</sup> ya da daha küçük silikon levhadır, çok yoğun sıralı pek çok farklı oligonükleotid taşır. İncelenecek DNA floresan işaretleyiciler ile işaretlenir, pipet ile çip yüzeyine alınır, çipin floresan mikroskopu ile incelenmesi sonucu işaretlenmiş DNA'nın hibridizasyonu saptanır. Hibridizasyon sinyalinin yayıldığı pozisyon DNA testi ile hangi oligonükleotidin hibridize olduğunu gösterir. Oligonükleotid içinde tek bir pozisyonda tek bir uyumsuzluk varsa, bu uyumsuzluk baz çiftini şekillendirmez ve hibridizasyon gerçekleşmez. Bu yolla, oligonükleotid hibridizasyonu bir SNP'nin iki alleli arasında farklılık gösterir.

**E. Dinamik allel-spesifik hibridizasyon (DASH):** Bu teknikte, hibridizasyon solüsyon içerisinde gerçekleştirilir. Hibridizasyon, sadece çift sarmallı DNA'ya bağlanan ve hibridizasyon üzerinde bir sinyal yayan floresan işaretleyici tarafından saptanır. Başlangıçta hibridizasyon, uyumsuz hibridlerin oluşmasına izin verecek şartlarda gerçekleşir, bu dönemde, hangi SNP allelinin DNA tarafından tutulduğu dikkate alınmadan oligonükleotidler ve test DNA hibridize olur. Tam hibridlerle karşılaştırıldığında daha az kararlı olan birbirine uymayan hibridler, ısı arttırılarak kırılır. Test DNA içerisinde hangi allelin bulunduğu, hibridizasyon bağımlı floresan sinyallerinin kaybolduğu ısıya göre belirlenir. Günümüzde, SNP'ler, konjenital katarakt, miyopi, Marfan sendromu ve glokom gibi pek çok göz hastalıklarının moleküler genetik analizleri için kullanılır (96).

## 2.6.2. NONİNVAZİV YÖNTEMLER

### Nöral tüp defektlerinin tespiti

- Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin ölçümü

### Down Sendromu tespiti

- Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin ölçümü

- Maternal konjuge olmamış estriol ölçümü
- Maternal serum  $\beta$ -HCG ölçümü

### **Anne kanından fetal hücrelerin ayrıştırılması**

#### **Fetal görüntüleme**

- Ultrasonografi
- Fetal Ekokardiyografi
- Radyografi
- MRG (101)

#### **2.6.2.1. Nöral tüp defektlerinin (NTD) tespiti**

Asğıdaki durumlar mevcutsa NTD testleri önerilir:

- USG bulguları NTD'yi isaret ediyorsa,
- Ailede NTD'li başka bir çocuk bulunuyorsa,
- Annede gebelik sırasında tip 1 diabetes mellitus gelişmişse,
- Annenin valproik asit gibi NTD ile ilişkili ilaçlara maruz kalması,
- Yüksek MSAFP seviyesi mevcutsa.

**Maternal serum alfa-fetoprotein düzeyi ölçümü:** Alfa-fetoprotein (AFP) yolk sac ve daha sonra fetal karaciğer tarafından üretilir. Fetal idrar ile amniyon sıvısına geçer, buradan da anne kanına ulaşır. Açık nöral tüp defektlerinde ve abdominal duvar defektlerinde, AFP hızla amniyotik sıvıya geçer. Ayrıca gestasyonel yaş, gestasyonel diyabet, ikiz gebelik, kanama ile komplike gebelik, intrauterin gelişme geriliği durumlarında da AFP düzeyleri artar. Maternal AFP testinin en duyarlı olduğu zaman 16-18. gebelik haftaları arasındır (96).

#### **2.6.2.2. Down Sendromu tespiti**

**A. Maternal Konjuge Olmamış Estriol Ölçümü:** Fetal adrenal bezlerin ürettiği dehidroepiandrosteron plasentada estriole metabolize olur. Estriol maternal dolasına katılır ve maternal böbrek aracılığıyla idrarla ya da maternal karaciğer aracılığıyla safra yolu ile atılır. Estriol düzeylerinin düşük olması Down sendromu ve anensefali ile birlikte adrenal hiperplazinin göstergesidir (96).

## **B. Maternal Serum Beta-Human Koryonik Gonadotropin ( $\beta$ -HCG) Ölçümü:**

Konsepsiyon ve gelişen embriyonun implantasyonunu takiben, trofoblastlar, gebeliğin göstergesi olan  $\beta$ -HCG'yi üretirler. İkinci trimesterin ortalarından sonlarına doğru,  $\beta$ -HCG düzeylerinde artma ile birlikte maternal serum AFP düzeyinde düşme Down sendromunu düşündürür. Ayrıca  $\beta$ -HCG düzeylerinin beklenilenden düşük olması abortus ya da ektopik gebeliğin göstergesidir.  $\beta$ -HCG düzeylerinin beklenilenden yüksek olması ise trofoblastik hastalıklara işaret eder. Mol hidatiformda ise  $\beta$ -HCG düzeylerinde yükselme mevcutken ultrasonografik olarak fetus görülemez (96).

### **2.6.2.3. Anne Kanından Fetal Hücrelerin Ayırıştırılması**

Fetal kan hücreleri, anne sirkülasyonuna plasental villuslar ile geçiş gösterir. Bu hücreler yaklaşık olarak 18. gestasyon haftasında toplanabilmesine rağmen 12. gestasyon haftasında da başarılı bir şekilde toplandığına dair çalışmalar vardır (Orlandi,1990). Elde edilen fetal hücreler, floresan in situ hibridizasyon, DNA analizleri, PCR incelemelerinde kullanılır (96).

### **2.6.2.4. Fetal görüntüleme**

**A. Ultrasonografi:** Ultrasonografi fetal santral sinir sistemi anomalilerinin değerlendirilmesinde standart bir tetkiktir (102). Elektrik impulsları, ultrason dalgalarını üretmek için bir ultrason transduserindeki pizeoelektrik kristallerini hareket ettirir. Birleştirici ajan olarak suda çözülebilen jel cilde sürüldükten sonra ultrason dalgaları farklı yoğunluklardaki dokular arası yüzeylere ulaşmaya kadar doku tabakaları arasında ilerler. Bu ara yüzeyler, ses dalgalarının transdüsere geri yansıtılmasına yol açarlar, transdüsere yansıyan bu enerjiyi piezo-elektrik kristalleri elektrik impulslarına dönüştürür. Bu impulslar daha sonra her bir impulsun geriye yansımalarının aldığı zamana ve transdüser sıralamasında alındığı yere dayanılarak bir ekrana taşınır. Sıvılar ultrason dalgalarını yansıtmaz bu nedenle ekranda görüntü oluşturamazlar, siyah renkte görünürler, kemiğe çarpan ses dalgaları yüksek hız derecesinde yansır ve parlak bir görüntü oluşturur, beyaz renkte görünür, ara yoğunluktaki dokular ses dalgalarını ara hızda yansıtırlar, gri renkte görülürler (103).

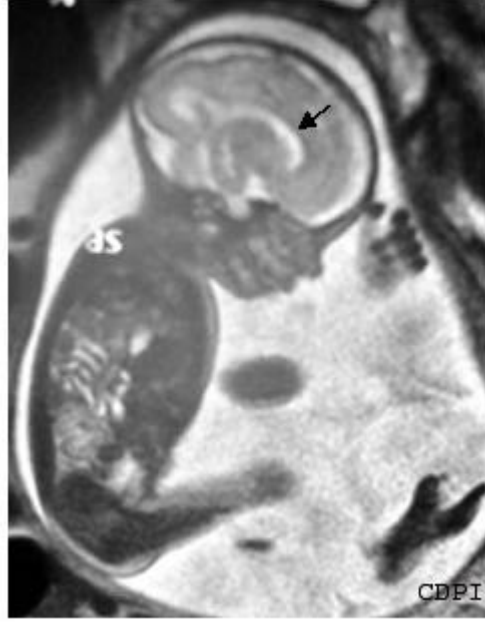
Radyasyon içermeyen, ultrasen kullanılan, ucuz, yaygın, real time incelemeye olanak sağlayan ancak kullanıcı bağımlı bir görüntüleme yöntemidir. Bebeğe ve anneye zararı bulunmayan bu tetkik prenatal tanı yöntemi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Gebelik takibi protokolüne göre; 18-23 gebelik haftasındaki her gebeye, rutin olarak, fetal anomali açısından ultrasonografi eşliğinde santral sinir sistemi taraması yapılmaktadır. Ultrasonografik tarama sırasında standart bir şekilde, fetal başın bütünlüğü ve şekli, serebral ventriküler sistem, koroid pleksus, mezensefalon, posterior fossa (serebellum ve sisterna magna) değerlendirilir; baş çevresi ve biparietal çap ölçümleri; lateral ventrikül anterior ve posterior horn ölçümleri, nukal kalınlık ölçümü yapılır; aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde omurga incelenir. Ancak nöronal migrasyon anomalileri, iskemik lezyonlar, beyaz cevher hastalıkları gibi tanısı zor hastalıklar yanında oligohidroamniyos ve mikrosefali gibi durumların varlığında tanı koymadaki güçlük nedeniyle ultrasonografi tetkikinin bazı kısıtlamaları mevcuttur (104). Ayrıca ileri hafta gebeliklerde posterior fossanın değerlendirilmesinde ve maternal barsak gazları, maternal obezite, fetal basın anne pelvisine desensusu bulunması halinde, ultrasonografi, teknik olarak yetersiz kalmaktadır (105,106).

**B. Fetal Ekokardiyografi:** Fetal ekokardiyografi 15. gebelik haftası ve sonrasında uygulanır. Rutin ultrasonografide ekstrakardiyak malformasyon tespit edildiğinde, kardiyak defekt ile ilişkili genetik hastalık veya fetal kromozom anomalisinden şüphelenildiğinde, potansiyel teratojenlere maruz kalındığında, aile hikayesinde konjenital kalp hastalığı bulunması halinde, maternal diyabet, fenilketonüri gibi fetal kalp hastalığına yol açabilecek durumlarda fetal kardiyak defekt araştırılması endikasyonlarıdır (96).

**C. Radyografi:** 10. gebelik haftasından sonra fetal iskelet sistemi radyografi ile gösterilebilir. Radyografinin fetus üzerine zararlarından dolayı nadiren kullanılır (96).

**D. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** MRG, elektromanyetik alan içerisinde vücuttaki protonların radyofrekans dalgalarıyla etkilesimi sonucunda oluşan enerji ile görüntü elde edilmesidir. Radyasyon içermemesi, çok planda kesitsel görüntü

elde edilmesi, çok iyi kontrast rezolüsyonu ve özellikle yumuşak doku patolojilerinin gösterilmesindeki üstünlükleri avantajları arasındadır.



**Şekil 6. Fetal MRG**

Tarama sonucunda ultrasonografi ile tespit edilen fetal santral sinir sistemi ve ilişkili anomalilerin doğrulanması, ek patolojilerin değerlendirilmesi, ayırıcı tanı, ultrasonografi tetkikinin açıklayıcı olmadığı durumlar, ultrasonografi tetkiki ile izlenmesinde zorluk olan obez gebelerin veya ileri hafta gebeliklerin takibinde, ayrıca hikayesinde daha önceki gebeliklerinde fetal santral sinir sistemi anomalisi bulunan gebelere fetal MRG uygulanmaktadır (107).

## 2. MATERYAL ve METOD

Çalışma grubu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniği ve perinatoloji polikliniğine Kasım 2011-Ekim 2012 tarihleri arasında rutin antenatal takip için başvuran gebeler arasından seçilmiştir.

Çalışmaya tekiz, 15.-31. gestasyon haftaları arasında bulunan gebeler kabul edilmiştir. Gebelik haftası SAT'a göre hesaplanmış ve ilk trimesterde yapılan ultrasonla doğrulanmıştır. Anemisi, hipertansiyonu, diyabeti bulunan, hipoksi ile ilişkili herhangi bir hastalığı ve alışkanlığı (artrit, astım ve sigara gibi) olan, konjenital ve kromozomal fetal anomalileri tespit edilen, amniyotik sıvı anormallikleri saptanan, SSS anomalileri açısından risk faktörü bulunan (SSS anomalili bebek öyküsü, toksik, metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar, valproik asit gibi SSS anomalisine neden olabilecek ilaçlara maruziyet) gebeler çalışma harici tutulmuştur. Bu kriterleri karşılayan toplam 332 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Bu 332 gebenin rutin fetal biyometrik incelemesi yapılırken lateral ventrikül genişliği, transserebellar çap, cisterna magna genişliği, silvian sulkusuzunluğu, silvian sulkus açısı, parietooksipital sulkus uzunluğu, kalkarin sulkus uzunluğu ve singulat sulkus uzunluğu ölçüleri alınmış ve bulunan değerlerin gebelik haftası ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Ölçümler Toshiba SSA-660 A aletinin 5 MHz konveks probu kullanılarak aynı kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile çalışmaya katılan bütün gebelerden gönüllü onam formu alınmıştır.

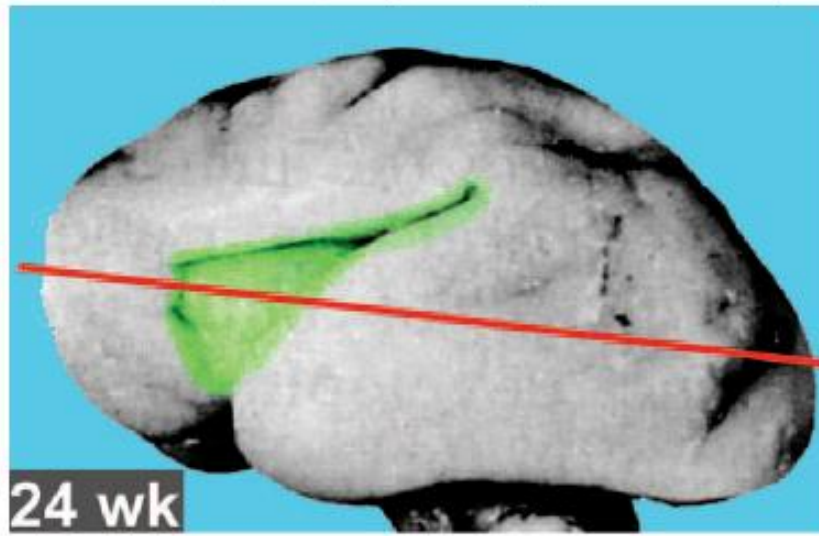
İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0) programı kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak araştırılmıştır.

### *Silvian sulkus uzunluğunun ve açısının ölçüm tekniği:*

Silvian fissür ve silvian fossa (insula) fetal beyin gelişiminin en önemli belirteçlerindedir. Gebeliğin erken haftalarında silvian fossa serebral hemisferlerin lateral yüzünde geniş bir girinti olarak izlenir. Yaklaşık 17. gestasyon haftalarında



silvian fossa kenarlarında dairesel sulkusların gelişmeye başlamasıyla değişmeye başlar. İnsula kenarlarının açılmasıyla temporal, frontal ve parietal operküllerin birleştiği palto benzeri görünüme ulaşır. İnsulanın üstünü örten korteksle aynı oranda büyümemesi nedeniyle operkül insulanın üzerine doğru gelişir ve silvian fissür oluşur. Transtalamik aksiyel planda ultrason probuna uzak taraftaki hemisferdeki medial taraftaki ekojen çizgi uzunluğu silvian sulkus uzunluğu olarak ölçülmüştür. Medial taraftaki ekojen çizgiden geçen aksla arka taraftaki ekojen çizgiden geçirilen aks arasındaki açı da silvian açısı olarak ölçülmüştür (Şekil 7).



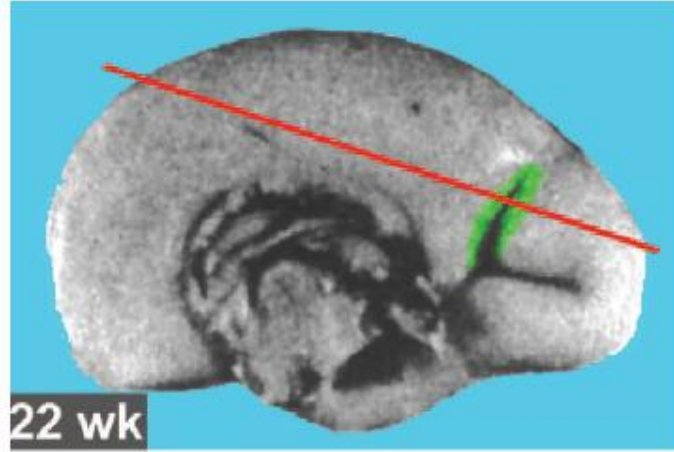


**Şekil 7.** Sylvian sulkusun ve sylvian sulkus açısının görünümü

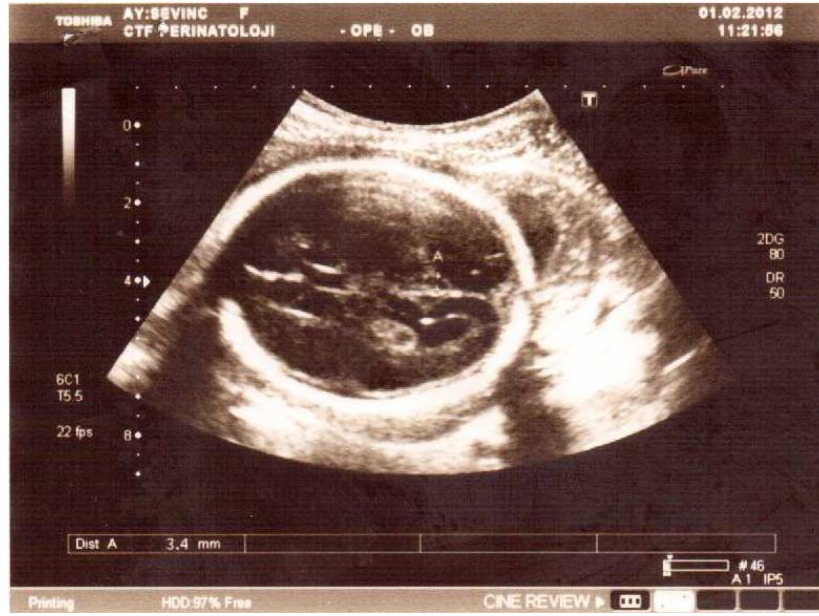
*Parietooksipital sulkus uzunluğu ölçüm tekniği :*

Parietooksipital fissür, oksipital lob ve parietal lobu ayıran, beyin medial yüzünde aşağı ve öne doğru ilerleyen yarıktır. Parietooksipital fissürün büyük kısmı serebral hemisferin medial yüzünde bulunur, küçük bir bölümü ise lateral yüzünde yer alır. Aksiyel planda lateral ventriküllerin oksipital hornlarının üst sınırlarına yakın görülür. Çalışmamızda talamus ve serebellumun görülmediği aksiyel planda falks serebriye kadar olan lateral ventrikül seviyesindeki ekojenik alan parietooksipital sulkus uzunluğu olarak ölçülmüştür (Şekil 8).





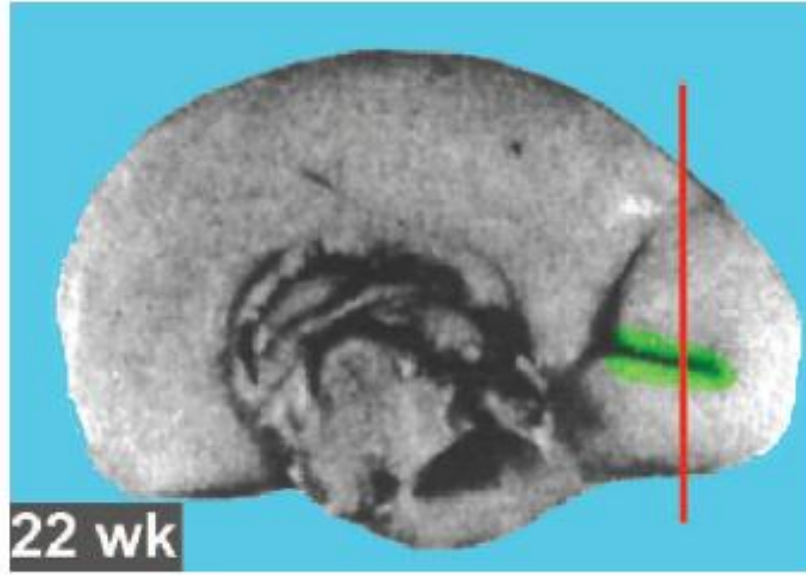
a.



Şekil 8. Parietooksipital sulkusun görünümü

*Kalkarin sulkus uzunluğu ölçüm tekniği:*

Kalkarin sulkus oksipital lobun medial yüzünde bulunur. Parietooksipital fissürün medial parçasından başlar ve arkaya oksipital uca doğru uzanır. Oksipital loba paralel koronal kesitlerde tentoriumun hemen üst kısmında görülür. Kalkarin sulkus uzunluğu ölçümü için çalışmamızda serebellumun izlendiği koronal kesitlerde tentoriumun hemen üzerindeki ekojen alan ölçülmüştür (Şekil 9).



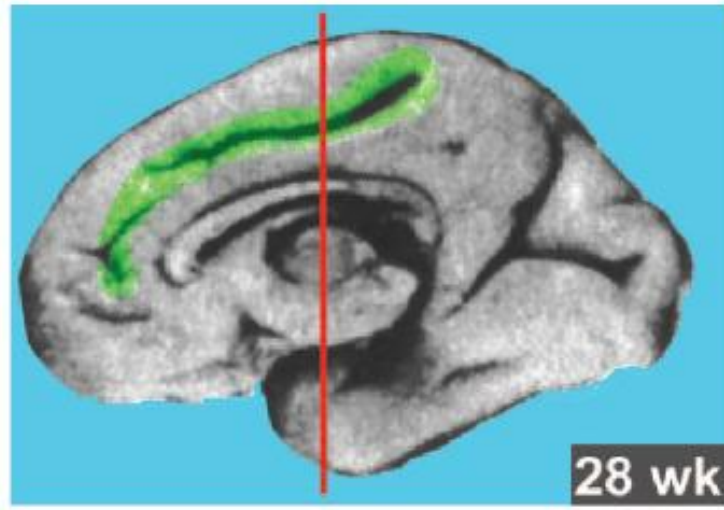
a.



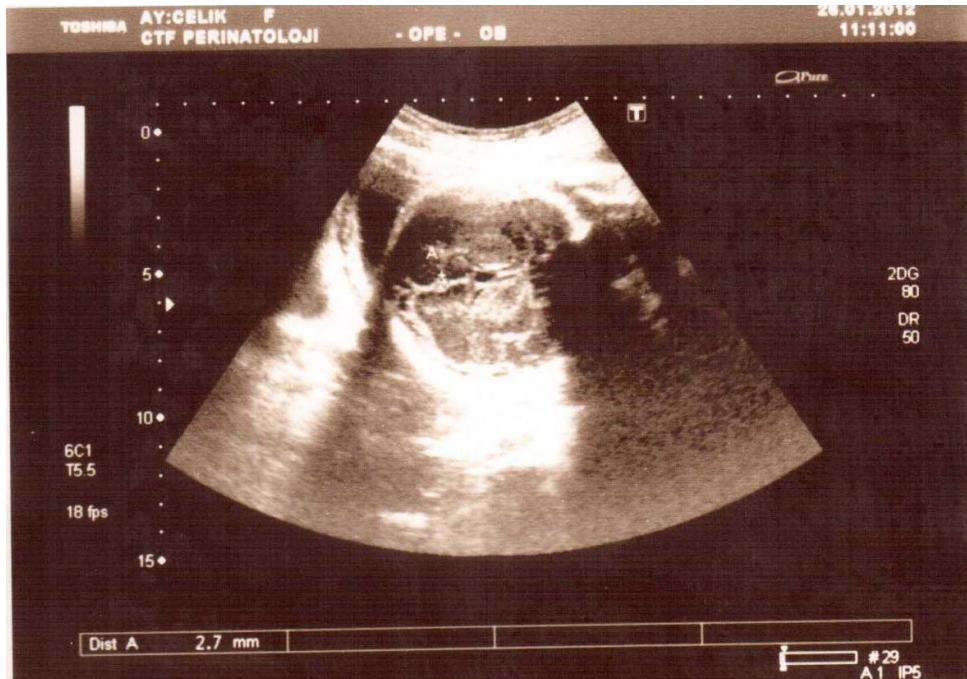
Şekil 9. Kalkarin sulkusun görünümü

*Singulat sulkus uzunluğu ölçüm tekniği:*

Singulat sulkus beynin medial kesiminde bulunur. Korpus kallozumun ön bitiş noktasından başlar ve rostruma paralel bir şekilde yukarı öne uzanır, sonrasında serebral hemisferin superior medial sınırına kadar korpus kallozumun korpusuna paralel yükselir. Eğimli seyri nedeniyle singulat sulkusun ön kesimi aksiyal planlarda ve orta kesimi koronal planlarda daha iyi gösterilir. Çalışmamızda midkoronal kesitlerde falks serebriye kadar ekojenik çizgi uzunluğu ölçülerek singulat sulkus uzunluğu elde edilmiştir (Şekil 10).



a.



**Şekil 10.** Singulat sulkusun görünümü



*Lateral ventrikül genişliğinin ölçüm tekniği:*

Lateral ventriküllerin transvers çapı atriumlar düzeyinden geçen aksiyel transventriküler planlarda ölçülmüştür. Ölçüm ventrikülün aksına dik olacak biçimde, ventrikülün ortasından yapılmıştır (Şekil 11).



**Şekil 11.** Lateral ventrikül genişliğinin ölçümü

*Transserebellar çap ölçüm tekniği:*

Transvers serebellum uzunluğu aksiyel transserebellar planda serebellum aksına dik olacak şekilde serebellumun kenarlarından ölçülmüştür (Şekil 12).



**Şekil 12.** Transserebellar çapın ölçümü

*Cisterna Magna genişliği ölçüm tekniği:*

Aksiyel transserebellar planda posterior fossa incelemesi sırasında serebellar vermis ile oksipital kemik arasındaki mesafe ölçülerek cisterna magna genişliği ölçümleri yapılmıştır (Şekil 13).



**Şekil 13.** Cisterna Magna genişliğinin ölçümü

### 3. BULGULAR

Çalışmamıza 332 gebe dahil edildi. Gebeler 15.-31. gebelik haftasında idi. Ortalama gebelik haftası 22,81 olarak saptandı. Gebelerin yaş ortalaması 28,5 (18-44)'tü.

**Tablo 1.** Tüm değerlerin ortalamaları

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	SS
YAŞ	332	18	44	28,50	4,56
Gebelik Haftası	332	15	31	22,81	3,60
Silvian	332	2,4	21,1	9,705	3,738
Silvian açığı	282	95	168	132,38	13,25
Sağ Pariyetoaksipital	303	1	12	3,17	2,14
Sol Pariyetoaksipital	303	1	13	3,2	2,18
Sağ Kalkarin	301	0,5	10,5	2,85	2,076
Sol Kalkarin	301	0,5	11,9	2,8432	2,0293
Singulat	57	0,5	8,1	3,284	1,483
Sağ Lateral Ventrikül	332	3,2	10	5,777	1,044
Sol Lateral Ventrikül	332	3	9,2	5,667	1,010
Serebellum	332	13,7	38,8	23,303	4,538
Cisterna Magna	332	2	9,9	5,860	1,491

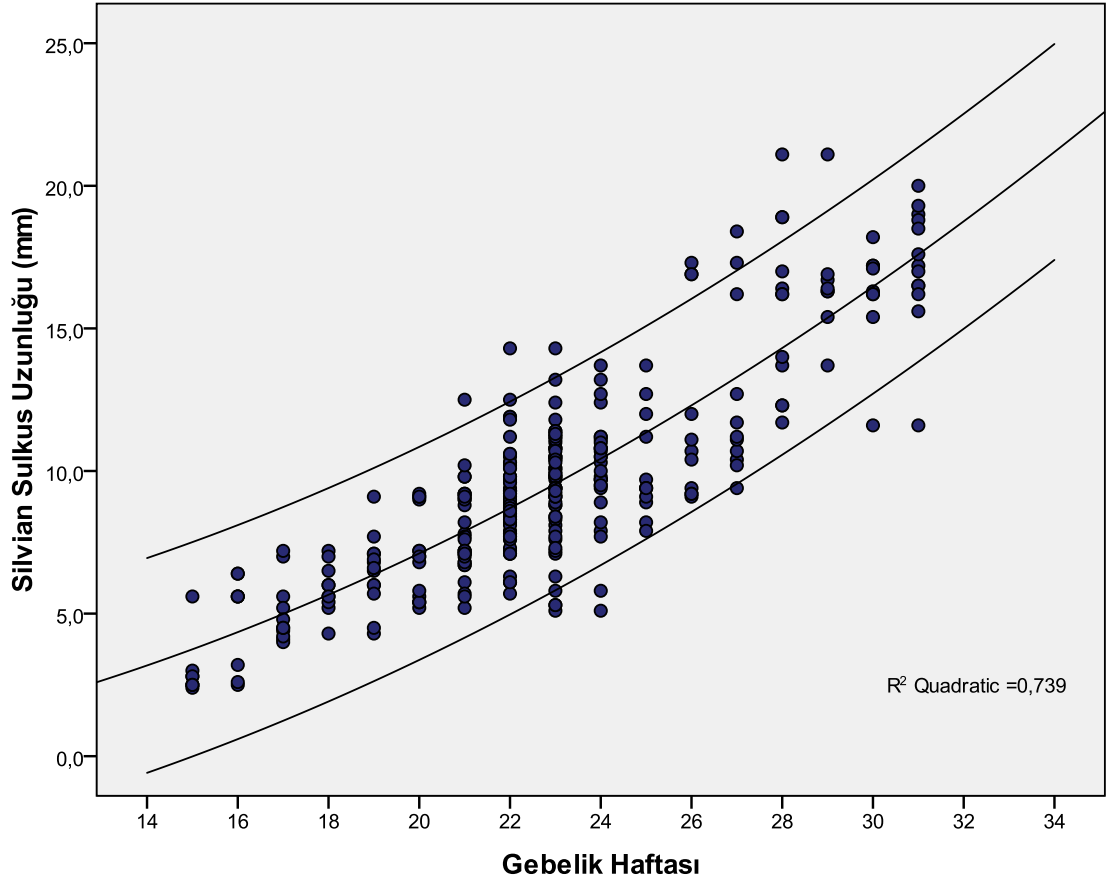


**Tablo 2.** Tüm değerlerin gebelik haftası ile korelasyonu

	Gebelik Haftası	
	R	p
Silvian	<b>,894</b>	<b>,000***</b>
Silvian açısı	<b>-,688</b>	<b>,000***</b>
Sağ Pariyetoaksipital	<b>,837</b>	<b>,000***</b>
Sol Pariyetoaksipital	<b>,825</b>	<b>,000***</b>
Sağ Kalkarin	<b>,786</b>	<b>,000***</b>
Sol Kalkarin	<b>,795</b>	<b>,000***</b>
Singulat	,450	,000
Sağ Lateral Ventrikül	,131	,017
Sol Lateral Ventrikül	,182	,001
Serebellum	<b>,937</b>	<b>,000***</b>
Cisterna Magna	<b>,503</b>	<b>,000***</b>

332 gebede silvian sulkus uzunluğunu ölçtük. Silvian sulkus uzunluğunu minimum 2,4 mm, maksimum 21,1 mm olarak tespit ettik. Gebelik haftası ile silvian sulkus uzunluğu değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.  $r=0.894$  ve  $p<0.001$  (Tablo 3). Çalışmamızda gebelik haftası ilerledikçe silvian sulkusun şeklinin değiştiğini saptadık. Silvian sulkus 15. haftada ilk olarak saptandığında düz bir görünümde iken ( $\wedge$ ) ilerleyen gebelik haftaları ile birlikte geniş açılı bir görünümde dik açılı bir görünüme (II) doğru değişir. 27. haftadan sonrasında ise temporal, parietal ve frontal operküllerin katlanmasıyla birlikte palto benzeri ( $\pi$ ) şeklini alır ve silvian sulkus açısı kapanır.

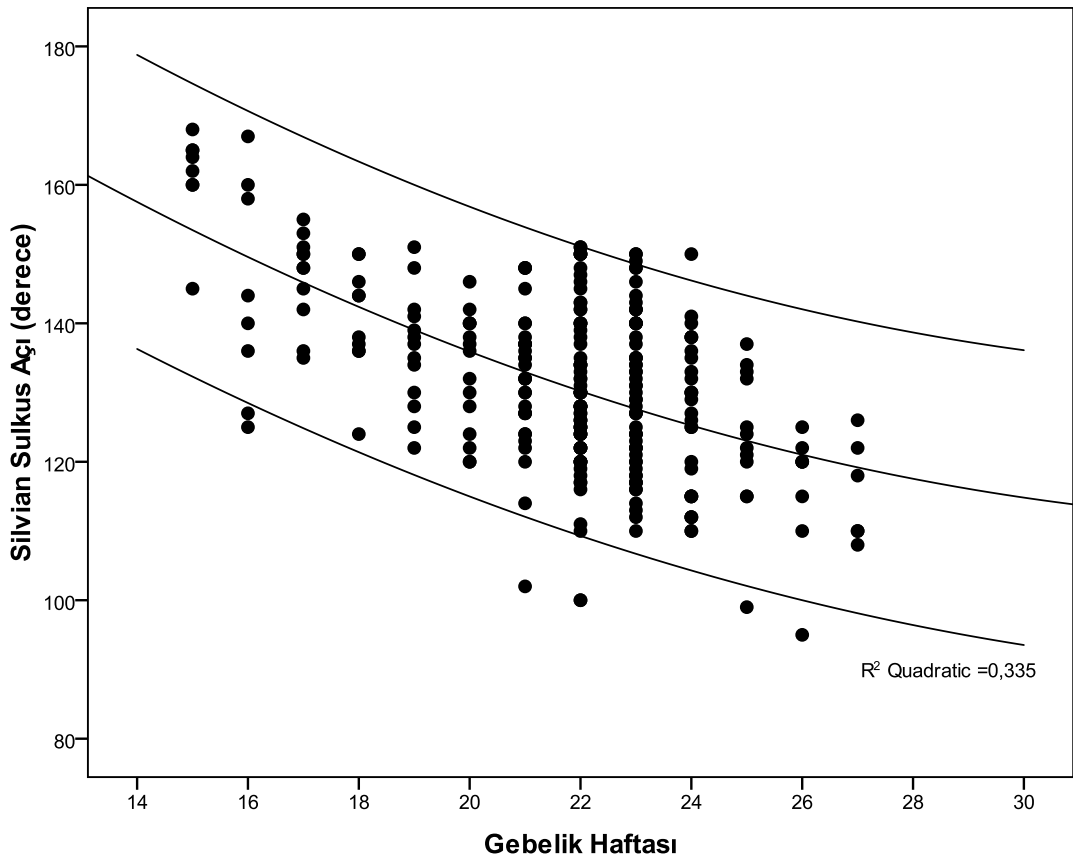
**Tablo 3.** Silvian sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Silvian</b>	15	8	2,887	,722	2,4	4,6
	16	8	4,363	1,394	2,5	5,6
	17	11	4,591	,543	4,0	5,6
	18	10	5,880	,866	4,3	7,2
	19	13	6,485	1,263	4,3	9,1
	20	15	6,960	1,514	5,2	9,2
	21	31	7,926	1,583	5,2	12,5
	22	73	8,897	1,349	6,1	12,5
	23	58	9,691	1,570	6,3	14,3
	24	29	10,269	1,504	7,7	13,7
	25	12	10,633	1,685	8,2	13,7
	26	11	11,564	2,862	9,1	16,9
	27	11	13,209	3,001	9,4	18,4
	28	12	16,558	2,380	12,7	21,1
	29	8	16,725	1,908	14,7	21,1
	30	9	16,600	,893	15,4	18,2
	31	13	17,600	1,377	15,6	20,0
	Total	332	9,705	3,738	2,4	21,1

332 gebede silvian sulkus açısını ölçtük. Minimum ölçtüğümüz açı 26. haftada 95 derece, maksimum ölçtüğümüz açı 15. Haftada 168 derecedir. 26. gebelik haftasındaki 22 gebede silvian sulkus açısının kapalı olduğunu saptadık. 28. gebelik haftası ve üzerindeki bütün gebelerde silvian sulkus açısının kapalı olduğunu tespit ettik. Gebelik haftası ile silvian sulkus açı değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu bulduk.  $r=-0.688$  ve  $p<0.001$  (Tablo 4).

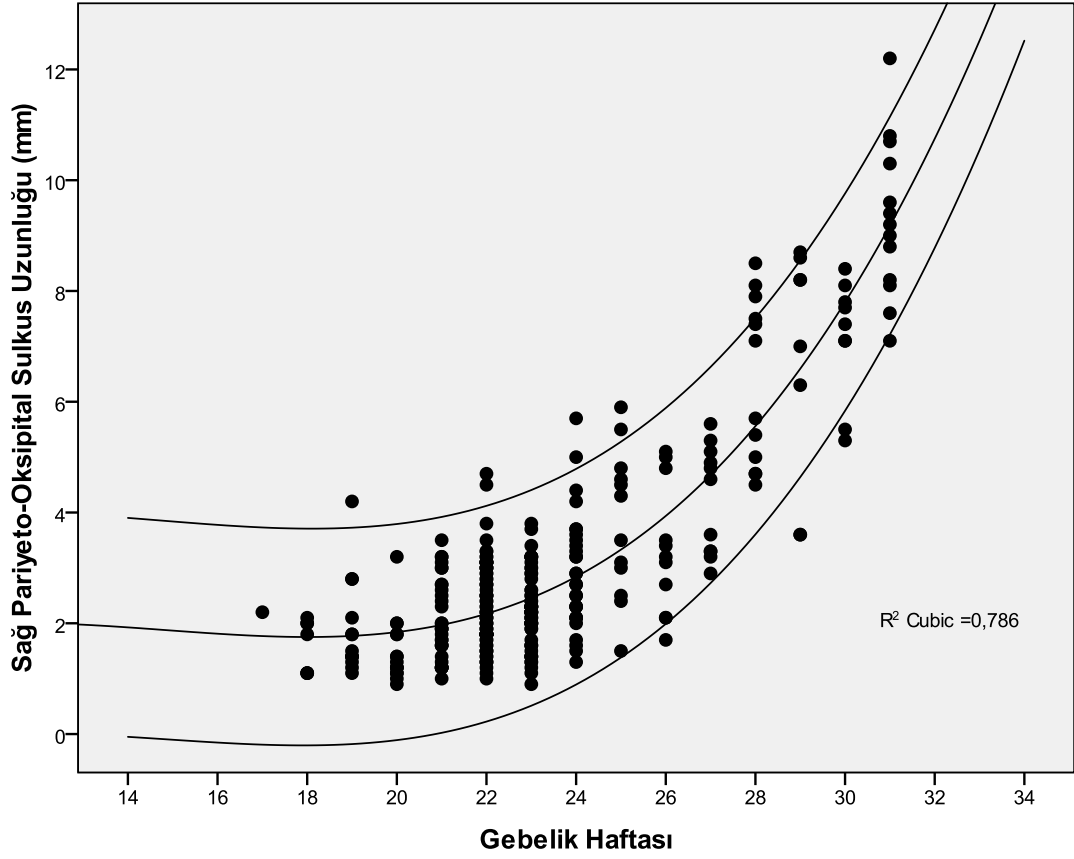
**Tablo 4.** Silvian sulkus açısının gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Silvian sulkus aç</b>	15	8	161,13	7,06	145	168
	16	8	150,88	10,78	136	167
	17	11	148,45	5,72	136	155
	18	10	142,20	5,43	136	150
	19	13	137,69	7,47	125	151
	20	15	134,33	7,15	120	146
	21	31	134,45	8,73	102	148
	22	73	132,38	9,21	115	151
	23	58	130,16	10,48	110	150
	24	29	126,83	9,86	110	142
	25	12	115,83	13,62	99	137
	26	8	106,38	8,86	95	122
	27	6	112,33	6,25	106	122
	28	0	,	,	,	,
	29	0	,	,	,	,
	30	0	,	,	,	,
	31	0	,	,	,	,
	Total	282	132,38	13,25	95	168

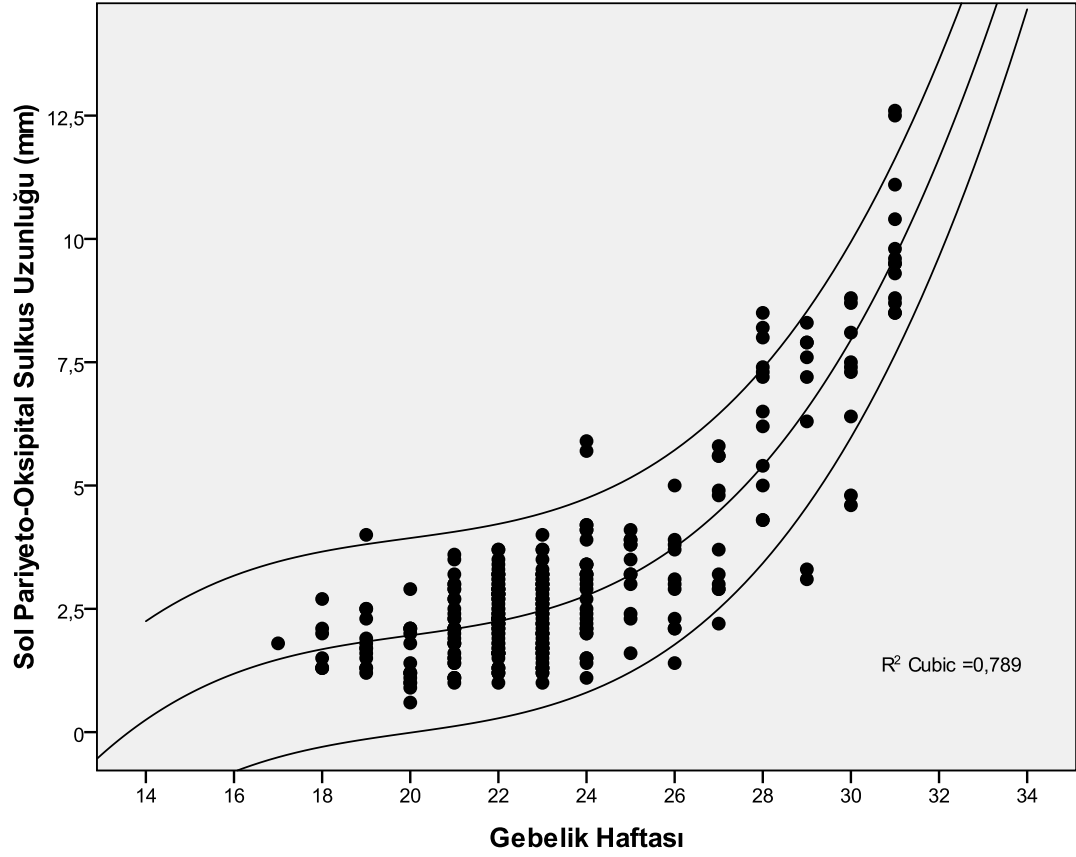
303 gebede sağ ve sol parietooksipital sulkus uzunluğunu ölçtük. Sağ parietooksipital sulkus uzunluğunu minimum 1mm, maksimum 9 mm olarak ölçtük. Sol parietooksipital sulkus uzunluğunu minimum 1 mm, maksimum 9 mm olarak saptadık. Parietooksipital sulkus uzunluğunun ölçülebildiği en erken hafta 17. gebelik haftasıydı. 19 haftanın altındaki 29 gebede parietooksipital sulkus izlenmedi. 19. gebelik haftasından sonra bütün ölçümlerde parietooksipital sulkusu saptadık. Gebelik haftası ile sağ ve sol parietooksipital değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.  $r=0.837$  ve  $p<0.001$  /  $r=0.825$  ve  $p<0.001$  (Tablo 5, 6) Parietooksipital sulkusu ilk olarak 17. haftada ekojen bir nokta olarak izledik, ilerleyen gebelik haftası ile parietooksipital sulkus önce V şeklini daha sonrasında ise korteks içine doğru büyüyerek Y şeklini almıştır.

**Tablo 5.** Sağ parietooksipital sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Sağ Pariyeto-Oksipital</b>	15	0	,	,	,	,
	16	0	,	,	,	,
	17	1	2,20	,	2	2
	18	7	1,60	,48	1	2
	19	13	1,91	,88	1	4
	20	15	1,51	,59	1	3
	21	31	2,05	,73	1	4
	22	73	2,31	,77	1	5
	23	58	2,25	,67	1	4
	24	29	2,91	1,05	1	6
	25	12	3,80	1,34	2	6
	26	11	3,34	1,19	2	5
	27	11	4,51	,99	3	6
	28	12	6,38	1,51	5	9
	29	8	7,15	1,71	4	9
	30	9	7,16	1,08	5	8
	31	13	9,31	1,43	7	12
	Total	303	3,17	2,14	1	12

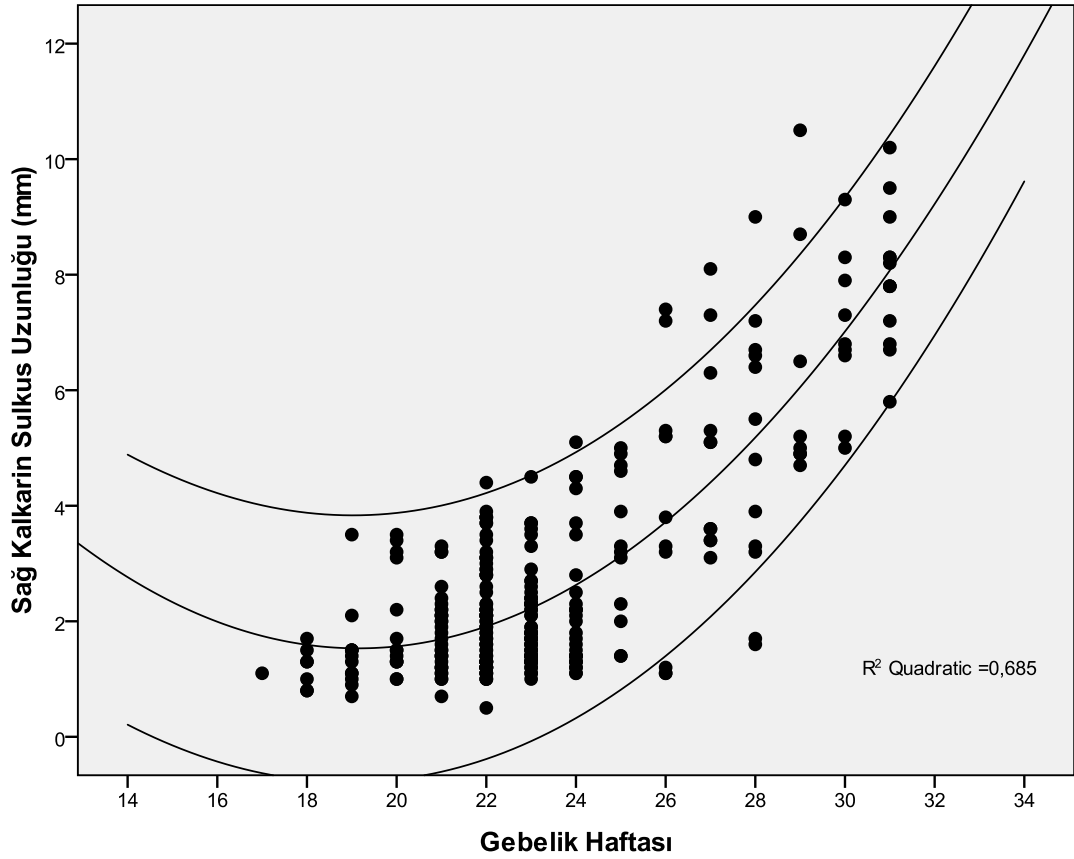
**Tablo 6.** Sol parietookspital sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Sol Pariyetoooksipital</b>	15	0	,	,	,	,
	16	0	,	,	,	,
	17	1	1,80	,	2	2
	18	7	1,74	,54	1	3
	19	13	1,95	,75	1	4
	20	15	1,51	,63	1	3
	21	31	2,14	,73	1	4
	22	73	2,35	,66	1	4
	23	58	2,36	,73	1	4
	24	29	2,99	1,17	1	6
	25	12	3,23	,78	2	4
	26	11	3,03	1,03	1	5
	27	11	4,33	1,38	2	6
	28	12	6,53	1,49	4	9
	29	8	6,95	1,67	3	8
	30	9	7,07	1,53	5	9
	31	13	9,91	1,39	9	13
	<b>Total</b>	<b>303</b>	<b>3,20</b>	<b>2,18</b>	<b>1</b>	<b>13</b>

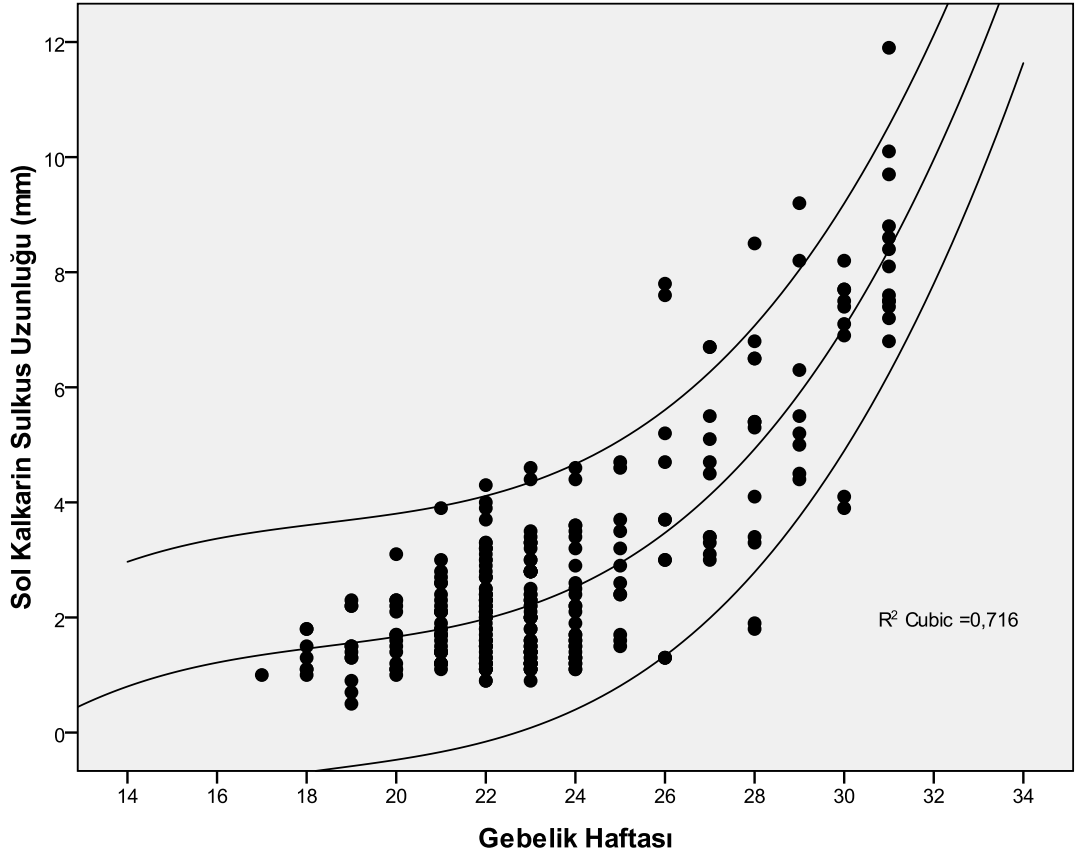
301 gebede sağ ve sol kalkanin sulkus uzunluğunu ölçtük. Sağ kalkanin fissür uzunluğunu minimum 0,5 mm, maksimum 10,5 mm ölçtük. Sol kalkanin fissür uzunluğunu minimum 0,5 mm, maksimum 11,9 mm olarak saptadık. Kalkanin fissürün ölçülebildiği en erken hafta 17. gebelik haftasıydı. 19 haftanın üstündeki bütün gebelerde kalkanin fissürü izledik. Gebelik haftası ile sağ ve sol kalkanin değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.  $r=0.786$  ve  $p<0.001$  /  $r=0.795$  ve  $p<0.001$  (Tablo7, 8)

**Tablo 7.** Sağ kalkanin sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Sağ Kalkarin</b>	15	0	,	,	,	,
	16	0	,	,	,	,
	17	1	1,100	,	1,1	1,1
	18	7	1,200	,346	,8	1,7
	19	12	1,467	,736	,7	3,5
	20	14	1,957	,932	1,0	3,5
	21	31	1,797	,674	,7	3,3
	22	73	2,063	,899	,5	4,4
	23	58	1,993	,763	1,0	4,5
	24	29	2,228	1,173	1,1	5,1
	25	12	3,317	1,329	1,4	5,0
	26	11	4,000	2,285	1,1	7,4
	27	11	5,027	1,660	3,1	8,1
	28	12	4,992	2,303	1,6	9,0
	29	8	6,425	2,087	4,9	10,5
	30	9	7,011	1,388	5,0	9,3
	31	13	7,954	1,191	5,8	10,2
	Total	301	2,850	2,076	,5	10,5

**Tablo 8.** Sol kalkarin sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile korelasyonu

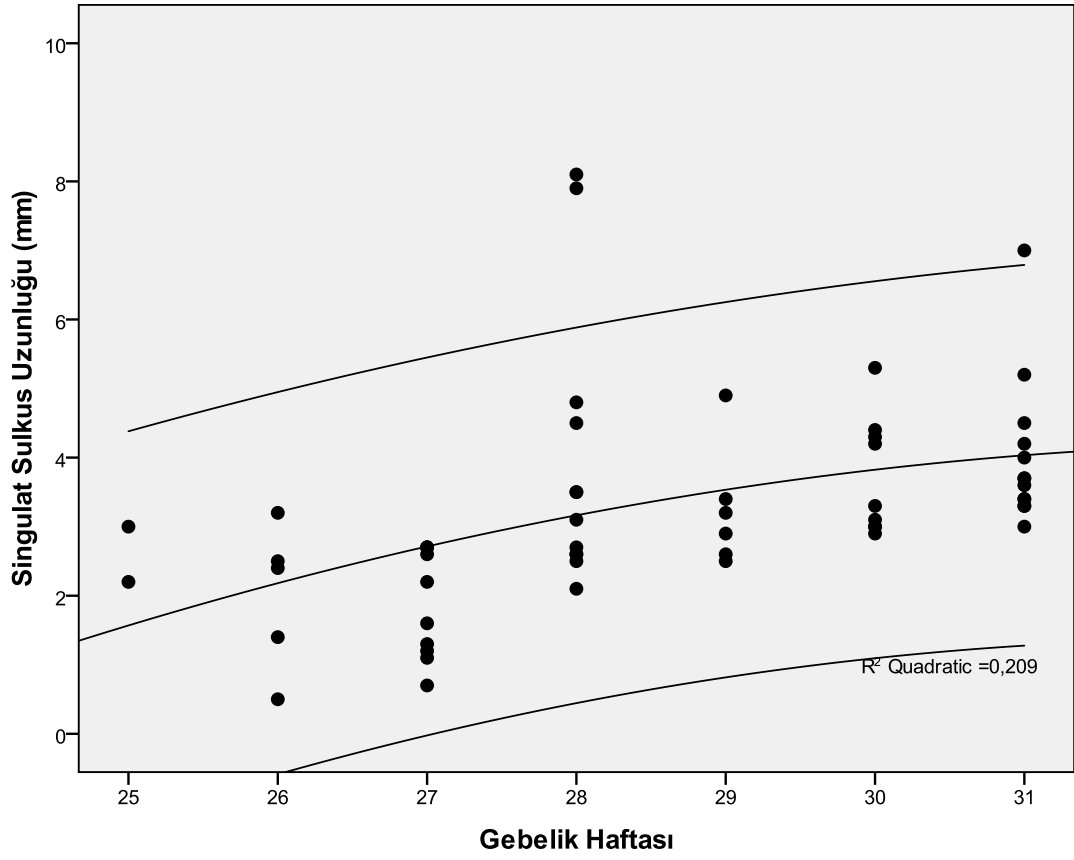




	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Sol Kalkarin</b>	15	0	,	,	,	,
	16	0	,	,	,	,
	17	1	1,0000	,	1,00	1,00
	18	7	1,3714	,3352	1,00	1,80
	19	12	1,3917	,5977	,50	2,30
	20	14	1,7357	,5995	1,00	3,10
	21	31	1,9194	,6462	1,10	3,90
	22	73	2,0945	,7888	,90	4,30
	23	58	2,0707	,8696	,90	4,60
	24	29	2,2276	1,0212	1,10	4,60
	25	12	2,9000	1,0829	1,50	4,70
	26	11	3,8727	2,3066	1,30	7,80
	27	11	4,6727	1,2970	3,10	6,70
	28	12	4,9083	2,0540	1,80	8,50
	29	8	6,1625	1,6673	4,50	9,20
	30	9	6,7222	1,5881	3,90	8,20
	31	13	8,4308	1,4250	6,80	11,90
	Total	301	2,8432	2,0293	,50	11,90

57 gebede singulat sulkus uzunluğunu ölçtük. Singulat sulkus uzunluğunu minimum 0,5 mm, maksimum 8,1 mm olarak saptadık. Singulat sulkusu saptadığımız en erken gebelik haftası 25. haftaydı. 27 hafta ve üzeri bütün fetuslarda singulat sulkusu saptadık. Gebelik haftası ile singulat sulkus uzunluğu değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik.  $r=0.450$   $p<0.001$

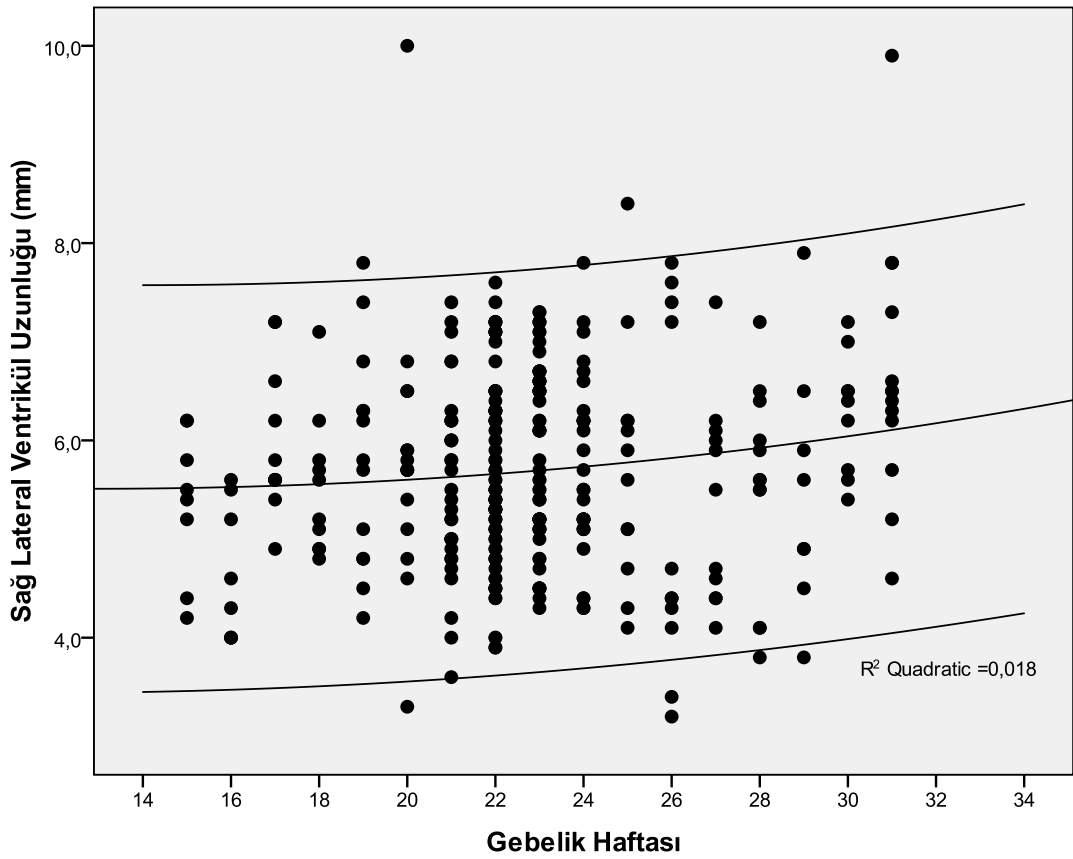
**Tablo 9.** Singulat sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Singulat</b>	15	0	,	,	,	,
	16	0	,	,	,	,
	17	0	,	,	,	,
	18	0	,	,	,	,
	19	0	,	,	,	,
	20	0	,	,	,	,
	21	0	,	,	,	,
	22	0	,	,	,	,
	23	0	,	,	,	,
	24	0	,	,	,	,
	25	2	2,600	,566	2,2	3,0
	26	5	2,000	1,056	,5	3,2
	27	10	1,880	,783	,7	2,7
	28	12	3,992	2,038	2,1	8,1
	29	6	3,250	,878	2,5	4,9
	30	9	3,722	,851	2,9	5,3
	31	13	4,023	1,071	3,0	7,0
	Total	57	3,284	1,483	,5	8,1

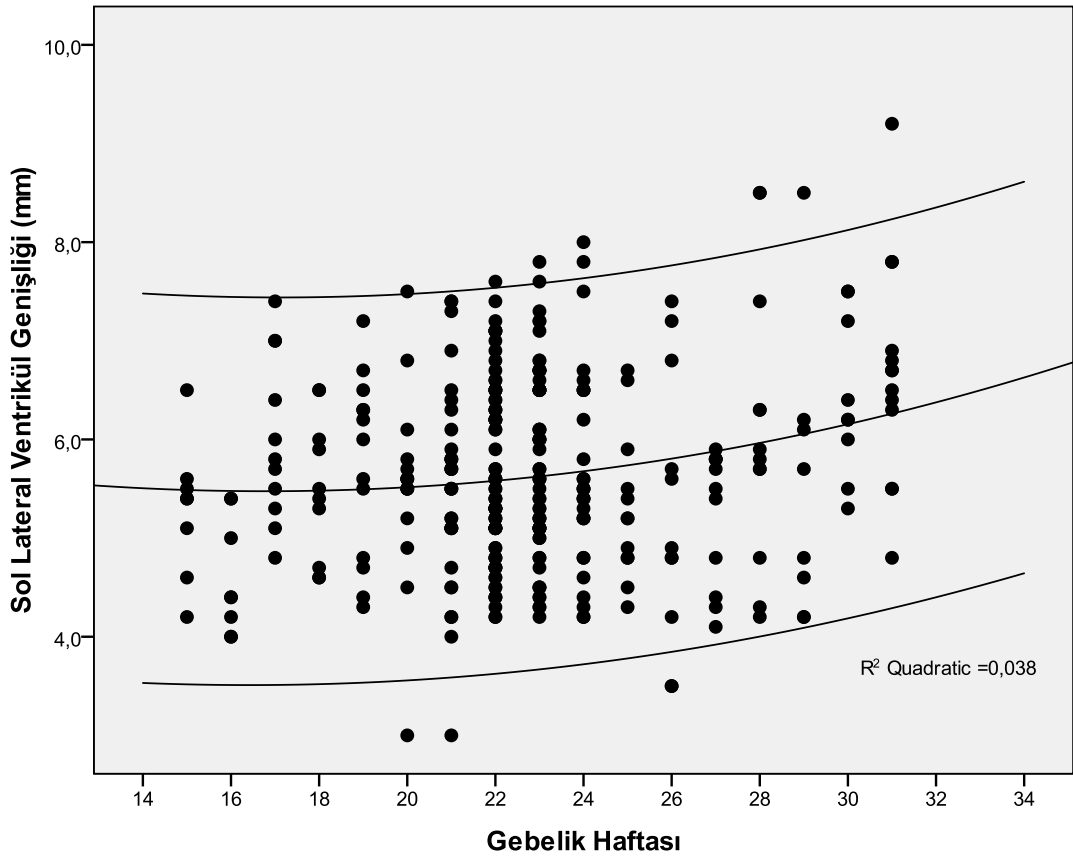
Sağ ve sol lateral ventrikül genişliği, transserebellar çap ve cisterna magna genişliğini 332 gebede ölçtük. Sağ lateral ventrikül genişliğini minimum 3,2 mm, maksimum 10 mm, ortalama 5,71 mm olarak saptadık. Sol lateral ventrikül genişliğini minimum 3 mm, maksimum 9,2 mm, ortalama 5,67 mm olarak ölçtük. Gebelik haftası ile sağ ve sol lateral ventrikül genişliği arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık (Tablo 10, 11).

**Tablo 10.** Sağ lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Sağ Lateral Ventrikül</b>	15	8	5,363	,748	4,2	6,2
	16	8	4,650	,689	4,0	5,6
	17	11	5,973	,743	4,9	7,2
	18	10	5,530	,718	4,8	7,1
	19	13	5,823	1,117	4,2	7,8
	20	15	5,847	1,439	3,3	10,0
	21	31	5,571	,943	3,6	7,4
	22	73	5,648	,948	3,9	7,6
	23	58	5,874	,889	4,3	7,3
	24	29	5,717	,914	4,3	7,8
	25	12	5,742	1,224	4,1	8,4
	26	11	5,318	1,789	3,2	7,8
	27	11	5,391	1,028	4,1	7,4
	28	12	5,517	1,042	3,8	7,2
	29	8	5,500	1,284	3,8	7,9
	30	9	6,278	,618	5,4	7,2
	31	13	6,677	1,331	4,6	9,9
	Total	332	5,711	1,044	3,2	10,0

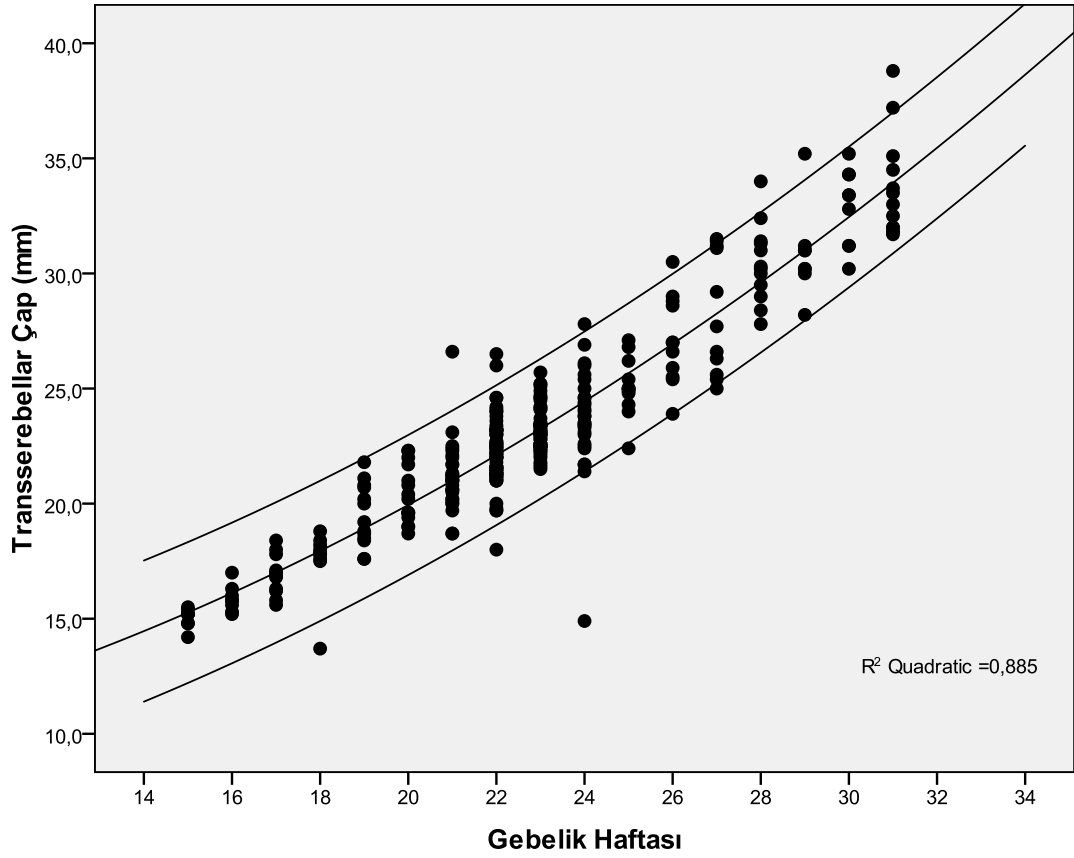
**Tablo 11.** Sol lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Sol Lateral Ventrikül</b>	15	8	5,288	,690	4,2	6,5
	16	8	4,600	,586	4,0	5,4
	17	11	6,000	,851	4,8	7,4
	18	10	5,500	,724	4,6	6,5
	19	13	5,731	,933	4,3	7,2
	20	15	5,520	,997	3,0	7,5
	21	31	5,519	1,018	3,0	7,4
	22	73	5,648	,898	4,2	7,6
	23	58	5,762	,934	4,2	7,8
	24	29	5,662	1,021	4,2	8,0
	25	12	5,317	,761	4,3	6,7
	26	11	5,309	1,374	3,5	7,4
	27	11	5,227	,690	4,1	5,9
	28	12	6,117	1,423	4,2	8,5
	29	8	5,538	1,442	4,2	8,5
	30	9	6,422	,815	5,3	7,5
	31	13	6,685	1,136	4,8	9,2
	Total	332	5,667	1,010	3,0	9,2

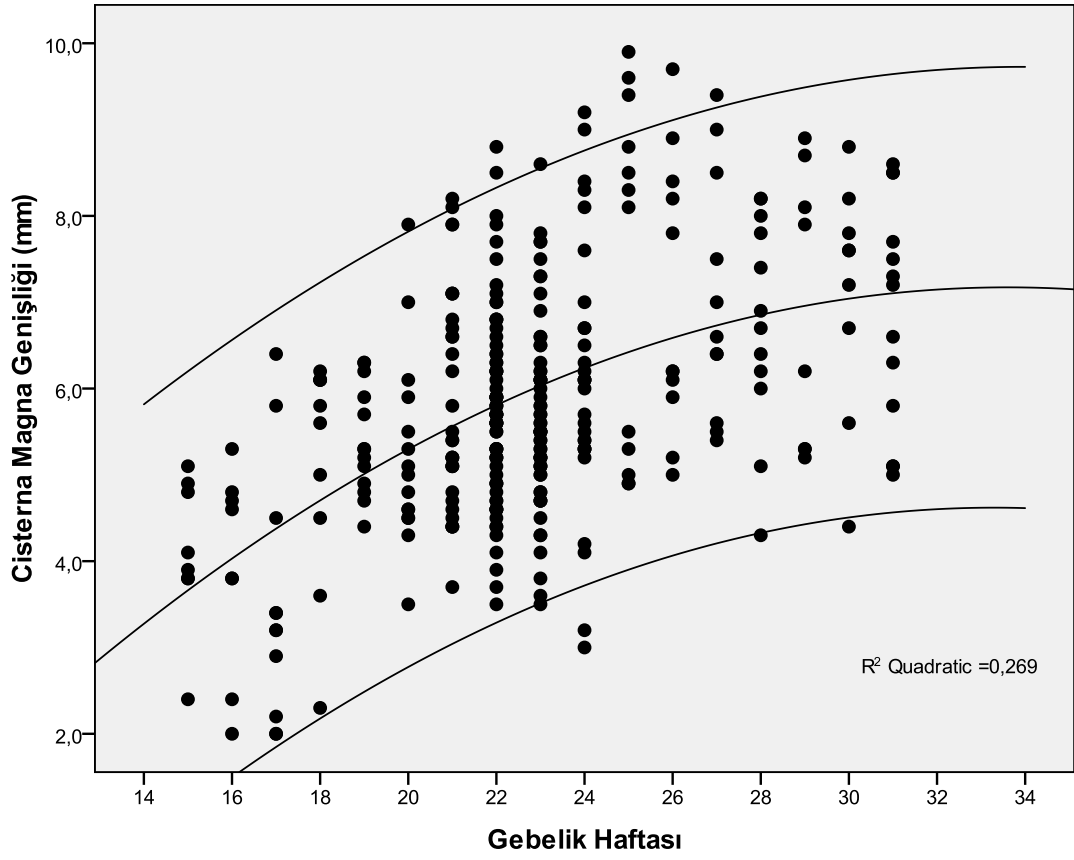
Transserebellar çapı minimum 13,7 mm, maksimum 38,8 mm olarak ölçtük. Cisterna magna genişliğini minimum 2 mm, maksimum 9,9 mm, ortalama 5,86 mm olarak tespit ettik. Gebelik haftası ile transserebellar çap değerleri arasında kuvvetli derecede pozitif korelasyon olduğunu saptadık.  $r=0.937$  ve  $p<0.001$  Gebelik haftası ile cisterna magna genişliği değerleri arasında orta derecede pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.  $r=0.503$  ve  $p<0.001$  (Tablo 12, 13)

**Tablo 12.** Transserebellar çapın gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Transserebellar çap</b>	15	8	15,038	,421	14,2	15,5
	16	8	15,875	,578	15,2	17,0
	17	11	16,900	,899	15,6	18,4
	18	10	17,570	1,413	13,7	18,8
	19	13	19,492	1,365	17,6	21,8
	20	15	20,373	1,246	18,7	22,3
	21	31	21,135	1,434	18,7	26,6
	22	73	22,245	1,371	18,0	26,5
	23	58	23,219	,972	21,5	25,7
	24	29	23,683	2,278	14,9	27,8
	25	12	25,075	1,261	22,4	27,1
	26	11	27,109	1,942	23,9	30,5
	27	11	28,273	2,660	25,0	31,5
	28	12	30,442	1,728	27,8	34,0
	29	8	30,875	1,988	28,2	35,2
	30	9	32,889	1,688	30,2	35,2
	31	13	33,662	2,233	31,7	38,8
	Total	332	23,303	4,538	13,7	38,8

**Tablo 13.** Cisterna Magna genişliğinin gebelik haftası ile korelasyonu



	<b>GH</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Cisterna Magna</b>	15	8	4,100	,865	2,4	5,1
	16	8	3,925	1,182	2,0	5,3
	17	11	3,545	1,464	2,0	6,4
	18	10	5,130	1,308	2,3	6,2
	19	13	5,392	,636	4,4	6,3
	20	15	5,240	1,119	3,5	7,9
	21	31	5,845	1,253	3,7	8,2
	22	73	5,762	1,085	3,5	8,8
	23	58	5,691	1,079	3,5	8,6
	24	29	6,121	1,538	3,0	9,2
	25	12	7,350	2,041	4,9	9,9
	26	11	7,055	1,595	5,0	9,7
	27	11	7,027	1,411	5,4	9,4
	28	12	6,767	1,244	4,3	8,2
	29	8	6,950	1,611	5,2	8,9
	30	9	7,100	1,360	4,4	8,8
	31	13	6,862	1,323	5,0	8,6
	Total	332	5,860	1,491	2,0	9,9

#### 4. TARTIŞMA

Fetal beyin gelişimi hücre proliferasyonu, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon olmak üzere üç aşamalıdır. Kortikal organizasyon aşamasında fetal beyin görünümü 20. ve 35. gestasyonel haftalar arasında düz ve ağır formdan sulkuslarla çevrili kompleks bir hale dönüşür. Sulkasyon oluşumu kortikal gelişim ve olgunlaşmanın önemli bir göstergesidir (1); sırasıyla primer, sekonder ve tersiyer sulkusların oluşumu ile seyrederek. Primer sulkuslar 18. -24. gestasyon haftaları arasında, sekonder sulkuslar 24. haftadan sonra ve tersiyer sulkuslar 28. - 34. gestasyonel haftalar arasında görünür hale gelirler. Bu bulgulara dayanarak, fetal korteksin matürasyonunu değerlendirmek mümkündür (2). Çalışmamızda 15. ve 31. gebelik haftaları arasında kliniğimize başvuran 332 gebenin transabdominal ultrasonografi ile lateral ventrikül, serebellum, cisterna magna, silvian sulkus, silvian açısı, parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkus ölçümlerini yaparak normal fetal beyin matürasyonunu ve prenatal santral sinir sistemi gelişimini değerlendirmeyi hedefledik. Bulgularımız literatür eşliğinde aşağıda tartışıldı.

Fetal serebral korteks sulkus gelişimi; nöral migrasyon hastalıklarının prenatal tanısında önemlidir. Patologlar, fetus yaşını belirlemede en güvenilir yöntem olarak sulkasyonun değerlendirilmesini kabul ederler (31). Patoloji piyeslerindeki sulkusların görünümü intrauterin incelemedeki sulkusların USG görünümünün 2 hafta ilerisindedir (1,32,33). Droulle ve ark, silvian fissurun normal gelişimini transabdominal ultrasonografi ile literatürde ilk değerlendirenler olmuşlardır (113). Droulle ve ark. 70 fetus ve 30 yenidoğanı incelemişler ve ultrason bulguları ile patoloji piyeslerini karşılaştırmışlardır. Sulkusların ultrason görüntülerinin patoloji piyeslerinde tespit edilenlerin 2-4 hafta gerisinde olduğunu saptamışlardır. Chi ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise sonografik çalışmalarla kıyaslandığında sonografinin patolojik incelemenin 2-8 hafta gerisinde olduğu tespit edilmiştir.

Toi ve ark.nın yaptıkları prospektif çalışmada 15,6-29,6 gebelik haftasındaki 50 gebede transabdominal ultrasonografi ile erken haftadaki sulkus gelişimini değerlendirilmiştir. Çalışmada parietooksipital fissür ilk olarak 18,5 haftada izlenmiştir,



20,5 haftadan sonra bütün incelemelerde görünür hale gelmiştir. Kalkarin fissür ise ilk olarak 18,5 haftada izlenmiştir, 21,9 haftadan sonra ise bütün incelemelerde görünür hale gelmiştir. Singulat fissür ilk olarak 23,2 haftada izlenmiştir, 24,3 haftadan sonra ise bütün incelemelerde görünür hale gelmiştir. Silvian açısının 24,5 haftaya kadar 90 derecenin üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir (114). Bizim çalışmamızda ise parietooksipital sulkus ilk olarak 17. haftada ekojen bir nokta olarak izlendi, ilerleyen gebelik haftası ile parietooksipital sulkus önce V şeklini daha sonrasında ise korteks içine doğru büyüyerek Y şeklini almıştır. Çalışmamızda singulat sulkus ilk olarak 25. gebelik haftasında, kalkarin fissür ise ilk olarak 17. gebelik haftasında izlenmiştir ve ilerleyen gebelik haftası ile korele olarak uzunluğunda artış saptanmıştır. Çalışmamızda gebelik haftası ile silvian açı değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu ve açının 27. haftaya kadar 90 derecenin üzerinde olduğunu (95 derece ile 151 derece arasında) saptadık. 27. haftadan sonra ise silvian sulkusun şeklinin değişmesi sonucu açının kapanmış olduğunu tespit ettik.

SSS anomalisi bulunmayan fetuslarda sulkus gelişiminin incelenmesi, SSS anomalisi bulunan olgularda korteks matürasyonunun değerlendirilmesine ve prognozun belirlenmesine katkıda bulunacaktır. Cohen-Sacher ve ark.nın prospektif çalışmasında 22 gebede 18. gebelik haftasından itibaren terme kadar ultrasonografi yapılarak fetusların sulkus ve girusları incelenmiştir. Bu yayında bu incelemelere dayanarak 18. gebelik haftasından itibaren major sulkusların ve 30-32. gebelik haftalarında ise tüm sulkusların görüntülenebileceği rapor edilmiştir (115). Bizim çalışmamızda ise 25. gebelik haftasından itibaren bütün sulkusların (silvian sulkus, parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkus) görüntülenebileceğini saptadık. İlk saptanan sulkus olarak silvian sulkusu 15. gebelik haftasında görüntüledik. 17. gebelik haftasında ise parietooksipital ve kalkarin sulkusları saptamayı başardık. Singulat sulkusu ise en son saptanan sulkus olarak ancak 25. gebelik haftasından itibaren görüntüleyebildik.

Mittal ve ark. ise silvian fissür değerlendirmesi için 200 gebede 3D ultrasonografi kullanmışlar ve 12. hafta gibi erken bir dönemde 3D ultrason ile silvian fissürün belirlenebileceğini göstermişlerdir. Gestasyonel haftanın ilerlemesiyle doğru orantılı olarak silvian fissür uzunluğunun arttığını tespit etmişler ve silvian fissür

anormalliklerinin migrasyon hastalıklarıyla (lizensefali gibi) ilişkili olduğunu göstermişlerdir (116). Biz çalışmamızda 2D ultrasonografi kullandık ve silvian fissürü 15. haftadan itibaren görüntüleyebildik. 3D ultrason ile silvian fissür değerlendirilmesi 2D ultrasona göre daha erken haftada yapılabilmektedir. Bizim çalışmamızda gebelik haftası ile silvian değerleri arasında diğer çalışmaya benzer tarzda pozitif korelasyon saptadık. İlerleyen gebelik haftası ile birlikte silvian sulkus uzunluğunun arttığını ancak silvian açısının kapandığını gözlemledik.

Fong ve ark. Miller-Dieker sendromu tanılı 7 yenidoğanın prenatal SSS sonografik incelemelerini retrospektif olarak değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada Miller-Dieker sendromunda korteksin matürasyonunun geç olduğunu ve silvian fissürün en erken 20. haftada tespit edilebildiğini göstermişlerdir (117). Biz çalışmamızda normal kortikal gelişimde 15. haftadan itibaren silvian fissürün tespit edilebileceğini gösterdik. Silvian fissür ilerleyen gebelik haftasıyla birlikte büyür ve silvian açısı geniş açılı iken kapanmış konuma gelir.

Monteagudo ve ark. ise 14-40 gebelik haftaları arasında transvaginal ultrasonografi ile 267 fetal beynin koronal ve sagittal planda değerlendirildiği retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Parietooksipital ve kalkarin fissürü ilk olarak 18. gebelik haftasında, singulat sulkusu ise 26. gebelik haftasında saptayabilmişlerdir (118). Bizim çalışmamızda ise transabdominal ultrasonografi ile parietooksipital ve kalkarin fissür ilk olarak 17. gebelik haftasında, singulat sulkus ise 25. gebelik haftasında saptanmıştır. Bununla birlikte gebelik haftası ile korele olarak fetal sulkus uzunluklarında artış saptanmıştır.

Afif ve ark. 13-28 gestasyon haftaları arasındaki 21 fetusun beynini makroskopik olarak insular korteksin gelişimini değerlendirmek için incelemişlerdir. Silvian fissürün ilk olarak 13. gebelik haftasında lateral yüzde belirlediğini ve silvian fissür açısının kapanışının 28. haftayı bulduğunu tespit etmişlerdir (119). Silvian fissür operkölizasyonu silvian fossanın postrieorundan başlayıp parietal, temporal ve frontal operküllerin gelişip insulanın üzerini örtmesiyle oluşur. Böylece silvian açısı kapanır. Biz çalışmamızda silvian fissür açısının kapanışının 27. haftada

olduğunu tespit ettik. 27. haftadan sonra operküllerin katlanmaları sonucunda silvian sulkusun şeklinin değiştiğini ve açının kapandığını saptadık.

Prenatal Ultrasonografi (USG), fetal beynin gelişimini değerlendirmede birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Ancak sulkal gelişimin ayrıntılı değerlendirilmesinde, nöronal hücre proliferasyonu ve myelinizasyonun gösterilmesinde yetersiz kalması en önemli kısıtlamalarındandır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fetal sedasyon gereksinimini ortadan kaldıran hızlı sekanslar sayesinde, fetusun görüntülenmesinde giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanmıştır (1,2). Garel ve ark. ise Manyetik rezonans (MR) ile fetal serebral biyometriyi ölçmüşler ve ultrasonografi ile MRı kıyaslamışlardır. Bu çalışmada; lateral ventrikül uzunluğu, MR ölçümlerinde USG ölçümlerine göre daha küçük saptanmış ve USG ile ventrikuler atriyum uzunluğu ortalama  $7,6\pm 0,6$  mm olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ise sağ lateral ventrikül uzunluğu ortalama değeri 5,71 mm, sol lateral ventrikül uzunluğu ise 5,66 mm olarak tespit edilmiştir. Ayrıca transserebellar çapın gestasyonel yaş için önemli bir marker olduğunu göstermişlerdir (120). Biz de çalışmamızda onlar gibi gebelik haftası ile transserebellar çap uzunluğu arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.

Garel ve ark. başka bir çalışmalarında 22.-38. gebelik haftaları arasındaki 173 fetusun beynini MR ile değerlendirmişlerdir. 33. gebelik haftasında tüm primer sulkusların (bizim çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan farklı olarak, konveksite sulkusları dahil) izlenebildiğini göstermişlerdir (121). MRG ile USG arasında sulkusların görüntülenebilmesi açısından sadece 1-2 haftalık fark olduğunu saptamışlardır.

Lan ve ark. MR ile silvian fissürün ilk olarak 15. gebelik haftasında görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise USG ile silvian fissür ilk defa 15. haftada saptanmıştır. Silvian fissürün şekli, yaklaşık 17. gebelik haftasında silvian fossa kenarlarında dairesel sulkusların gelişmesiyle birlikte oluşmaya başlar. İnsula kenarlarının açılmasıyla temporal, frontal ve parietal operküllerin birleştiği palto

benzeri görünümüne ulaşır. İnsulanın üstünü örten korteksle aynı oranda büyümemesi nedeniyle operkül insulanın üzerine doğru gelişir ve silvian fissür oluşur.

Abe ve ark. 18-39 gebelik haftaları arasındaki 109 fetusu MR ile incelemişlerdir. Sulkus gelişimine göre gebelik haftalarını 8 evreye ayırmışlardır. İlerleyen gebelik haftası ile girus ve sulkus oluşumu arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (122). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde sulkus gelişimleriyle gebelik haftası arasında pozitif korelasyon olduğunu ve şekillerinin değiştiğini saptadık. Silvian sulkus 15. haftada ilk olarak saptandığında düz bir görünümde iken ( $\wedge$ ) ilerleyen gebelik haftaları ile birlikte geniş açılı bir görünümünden dik açılı bir görünüme ( $\Pi$ ) doğru değişir. 27. haftadan sonrasında ise temporal, parietal ve frontal operküllerin katlanmasıyla birlikte palto benzeri ( $\pi$ ) şeklini alır. Parietooksipital sulkus ise 17. haftada hiperekojen bir nokta olarak izlenebilirken ilerleyen gebelik haftaları ile birlikte önce V sonra Y şeklini alır.

Quarello ve ark. 200 fetusta 22.-32. gebelik haftaları arasında transabdominal ultrasonografi ile aksiyel planda silvian fissür açısının kapanışını incelemişler, ilerleyen gebelik haftaları ile birlikte silvian fissür açısının azaldığını saptamışlardır (123). Biz de çalışmamızda ilerleyen gebelik haftaları ile silvian açı değerleri arasında Quarello ve ark. gibi negatif korelasyon olduğunu ortaya koyduk. Silvian sulkusu ilk olarak 15. haftada saptadık. 15. haftadan 27. haftaya kadar silvian açısının geniş açıdan dik açığa doğru değişim gösterdiğini, 27. haftadan sonra ise temporal operkülün insula üzerine ilerlemesiyle açının tamamen kapandığını tespit ettik.

Sulkus gelişimi kortikal matürasyonu gösteren önemli bir belirteçdir, intrauterin dönemde başlayıp postnatal dönemde de devam eder. Slagle ve ark. preterm yenidoğanlara doğumdan sonra postkonsepsiyonel 40. haftaya kadar sonografik inceleme yaparak singulat sulkus gelişimini değerlendirmişlerdir. Singulat sulkusun ilk olarak 26. haftada görüldüğünü saptamışlardır. Korteks gelişiminin prenatal ve postnatal benzer şekilde olduğunu ve beyinin etkilendiği durumlarda singulat sulkusun postnatal matürasyonunda gecikmeler olduğunu bildirmişlerdir (124). Bizim

çalışmamızda singulat sulkusu ilk olarak 25. haftada saptadık, 27. haftadan sonraki bütün ölçümlerde singulat sulkusun görünür olduğunu tespit ettik ve ilerleyen gebelik haftası ile korele olarak singulat sulkus uzunluğunun arttığını gözlemledik.

Posterior fossa incelemesi fetal beynin rutin muayenesi sırasında dikkatlice yapılmalıdır. Trizomi 18, spina bifida gibi anomalilerde posterior fossa ölçümlerinde anormallikler saptanabilir. Serhatlıoğlu ve ark. 16.-38. gebelik haftaları arasındaki 130 gebede kavum septum pellucidum (CSP), serebellum ve cisterna magna ölçümleri yapmışlar ve CSP, serebellum ve cisterna magna değerleri ile gebelik haftası arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (125). Biz de çalışmamızda sulkus ölçümleri yanında posterior fossa değerlendirmesi de yaptık, serebellumun transvers uzunluğunu ve cisterna magnayı ölçtük. Çalışmamızda gebelik haftası ile serebellum değerleri arasında kuvvetli derecede ve gebelik haftası ile cisterna magna değerleri arasında ise orta derecede pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik.

Santral sinir sisteminde sulkusları değerlendirmek için patolojik inceleme, transabdominal ultrasonografi, transvaginal ultrasonografi, 3D ultrasonografi ya da MRG incelemesi kullanılabilir. Biz çalışmamızda ucuz, noninvazif ve kolay uygulanabilir olması, ayrıca hasta uyumunun rahat olması nedeniyle transabdominal USG yi kullandık. Sulkus gelişiminin prenatal değerlendirilmesi için bu yöntemlerin kullanıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız Türk toplumunda prenatal sulkus gelişiminin incelenmesi için yol gösterici olacaktır.

## 5. SONUÇLAR

1. 15. gebelik haftasından itibaren silvian sulkus uzunluğunun ölçülebildiğini, 27. gebelik haftasından itibaren silvian sulkus açısının kapandığını tespit ettik.

2. Parietooksipital sulkusu ve kalkarin sulkusu en erken 17. gestasyon haftasında ölçebildik. Singulat sulkusu ise saptadığımız en erken gestasyon haftası 25'ti. 27. gestasyon haftasında silvian sulkus, parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkusun hepsinin görüntülenebildiğini saptadık.

3. Gebelik haftası ile silvian sulkus, parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkus uzunluğu değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik.

4. Gebelik haftası ile silvian sulkus açısı değerleri arasında ise negatif korelasyon olduğunu saptadık.

5. Gebelik haftası ile sağ ve sol lateral ventrikül genişliği değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit ettik.

6. Gebelik haftası ile transserebellar uzunluk ve cisterna magna genişliği değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.

## 6. ÖZET

**Amaç:** SSS anormalliği bulunmayan fetuslarda sulkal gelişimin transabdominal USG ile değerlendirilmesidir.

**Materyal-Metod:** Kasım 2011-Ekim 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na rutin antenatal takip için başvuran 332 gebe üzerinde lateral ventrikül, serebellum, cisterna magna, silvian sulkus, silvian sulkus açısı, parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkus ölçüleri ve bulunan değerlerin gebelik haftası ile korelasyonu incelendi.

**Bulgular:** 15. gestasyon haftasından itibaren silvian sulkus uzunluğunun ölçülebildiğini, 27. gestasyon haftasından itibaren silvian sulkus açısının kapandığını tespit ettik. Parietooksipital sulkusu ve kalkarin sulkusu en erken 17. gestasyon haftasında ölçebildik. Singulat sulkusu ise saptadığımız en erken gebelik haftası 25'ti. 27. gebelik haftasında silvian sulkus, parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkusun hepsinin görüntülenebildiğini saptadık. Gebelik haftası ile silvian sulkus, parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkus uzunluğu değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik. Gebelik haftası ile silvian sulkus açısı değerleri arasında ise negatif korelasyon olduğunu saptadık. Gebelik haftası ile sağ ve sol lateral ventrikül değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koyduk. Gebelik haftası ile serebellum ve cisterna magna değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.

**Sonuç:** SSS nin USG ile incelenmesi ile sulkus gelişiminin ve kortikal matürasyonun değerlendirilmesi mümkündür.

**Anahtar Kelimeler:** girus; sulkus; fissür; prenatal tanı; ultrason

## 7. ABSTRACT

### PRENATAL EVALUATION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Objective:** Evaluation of sulcal development and cortical maturation with transabdominal ultrasound examination of central nervous system

**Material-Methods:** In this study 332 normal pregnancies were assessed in İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Perinatology Department during rutin antenatal examination. Lateral ventricles, cerebellum, cisterna magna, sylvian sulci, sylvian sulcus angle, parietookspital sulci, calcarin sulci and cingulat sulci values and correlation of the values with gestational ages were obtained.

**Results:** Sylvian fissures can be measured since 15. weeks of gestation, after 27 weeks of gestation sylvian fissure angle is closed. We could measure parietookspital sulci and calcarin fissures earliest at 17 weeks of gestation and cingulat sulci at 25 weeks of gestation. At 27 weeks of gestation all sylvian fissures, parietookspital sulci, calcarin fissures and cingulat sulci can be measured. We obtained positive correlation between sylvian, parietookspital, calcarin and cingulat sulci and gestational age. We obtained negative correlation between sylvian sulcus angle and gestational age. We obtained no correlation between lateral ventricles and gestational age. We obtained positive correlation between cerebellum, cistern magna and gestational age.

**Conclusion:** Sulcal development and cortical maturation can be evaluated with ultrasound examination of central nervous system

**Keywords:** gyri; sulci; fissures; prenatal diagnosis; ultrasound



## **KAYNAKLAR**

- 1.** Levine D, Barnes P: Cortical Maturation in Normal and Abnormal Fetuses as Assessed with Prenatal MR İmaging. Radiology 1999; 210:751-758.
- 2.** Guo W T, David T. Yew Magnetic Resonance Imaging of Fetal Brain Abnormalities. Neuroembryol Aging 2008; 5: 49-55.
- 3.** Junqueira, LC, Carneiro J. Temel Histoloji, (Çeviri Editörleri: Y. Aytakin, S. Solakoğlu), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2006, s 512
- 4.** Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, ODTÜ Yayıncılık, Ankara, 2007; s. 326
- 5.** McLendon RE, Provenzale J. Glioneuronal tumors of the central nervous system. Brain Tumor Pathol. 2002;19(2):51-58
- 6.** Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji, Uludag Üniversitesi Basımevi, Bursa 2006, s 381
- 7.** Öge AE. Nöroloji, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004; s 730
- 8.** Bystron I, Blakemore C, Rakic P: Development of the human cerebral cortex: boulder comittee revisted. Nature 2008; 9:110-122.
- 9.** Kinoshita Y, Okudera T, Tsuru E: Volumetric analysis of the germinal matrix and lateral ventricles performed using MR images of the postmortem fetuses. AJNR 2001; 22:382-388.
- 10.** Larroche JC, Encha-Razavi F, de Vries L: Cenral nervous system, in Gilbert-Barnes E (ed): Potter's Pathology of the Fetus and Infant. St Louis, MO, Mosby 1997; Pp:1028-1150.

- 11.** Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA: Exclusion of fetal ventrikulomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; 169:711-714.
- 12.** Filly RA, Goldstein RB: The fetal ventricular atrium: fourth down and 10mm to go. *Radiology* 1994; 193:315-317.
- 13.** Alagappan R, Browning PD, Laorr A, et al: Distal lateral ventricular atrium: reevaluation of normal range. *Radiology* 1994; 193:405-408.
- 14.** Farrel TA, Hertzberg BS, Kliewer MA, et al: Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. *Radiology* 1994; 193:409-411.
- 15.** Marin-Padilla M: Origin, formation, and prenatal maturation of the human cerebral cortex: an overview. *J Craniofac Genet Dev Bio* 1990; 1 10:137-146.
- 16.** Glenn OA, MD, Normal development of the fetal brain by MRI. *Semin Perinatol* 2009; 33:208-219.
- 17.** Bystron I, Rakic P, Molnar Z, et al: The first neurons of the human cerebral cortex. *Nat Neurosci* 2006; 9:880-886.
- 18.** Sidman RL, Rakic P: Neural migration, with special reference to developing human brain: a review. *Brain Res* 1977; 62:1-35.
- 19.** Kostovic I, Jovanov-Milosevic N: Subplate zone of the human brain: historical perspective and new concepts. *Coll Antropol* 2008; 32:3-8.
- 20.** Kostovic I, Jovanov-Milosevic N: The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks' gestation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:415-422.

21. Rados M, Judas M, Kostovic I: In vitro MRI of brain development. *Eur J Radiol* 2006; 57:187-198.
22. Kostovic I, Rakic P: Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1990; 297:441-470.
23. Rakic P, Yakovlev P: Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol* 1968; 132:45-72.
24. Righini A, Zirpoli S, Parazzini C, et al: Hippocampal infolding angle changes during brain development assessed by prenatal MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:2093-2097.
25. Petanjek Z, Dujmovic A, Kostovic I, et al: Distinct origin of GABAergic neurons in forebrain of man, nonhuman primates and lower mammals. *Coll Antropol* 2008; 32 (suppl1):9-17.
26. Toro R, Burnod Y: A morphogenetic model for the development of cortical convolutions. *Cereb Cortex* 2005;15:1900-1913.
27. Hilgetag CC, Barbas H: Developmental mechanics of the primate cerebral cortex. *Anat Embryol* 2005; 210:411-417.
28. Van Essen D: A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 1997; 385:313-318.
29. Fischl B, Rajendran N, Busa E, et al: Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb Cortex* 2008; 18:1973-1980.
30. Chi J, Dooling E, Gilles F: Gyral development of the human brain: *Ann Neurol* 1977; 86-93.

- 31.** Dorovoni-Zis K, Dolman DL: Gestational development of brain. Arch Pathol Lab Med 1977; 101:192-195.
- 32.** Kostovic I, Judas M, Rados M, et al. Laminar organization of the human cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging. Cereb Cortex 2002; 12:536-544.
- 33.** Garel C, Chantrel E, Brisse H, et al: Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging. Am J Neuroradiol 2001; 22:184-189.
- 34.** Basson MA, Echvarria D, Ahn CP, et al: Specific regions within the embryonic midbrain and cerebellum require different levels of FGF signaling during development. Development 2008; 135:889-898.
- 35.** Nakamura H, Katahira T, Matsunaga E, et al: Isthmus organizer for midbrain and hindbrain development. Brain Res Rev 2005; 49:120-126.
- 36.** Sotelo C: Cellular and genetic regulation of the development of the cerebellar system. Prog Neurobiol 2004; 72:295-339.
- 37.** Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, et al: Development and developmental disorders of the human cerebellum. J Neurol 2003; 250:1025-1036.
- 38.** Glenn OA: MR imaging of the fetal brain. Pediatr Radiol 2010; 40:68-81.
- 39.** Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, et al: Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:218-222.
- 40.** Greco P, Leforgia N, Vimercati A, et al: Mild ventriculomegaly as a counselling challenge. Fetal Diagn Ther 2001; 16:398-401.

- 41.** Pilu G, Falco P, Gabrielli S, et al: The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 14:320-326.
- 42.** Mercier A, Eurin D, Mercier PY, et al: Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: a retrospective analysis of 26 cases. *Prenat Diagn* 2001; 21:589-595.
- 43.** Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, et al: Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:372-377.
- 44.** Breeze A, Dey P, Lees C, et al: Obstetric and neonatal outcomes in apparently isolated mild fetal ventriculomegaly. *J Perinat Med* 2005; 33:236-240.
- 45.** Mehta TS, Levine D: Imaging of fetal cerebral ventriculomegaly: A guide to management and outcome. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2005; 10:421-428.
- 46.** Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fish C. Frequency of agenesis of corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci* 1985; 12:101-105.
- 47.** Couture A, Droulle P, Didier F. Les malformations cerebrales. In: Couture A, Veyrac C, Baud C (eds) *Echographie cerebrale du foetus au nouveaune*. Sauramps Medical, Montpellier, pp 267-370.
- 48.** Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, Deleziode AL, Brunello FO: MR imaging of the fetal cerebral anomalies. *Pediatr Radiol* 1998; 28:212-222.
- 49.** Barkovich AJ, Norman U. Absence of the septum pellucidum: a useful sign in the diagnosis of congenital brain malformations. *AJR* 1989; 152:353-360.
- 50.** Garel C: *MRI of The Fetal Brain: Normal Development and Cerebral Pathologies*. Berlin, Germany, Springer 2004.

- 51.** Raybaud C, Levrier O, Brunel H, et al: MR imaging of fetal brain malformations. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 455–470.
- 52.** Steinlin M, Zurrer M, Martin E, et al: Contribution of magnetic resonance imaging in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics* 1991; 22: 184–189.
- 53.** Peiffer A, Singh N, Leppert M, et al: Microcephaly with simplified gyral pattern in six related children. *Am J Med Genet* 1999; 84: 137–144.
- 54.** Barkovich AJ (2000) Congenital malformations of the brain and skull in pediatric neuroimaging. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia pp 251-381.
- 55.** Griffiths PD, Gardner SA, Smith M, Rittey C, Powell T. Hemimegalencephaly and focal megalencephaly in tuberous sclerosis complex. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:1935-1938.
- 56.** Ghai S, Fong KW, Toi A, et al: Prenatal US and MR imaging findings of lissencephaly: review of fetal cerebral sulcal development. *Radiographics* 2006; 26: 389–405.
- 57.** Sergi C, Zoubaa S, Schiesser M. Norman-Roberts syndrome: prenatal diagnosis and autopsy findings. *Prenat Diagn* 2000; 20:505-509.
- 58.** Barkovich AJ, Rowley H, Bollen A: Correlation of prenatal events with the development of polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16: 822–827.
- 59.** Takanashi J, Barkovich AJ: The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 788–793.
- 60.** Widjaja E, Wilkinson ID, Griffiths PD: Magnetic resonance perfusion imaging in malformations of cortical development. *Acta Radiol* 2007; 48: 907–917.

- 61.** Boardman JP, Dyet LE: Recent advances in imaging preterm brain injury. *Minerva Pediatr* 2007; 59: 349–368.
- 62.** Heckel S, Favre R, Gasser B, et al: Prenatal diagnosis of a congenital astrocytoma; a case report and literature review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:63-66.
- 63.** Molina CP, Hawkins H, Campbell G, et al: January 1999 - Fetus with echogenic mass in third ventricle. *Brain Pathol* 1999; 9:605-606.
- 64.** D'Addario V, Pinto V, Meo F, et al: The specificity of ultrasound in the detection of fetal intracranial tumors. *J Perinat Med* 1998; 26:480-485.
- 65.** Geraghty AV, Knoll PD, Hanna HM: Prenatal diagnosis of fetal glioblastome multiforme. *Prenat Diagn* 1989; 9:613-616.
- 66.** Rafferty PG, Britton J, Penna L, VilleY: Prenatal diagnosis of a large fetal arachnoid cyst. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:358-361.
- 67.** Barkovich AJ (2000) Hydrocephalus. In: Barkovich AJ (ed) *Pediatric neuroimaging*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 581-620.
- 68.** Lyon G, Evrard P Hypertensions intracraniennes non tumorales. In: Lyon G, Evrard P (eds) *Neuropediatrie*. Masson, Paris 2000; pp 67-157.
- 69.** Diakoumakis EE, Weinberg B, Mollin J: Prenatal sonographic diagnosis of a suprasellar arachnoid cyst. *J Ultrasound Med* 1986; 5:529-530.
- 70.** Meizner I, Barki Y, Tadmor R, Katz M: In utero ultrasonic detection of fetal arachnoid cyst. *J Clin Ultrasound* 1988; 16:506-509.
- 71.** Hassan J, Sepulveda W, Teixeira J, Cox PM: Gliependymal and arachnoid cysts: unusual causes of early ventriculomegaly in utero. *Prenat Diagn* 1996; 16:729-733.

- 72.** Sepulveda W, Platt CC, Fisk NM: Prenatal diagnosis of cerebral arteriovenous malformation using color Doppler ultrasonography: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:282-286.
- 73.** Brunelle F: Arteriovenous malformation of the vein of Galen in children. *Pediatr Radiol* 1997; 27:501-513.
- 74.** Castillo M, Mukherji SK Developmental anomalies, infratentorial. In: Castillo M, Mukherji SK (eds) *Imaging of the pediatric head, neck and spine*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; pp 69-94.
- 75.** Drugan A, Weissman A, Evans MI: Screening for neural tube defects. *Clin Perinatol* 2001; 28:279-287.
- 76.** Fleming AD, Vintzileos AM, Scorza WE: Prenatal diagnosis of occipital encephalocele with transvaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1991; 10:285-286.
- 77.** Martinez-Lage JF, Poza M, et al: The child with a cephalocele: etiology, neuroimaging, and outcome. *Childs Nerv Syst* 1996; 12:540-550.
- 78.** Glenn OA: Fetal central nervous system MR imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 2006;16:1-17.
- 79.** Stazzone MM, Hubbard AM, Bilaniuk LT, et al. Ultrafast MR imaging of the normal posterior fossa in fetuses. *Am J Roentgenol* 2000; 175:835-839.
- 80.** Calabrò F, Arcuri T, Jinkins JR: Blake's pouch cyst: an entity within the Dandy-Walker continuum. *Neuroradiology* 2000; 42: 290–295.
- 81.** Chen SC, Simon EM, Haselgrove JC, et al: Fetal posterior fossa volume: assessment with MR imaging. *Radiology* 2006; 238: 997–1003.



- 82.** Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, et al: Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. *Am J Roentgenol* 1989; 153:1289-1300.
- 83.** Kollias SS, Ball WS Jr, Prenger EC: Cystic malformations of the posterior fossa: differential diagnosis clarified through embryologic analysis. *Radiographics* 1993; 13:211-1231.
- 84.** Utsunomiya H, Takano K, Ogasawara T, et al: Rhombencephalosynapsis: cerebellar embryogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:547-549.
- 85.** Altman NR, Naidich TP, Braffman BH: Posterior fossa malformations. *A Neuroradiol* 1992; 13:691-724,.
- 86.** Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001; 97:443-448.
- 87.** Castanedo B, de Laveaucoupet J, Audibert F, et al: Decouverte systematique d'une seroconversion a CMV en cours de grossesse: faut il faire une IRM cerebrale foetale lorsque l'echographie cerebrale antenatale est normale ? (abstract) *J Radiol* 2001; 82:1363.
- 88.** Dufour P, de Bievre P, Vinatier D, et al: Varicella and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:119-123.
- 89.** Pons JC, Vial P, Rozenberg F, et al: Diagnostic prenatal de la foetopathie varicelleiise au deuxieme trimestre de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995; 24:829-838.
- 90.** Sauerbrei A, Pawlak J, Luger C, Wutzler P. Hints of intracerebral varicella-zoster syndrome. *Eur J Pediatr* 2003; 162:354-355.

- 91.** Barkovich AJ Brain and spine injuries in infancy and childhood: In: Barkovich AJ (ed) Congenital malformations of the brain and skull in pediatric neuroimaging. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000; pp 157-253.
- 92.** Canapicchi R, Cioni G, Strigini FAL, et al: Prenatal diagnosis of periventricular hemorrhage by fetal brain magnetic resonance imaging. Childs Nerv Syst 1998; 14:689-692.
- 93.** Drotar D, Baskiewicz A, Irvin N, Kennell J, Klaus M. The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation: a hypothetical model. Pediatrics 1975; 56:710-7
- 94.** Pooh RK, Maeda K, Pooh K. An Atlas of Fetal Nervous System Disease Diagnosis and Management. Taylor&Francis e-Library, [www.eBookstore.tandf.co.uk](http://www.eBookstore.tandf.co.uk). 2005; 2003 published The Parthenon Publishing Group London, UK, erisim 29.01.2009, pg4-5
- 95.** d'Ercole C, Shojai R, Desbriere R, Chau C, Bretelle F, Piechon L, Boubli L. Prenatal screening: invasive diagnostic approaches. Childs Nerv Syst 2003; 19:444-7
- 96.** Singh D, Kumar V, Singh JR. Prenatal Diagnosis for Congenital Malformations and Genetic Disorders. <http://emedicine.medscape.com/article/1200683-overview> erisim: 13.05.09
- 97.** Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. N Engl J 1992;327(13):905-9
- 98.** Yunis JJ, Ramsay N. Retinoblastoma and subband deletion of chromosome 13. Am J Dis Child 1978; 132(2):161-3
- 99.** Antonarakis SE. Diagnosis of genetic disorders at the DNA level. N Engl J Med 1989; 320(3):153-63

- 100.** Churchill AJ, Hanson IM, Markham AF. Prenatal diagnosis of aniridia. *Ophthalmology* 2000; 107:1153-6
- 101.** Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi Eğitim Sempozyumları 2004-2005, Temel Radyoloji Fiziği, İnan Basım, Mayıs 2005, s 203
- 102.** Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Abbott J, Mehta T, Edelman RR. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1999; 94(6):1011-9
- 103.** Pistorius LR, Hellmann PM, Visser GH, Malinger G, Prayer D. Fetal neuroimaging: ultrasound, MRI, or both?. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:733-45
- 104.** Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, Delezoide AL, Brunelle FO. MR imaging of fetal cerebral anomalies. *Pediatr Radiol* 1998; 28:212-22
- 105.** Huisman TA, Wisser J, Martin E, Kubik-Huch R, Marincek B. Fetal magnetic resonance imaging of the central nervous system: a pictorial essay. *Eur Radiol* 2002(a); 12(8):1952-61
- 106.** Gerard N. Fetal MR imaging. *Eur Radiol* 2002; 12:1869-71
- 107.** Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Abbott J, Mehta T, Edelman RR. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1999; 94(6):1011-9
- 108.** Myriantopoulos NC. Epidemiology of central nervous system malformations. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier: Amsterdam, 1977; 139-171.
- 109.** Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology* 2003; **229**: 51-61.

- 110.** Griffiths PD, Paley MN, Widjaja E, Taylor C, Whitby EH. In utero magnetic resonance imaging for brain and spinal abnormalities in fetuses. *BMJ* 2005; **331**: 562–565.
- 111.** Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, Ben-Aroya Z, Kidron D, Lerman-Sagie T. Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23**: 333–340.
- 112.** Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Is fetal magnetic resonance imaging superior to neurosonography for detection of brain anomalies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 317–321.
- 113.** Droulle P, Gaillet J, Schweitzer M. Maturation of the fetal brain. Echoanatomy: normal development, limits and value of pathology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1984; **13**: 228–236.
- 114.** Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 706–715
- 115.** Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinger G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 494–502
- 116.** Mittal P, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Espinoza J, Lee W, Nien JK, Soto E, Romero R. Objective Evaluation of Sylvian Fissure Development by Multiplanar 3-dimensional Ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2007 March ; **26**(3): 347–353.
- 117.** Fong K, Ghai S, Toi A, Blaser S, Winsor EJT, Chitayat D. Prenatal ultrasound findings fo lissencephaly associated with Miller- Dieker syndrome and comparison with pre- and postnatal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 716–723.

- 118.** Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Development of fetal gyri, sulci and fissures: a transvaginal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 222–228.
- 119.** Afif A, Bouvier R, Buenerd A, Trouillas J, Mertens P. Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Struct Funct* (2007) 212:335–346.
- 120.** Garel C. Fetal cerebral biometry: normal parenchymal findings and ventricular size. *Eur Radiol* (2005) 15: 809–813.
- 121.** Garel C, Chantrel E, Brisse H, Elmaleh M, Luton D, Oury JF, Sebag G, Hassan M. Fetal Cerebral Cortex: Normal Gestational Landmarks Identified Using Prenatal MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:184–189.
- 122.** Abe S, Takagi K, Yamamoto T, Okuhata Y, Kato T. Assessment of cortical gyrus and sulcus formation using MR images in normal fetuses. *Prenat Diagn* 2003; 23: 225–231.
- 123.** Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 44–49.
- 124.** Slagle TA, Oliphant M, Gross SJ. Cingulate sulcus development in preterm infants. *Pediatr Res* 1989; 26: 598–602.
- 125.** Serhatlioğlu S, Kocakoç E, Kiriş A, Sapmaz E, Boztosun Y, Bozgeyik Z. Sonographic Measurement of the Fetal Cerebellum, Cisterna Magna, and Cavum Septum Pellucidum in Normal Fetuses in the Second and Third Trimesters of Pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound* 2003; 31(4): 194-200.