

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN KONJENİTAL
ANOMALİLERİ ve BUNLARIN KLİNİK
BULGULAR İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Baran Serdar Kızılyıldız

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüseyin Çaksen

Van-2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	I
TABLO, ŞEKİL ve EKLER LİSTESİ	II
KISALTMALAR	V
ÖZET	VII
SUMMARY	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Santral sinir sisteminin normal gelişimi	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Korpus kallozumun embriyolojik gelişimi	5
2.1.3. Serebral korteksin gelişimi	7
2.1.4. Serebellumun embriyolojik gelişimi	10
2.2. Ventral indüksiyon anomalileri	12
2.2.1. Holoprozensefali	12
2.2.2. Korpus kallozum anomalileri	12
2.2.2.1. İzole korpus kallozum agenezisi	16
2.2.3. Kolposefali.....	17
2.2.4. Septum pellucidum anomalileri	17
2.3. Serebral korteksin gelişimsel anomalileri	18
2.3.1. Etyoloji	19
2.3.2. Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırması	22
2.3.3. Anormal nörogliyal proliferasyona bağlı malformasyonlar	24
2.3.3.1. Mikrocefali	25
2.3.3.2. Balon hücreli fokal kortikal displazi	25
2.3.3.3. Hemimegalensefali	25
2.3.4. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar	26
2.3.4.1. Lizensefali	26
2.3.4.2. Heterotopiler	30
2.3.5. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar	32
2.3.5.1. Polimikrogiri	32
2.3.5.2. Lokalize kortikal migrasyon anomalileri	33
2.3.5.3. Şizensefali	33

2.4. Konjenital serebellum ve diğer arka beyin anomalileri	34
2.4.1. Serebellar hipoplazi ve serebellar atrofi	36
2.4.2. Molar diş görünümü bulgusu ve ilişkili sendromlar	41
2.4.3. Rombensefalosinapsis	44
2.4.4. Posterior fossanın kistik malformasyonları	44
2.4.4.1. Dandy-Walker malformasyonu	45
2.4.4.2. Araknoid kist	47
2.4.4.3. Mega sisterna magna	47
2.4.4.4. Vermian-serebellar hipoplazi	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM	50
3.1. Vakaların değerlendirilmesi	50
3.1.1. Klinik değerlendirme	50
3.1.2. Radyolojik değerlendirme	51
3.1.3. Diğer tetkikler	52
3.2. İstatistiksel analiz	52
4. BULGULAR	53
4.1. Grup 1’de yer alan vakaların klinik ve radyolojik bulguları	53
4.2. Grup 2’de yer alan vakaların klinik ve radyolojik bulguları	61
5. BEYİN MR İNCELEME ÖRNEKLERİ	73
6. TARTIŞMA	75
7. SONUÇLAR	105
8. KAYNAKLAR	107
9. EKLER	122
10. ÖZGEÇMİŞ	145

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Pediatri uzmanlık eğitimi süresince gerek örnek bir bilim insanı kimliği gerekse azim ve çalışkanlığı ile yetişmemde büyük emeği olan; hiçbir bilgi, beceri, tecrübesini paylaşmaktan çekinmeyen ve hoşgörüsünü esirgemeyen, Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde emeği bulunan Sayın Prof. Dr. Abdullah Ceylan, Prof. Dr. Ahmet Faik Öner, Prof. Dr. Şükrü Arslan, Prof. Dr. Dursun Odabaş, Prof. Dr. Yaşar Cesur, Prof. Dr. Abdurrahman Üner, Prof. Dr. Fahrettin Gülmehmet, Prof. Dr. Ercan Kırımı, Doç. Dr. Oğuz Tuncer, Yrd. Doç. Dr. Cihangir Akgün, Yrd. Doç. Dr. Sevil Arı Yuca, Yrd. Doç. Dr. Sinan Akbayram'a ve Radyoloji Anabilimdalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Serhat Avcu'ya şükranlarımı sunarım.

TABLULAR

	Sayfa No
Tablo 1: Santral sinir sisteminin gelişimi ve malformasyonları	4
Tablo 2: Korpus kallozum agenezisi ile ilişkili hastalıklar	15
Tablo 3: Korpus kallozum agenezisinin görüldüğü metabolik hastalıklar	15
Tablo 4: Korpus kallozum agenezisi ve kommissura fornicis agenezisine sekonder gelişen anomaliler	17
Tablo 5: Kortikal gelişimsel malformasyonlar ile ilişkili sendromlar	20
Tablo 6: Serebral korteks malformasyonlarının ilişkili olduğu genler	21
Tablo 7: Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması	23
Tablo 8: Agiri-pakigiri kompleksinin morfolojik sınıflaması	27
Tablo 9: Serebellar malformasyonlar için sınıflandırma şeması	35
Tablo 10: Orta-arka beyin gelişimsel malformasyonları için sınıflama şeması ...	37
Tablo 11: Serebellar tutulumun görüldüğü metabolik hastalıklar	39
Tablo 12: Serebellar hipoplazinin görüldüğü klinik durumlar	40
Tablo 13: Basitleştirilmiş Joubert sendromu ile ilişkili hastalıkların sınıflaması	43
Tablo 14: Posterior fossa kistik oluşumlarının karşılaştırılması	48
Tablo 15: Vermian hipoplazi ile ilişkili klinik sendromlar	49
Tablo 16: Grupların yaş, cinsiyet ve manyetik rezonans görüntüleme çekim yaşları	53
Tablo 17: Grupların klinik ve laboratuvar özellikleri	56
Tablo 18: Grup 1'deki vakaların nöroradyolojik bulguları	59
Tablo 19: Grup 2'deki vakaların nöroradyolojik bulguları	65
Tablo 20: Çalışmada saptanan agiri-pakigirili olguların genel özellikleri	66
Tablo 21: Çalışmada saptanan agiri-pakigirili olguların konvulsiyon ve elektroensefalografi özellikleri	66
Tablo 22: Korpus kallozum anomalisi olan olgular ve eşlik eden diğer major santral sinir sistemi malformasyonları	67
Tablo 23: Serebellar atrofi saptanan vakalar	68
Tablo 24: Grup 1'de major anomali olarak izole korpus kallozum anomalisi, izole agiri-pakigiri kompleksi, izole şizensefali, izole heterotopi ve fokal yada sınıflandırılmayan kortikal anomaliye sahip vakaların başvuru yaşı ortalamasının karşılaştırılması	69

Tablo 25: İzole korpus kallozum agenezisi veya izole korpus kallozum disgenezisine sahip vakaların nöromotor gerilik açısından karşılaştırılması	69
Tablo 26: İzole korpus kallozum agenezisi veya izole korpus kallozum disgenezisine sahip vakaların epilepsi açısından karşılaştırılması	70
Tablo 27: İzole korpus kallozum anomalisi olan vakalar ile korpus kallozum anomalisine herhangi bir veya daha fazla kortikal gelişimsel malformasyon eşlik eden vakaların nöromotor gerilik açısından karşılaştırılması	70
Tablo 28: İzole korpus kallozum anomalisi olan vakalar ile korpus kallozum anomalisine herhangi bir veya daha fazla kortikal gelişimsel malformasyon eşlik eden vakaların epilepsi açısından karşılaştırılması	71
Tablo 29: Major anomali olarak izole posterior fossa anomalisi olan vakalar ile posterior fossa anomalisine herhangi bir veya daha fazla korpus kallozum veya kortikal gelişimsel malformasyon eşlik eden vakaların nöromotor gerilik açısından karşılaştırılması	71
Tablo 30: Major anomali olarak izole posterior fossa anomalisi olan vakalar ile posterior fossa anomalisine herhangi bir veya daha fazla korpus kallozum veya kortikal gelişimsel malformasyon eşlik eden vakaların epilepsi açısından karşılaştırılması	72

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 1: Üç germ yaprağı (ektoderm, mesoderm ve endoderm) ve santral sinir sisteminin oluştuğu nöral tübün embriyolojik gelişimi	3
Şekil 2: Üç temel beyin vezikülü ve onlardan oluşan santral sinir sistemi bölümleri	5
Şekil 3: Korpus kallozumun ve komşu yapıların anatomisi	6
Şekil 4: Korpus kallozumun orta-sagittal planda şematik çizimi	6
Şekil 5: Korpus kallozumun oluşumu	7
Şekil 6: Serebral korteksin gelişim basamaklarının genel anatomik çizimi	9
Şekil 7: Serebellumun gelişimi	11
Şekil 8: Normal ve Joubert Sendrom’lu çocuklarda manyetik rezonans görüntüleme kesitleri	41
Şekil 9: Dandy-Walker malformasyonu, vermian-serebellar hipoplazi, mega sisterna magna, araknoid kist	45
Şekil 10: İzole korpus kallozum agenezisi ve kolposefalisi olan bir olgunun manyetik rezonans görüntüleme kesitleri	73
Şekil 11: Bilateral frontal periventriküler heterotopili bir olgunun manyetik rezonans görüntüleme kesitleri	73
Şekil 12: Semilobar holoprozensefalili bir olgunun manyetik rezonans görüntüleme kesitleri	74
Şekil 13: Serebellar atrofilili bir olgunun manyetik rezonans görüntüleme kesitleri	74
Şekil 14: Korpus kallozum agenezisi, kolposefali, pakigiri ve agiri görünümü olan bir olgunun manyetik rezonans görüntüleme kesitleri	74

EKLER

	Sayfa No
EK 1-A: İzole korpus kallozum anomalisi, izole kortikal gelişimsel malformasyonu olan veya her iki anomaliye de sahip olan vakalar (Grup 1)	122
EK 1-B: İzole veya diğer malformasyonlarla birlikte posterior fossa anomalisi olan vakalar (Grup 2).....	134
EK 1-C: Ailesel serebellar atrofi vakaları	142

KISALTMALAR

- APK= Agiri-pakigiri kompleksi
ASD= Atriyal septal defekt
BAEP= Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel
BBT= Bilgisayarlı beyin tomografisi
CTX= Serebrotendinöz ksantomatozis
EMG= Elektromiyografi
FKD= Fokal kortikal displazi
GKD= Gelişimsel kalça displazisi
IgM= Immunglobulin M
IgG= Immunglobulin G
ILSX= X'e bağlı izole lizensefali dizisi
KGM= Kortikal gelişimsel malformasyon
KK= Korpus kallozum
KKA= Korpus kallozum agenezisi
KKD= Korpus kallozum disgenezisi
KKH= Korpus kallozum hipoplazisi
MMR= Mental-motor retardasyon
MRG= Manyetik rezonans görüntüleme
MSM= Mega sisterna magna
MSS= Marinesco-Sjögren sendromu
MTS= Molar diş görünümü
MVP= Mitral valv prolapsusu
OI= Osteogenesis imperfekta
OFD6= Oro-fasial-digital sendrom
PCR= Polimeraz zincir reaksiyonu

PDA= Patent duktus arteriozus
PMG= Polimikrogiri
PNH= Periventriküler nodüler heterotopi
RD= Refsum hastalığı
SA= Serebellar atrofi
SD= Standart sapma
SH= Serebellar hipoplazi
SOD= Septooptik displazi
SSS= Santral sinir sistemi
SP= Serebral palsy
Tandem MS= Tandem kütle spektrometresi
USG= Ultrasonografi
VSD= Ventriküler septal defekt
VEP= Uyarılmış görsel potansiyel
XLAG= X'e bağlı ambiguous genitaliinin eşlik ettiği lizensefali
ZS= Zellweger sendromu

ÖZET

Bu çalışmada çeşitli nörolojik yakınmalar ile kliniğimize başvuran vakalarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konjenital santral sinir sistemi (SSS) malformasyonları araştırıldı. Amacımız, SSS'nin gelişimsel anomalilerinin dağılımını ve bunların klinik bulgularla ilişkisini ortaya koymaktır.

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Eylül 2009 tarihleri arasında epilepsi ve mental-motor retardasyon gibi çeşitli nörolojik yakınmalar ile başvuran ve beyin MRG incelemesinde konjenital SSS malformasyonu saptanan 79'u (%69.2) erkek ve 35'i (%30.7) kız olmak üzere toplam 114 vaka alındı. Diffüz serebral atrofi vakaları, prematürite veya perinatal asfiksi öyküsü olup MRG'de periventriküler lökomalazi, korpus kallozum hipoplazisi veya disgenезisi saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Genellikle fetal veya neonatal dönemde kaybedilen anensefali, aprozenşefali ve atelensefali gibi ağır gelişimsel malformasyonlar ile daha çok cerrahi birimler tarafından takip ve tedavi edilen ensefalosel, meningosel ve meningomiyelosel gibi orta hat anomalileri ve ensefalosel ve Chiari malformasyonları gibi anomaliler çalışmamız dışında tutuldu.

Vakalar demografik bulgular, başvuru yakınması, perinatal öykü, anne-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, konvulsiyon varlığı, mental motor gelişim gibi parametreler açısından sorgulandı. Ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı. Tüm vakalarda beyin MRG incelemesi yapıldı.

Olgular SSS'nin etkilendiği bölgeler göz önüne alınarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'de izole korpus kallozum (KK) anomalisi ve/veya izole kortikal gelişimsel malformasyonu (KGM) olan vakalar; grup 2'de izole veya diğer malformasyonlarla birlikte seyreden posterior fossa anomalisi olan vakalar bulunmaktaydı.

Yenidoğan dönemi dışındaki hastaların başvuru yaş ortalamaları grup 1'de 4.46 ± 4.61 yıl ve grup 2'de 5.23 ± 4.19 yıl idi. Grup 1'de dokuz ve grup 2'de sekiz vaka

yenidoğan dönemi içinde başvurdu. Grup 1’de beyin MRG incelemesinde 74 vakadan 18’inde (%24.3) izole agiri-pakigiri kompleksi, 11’inde (%14.8) izole korpus kallozum agenezisi (KKA), 11’inde (%14.8) KKA ve bir veya daha fazla tipte kortikal anomali, sekizinde (%10.8) korpus kallozum disgenezisi (KKD) ve bir veya daha fazla tipte kortikal anomali, yedisinde (%9.45) izole şizensefali, beşinde (%6.75) KK anomalisi olmadan birden fazla tipte kortikal anomali, beşinde (%6.75) izole heterotopi, dört olguda (%5.4) sınıflandırılmayan veya fokal kortikal anomali, üçünde (%4.05) izole KKD, birinde (%1.35) izole polimikrogiri (PMG) ve birinde (%1.35) izole holoprozensefali saptandı. Grup 2’deki 40 vakanın beyin MRG bulguları değerlendirildiğinde 15 (%37.5) vakada serebellar hemisfer ve vermis atrofisi; yedi (%17.5) vakada Dandy-Walker ve Dandy-Walker varyantı; altı (%15) olguda serebellar hipoplazi; 3 (%7.5) vakada izole molar diş görünümü (MTS); 3 (%7.5) vakada rombensefalosinapsis; iki (%5) vakada izole vermis agenezisi/hipoplazisi; bir vakada (%2.5) total serebellar agenezi; bir (%2.5) vakada subtotal serebellar agenezi; bir (%2.5) olguda serebellar displazi ve bir (%2.5) vakada MTS ve serebellar displazi saptandı. İlâveten sekiz (%20) vakada KKD, altı (%15) vakada agiri-pakigiri kompleksi, iki (%5) vakada KKA, bir (%2.5) olguda heterotopi ve bir (%2.5) vakada holoprozensefali bulunuyordu.

Grup 1’de izole KK anomalisi, izole agiri-pakigiri kompleksi, izole şizensefali, izole heterotopi ve fokal yada sınıflandırılmayan kortikal anomalisi olan vakalar arasında başvuru yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Major anomali olarak izole KKA veya izole KKD’ne sahip vakalar nöromotor gerilik ve epilepsi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Major anomali olarak izole KK anomalisi olan vakalar ile KK anomalisine herhangi bir veya daha fazla KGM eşlik eden vakalar nöromotor gerilik ve epilepsi açısından karşılaştırıldı. KKA veya KKD’e eşlik eden bir veya daha fazla

KGM'a sahip vakalarda nöromotor geriliğin ve epilepsinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı ($p<0.05$). Major anomali olarak izole posterior fossa anomalisi olan vakalar ile posterior fossa anomalisine KK ve/veya bir veya daha fazla KGM eşlik eden vakalar nöromotor gerilik ve epilepsi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

CONGENITAL ABNORMALITIES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND THEIR RELATIONSHIP TO CLINICAL SIGNS

Summary

In this study, congenital central nervous system (CNS) malformations were investigated by cranial magnetic resonance imaging (MRI) in children admitted to our clinics with various neurological symptoms. Our aim is to determine the distribution of CNS abnormalities and their relationships to clinical signs.

The study includes a total of 114 children [79 males (69.2%) and 35 females (30.7%)] who were admitted to Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Department of Pediatric Neurology with various neurological symptoms such as epilepsy and mental-motor retardation and diagnosed with congenital CNS malformation by MRI examination between January 2007 and September 2009.

Children with diffuse cerebral atrophy, periventricular leukomalacia, corpus callosum hypoplasia or dysgenesis with prematurity or perinatal asphyxia were not included in the study. Severe developmental malformations usually lead to death during fetal or neonatal period such as anencephaly, aprosencephaly, and atelencephaly, and encephalocel, spinal malformations including meningocel and meningomyelocel which were managed by neurosurgery department and Chiari malformations were also excluded from this study.

The patients were interrogated for demographical signs, complaints on admission, perinatal events, consanguinity between parents and presence of similar disease in the family, convulsion and mental and motor development. Detailed neurological examination and cranial MRI examination were performed in all patients.

The patients were divided into two groups regarding MRI features: Group 1 included isolated corpus callosum anomaly and/or isolated malformation of cortical development (MCD); group 2 included posterior fossa malformations, which were

isolated or associated with other CNS anomalies.

The mean age of the patients except for newborn infants on admission was 4.46 ± 4.61 years in group 1 and 5.23 ± 4.19 years in group 2. Nine patients in group 1 and eight patients in group 2 were in neonatal period. In group 1, brain MRI examination revealed isolated agyria-pachygyria complex in 18 (24.3%), isolated agenesis of corpus callosum (ACC) in 11 (14.8%), ACC with one or more MCD in 11 (14.8%), dysgenesis of corpus callosum (DCC) with one or more MCD in 8 (10.81%), isolated schizencephaly in 7 (9.45%), more than one type of MCD without ACC or DCC in 5 (6.75%), isolated heterotopia in 5 (6.75%), non-classified or focal cortical dysplasia in 4 (5.4%), isolated DCC in 3 (4.05%), isolated polymicrogyria in 1 (1.35%) and isolated holoprosencephaly in 1 (1.35%) of 74 patients. In the group 2, brain MRI examination revealed atrophy in both cerebellar hemispheres and vermis in 15 (37.5%), Dandy-Walker malformation or Dandy-Walker variants in 7 (17.5%), cerebellar hypoplasia in 6 (15%), isolated molar tooth sign (MTS) in 3 (7.5%), rhombencephalosynapsis in 3 (7.5%), isolated vermian agenesis/hypoplasia in 2 (5%), total agenesis of cerebellum in 1 (2.5%), subtotal agenesis of cerebellum in 1 (2.5%), cerebellar dysplasia in 1 (2.5%), MTS and cerebellar dysplasia in 1 (2.5%) of 40 patients. In addition, DCC was diagnosed in 8 (20%), agyria-pachygyria complex in 6 (15%), ACC in 2 (5%), heterotopia in 1 (2.5%) and holoprosencephaly in 1 (2.5%).

In group 1, there was no statistically significant difference for age on admission between the subgroups of isolated corpus callosum anomaly, isolated agyria-pachygyria complex, isolated schizencephaly, isolated heterotopia and non-classified or focal cortical dysplasia ($p > 0.05$). No statistically significant difference was found between isolated ACC and isolated DCC patients with regard to mental-motor retardation and epilepsy ($p > 0.05$). The patients with an isolated corpus callosum anomaly and patients with ACC or DCC with one or more MCD were compared for neuromotor retardation

and epilepsy. Neuromotor retardation and epilepsy were more common in patients with ACC or DCC with one or more MCD than patients with isolated corpus collosum anomaly ($p < 0.05$). There was no significant difference for neuromotor retardation and epilepsy between patients with an isolated posterior fossa anomaly and patients with posterior fossa anomaly associated with corpus collosum anomaly and/or MCD ($p > 0.05$).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital malformasyonlar yenidoğanların yaklaşık %1-3'ünde görülür ve %70-75 vaka fetal dönemde, %40 vaka da yaşamın ilk yılında bu malformasyonlara bağlı olarak kaybedilir (1,2). Santral sinir sistemini (SSS) ilgilendiren konjenital malformasyonların tüm gelişimsel anomaliler içindeki oranı %8.8-13.3 arasında değişmektedir (1). Beyin yapılarının çoğu (serebral korteks, korpus kallozum, serebellum ve derin serebral çekirdekler), hemen hemen aynı zaman diliminde oluşurlar. Bu nedenle belirli bir dönemde oluşan hasarlanma aynı vakada farklı tür malformasyonlara yol açabilir. Beyin malformasyonlarının sınıflandırılması, hem kompleks anatomik-embriyolojik özellikler hem de klinik ve görüntüleme bulgularındaki çeşitlilik nedeni ile oldukça zordur (1,2). Gelişen nöroradyolojik, genetik ve diğer tanısal yöntemlere rağmen sıklıkları, etyopatenezleri ve klinik-radyolojik özellikleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Vakaların %60'ından fazlasında nedenin ortaya konulamamasına rağmen, %3.5'inin çevresel faktörler, %6'nın kromozomal faktörler, %7.5'inin otozomal ya da X'e bağlı monogenik malformasyonlar, %20'inin ise genetik ve genetik olmayan faktörlerin etkileşimi sonucu olduğu değerlendirilmektedir (1,2).

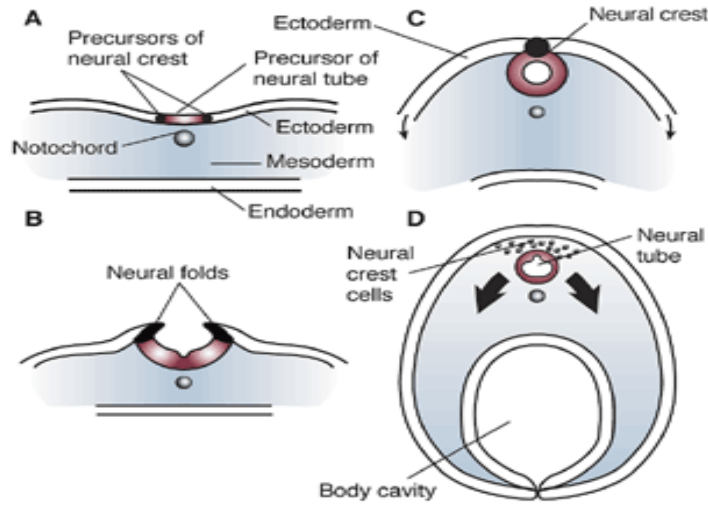
Klinik olarak fetal veya erken neonatal dönemde kaybedilen ağır formlardan, erişkin yaşta epilepsi ile ortaya çıkan formlara kadar çok farklı bulgular ile görülebilirler. Genel olarak değişken şiddette motor-mental retardasyon, epilepsi ve fokal nörolojik defisit gibi bulgularla getirilirler (3). İzole korpus kallozum anomalisi, kortikal malformasyonlar ya da serebellar anomaliler görülebildiği gibi birçok vakada bu anomaliler birlikte de bulunabilir. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerindeki gelişmeler nedeni ile sıklıkları ve klinik-radyolojik özellikleri daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (3).

Bu çalışmada çeşitli nörolojik yakınmalar ile kliniğimize başvuran olgularda beyin MRG ile konjenital SSS malformasyonları araştırıldı. Amacımız, SSS'nin gelişimsel anomalilerinin dağılımını ve bunların klinik bulgularla ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sisteminin Normal Gelişimi

2.1.1. Embriyoloji: Santral sinir sisteminin gelişimi oldukça karmaşık bir olaydır ve birçok hücresel sürecin bütünlüğünü gerektirir (4). Uterin implantasyon ve üç germ yaprağının oluşmasından sonra üçüncü haftada embriyonun dorsal yüzünde, kranial uçtaki ektoderm kalınlaşarak “sulcus neuralis” oluşur. Daha sonra bu sulkusun orta yerinden başlayan ve hem kranial ve hem de kaudal yönden ilerleyen kapanma süreci ile “tubus neuralis” gelişir (Şekil 1). Tubus nöralisin sefalik bölümünün genişlemesi ile üç temel beyin keseciği oluşur (1). SSS'nin normal gelişimi dorsal indüksiyon, ventral indüksiyon ve serebral korteksin gelişim dönemleri ile tamamlanır. Bu dönemlerde oluşacak hasarlanmalar etkilenme zamanına bağlı olmak üzere büyük çeşitlilik gösteren SSS malformasyonları ile sonuçlanır (Tablo 1). Aynı olguda farklı malformasyonlar bir arada da bulunabilir (1).



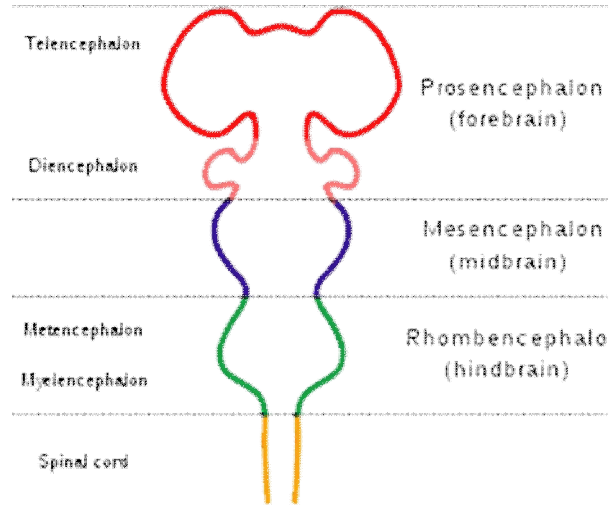
Şekil 1: Üç Germ Yaprağı (Ektoderm, Mesoderm ve Endoderm) ve SSS'nin Oluştugu Nöral Tübün Embriyolojik Gelişimi

SSS'nin intrauterin gelişiminde 5.-6. haftalarda ventral induksiyon dönemi görülür. Bu dönemde üç temel beyin vezikülü oluşur. Bunlar ön beyin, orta beyin ve arka beyin vezikülleridir (1).

Tablo 1: SSS Gelişimi ve Malformasyonları (1)

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

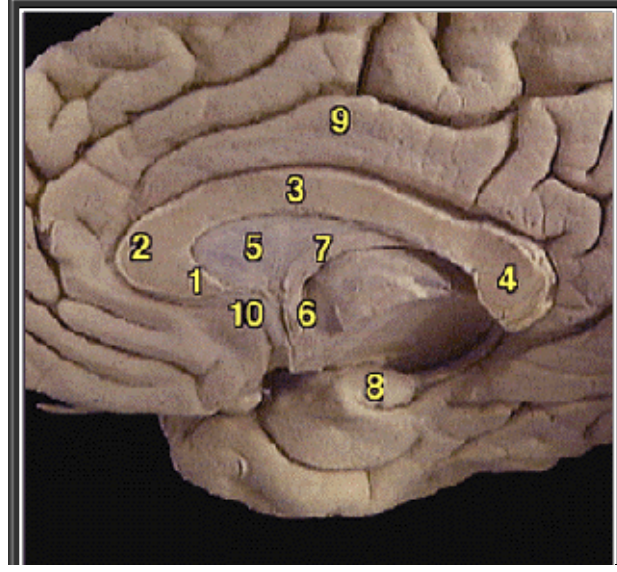
Ön beyin vezikülünden daha sonra serebral hemisferler, bazal ganglionlar ve talamus gibi yapıların gelişeceği telensefalon ve diensefalon yapıları oluşur. Orta beyin vezikülünden ise mezensefalon gelişir. Arka beyin vezikülü kendi içinde iki ayrı veziküle ayrılır. Bunlardan biri gelecekte pons ve serebellumu oluşturacak olan metensefalon, diğeri ise medulla oblongatayı oluşturacak olan miyelensefalondur (1) (Şekil 2).



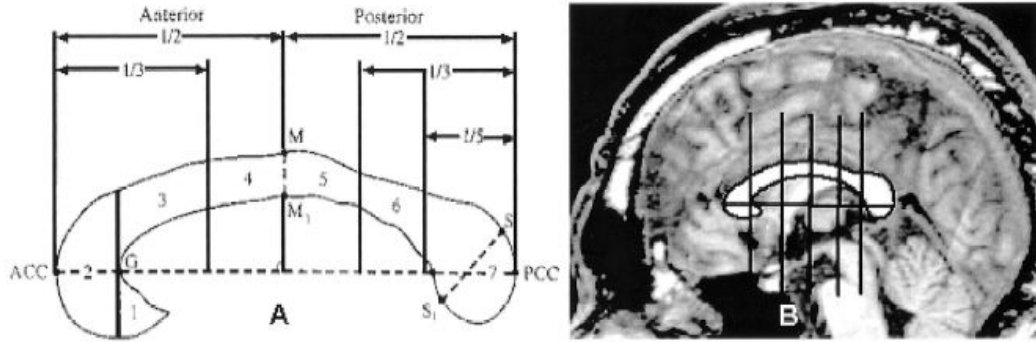
Şekil 2: Üç Temel Beyin Vezikülü ve Onlardan Oluşan SSS Bölümleri

2.1.2. Korpus kallozumun embriyolojik gelişimi: Korpus kallozum (KK) yaklaşık 200 milyon akson içeriği ile beyindeki en büyük lif demetidir ve interhemisferik bağlantıları sağlar (5). Hem anatomik ve hem de radyolojik olarak dört ayrı bölüme ayrılır (Şekil 3 ve 4). Gelişimi en erken gestasyonun 6. haftasında başlar ve 11-12. haftalarda ilk lif yapıları, anterior ve hipokampal kommisürlerin arasında bulunan massa commisuralis üzerinden orta hattı geçmeye başlar (5). Onsekizinci-yirminci haftalara gelindiğinde ise korpus kallozum genel olarak oluşmuş olur (Şekil 5). Normal oluşumu anteriordan posteriora doğru gerçekleşir. Yani öncelikle genu ve istmus bölümleri oluşurken daha sonra splenium ve en sonda rostrum oluşmaktadır (6). Ana yapı geliştikten sonra miyelinizasyonda artış ile korpus kallozum kalınlaşmaya başlar,

postnatal yaşamın ilk yılında boyutlarında önemli bir artma görülür ve 40 yaş civarında bir miktar küçülme olana dek boyutlarını korur (6).

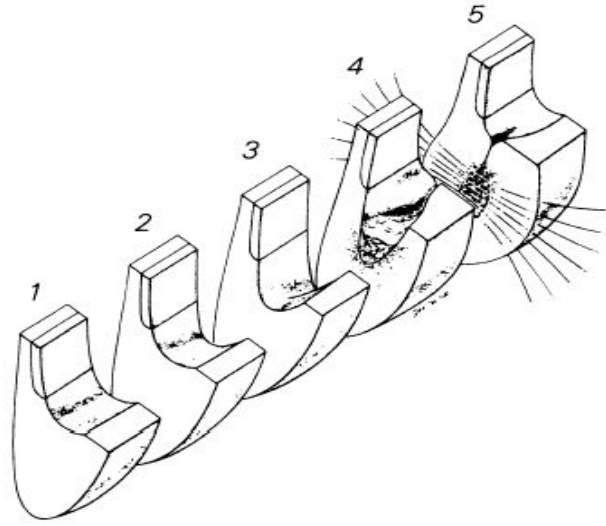


Şekil 3: Korpus Kallozumun ve Komşu Yapıların Anatomisi: [1] Korpus kallozumun “Rostrum” kısmı, [2] “Genu” kısmı, [3] “Gövde (body)” kısmı, [4] “Splenium” kısmı, [5] Septum pellucidum, [6] Anterior komissür, [7] Forniks, [8] Hipokampus, [9] Singulat girus, [10] Paraterminal girus.



Region	Anatomical label	Cortical region
1	Rostrum	Caudal/orbital prefrontal, inferior premotor
2	Genu	Prefrontal
3	Rostralbody	Premotor, supplementary motor
4	Anterior midbody	Motor
5	Posterior midbody	Somesthetic, posterior parietal
6	isthmus	Superior temporal, posterior parietal
7	Splenium	Occipital, inferior temporal

Şekil 4: Korpus Kallozumun orta-sagittal Planda Şematik Çizimi ve Yedi Farklı Fonksiyonel Alanı (7).



Şekil 5: Korpus Kallozumun Oluşumu. Lamina terminalisin posteriorunda kalınlaşma sonucu lamina reuniens oluşur [1]. Burada gelişen çökme sonucu sulcus medianus telencephali medii (SMTM) oluşur [2 ve 3]. Hücreler lamina reuniensden SMTM içine doğru göç eder [4]. Bu alan gelişmekte olan serebral hemisferlerin sinir liflerinin büyüdüğü bir yatak görevi yapar ve korpus kallozum oluşur [5] (8).

2.1.3. Serebral korteksin gelişimi: Tüm oluşum olayları gebeliğin ikinci ayı ile perinatal dönem arasındaki süreçte gerçekleşir (4). Beyin embriyolojik gelişim sürecinde dorsal ve ventral indüksiyonla dış şekline ulaşırken kortikal gelişim ile ilgili hücresel düzeyde bir çok olay gerçekleşir (1). Normal kortikal gelişim trofik faktörler, hücre adezyon molekülleri, hücre-hücre temasına bağlı sinyaller ve olasılıkla henüz tanımlanmamış diğer faktörlerin etkili olduğu dinamik olaylara bağlı olarak oluşur (9). Korteksin gelişim basamakları her ne kadar birbirleriyle kısmen örtüşen dönemlerde olsalar da şöyle özetlenebilir.

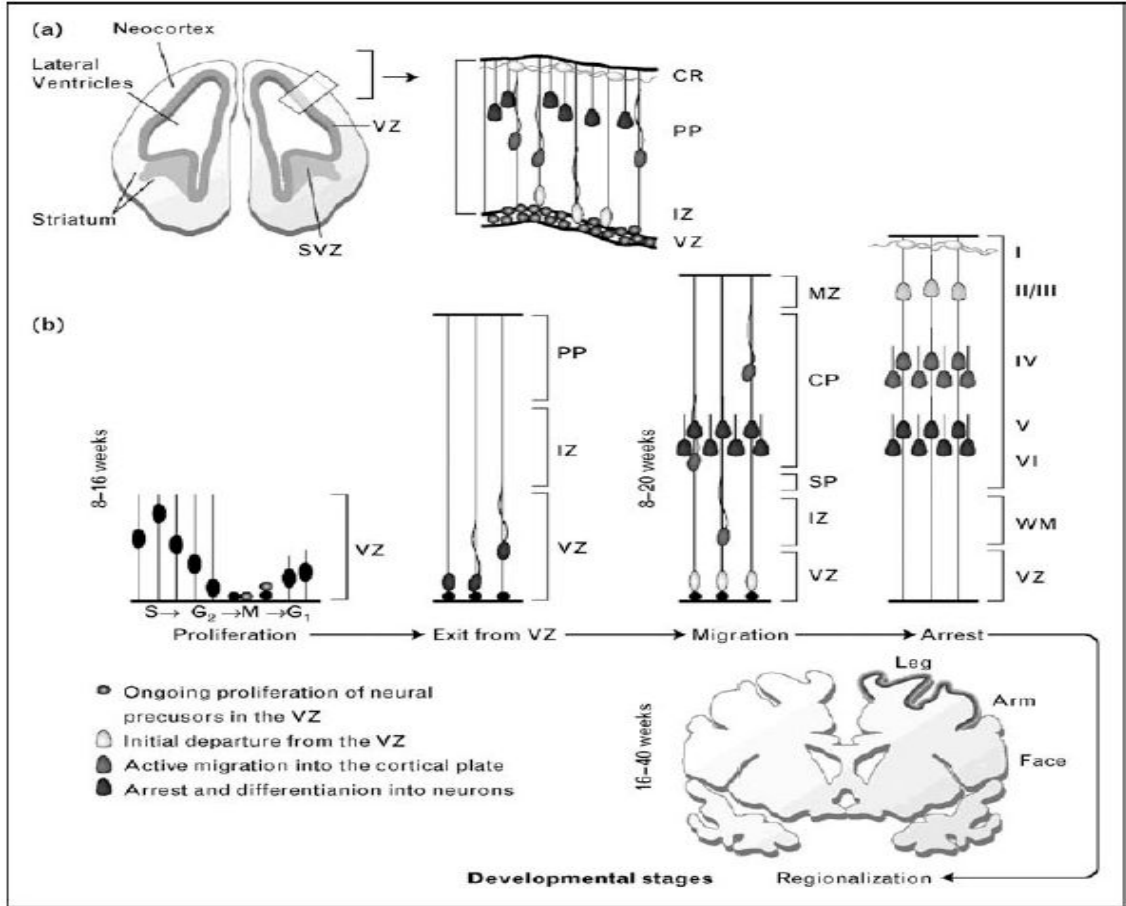
Nöronal proliferasyon: Bu dönem prekürsör hücrelerin germinal zonda prolifer olmaları ve genç nöron ve glial hücrelere dönüştükleri dönemdir (1). Hücre proliferasyonu gelişen prozensefelonun germinal tabakalarında meydana gelir. Asıl proliferatif olaylar başlangıç olarak gestasyonun 8-16. haftaları arasında olur ve tepe yaptığı dönem 3. ve 4. aylardır (1,4). Tüm öncül hücreler ilk önce subependimal ventriküler ve subventriküler zonlarda yerleşmiş durumdadır. İleride kortekse

yerleşecek nöronların henüz germinal tabakada öncül hücre halinde bulunurken hangi tabakaya ve ne zaman göç edecekleri göçten önce belirlenmiş durumdadır (1).

Nöronal migrasyon: Nöronal migrasyon bir dizi olaydan oluşur. Milyonlarca sinir hücresi ventriküler ve subventriküler bölgedeki kaynak yerlerinden, kortekste yaşam boyu kalacakları yerlerine hareket ederler. İlk göç dalgası 7-8. haftada olur. Bu olayların olduğu tepe zaman periyodu gebeliğin 3. ve 4. aylarıdır. Onuncu haftada hücrelerin kortekste oluşturduğu tabaka ikiye ayrılır. Biri süperfisiyal marjinal zon, diğeri ise afferent ve efferent bağlantıların oluşumunda rol oynayan transient nöronal tabakalardır (1). Nöronal migrasyon küçük dalgalar halinde 25. haftaya kadar devam eder. Bu mekanizmalar doğumsal genetik bozukluklar kadar dış zedelenmeler ile de değişikliğe uğrayabilir (4). Gebeliğin 3. trimesterinde de migrasyonun devam edebileceği rapor edilmiştir (9). Nöronlar göç edecekleri son noktaya hemisferlerin tüm kalınlığı boyunca endodermal yüzeyden piyaya kadar ışınal tarzda uzanan glial hücreler aracılığı ile ulaşırlar. Göç tamamlandıktan sonra bu lifler matür astrosit, oligodendrosit ve endodermal hücrelere dönüşürler. Korteks oluşurken erken göç eden nöronlar içteki derin tabakalarda, daha geç göç edenler ise önceden yerleşmiş içteki nöronları geçerek yüzeyel tabakalarda yerleşirler. Bu göç hareketinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, “reelin” adı verilen bir gen tarafından düzenlendiği ve nöronların glial liflerin yüzeyindeki çeşitli kimyasal belirleyicilerle etkileşimleri sonucu oluştuğu savunulmaktadır (1).

Kortikal organizasyon: Gebeliğin 5. ayı ile doğum sonrası birkaç yılı kapsar. Organizasyon aşamasındaki olaylar şunlardır: (a) alt tabaka nöronlarının yerleşmesi ve farklılaşması, (b) kortikal nöron tabakalarının dizilmesi ve tabakaların oluşumu, (c) dentritik ve aksonal dallanma, (d) sinapsların oluşumu, (e) hücre ölümü ve sinapsların selektif eliminasyonu, (f) glial proliferasyon ve farklılaşma. En son gelişimsel olay

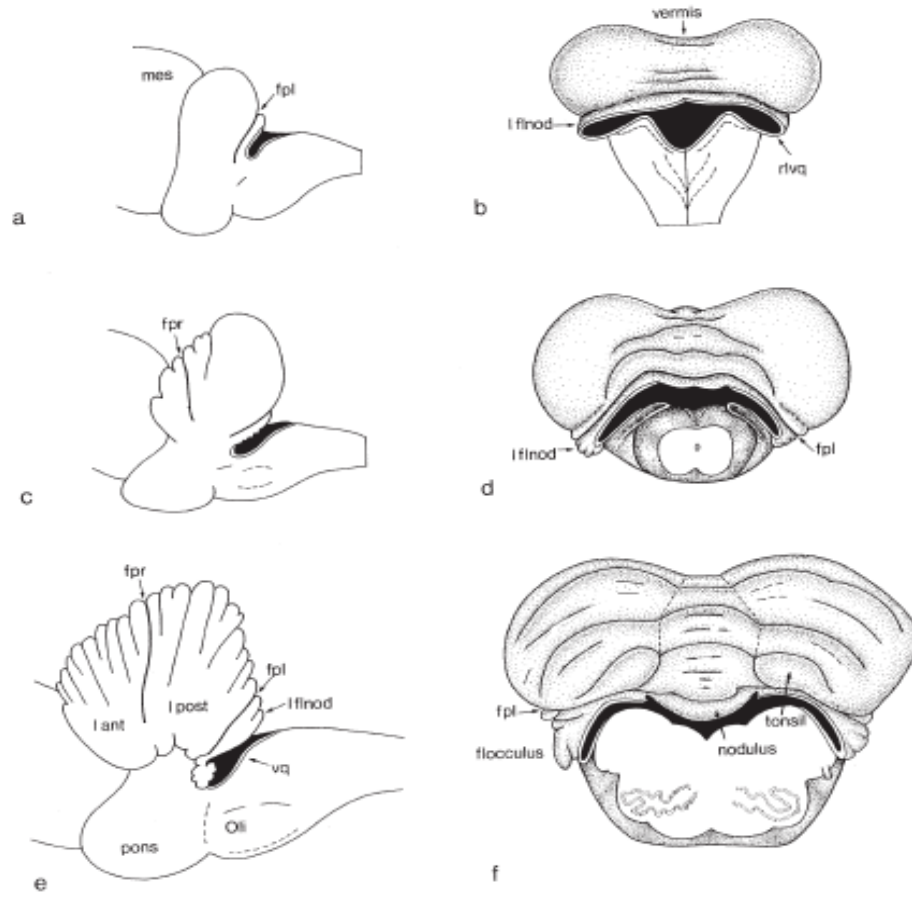
myelinizasyondur. İnsanda myelinizasyon zamanı çok uzundur ve gebeliğin ikinci 3 ayında ön beyinde başlar ve erişkin yaşama kadar devam eder. Doğum sonrası 6 ay ile 2 yaş arasında yaklaşık olarak %50'den fazla artar. Gebeliğin 38-40. haftalarında hemen hemen normal erişkin sulkus yapısı oluşur (4). Tüm gelişim basamakları Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Serebral Korteksin Gelişim Basamaklarının Genel Anatomik Çizimi. a) Sağdaki büyütülmüş diagram ventriküler zonda (VZ) (yuvarlak işaretler) devam eden proliferasyonu, VZ'dan olan ilk hareketi (açık gri), kortikal alana aktif migrasyonu (koyu gri) ve migrasyonda durma ve nöronlara dönüşümü (siyah işaretler) göstermektedir. b) Serebral korteks gelişiminin temporal progresyonu. Gelişimin ilk 8-16. haftasında nöral progenitör hücreler proliferere olur, bu arada nöronal migrasyon da 8-20. haftalar arası devam eder. 16-40. haftalarda sulkus ve girusların oluşumu ile bölgesel özgülleşme oluşur. Erken olgunlaşan nöronlar (siyah) daha derin kortikal tabakalara yerleşirken, daha geç olgunlaşanlar (gri) ise yüzeysel (II/III) tabakalara yerleşirler. CP= kortikal tabaka, CR= Cajal-Retzius hücreleri, IZ= ara zon, MZ= marjinal zon, SP= tabaka altı bölge, SVZ= subventriküler zon, VZ= ventriküler zon, WM= beyaz cevher (10).

Beyin yapılarının çoğu (serebral korteks, korpus kallozum, serebellum ve derin serebral çekirdekler) hemen hemen aynı zaman diliminde oluşurlar (11). Gestasyonun erken dönemlerinde oluşan disgenezilerin büyük kısmı genetik temele sahipken, daha geç dönemlerinde oluşanlar ise infarktlar gibi destrüktif lezyonlara sekonder gelişir (12). Fetal yaşamdaki kazanılmış lezyonlar veya dejeneratif süreçlerin varlığında, daha önce iyi gelişmiş bir yapıda meydana gelen küçülme yani atrofi ile hipoplazinin ayrımı her zaman net olarak yapılamamaktadır (2). Beyin malformasyonlarının sınıflandırılması zordur çünkü benzer malformasyonlar her olguda farklı klinik ve radyolojik özelliklere sahip olabilmekte, birçok anomali birlikte görülebilmekte ve genetik-çevresel faktörlerin etkileşimi nedeni ile etyoloji çoğu zaman net saptanamamaktadır (11). Örneğin heterotopik gri cevher, korpus kallozum agenezisi ve sefalosel birlikteliğinin bir nöral tüp kapanma defekti mi yoksa serebral kortikal gelişim anomalisi mi olduğu ya da bir yarıklanma bozukluğu olarak mı tanımlanacağı tartışmalıdır (11).

2.1.4. Serebellumun embriyolojik gelişimi: Posterior fossa serebellum, pons, medulla oblangata ve ilişkili beyin omurilik sıvısı boşluklarını içerir. Serebellum üç tabakalı korteks ve SSS'nin diğer bölümleri ile ilişkisini sağlayan afferent ve efferent yollardan oluşan ve hareketlerin kontrolünü sağlayan organdır (13). Serebellumun gelişimi intrauterin erken dönemlerde (3. hafta) başlar ve postnatal birkaç yıl sonraya kadar devam eder (13,14). Tabakalarındaki hücresel farklılaşmanın postnatal 20. aya kadar sürdüğü belirlenmiştir (15). Bu uzun gelişim sürecinde Dandy-Walker malformasyonundan (DWM) medulloblastoma kadar geniş bir spektrumda görülen gelişimsel anomaliler ortaya çıkabilir (13).



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

Serebellum anterior, posterior ve flokkulonodüler olmak üzere üç lobtan oluşur. Anterior ile posterior lob arasında primer, posterior ile flokkulonodüler lob arasında ise posterolateral fissürler bulunur (16). Vermisin anterior lob, posterior lob ve nodulus olmak üzere üç farklı bölümü vardır. Bu loblar fissürler aracılığı ile kendi içlerinde lobullere ayrılır. Lobuller ise farklı sayıda folia içeren sublobullere ayrılır. Folialar gri cevher ile sarılmış beyaz cevher içeren serebellar parankimin oluşturduğu ince ve transvers yerleşimli katlantılardır (16).

Serebellum metensefalondan gelişir. Onikinci gestasyon haftasında longitudinal aksına transvers düzlemde olacak şekilde fissürler oluşmaya başlar. Sonuçta loblara

bölünmüş iki hemisfer ve istmus oluşur (Şekil 7) (13). Serebellumun gelişimini embriyoda “orta beyin-arka beyin” organizatörü ya da istmus denilen bu kritik bölge düzenler. İstmus büyüme faktörlerinin de kaynağıdır (16).

2.2.Ventral İndüksiyon Anomalileri

2.2.1. Holoprozensefali: Embriyonik ön beyinde meydana gelecek olan orta hat yarıklanmasında defekt sonucu oluşur (17). Birçok olgunun abortus ile sonuçlandığı bu anomalinin prevalansının 1.2/10.000 olduğu rapor edilmiş ve etyolojisinde bazı kromozomal anomalilerin, maternal diyabetes mellitusun ve yedinci kromozom üzerindeki “sonic hedgehog” genindeki mutasyonların bulunduğu saptanmıştır (1,17). Üç farklı tipi vardır. [1] En ağır tip olan alobar holoprozensefalide telensefalon tek bir lop şeklindedir ve tek bir ventrikül bulunur. Talamus ve korpus striatum bölünmemiş halde orta hatta bulunur. Olfaktor bulbus ve korpus kallozum oluşmamıştır. [2] Semilobar tipte serebral loblar rudimenter olarak gelişmiş ve genellikle posteriorda olmak üzere interhemisferik fissür oluşmuştur. [3] Lobar holoprozensefalide ise interhemisferik fissürün frontal kısmı da oluşmuş olup beyin loblarının hepsi iyi gelişmiş durumdadır. Olfaktor bulbus ve KK aplastik, hipoplastik veya normal olabilir (1,17). Holoprozensefalide olguların $\frac{3}{4}$ 'ünde tabloya diğer organ anomalileri de eşlik eder (1).

2.2.2. Korpus kallozum anomalileri: Korpus kallozum agenezisi (KKA) (komplet veya parsiyel) 0.5-70/10.000 insidans ile insanlarda en sık görülen beyin malformasyonlarından biridir (5). Gelişme bozukluğu olan çocuklardaki prevalansının ise 230/10.000 kadar yüksek olabileceği rapor edilmiştir (5). Jeret ve arkadaşları (18) gelişme bozukluğu olan hasta populasyonunda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile %2.3 insidans rapor etmiştir. Olguların yaklaşık %50'inde diğer SSS anomalileri ile birlikte görülür (19). Etiyolojik faktörler heterojendir. Her olguda genetik ve eksojen

faktörlerin (kanama, infeksiyon) rölatif önemi değerlendirilmelidir (20). Etyolojide kromozomal anomaliler, doğuştan metabolizma hastalıkları, viral infeksiyonlar (rubella, sitomegalovirus), fetal alkol sendromu sorumlu tutulmuştur (21). Preterm bebeklerde kallozal anomalilerin termlere göre daha fazla görüldüğü de saptanmıştır (22,23)

KKA'nın programlı hücre ölümünde bir defekt sonucu olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiş olup daha önceleri bir orta hat defekti olarak tanımlanmasına rağmen şimdi bir aksonal projeksiyon bozukluğu olarak tanımlanması önerilmektedir (2). KK oluşumu sırasında; büyük oranda serebral korteksin üçüncü tabakasındaki piramidal hücrelerden kaynaklanan kallosal aksonların bir kısmı orta hattı geçebilirken bir kısmı da aynı tarafta kalarak medial hemisferik duvarda bulunan Probst demeti de denilen yapıyı oluşturur (2). Radyolojik olarak da saptanabilen bu yapının varlığı ile holoprozensefalide olduğu gibi kallosal aksonların hiç oluşmadığı agenezi olgularını diğerlerinden ayırt edebilmek mümkün olabilir (2). Böylece morfolojik olarak iki farklı KKA görülür. Tip 1 agenezilerde Probst demeti vardır ve bu grupta genelde önemli nörolojik anomaliler görülmez. Tip 2 olgularında ise bu demet bulunmaz ve sıklıkla diğer serebral anomaliler ile birliktelik görülür (2,5). Öte yandan KK anomalilerini tarif eden radyolojik terminoloji heterojen ve karışıktır (24). İntrauterin 11-20. haftalar arası meydana gelen hasarlanmaların tam olarak oluşmuş fakat normalden ince yapıya sahip korpusa yol açtığı (hipoplazi); 20. haftadan sonra ve postnatal dönemde ise perinatal asfiksi, dismyelinizan veya metabolik hastalıklar gibi bazı faktörlerin hemisferlerde defektif bölgeler yaratması ve bu duruma karşılık olarak da korpusun incilmesi durumunda "atrofi" teriminin kullanılması önerilmiştir (24). Radyoloji literatüründe korpus kallozumun parsiyel yokluğu; hipogenezi, hipoplazi ya da parsiyel agenezi gibi terimlerle tanımlanmaktadır (5). Parsiyel agenezide genellikle posterior kısımlar yani splenium ve rostrum oluşmamışken anterior yapılar yani genu ve gövde kısmı

korunmuştur (2). KK'un kalınlığında bir azalma yani atrofi ya da hipoplazi, kallozal aksonların kaynağı olan kortikal nöronların sayısındaki bir azalmaya bağlı olabilir. Edinilmiş nedenlere bağlı genel bir supratentoriyal atrofının bir sonucu olan bu durum sıklıkla gelişimsel bir bozukluk değildir (2). Bazı yayınlarda KK'un hem total yokluğu ve hem de bir veya birkaç bölümünün görüntülenememesi durumu "agenezi" olarak tanımlanmaktadır (20,22). Fakat genelde "agenezi" tanımı sadece KK'un total olarak yokluğu durumunu, "disgenezi" tanımı da KK'un bir bölümünün gelişmediği durumları ifade etmek için kullanılmaktadır (5).

KKA asemptomatik formdan ağır mental ve motor defisitlere kadar oldukça geniş bir klinik yelpaze sergiler. İzole KKA sıklıkla klinik bulgu ve ya klinik bulgu ve semptom ve bulgular çok hafiftir. Özellikle kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere epilepsi insidansının normal popülasyona göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (2). Yine izole KKA'li olgularda interhemisferik veri transferindeki bozukluk sonucu sol ele alınan cisimlerin sağ parietal korteksdeki algılanışı bozulur ve hasta bu cismi tanımlayamaz. Çünkü veriler tekrar konuşma merkezinin olduğu sol hemisfere geri iletilmelidir (2). Eşlik eden diğer serebral malformasyonlar ile ilişkili olarak hastalarda ağır spastik pareziler, mental retardasyon, hipotoni ve epilepsi gibi klinik tablolar görülebilir. KKA tanısında transfontanel ultrasonografi (USG), MRG ve BBT kullanılabilir. Prenatal olarak 20. haftada USG ile 30. haftada ise MRG ile tanı konulabilir. Tedavi semptomatiktir ve epilepsi varlığında antikonvülsanları, fizyoterapi ve konuşma terapisini içerir (19).

KK anomalileri izole görülebildiği gibi daha çok farklı SSS anomalileri (kortikal displaziler v.b), klinik sendromlar, kromozomal anomaliler ve doğumsal metabolik hastalıklar ile birlikte görülür (25). İzole KKA ayırıcı tanısında bu anomaliye eşlik edebilen diğer patolojilerin ekarte edilmesi gerekmektedir (Tablo 2). Kallozal agenezi

bir orta hat defekti olduğundan diğer orta hat anomalileri (hipertelorizm, burun kökü basıklığı, yarı damak) ile birliktelik sık görülür (13). Klinodaktili, konjenital kardiyak defektler ve retinopati gibi diğer sistemlere ait birçok malformasyonlar da bildirilmiştir (13).

Tablo 2: KKA ile İlişkili Hastalıklar (19)

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

Prasad ve arkadaşlarının (26) bilinen metabolik hastalığı ya da hastalık şüphesi olan 1300 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada 30 olguda KKA saptanmıştır. Bu çalışmada en fazla sülfat oksidaz eksikliği, Smith-Lemli-Opitz sendromu ve sitokrom c oksidaz eksikliği saptanmıştır (Tablo 3). Maternal fenilketonürinin disgenezise yol açtığı bildirilmiştir (27).

Tablo 3: KKA ile Birliktelik Saptanan Doğumsal Metabolik Hastalıklar (26)

Sülfat oksidaz eksikliği	Glikojen depo hastalığı tip II
Glutarik asidüri tip II	Kompleks I eksikliği
Menkes kinky hair	Smith-Lemli-Opitz sendromu
Glutarik asidüri tip I	Piruvat dehidrogenaz eksikliği
Sitokrom oksidaz eksikliği	Argininosüksinik asit liyaz eksikliği
Non-ketotik hiperglisinemi	Fumarik asidüri

KKA Aicardi sendromunun bir parçası olabilir. Bu sendrom 1965’de Jean Aicardi tarafından tanımlanmış olup son derece nadir görülür. Dünya’da 500’den daha az vaka rapor edilmiştir. KKA, ciddi mental retardasyon, jeneralize tonik-klonik ve myoklonik nöbetler ile gelişen infantil spazm ve korioretinal lakünler ile karakterizedir. Hemivertebral ve kostovertebral anomaliler sık görülür. X’e bağlı dominant kalıtılır ve erkek hastalar fetal dönemde kaybedildiği için tüm hastalar kızdır (2,28). Yine nadir görülen X’e bağlı resesif bir hastalık olan FG sendromunda da büyüme geriliği, epilepsi, belirgin alın ve oküler hipertelorizm yanında KKA de görülür (29).

2.2.2.1. İzole korpus kallozum agenezisi: İzole KKA sporadik, otozomal resesif, otozomal dominant veya X’e bağlı olabilir. KK’un gelişiminde birçok kromozomun etkilenebildiği gösterilmesine rağmen izole ageneziler için henüz kesin bir gen tanımlanmamıştır (19). İzole KKA olanların %80’inde herhangi bir klinik bulgu görülmez. Diğer olgularda ise öğrenme güçlüğü ve entellektüel bozulma gibi kognitif disfonksiyon bulguları görülebilir. Semptomatik olguların 2/3’ünde hafif-orta, 1/3’ünde de ağır mental gerilik görülür. Bu nedenle KKA genellikle çocuk okula başladığında saptanır. Emosyonel bozukluklar, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, otistik bulgular eşlik edebilir. Fasiyal dismorfizm, hipertelorizm, frontal bossing veya makrokranium saptanabilir (19). Prenatal tanı alan ve eşlik eden herhangi bir anomalinin olmadığı izole KKA olgularının %80-85’inde nöromotor gelişimin normal veya normale yakın olduğu saptanmıştır (19,30).

KKA ile birlikte komşu yapılarda da çeşitli anomaliler saptanabilir. KK’un ve kommisura fornicisin gelişmemesi sonucu oluşan anomaliler tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4: KKA ve Kommissura Fornicis Agenezisine Sekonder Gelişen Anomaliler (31)

Eksik olan yapı	Korpus kallozum	Kommissura fornicis
Sonuç olarak oluşan anomali	Yüksek yerleşimli üçüncü ventrikül Lateral ventrikül şeklinde değişim Probst demeti İnverted singulat girus Singulat sulkus agenezisi	Hipokampus hipoplazisi Dilate temporal hornlar Forniks hipoplazisi

2.2.3. Kolposefali: Lateral ventriküllerin oksipital hornlarında orantısız genişleme ile karakterizedir. KK'un posterior liflerinin agenezisine eşlik eden primer gelişimsel bir malformasyon olabildiği gibi ciddi periventriküler lökomalazi veya intrauterin infeksiyonlara sekonder kazanılmış bir lezyon olarak da görülebilir. Klinik tablosu nonspesifiktir. Mental retardasyon ve konvulsiyonlar görülebilir. Görme fonksiyonu genellikle korunmuştur. Jeneralize ventrikulomegaliden ayırt edilmesi gerekebilir (2).

2.2.4. Septum pellucidum anomalileri: Septum pellucidum; beyaz cevher, lifler ve seyrek nöronlardan oluşan iki tabakalı ince bir orta hat beyin yapısıdır. Erişkinlerin çoğunda iki tabaka kaynaşmış durumdadır (32). Oluşumu KK ile sıkı ilişki gösterir. Sagittal planda bir üçgene benzer görünümündedir; superiorda KK'un gövde kısmı, anteroinferiorda genu ve rostrum kısımları ile komşuluk gösterir. Frontal boynuzun ve lateral ventrikülün anterior kısmını oluşturur. Normal kalınlığı 1-3 mm olup, ventriküler yüzeyi ependim ile örtülüdür (32). Fonksiyonel önemi bilinmemektedir fakat bazı yazarlar limbik sistemde bir "aktarma istasyonu (relay station)" gibi işlev gördüğünü savunmaktadır (32,33). MRG'de en iyi aksiyel ve koronal kesitlerde incelenebilir olup T1-ağırlıklı kesitlerde beyaz cevher ile izointens, T2-ağırlıklı kesitlerde ise gri cevher ile izointensdir (32). İki tabakalı laminar yapıdaki kavitasyon sonucu anteriorda kavum

septum pellucidi (KSP) ve posteriorda kavum vergae (KV) oluşur. Bu iki yapı fetal yaşamda normal olarak bulunur ve posterioran anteriora olan kapanma sonucu KV gestasyonun 6. ayında, KSP da termden hemen önce kapanır. Beyin MRG ile normal bireylerde %58.8 oranında septum anteriora küçük bir kavite gösterilmiştir (34). Nörolojik tutulumu olan infant ve çocuklarda ise BBT ile 1 yaş altında %10 insidans bildirilmiştir (35). Birçok durumda klinik önemi olmayan rastlantısal bir bulgu olarak saptanır. KV daha erken kapandığı için izole perzistan KV, KSP'dan daha nadir görülür (32).

- 1- Septum pellucidum kistleri: Konjenital veya edinsel olabilen anomalilerdir. Foramen Monro'da obstrüksiyona yol açarak hidrosefaliye yol açabilir. Semptomatik olanlarda tedavi cerrahidir.
- 2- Septum pellucidum agenezisi: İzole agenezi nadir olup tipik olarak diğer beyin malformasyonları ile birlikte görülür. Daha çok KK anomalileri olmak üzere anensefali, Chiari tip II, holoprozensefali, şizensefali ile birliktelik gösterir.
- 3- Cavum veli interpositi: Üçüncü ventrikülün dört tabakalı tela koroidası içinde bir boşluk olarak tanımlanır (36). KV ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. KV fornikslerin superiorunda yerleşirken kavum veli interpositi inferiora yerleşir (32).
- 4- Edinsel anomaliler: Lipom, hamartom, hemanjiom, kanama, infeksiyon ve malignite durumlarıdır.

2.3. Serebral Korteksin Gelişimsel Anomalileri

Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM) SSS'nin gelişimsel anomalileri arasında en sık görülen malformasyonlardır (3). Sıklığı hakkındaki bilgiler sınırlıdır ve birçoğunun insidansı belirlenmemiştir (4,37). Gelişen nöroradyolojik yöntemlerle tanıma sıklıkları özellikle gelişimsel geriliği ve parsiyel epilepsili hastalarda giderek artmaktadır (11). İnatçı epilepsili hastaların %25'inde bu anomalilerden birinin

bulunduğu tahmin edilmiş ve bu tür olgularda mutlaka araştırılmaları ve ekarte edilmeleri önerilmiştir (11). Büyük bölümünün nedenleri bilinmemektedir (3).

KGM’ın tanımlanmasında kullanılan terimler çok sayıdadır ve klinisyenler arasında karışıklığa yol açmaktadır. Birçok durumda lezyonun histolojisinden bağımsız olarak kortikal displazi terimi kullanılmaktadır (3). Histopatolojik kanıt olmadan bu terimin kullanılması eksik kabul edilmekte, bir başka tanım olan “nöronal migrasyon anomalileri” teriminin de dar bir anlamda kullanıldığı savunulmaktadır. Hem migrasyon hem de organizasyon anomalilerini de kapsayacak şekilde serebral korteksi ilgilendiren tüm konjenital anomaliler için “kortikal gelişimsel malformasyonlar” terimi kullanılabilir (3). Genetik, teratojenik, intrauterin infeksiyon ve perfüzyon bozukluklarının sorumlu olduğu bildirilmiştir (3). Malformasyonun ağırlık ve lokalizasyonuna göre klinik bulguların şiddetinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları değişken olup klinik olarak çok geniş bir yelpaze göstermektedir (3). Epilepsi, motor-mental gecikme ve fokal nörolojik sorunlar en önemli klinik bulgulardır. Epilepsi sıklıkla kroniktir ve parsiyel ya da jeneralize ataklardan oluşur (10). Tanıda daha sensitif olması ve daha detaylı anatomik bilgi vermesi nedeni ile BBT’den üstün olduğu ve bozuklukların %50-70’ini tanınmasını sağlayan MRG kullanılır. Elektroensefalografi (EEG) tanıya yardımcıdır ancak bulgular özgül değildir (3,4).

2.3.1. Etyoloji: KGM’ın çoğunun nedeni bilinmemektedir. Nöronal ya da glial proliferasyonu, nöronal migrasyonu ya da sonraki kortikal organizasyonu inhibe eden herhangi bir olay bir kortikal malformasyona yol açabilir (11). Kromozomal mutasyonlar kök hücre üretimi, radial glial demetlerin oluşumu ya da nöronların migrasyon ve organizasyon becerisini etkileyerek; infeksiyonlar ya da iskemi gibi destrüktif olaylar radial glial lifleri ve moleküler tabakayı zedeleyerek; toksin üretimi (toksik maddelerin alımı gibi eksojen ya da metabolik hastalıklarda olduğu gibi

endojen) de glial lifler boyunca nöronların kemotaksisini engelleyerek malformasyonlara yol açabilir (11). Öte yandan hem genetik ve hem de perinatal olayların birlikte bu malformasyonlara yol açabildiğini gösteren kanıtlara da ulaşılmıştır (9). Birçok sendrom ile ilişkileri de rapor edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Kortikal Gelişimsel Malformasyonlar ile İlişkili Sendromlar (3,38)

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

1-Genetik Faktörler: Aynı ailede birden fazla olguda KGM saptanması etyolojide genetik faktörlerin rol oynayabileceği görüşünü doğurmuş ve yapılan

araştırmalar ile bazı olgularda sorumlu genetik defekt saptanmıştır (Tablo 6) (4).

Örneğin lizensefali ile birlikte 25'ten fazla genetik sendrom bildirilmiştir (3).

Tablo 6: Serebral Korteks Malformasyonlarının İlişkili Olduğu Genler (39)

Gen	İlişkili Hastalık	Genin işlevi
Mikrosefalin	Otozomal resesif mikrosefali (MCPH1)	Bilinmiyor, olasılıkla DNA onarımı
ASPM	Otozomal resesif mikrosefali (MCPH5)	Miyotik/mayotik bölünme
NBS1 (nibrin)	Nijmegen kırılma sendromu	DNA onarımı
EMX2	şizensefali	Transkripsiyon faktörü
TSC1 (harmartin)	Tuberoskleroz	Tumor supresor
TSC2 (tuberin)	Tuberoskleroz	Tumor supresor
LIS1	Lizensefali (Miller-Dieker sendromu ve izole lizensefali sekansı)	Sitoplazmik mikrotubul regülatörü
DCX (doublekortin)	Double korteks/X'e bağlı lizensefali sendromu	Mikrotübül ilişkili protein
RELN(reelin)	Serebellar hipoplazi ile birlikte lizensefali	Ekstrasellüler matriks proteini
ARX	X'e bağlı lizensefali ile birlikte anormal genital organlar	Transkripsiyon faktörü
FLNA (filamin A)	Periventriküler nodüler heterotopi	Actin-binding protein
FCMD (fukutin)	Fukuyama tipi konjenital musküler distrofi	Bilinmiyor; olasılıkla glikoziltransferaz
POMGNT1	Kas-göz-beyin hastalığı	Glikoziltransferaz
POMT1	Walker-Warburg sendromu	Glikoziltransferaz

2-Teratojenik Faktörler: Gelişen fetusa etki eden teratojen faktörler nöronal migrasyonu veya daha sonraki kortikal organizasyonu inhibe ederek kortikal gelişimsel

malformasyonlara neden olabilir. Gestasyonun 16. haftasından önce nöronal migrasyon bozukluklarına neden oldukları bilinmektedir. Sitomegalovirus (CMV) gibi intrauterin enfeksiyonlar, iyonize radyasyon ve metilmerkürüyle karşılaşma, karbonmonoksit zehirlenmesi, erken gebelik döneminde vajinal kanama gibi nedenler migrasyonda bozulmaya yol açabilir. Fetal hipoksiye yol açabilen ikizden ikize transfüzyon sendromu ve feto-maternal kanamalar ile maternal alkol kullanımı, etanol, vitamin A, kokain, organik cıva ve ergotaminler gibi toksinlere bağlı hasarlanmalar malformasyonların gelişiminde önemlidir (4). Genel olarak ilk 24 haftadaki prenatal olaylar: abortus tehdidi, ilaç kullanımı, fiziksel travma, abdominal travmaya yol açan düşmeler, hipertansiyon, ateş, cilt döküntüsü, diabetes mellitus, X-ray ışınlarına maruz kalma, ikiz gebelik, CMV enfeksiyonu ve tonik-klonik konvülsiyon olarak özetlenebilir (9). Öte yandan fokal kortikal displazinin ciddi epilepsi ile sıkça birlikte olduğu fakat genetik ve prenatal olaylar ile daha az ilişkili olduğu, heterotopi ve agiri-pakigiri kompleksinin genetik predispozisyon ile daha güçlü ilişkisi olduğu, polimikrogiri ve şizensefalinin epilepsi ile daha az birlikte olmasına rağmen genetik ve saptanabilir prenatal olaylar ile güçlü ilişkisi olduğu saptanmıştır (9).

2.3.2. Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırması: KGM'ların sınıflandırılması için etyolojik, nöroradyolojik ve patolojik kriterlere dayanan birçok şema önerilmiştir. Çünkü bu anomaliler ile ilgili bilgilerimiz her geçen gün artmakta ve aynı zamanda çeşitlenmektedir. Nöroradyolojik ve histopatolojik olarak aynı olan anomalilerin nöroloji, radyoloji ve patoloji disiplinleri tarafından sıkça farklı terimlerle tanımlandığı görülebilir. İleri derecede çeşitlilik gösteren bu anomalileri sınıflamak için genetik temelleri göz önünde tutulduğu Barkovich ve arkadaşları tarafından 2001 yılında önerilen şema popülerliğini korumaktadır (Tablo 7) (1).

Tablo 7: Kortikal Gelişimsel Malformasyonların Sınıflandırması (1,4,11)

I. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar

- A. Azalmış proliferasyon/artmış apoptozis: Mikrosefali
1. Mikrosefali (normal-ince korteks)
 2. Mikrolizensefali (ağır mikrosefali-kalın korteks) (doğumda baş çevresi ≤ -3 SD)
 3. Mikrosefali (polimikrogiri/ kortikal displazi ile birlikte)
- B. Artmış proliferasyon/azalmış apoptozis (normal hücre tipleri)
1. Megalensefali
 2. Megalensefali – polimikrogiri – hidrosefali sendromu
- C. Anormal proliferasyon (anormal hücre tipleri)
1. Neoplastik olmayan
 - a. Tuberosklerozun kortikal hamartomu
 - b. Balon hücreli kortikal displazi
 - c. Hemimegalensefali
 - i. İzole hemimegalensefali
 - ii. Nörokütan bozukluklarda hemimegalensefali
 2. Neoplastik (bozuk korteks ile ilişkili)
 - a. DNET (Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör)
 - b. Ganglioma
 - c. Gangliositoma

II. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar

- A. Lizensefali/subkortikal bant heterotopi spektrumu
1. Klasik lizensefali (ağır-pakigiri ve subkortikal bant heterotopi (SBH))
 2. Lizensefali ile korpus kallozum agenezisi birlikteliği
 3. Lizensefali ile serebellar hipoplazi birlikteliği (LSH)
 4. Lizensefali (başka türlü sınıflandırılmayan)
- B. Kaldırım taşı kompleks
1. Konjenital musküler distrofi sendromları
 - a. Walker-Walburg sendromu (WWS)
 - b. Kas-göz-beyin hastalığı
 - c. Fukuyama konjenital musküler distrofi (FKMD)
 2. Kas tutulumu olmayan sendromlar
- C. Heterotopi
1. Subependimal (periventriküler) heterotopi
 - a. Periventriküler nodüler heterotopi (PNH)
 - b. Periventriküler laminar heterotopi
 2. Subkortikal heterotopi (band heterotopi)
 3. Marjinal glionöronal heterotopi
-

Tablo 7: Devamı

III. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar (geç nöronal migrasyonu da içerir)

A. Polimikrogiri ve şizensefali

1. Bilateral polimikrogiri sendromları
 - a. Bilateral diffüz polimikrogiri (PMG)
 - b. Bilateral frontal polimikrogiri
 - c. Bilateral perisilvian polimikrogiri
 - d. Bilateral parieto-oksipital polmikrogiri
 - e. Bilateral mezial oksipital polimikrogiri
 2. Şizensefali (yarıklı polimikrogiri)
 - a. İzole şizensefali
 - b. Septooptik displazi-şizensefali sendromu
 - c. Diğer nadir şizensefali sendromları
 3. Polimikrogiri ile diğer beyin malformasyonlarının ve anormalliklerinin birlikteliği
 4. Multipl konjenital anomali sendromlarının parçası olarak PMG veya şizensefali
 - a. Adams-Oliver sendromu
 - b. Aicardi sendromu
 - c. Arima sendromu
 - d. Delleman sendromu (oküloserebrokütanöz sendrom)
 - e. Galloway-Mowat sendromu
 - f. Mikro sendromu
- B. Balon hücreli kortikal displazi
- D. Mikrodisjenezi

IV. Başka türlü sınıflandırılmayan kortikal gelişimsel malformasyonlar

- A. Doğumsal metabolizma hastalıklarına ikincil malformasyonlar
1. Mitokondriyal ve piruvat metabolizma bozuklukları
 2. Peroksizomal hastalıklar
- B. Diğer sınıflandırılmayan malformasyonlar
1. Sublobar displazi
 2. Diğerleri
-

2.3.3. Anormal nöronal ve gliyal proliferasyon sonucu oluşan malformasyonlar

Santral sinir sistemi ve özellikle kortikal yapı oluşurken germinal bölgede nöronal progenitor hücrelerde proliferasyon görülür. Bu aşamada meydana gelen bozukluklar sonucu kortikal malformasyonlarla sonuçlanan en erken lezyonlar

oluşabilir (4). Bu tip malformasyonlar jeneralize olabildikleri gibi fokal/multifokal de olabilirler. Proliferasyonda azalma sonucu mikrosefali ve mikrolizensefali oluşurken, artmış proliferasyon ise megalensefali ile sonuçlanır (Tablo 7). Proliferasyon bazı durumlarda neoplastik karakterde olup ganglioma, gangliositoma ve disembriyoblastik nöroepitelyal tümör oluşumuna neden olur (4).

2.3.3.1. Mikrosefali: Primer mikrosefali proliferasyon ve migrasyonda meydana gelen birçok genetik ve çevresel faktör sonucu meydana gelebilir (2). Mikrosefali küçük bir beyni ya da serebral hipoplaziyi tanımlar ve bir görüntüleme ya da nöropatoloji tanısıdır. Mikrosefali terimi baş çevresindeki düşüklüğü tanımlamaz. Primer mikrosefali birçok migrasyon anomalisi ile birlikte görülebilir. Etyolojisinde trizomiler, delesyonlar ve translokasyon sendromları gibi kromozomal anomaliler; prenatal 4-20. haftalarda iyonize radyasyona maruz kalma; intrauterin infeksiyonlar ve kimyasallara maruz kalma vardır. Otozomal resesif kalıtılan ailesel olgular da bildirilmiştir (2). Beyin ağırlığı 500 gr kadar düşük olabilir (2). Sığ sulkuslarla birlikte diffüz sadeleşmiş giral yapı görülür. Beyin yüzeyi gerçekten düz olmayıp normal veya ince korteks yapısı vardır (4).

2.3.3.2. Balon hücreli fokal kortikal displazi: Tüberosklerozlu hastalarda veya izole olarak görülebilir. Olasılıkla germinal bölgedeki anormal hücrelerin proliferasyonu sonucu oluşur. Fokal gelişimsel bozuklukların en sık şeklidir. Sıklıkla 2-3 yaşından sonra başlayan ve tedaviye dirençli basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetler ile bulgu verir. Hastaların %50'sinde status epileptikus bildirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda temporal bölge dışında kortikal displazi vardır (4).

2.3.3.3. Hemimegalensefali: Bir serebral hemisfere sınırlı asimetric hamartomatöz disgenezi sonucu artmış büyüme ile karakterizedir (2,4). Etyolojisi bilinmemektedir. İzole olgular olarak görülebildiği gibi nörokutanöz sendromlarla birlikte ortaya

çıkabilir. Nadir bir varyantı olan total hemimegalensefalide ipsilateral beyin sapıda büyümüştür (2). Histopatolojik olarak olasılıkla üçüncü hafta gibi erken dönemdeki zedelenme sonucu geliştiği savunulmuş ve böylece esas olarak nöronal proliferasyon bozukluğu olarak değerlendirilmiştir (4).

2.3.4. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar

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

2.3.4.1. Lizensefali: Lizensefali terimi ilk kez 1868 yılında Owen tarafından kullanılmıştır (2). Makroskopik olarak normal sulkus yapısının olmadığı düz beyinleri tanımlamak için kullanılan bir patoloji terimidir (38). Pakigiri beyinin tümünde veya bazı bölgelerinde girusların sığ ve az olması, agiri ise giral yapının ve sulkusların hiç olmadığı kortikal alanlar ve beyin anlamını taşır (4). Lizensefali agiri ile sinonim olarak kullanıldığı gibi (2); agiri, pakigiri, lizensefali, ve diffüz makrogiri bir spektrumun parçası olarak da tanımlanmıştır (12,37). Son zamanlarda ise agiri-pakigiri kompleksi terimi lizensefalinin yerine tercih edilir olmuştur (4). Öte yandan bazı yazarlar tarafından komplet lizensefali terimi agiri ile, inkomplet lizensefali terimi ise agiri-pakigiri terimi ile eş anlamlı kullanılmıştır (4). Klasik lizensefalinin insidansı bir milyon doğumda 11.7 vaka olarak tahmin edilmektedir. En erken tanı alan KGM grubudur ve olguların % 62.5'u yaşamın ilk bir yılında tanı alır (4). Lizensefalide serebral hemisferler 20 haftalık fetus beynine benzer ve sekonder sulkusları içermez (2). Birkaç farklı tipi tanımlanmış ve buna bağlı olarak ayrıntılı derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 8). Hastaların çoğu posteriodan anteriora gradient gösterirler ve giral malformasyonlar da arka beyin bölgelerinde daha ağırdır (4).

Tablo 8: Agiri-pakigiri Kompleksinin Morfolojik Sınıflaması (3,40,41)

Derece (Grade)	Tanım (giral malformasyon)
1	Diffüz agiri (görüntüleme ya da otopside komplet agiri)
2	Az miktarda sulkus ile birlikte agiri (frontal ve temporal uçlar, bazen de frontal lobların medial ve bazal yüzeylerine sınırlı birkaç sulkus ile birlikte geniş agiri alanları)
3	Mikst agiri ve pakigiri (genellikle pakigiri frontalde, agiri ise santral ve parietal konveksite bölgesinde)
4	Diffüz veya parsiyel pakigiri (agiri alanları olmaksızın geniş pakigiri alanları)
5	Korteksin %50'inden fazlasında pakigiri (mikst pakigiri ve subkortikal band heterotopi)
6	Korteksin %50'inde azında pakigiri (yalnız subkortikal band heterotopi)

a) Klasik lizensefali: Patoloji literatüründe tip I lizensefali olarak bilinir (4). Klasik tip I lizensefali kendi içinde Miller-Dieker sendromu ve izole lizensefali sekansı olarak iki alt gruba ayrılır. Klasik lizensefalide korteks normal korteksin 2.5-4.0 mm'lik yapısı ile karşılaştırıldığında daha kalındır ve sıklıkla 10-20 mm kalınlıktadır (4). Beyaz cevher ventriküllerin etrafında dar bir şerit halinde görülür (3). Histolojik incelemede normal altı tabakalı yapı yerine, dört tabakadan oluşmuş kalın ve kötü organize korteks bulunur (3,4). Klasik lizensefalide kalıtım özelliğinden bağımsız olarak benzer histopatolojik bulgular görülür (37). Lizensefaliye yol açan migrasyon defetinin nedenleri çeşitlidir. Olguların çoğu sporadik iken önemli bir kısmında kromozom 17p13.3 lokusundaki LIS1 geninde bir nokta mutasyon ve mikrolelesyon saptanmıştır (2,3,4). LIS1 geni Cajal-Retzius nöronlarında ve periventriküler nöroepitelyumda güçlü biçimde ifade edilir ve radyal migrasyon için mutlaka gereklidir (2). Lizensefali hastalarında görülen posterior-anterior gradient (posteriorda ağır tutulum) bu mutasyon ile ilişkilidir.

Hastaların az bir kısmında görülen ön beyin bölgelerindeki tutulum da Xq22.3-q23 üzerindeki XLIS mutasyonunun karakteristik özelliğidir (40).

Miller-Dieker sendromu: Arka beyin bölgelerinin öne göre daha fazla tutulduğu ağır lizensefali, tipik yüz anomalileri (belirgin alın, iki taraflı temporal basıklık, kısa burun, yukarı dönük burun kanatları, belirgin ve aşağı dönük kırmızı kenarlı üst dudak, küçük çene, mikrosefali, kulak anomalileri) görülür (4). Düşük doğum ağırlığı, kardiyak malformasyonlar (%20-25), erkeklerde genital anomaliler (%70), sakral çukurluk (%70), el içinde derin çukurluklar (%65-70), klinodaktili (%40-45) de tabloya dahil olabilir (4). Olguların %60'ında kromozom 17p13.3'ün delesyonu saptanır (4). Klasik lizensefali bulguları görülür (4).

İzole lizensefali dizisi: İzole lizensefali sekansı değişik derecelerde lizensefali (diğer malformasyonlar görülmez), hafif baş ve yüz anomalilerini (bitemporal basıklık ve hafif küçük çene gibi) içerir (4). Bu olgular (LIS1 geninin bilinen mutasyonları olanlar) arka beyin bölgelerinin fazla tutulduğu değişik derecelerde lizensefaliye sahiptir (4). Klinik bulgular klasik lizensefalidekine benzerdir.

Klinik olarak klasik lizensefalili çocuklarda ağır mental-motor retardasyon ve nöbetler görülür. Tanıyı sağlayan ilk başvuru şikayetleri de sıklıkla nöbet geçirme ve mikrosefalidir. Gebelik süresi genellikle normaldir. Lizensefalik bebekler görünüş olarak tamamen normal olabileceği gibi dismorfik bulgular da gösterebilirler. Ağır vakalarda göz, kulak, kalp ve böbrek anomalileri görülebilir. Kortikal gelişimsel bozukluklar içerisinde mikrosefalinin en sık görüldüğü ve nöbetlerin en erken başladığı anomali lizensefalidir (4). Belirgin hipotoni ve hareketlerde azlık karakteristik bulgudur. Spastisite yaşamın birinci yılına kadar gelişmez. Yenidoğan döneminde apne, beslenme problemleri olabilir. Nöbetler yenidoğan döneminde olabilir veya ilk 6-12 ayda akinetik-myoklonik nöbetler şeklinde gerçekleşebilir. EEG'de hipsaritmi örneği

saptanabilir. Çocukların %80'inde yaşamın birinci yılında infantil spazm görülür ve tedaviye uzun dönemdeki yanıt sıklıkla kötüdür. Tam ağırli hastalarda beş yıllık sağ kalım oranı %54 olarak bildirilmiştir (4). Klasik lizensefalide, tip II lizensefaliye göre daha hafif olarak optik sinir ve makula hipoplazisi, optik sinir atrofisi, kırma kusurları, kortikal körlük, retina displazisi gibi çeşitli göz anomalileri görülebilir (4).

b) Kaldırım taşı lizensefali: Patoloji literatüründe tip II lizensefali olarak bilinir ve son terminolojide kaldırım taşı kompleksi (cobblestone-complex) olarak adlandırılmaktadır (4). Kaldırım taşına benzer görünümde agiri, pakigiri ya da polimikrogiri alanları, kalın korteks, ödemli veya kistik beyaz cevher ile karakterizedir ve bazen hidrosefali ile birlikte görülür (3). Tip 1 lizensefaliden farklı olarak korteks ileri derecede disorganizedir, beyaz cevher çok sayıda heterotopik nöron içerir, myelinizasyon çok geridir (3). Birliktelik gösterdiği anomaliler; beyaz cevherde dismiyelinizasyon ve kistik değişiklikler, ventrikülomegali, beyin sapı hipoplazisi, serebellar vermis veya pontoserebellar hipoplazi, KKA, septum pellucidum agenezisi, Dandy-Walker malformasyonudur (3,4). Gri-beyaz cevher oranı 1:1'dir (4). Klinik olarak hipotoni ve kontraktürler vardır ve eşlik eden konjenital musküler distrofi nedeni ile hipotoni sıklıkla daha belirgindir. Nöbetler daha az görülebilir. Kaldırım taşı lizensefali ile birlikte birkaç sendrom gözlenebilir. Hepsi otozomal resesif geçişlidir. Beyindeki değişiklikler *Walker-Warburg sendromunda* çok ağır, kas-göz-beyin hastalığında orta ve *Fukuyama konjenital musküler distrofisi'nde* daha hafiftir (4).

Walker-Warburg sendromunda ağır kaldırım taşı kompleksi, retinal ve sıklıkla diğer göz anormallikleri, konjenital musküler distrofi veya miyopati görülür. Tümünde ağır ve yaygın beyaz cevher değişikliği, genişlemiş lateral ventriküller ve çoğu olguda hidrosefali vardır. Beyin sapı ağır şekilde hipoplaziktir. Hem serebellar vermis, hem de hemisferlerin ağır hipoplazisi, DWM ve serebellar kist vardır (4).

Kas-göz-beyin hastalığı (muscle-eye-brain disease): Kaldırım taşı kompleksi, göz anormallikleri ve konjenital muskuler distrofi veya miyopatiden oluşur. Etkilenmiş bebekler ağır ve yaygın beyaz cevher değişikliklerine sahiptir. Beyin sapı ve serebellar vermis hafif-orta derecede küçüktür. Serebellar hemisferler sıklıkla normal boyuttadır ve küçük serebellar kistler vardır (4).

Fukuyama konjenital musküler distrofi: Daha hafif kaldırım taşı lizensefali, orta-ağır derecede mental retardasyon ve epilepsi, ilerleyici güçsüzlükle birlikte ağır konjenital muskuler distrofi, eklem kontraktürleri ile karakterizedir. Göz ve beyin tutulumu diğerlerine göre daha hafiftir. Beyaz cevher sinyal değişiklikleri bebeklerde yaygındır, ancak yaş ile birlikte düzelir. Hafif genişlemiş ventriküller, hafif serebellar polimikrogiri, serebellar hipoplazi, serebellar kist, piramidal yol hipoplazisi olabilir. Beyin sapı normaldir (4).

2.3.4.2. Heterotopiler

Gri cevher heterotopileri nöronların radyal migrasyonunda meydana gelen bozukluk sonucu hücrelerin anormal lokalizasyonlarda ektopik olarak birikimi sonucu oluşur (11). Bu anomaliler migrasyon bozukluklarının en hafif şeklidir (4). Etyolojide genetik, vasküler ve çevresel etkenlerin rol aldığı gösterilmiştir. Patogenez henüz tam olarak aydınlatılmamış olup nöronal göç sırasında glial fiberlerde meydana gelen hasarlanma sonucu oluştukları savunulmuştur (42). Hemen hemen tüm olgularda nöbetler görülür (11). Fakat diğer malformasyonlara göre klinikleri daha hafiftir ve en geç tanı alan grubu oluşturmaktadır. En sık başvuru şikayeti geç çocukluk döneminde ortaya çıkan nöbetlerdir (4). Özellikle kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetler daha siktir. Hafif düzeyde mental retardasyon vardır. Üç farklı heterotopi tanımlanmıştır. I- subkortikal band heterotopi (double korteks), (II) subependimal heterotopi (periventriküler nodüler heterotopi), (III) fokal subkortikal heterotopi (4,11).

Subkortikal band heterotopi: X'e bağlı dominant kalıtılan nadir bir genetik bozukluktur, bu nedenle hastaların hemen hemen hepsi kızdır (2). Xq22.3-q23 bölgesinde kodlanan "doublecortin" olarak adlandırılan defektif bir gen tanımlanmıştır (2,11). Genellikle hemen korteksin altında yerleşmiş simetrik gri cevher bandı şeklindedir. Beyaz cevherin oluşturduğu ince banddan ayırt edilebilir. Üstteki korteks tabakası normal görülebilir, sığ sulkusla birlikte normal kalınlıkta olabilir veya pakigirik olabilir. Sıklıkla frontoparietal bölge üzerinde daha belirgindir. Histolojik incelemede iyi miyelinize olmuş beyaz cevherin ince tabakasının üstünde normal korteks yapısı görülür ve bu korteks normal kalınlık ve histopatolojik görünüme sahiptir. Bu tablo diffüz kortikal displazi veya "double korteks sendromu" olarak bilinir (4). Pozitron emisyon tomografi çalışmaları band heterotopi alanlarının normal korteks ile aynı glukoz uptake oranına sahip olduğunu göstermiştir (11). Klinik olarak normal yüz görünümü ile birlikte orta veya ağır gelişme geriliği, piramidal bulgular, değişik şiddette nöbetler, disartri, düşük veya normal zeka olabilir. Nöbetler sıklıkla çocukluk döneminde başlar ve kontrol altına almak zordur (4).

Subependimal (periventriküler nodüler) heterotopi (PVNH): Bu anomali de X'e bağlı dominant kalıtılır (2). Serebral gelişimsel bozuklukların en sık şekillerinden biridir ve gri cevherin beyaz cevher içindeki nodüler kitleleri ile karakterizedir. Ventrikül duvarında diffüz hat şeklindedir ve lümen içine uzanabilir. Mikroskopik olarak, yuvarlak demet şeklinde heterotopik gri cevherden oluşan düzensiz nodüller, myelinli fiber tabakalarıyla birbirinden ayrılırlar. Bazı olgularda filamin A (FLNA) geninde mutasyon bildirilmiştir (2). İzole ya da diğer santral sinir sistemi malformasyonları ile birlikte görülür. PVNH'nin en sık bulgusu olan epilepsi hastaların %80-90'ında vardır. Sıklıkla yaşamın ikinci on yılında başlar ve tedaviye dirençlidir. Motor fonksiyonlar normaldir ve herhangi bir nedenle yapılan görüntülemeler sırasında rastlantısal olarak

saptanabilir. Hastaların %75'i iki taraflı lezyona sahip iken %30'u fokal subkortikal heterotopiye sahiptirler. PVNH, tüberosklerozun hamartomatöz subependimal nodülünden farklıdır ve korteks ile izointensdir (4).

Fokal subkortikal heterotopi: Migrasyona uğramamış gri cevher demetleri korteksin altında lokalize olurlar. Sıklıkla sporadiktir. Heterotopik kitle tipik olarak en az bir alanda ventriküler duvara uzanabilir. Subkortikal kitlenin üzerindeki korteks tipik olarak sığ sulkus ile birlikte incedir. Bu olgular lezyonun büyüklüğüne ve üstteki korteksin etkilenme durumuna göre farklı motor ve zeka sorunları ile gelirler. Tüm etkilenmiş hastalarda lokalizasyonla ilişkili epilepsi gelişir ve sıklıkla da birinci veya ikinci on yılda ortaya çıkar. Tedavisi zor fokal nöbetler sıklıktır (4).

2.3.5. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar

2.3.5.1. Polimikrogiri (PMG)

Gestasyonun beşinci ayından önce meydana gelen patolojiler sonucu beynin “ceviz içine” benzer şekilde fazla miktarda sekonder ve tersiyer sulkuslara sekonder olarak çok küçük ve sayıca fazla giruslara sahip olması ile karakterizedir (2). Çok sayıda küçük mikrogirus, hafif kalın korteks, nöronal heterotopi ve sıklıkla genişlemiş ventrikül ile birlikte (4). Gebeliğin 13-24. haftalarında oluşan zedelenmeler tabakalanmış PMG'ye (moleküler tabaka, orta derecede organize dış hücresel tabaka, hücreden seyrek tabaka, kötü organize olmuş iç hücresel tabaka şeklinde dört tabakalı yapı) neden olurken, gebeliğin 15. haftasından önce oluşan anormal morfojenetik olaylar tabakalanmamış korteks neden olurlar (4). Tabakalanmış PMG vakalarının çoğunda CMV enfeksiyonunun neden olduğu perfüzyon kaybı rol oynar. Etyolojide toksoplazmozis, sifiliz, maternal şok, annede ilaç alımı, enfeksiyon, hipotansiyon, kanama, karbonmonoksit zehirlenmesi de bildirilmiştir (4). Klinik bulgular kortikal tutulumun yaygınlığı ve lokalizasyonuna bağlıdır. Diffüz polimikrogiri hastaları klinik

olarak lizensefaliye benzerler. Mikrosefali olabilir ve nöbetler erken başlar. Antiepileptik ilaçlara yanıt diğer malformasyonlara göre daha iyidir (4). Operküler PMG veya kongenital bilateral perisilvian sendromunda epilepsiye mental retardasyon, disartri, anormal dil hareketleri ve disfaji eşlik eder (39). İstemli yüz hareketleri kaybolmuştur (4). Tek taraflı fokal polimikrogiri hastaları genellikle konjenital hemiplejiye sahip olabilirler ve bu ilk klinik bulgu olabilir. Hemiparetik serebral palsi vakalarının %7'sinde neden tek taraflı polimikrogiridir. Bazı olgularda PMG'i MRG ile saptamak güç olabilir (2). Beş mm veya daha büyük kesitlerde PMG, pakigiriyi andırır. Ancak ince kesit MRG ile polimikrogiri korteks-beyaz cevher bileşkesinde gösterdiği düzensizlikle farklı görünüme sahiptir ve sulkuslar sığdır. Pakigiride ise düz korteks-beyaz cevher bileşkesi vardır (4).

2.3.5.2. Lokalize kortikal migrasyon anomalileri

Korteksin herhangi bir yerinde görülen sıklıkla dirençli epilepsiye yol açan fokal anormal bölgelerdir (3). Kortikal displaziler olarak adlandırılan yapıların gerçekte bu grup malformasyon oldukları ve daha çok PMG yapısında oldukları savunulmuştur (3). Yüksek çözünürlükte MRG ile idiopatik kabul edilen birçok epileptik bozukluğun lokalize kortikal displazilerden kaynaklandığı anlaşılmıştır (3).

2.3.5.3. Şizensefali

Serebral hemisfer içinde pial yüzeyden ependimal hatta uzanan yarık ile karakterizedir. Porensefaliden ayrımı çevresinin gri cevher ile kaplı olması yapılır. Bu gri cevher normal olabildiği gibi polimikrogirik veya pakigirik olabilir (3). BBT ile incelenmiş hasta grubunda %0.06-0.16 oranında ve ABD'de bir populasyon çalışmasında prevalansı 1.54:100000 olarak bildirilmiştir (4,43). Kortikal malformasyonlar içinde nadir görülen bir anomalidir ve KGM'lu 109 çocuk içeren bir seride %5 oranında saptanmıştır (43,44). Şizensefalinin hipoperfüzyon veya iskemik

kortikal zedelenmeye sekonder olduğu savunulmaktadır (4). EMX2 geninde mutasyon rapor edilmiştir (2,45). Etyolojiden sorumlu faktörler heterojen bir grup oluşturur (43). Bu faktörler arasında varfarin, alkol ve kokaine maruziyet; intrauterin CMV ve herpes virus infeksiyonu; maternal travma; kromozomal anöploidi sayılabilir (43). Sıklıkla silvian fissür etrafında lokalizedir; ancak prefrontal, temporal ve oksipital lobları da tutabilir (4). Yarığı çevreleyen korteks polimikrogirik olduğu için şizensefalinin bir organizasyon bozukluğu olarak tanımlanıp, polimikrogirinin bir ekstrem formu olduğu da savunulmuştur (46,47). Yarık bilateral veya unilateral olabilir. Tip 1 (kapalı dudaklı) ve Tip 2 (açık dudaklı) şizensefali diye ikiye ayrılır. Tip 2’de lateral ventrikülden subaraknoid alana olan yarığı beyin omurilik sıvısı (BOS) doldurur. Küçük ve unilateral yarıklar asemptomatik olabildiği gibi özellikle büyük yarıklarda hemiparezi gibi motor defisitler, nöbetler ve mental retardasyon görülür (3,43). KKA, heterotopi gibi SSS anomalileri ile ve artrogripozis, gastroşizis gibi diğer sistem anomalileri ile birlikteliği rapor edilmiştir (44). Geç fetal ya da erken infantil dönemde oluşan vasküler ya da infeksiyöz olaylar sonucu gelişen porensfaliden ayırıcı tanısı yapılmalıdır (2).

2.4. Konjenital Serebellum Ve Diğer Arka Beyin (Hindbrain) Anomalileri

Literatürde arka beyin malformasyonlarının sınıflandırılması için farklı yaklaşımlar önerilmiştir ve bu konuda fikir birliği henüz oluşmamıştır (15,48). Bu durumun en önemli nedeni ise orta ve arka beyin gelişiminin moleküler temelini henüz tam olarak anlayamamamızdır. Dolayısıyla radyolojik bulgularla kolayca örtüşürülebilen anatomik özelliklere dayalı sınıflama modelleri aynı gen ya da teratojen faktör sonucu oluşan yaygın gelişimsel bozuklukları açıklayamamaktadır (15).

Patel ve Barkovich (49) serebellar malformasyonları serebellar hipoplazi ve serebellar displazi olmak üzere iki ayrı gruba ayırmışlardır (Tablo 9).

Tablo 9: Serebellar Malformasyonlar İçin Sınıflandırma Şeması (49)

1. Serebellar hipoplazi

A. Fokal hipoplazi

1. İzole vermis hipoplazisi
2. Sadece bir hemisferde hipoplazi

B. Generalize hipoplazi

1. Genişlemiş IV. ventrikül ile birlikte (“kist”), “Dandy-Walker continuum”
2. Normal IV. ventrikül ile birlikte
 - a. Normal pons ile birlikte
 - b. Küçük pons ile birlikte
 - i. Normal foliasyon
 - a) Barth’ın pontoserebellar hipoplazisi, tip1 ve tip 2
 - b) Sınıflandırılmamış serebellar hipoplazi

2. Serebellar displazi

A. Fokal displazi

1. İzole vermis displazisi
 - a. “Molar tooth” malformasyonları (beyin sapı displazisi ile ilişkili)
 - b. Rombensefalosinapsis
2. İzole hemisferik displazi
 - a. Fokal serebellar kortikal displazi/heterotopi
 - b. Lhermitte-Duclos-Cowden sendromu

B. Generalize displazi

1. Konjenital musküler distrofiler
 2. Sitomegalovirus infeksiyonu
 3. *RELN* mutasyonu ile birlikte lizensefali
 4. Korpus kallozum agenezisi ile birlikte lizensefali ve serebellar displazi
 5. Diffüz serebral polimikrogiri ile birlikte serebellar displazi
 6. Diffüz anormal foliasyon
-

Bu sınıflama şemasında folialar ile karşılaştırıldığında normal boyutta fissürleri olan küçük serebellumu tanımlamak için “serebellar hipoplazi”, anormal folial patern, gri cevherde heterotopik nodüller gibi anomalilerin varlığında ise “serebellar displazi”

terimi kullanılmıştır. Yazarlar Chiari malformasyonlarını serebellumun kendisine ait olmadığı için sınıflama dışında tutmuşlar ve inferior vermisian hipoplaziyi de anomali olarak kabul etmemişlerdir (49). Serebellar atrofi tanımını ise büzülmüş folialar ve genişlemiş fissürler ile karakterize küçük serebellumlar için kullanmışlar, progresif volüm kaybının gösterilmesi ya da progresif metabolik hasarlanma sonucu geliştiğinin kabul edilmesi nedeniyle serebellar atrofileri sınıflama dışında tutmuşlardır (49). Anomaliler hemisferleri ve vermisi birlikte tutarsa generalize, tek bir hemisfer ya da sadece vermisi tutarsa fokal olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 9).

Parisi ve Dobyns (15) ise orta ve/veya arka beyin malformasyonlarını sınıflandırmak için farklı bir şema önermişlerdir. Sınıflamalarını yapısal anomalilerden çok embriyolojik kökeni temel alarak yapmışlardır (Tablo 10).

En sık görülen posterior fossa anomalisi beyinsapı ve serebellar tonsillerin foramen magnumdan aşağıya doğru yer değiştirmesi ile karakterize olan Chiari malformasyonlarıdır (15). Bu grupta daha çok meningomyelosele ile birlikte Chiari II malformasyonları görülür.

2.4.1 Serebellar hipoplazi ve serebellar atrofi

Atrofi genel olarak irreversible doku kaybını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Son bir aşamaya ulaşıncaya kadar devam eden ilerleyici bir olay ya da intoksikasyon gibi tek bir zedelenmeye bağlı olarak da gelişebilir (50). Serebellar atrofi (SA) terimi; normal boyutlardaki bir posterior fossada inisiyal olarak normal yapıda olan ve folialar ile karşılaştırıldığında doku kaybına sekonder olarak genişlemiş fissürlerin (folialar arası alanlar) bulunduğu serebellumu tanımlar.

Serebellar hipoplazide (SH) ise azalmış hacime sahip kompakt bir serebellum vardır; biçimi normal veya normale yakındır ve normal boyuta sahip hücrelerin sayısının az olması sonucu oluşur (14,50).

Tablo 10: Orta-arka Beyin Gelişimsel Malformasyonları İçin Sınıflama Şeması (15)

❖ *Orta ve arka beyni birlikte tutan anomaliler*

1. Beyinsapı-serebellar hipoplazi-displazi
2. Chiari II malformasyonları
3. Kaldırım taşı lizensefali ile birlikte orta-arka beyin malformasyonu
4. “Molar diş işareti” ile ilişkili malformasyonlar
 - a) Joubert Sendromu
 - b) JSRD* (Senior-Löken ve COACH* sendromunu da içerir)
5. Rombensefalosinapsis

❖ *Daha çok orta beyni etkileyen malformasyonlar*

❖ *Daha çok serebellum ve ilişkili yapıları etkileyen malformasyonlar*

1. Fokal serebellar hipoplazi (fokal veya hemisferik)
2. Paleoserebellar hipoplazi (vermis baskın olarak etkilenir, beyinsapı sıklıkla hafif hipoplastiktir)
 - a) Dandy–Walker malformasyonu
 - b) İzole serebellar vermis hipoplazisi
 - c) CVH* ile birlikte periventriküler nodüler heterotopi
 - d) CVH ile birlikte kortikal malformasyonlar (lizensefali, PMG*)
3. Neoserebellar hipoplazi (hemisferler ve vermis etkilenmiş, daha çok granül hücre hipoplazisi)

❖ *Daha çok aşağı arkabeyni etkileyen malformasyonlar*

1. Chiari I malformasyonları
2. Kranial sinir ve nükleer aplaziler
 - a) Mobius sendromu
 - b) Duane retraksiyon sendromu

❖ *Posterior fossa anomalileri*

1. Anormal sıvı birikimleri
 - a) Araknoid kist
 - b) Blake’s pouch kisti
 - c) Mega sisterna magna
2. Anormal kemik ve beyin yapısı

❖ *Prenatal başlangıçlı dejenerasyon ile ilişkili malformasyonlar*

1. Ponto-serebellar hipoplazi (hipoplazi ve prenatal başlangıçlı atrofi)
 - a) PCH tip 1, PCH tip 2, PCH tip 3
2. Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG)

*COACH= Serebellar vermis hipoplazisi, oligophrenia, ataksi, koloboma ve hepatik fibroz; CVH= serebellar vermis hipoplazisi; JSRD= Joubert sendromu ve ilişkili bozukluklar; PCH= pontoserebellar hipoplazi; PMG= polimikrogiri.

SH'de serebellar yapılar normal bir posterior fossayı doldurmaz ve ya küçük bir posterior fossada küçük bir serebellum bulunur (50). Bu iki farklı durumun ayrımı teoride kolay görünmesine rağmen klinik pratikte çoğu zaman problemlidir ve bazen de imkansızdır (50). Fakat atrofide progresyonun gösterilebildiği ardışık MRG çekimlerine gerek kalmadan dikkatli yapılan bir inceleme ile atrofi ile hipoplazi arasında ayrımın yapılabildiği savunulmuştur (14). Öte yandan konjenital glikozilasyon defekti (CDG 1a) olan olgularda olduğu gibi hipoplazinin üstüne atrofi de gelişebilir veya non-progresif konjenital ataksili hastalarda serebellar sulkuslar genişlemiş olabilir (50). Sonuç olarak görüntüleme yöntemleri kullanılarak SH ile prenatal veya postnatal başlangıçlı atrofi arasında ayrım yapabilmek her zaman mümkün değildir (51).

SA'e yol açan hastalıklar şöyle özetlenebilir: 1- Hereditör SA, 2-Edinsel SA, 3- Unilateral SA (50). Hereditör SA grubunda pontoserebellar hipoplazi tip 1 ve 2; infantil metakromatik lökodistrofi, galaktozemi ve piruvat dehidrogenaz gibi metabolik hastalıklar; ataksi-telenjiyektazi; DIDMOAD sendromu; 25'den fazla tipi bulunan spinoserebellar ataksiler gibi birçok farklı klinik durum bulunur. Bu gruptaki hastalıkların klinik ve görüntüleme bulguları yenidoğan döneminde başlayabildiği gibi tüm yaş dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Edinsel SA içinde prematurite, hipoksik-iskemik ensefalopati, travma, cerrahi, toksinler ve malnutrisyon gibi nedenlere bağlı hasarlanmalar sıralanır. Unilateral serebellit, iskemik infarktlar gibi postnatal edinsel olaylar sonucu unilateral SA de meydana gelebilmektedir (50). Öte yandan ataksi ile seyreden Friedreich ataksisi, ataksi-telenjiyektazi ve abetalipoproteinemi gibi hastalıklarda SA görülmemektedir (50). Ataksi konjenital görülebilir. Bu durum serebellar hipoplaziler, DWM, konjenital CMV enfeksiyonu (serebellar hipoplazi olmadan), prenatal iskemik olaylar, Joubert sendromu gibi nedenlerle ilişkili olabildiği gibi olguların % 50'inde etyoloji ve kalıtım özelliği henüz bilinmemektedir (52).

SH doğuştan metabolizma hastalıkları, kongenital infeksiyonlar ve kromozomal anomalilere sekonder olarak gelişebilir (11,53,54) (Tablo 11).

Tablo 11: Serebellar Hipoplazinin Görüldüğü Klinik Durumlar (54)

Prenatal infeksiyonlar (özellikle CMV)

Teratojenler

Kromozomal anormallikler

Metabolik bozukluklar

İzole (genetik) serebellar hipoplaziler

Kompleks (genetik) malformasyonlar

Migrasyon bozuklukları

Konjenital musküler distrofilerin bazı tipleri

Pontoserebellar hipoplaziler

Steinlin ve arkadaşları (51) hipoplazi veya atrofi şeklinde serebellar tutulumun görüldüğü doğuştan metabolik hastalıkları rapor etmişlerdir (Tablo 12).

Serebellar yapıların hipogenezisini kategorize eden geleneksel sınıflandırma sisteminde de farklı bir sınıflandırma önerilmiştir. Bu metod ile anomaliler dörde ayrılır: I. Total veya subtotal agenezi, II. Lateral aplazi, III. Median aplazi, IV. Hipoplaziler (total, lateral ve medial) (11). Fakat bu sınıflama radyologlar veya klinisyenler açısından çoğu zaman yardımcı değildir (11). Çünkü embriyolojik veya patofizyolojik temele dayanmaz.

Sonuç olarak BOS birikiminin de görüldüğü posterior fossa konjenital anomalilerinde; görüntüleme yöntemleri ile hangi patolojinin SH'e sekonder geliştiği yada hangisinin kistik oluşuma ve onun yaptığı basıya bağlı olduğunu değerlendirmek çoğu zaman zordur (11).

Tablo 12: Serebellar Tutulumun Görüldüğü Metabolik Hastalıklar (51)

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

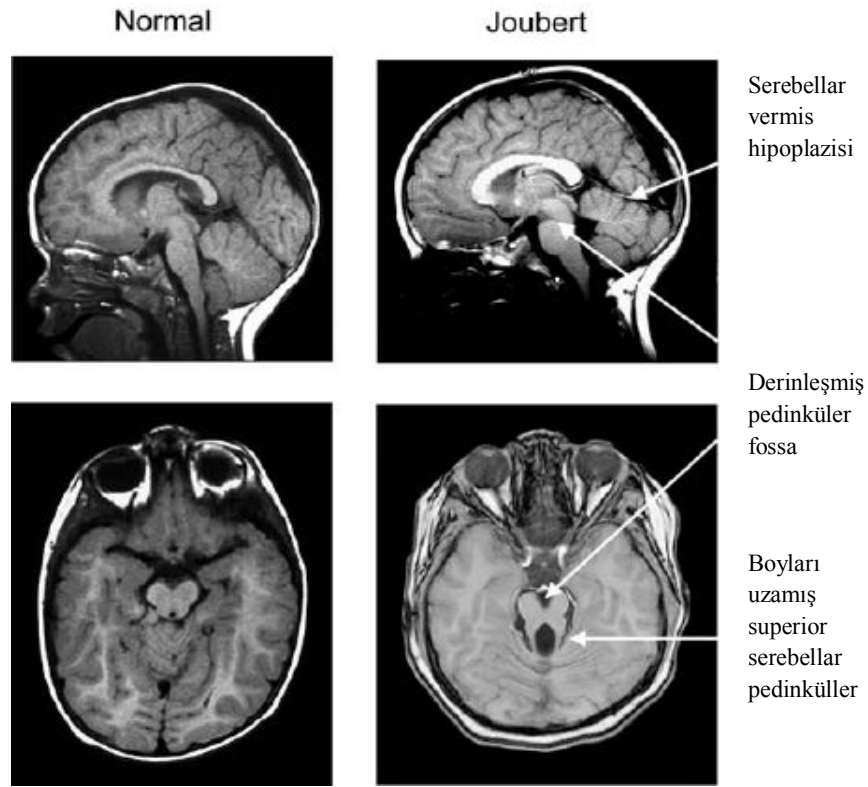
*= Serebellar tutulumun sık görüldüğü hastalıklar **= Serebellar tutulumun nadir görüldüğü hastalıklar

Serebellar kortikal disgenezi: MRG'deki gelişmeler ile paralel olarak serebellar korteks ve folialarda anomaliler de saptanmaya başlanmıştır (11). PMG veya kaldırımtaş lizensefali gibi kortikal anomaliler ile birlikte serebellar kortikal disgenezi (serebellar polimikrogiri) de rapor edilmiştir (11).

Pontoserebellar hipoplazi: Pontoserebellar atrofi olarak da tanımlanan bu durumlarda farklı zamanlarda yapılan MRG'lerle serebellar vermis ve hemisferler ile ventral pons ve sıklıkla da inferior oliver nukleusta ilerleyici atrofi görülür (15). İki farklı tip tanımlanmıştır. Tip 1 otozomal resesif kalıtılan, neonatal başlangıçlı, solunum yetmezliği, erken ölüm ve spinal ön boynuz hücrelerinde spinal kaslar atrofiye benzeyen nöropatolojik tutulum ile karakterizedir. Tip 2'de ise progresif mikrosefali, noromotor gerilik ve karakteristik diskinezi görülür (55).

2.4.2 Molar Diş Görünümü (Molar tooth sign: MTS) İle İlişkili Sendromlar

“Molar tooth sign” aksiyel MRG kesitlerinde görülen, değişen derecelerde vermis hipo/displazisi, horizontal yerleşimli ve kalınlaşmış süperior serebellar pedinkül ve derinleşmiş interpedinküler fossa ile karakterize ve görünüm olarak molar diş benzeyen tipik bir radyolojik bulgudur (Şekil 8) (56). MTS'nin görüldüğü bu hastalık grubu klasik Joubert sendromunu da içeren en az 6 klinik antiteyi kapsamaktadır ve sınıflama listesi büyüyerek devam etmektedir (15). Klinik ve nörojenetik olarak büyük heterojenite gösteren bu grubun sınıflandırması için literatürde farklı şemalar önerilmiştir (56-58).



Şekil 8: Normal ve JS'lu çocuklarda midsagittal (sol) ve aksiyel (sağ) MRG kesitleri (15).

MTS, Joubert sendrom ilişkili sendromlar (JSRD) ile diğer orta-arka beyin anomalilerinin (Dandy-Walker malformasyonu, izole serebellar vermis hipoplazisi ve

pontoserebellar hipoplazi) ayırıcı tanısında kullanılan çok önemli bir parametredir (56,59). Valente ve arkadaşları (56) literatürdeki JSRD sınıflama ve adlandırma problemlerini göz önünde tutarak yeni bir şema önermişlerdir (Tablo 13).

Joubert Sendromu (JS): İlk kez 1969 yılında Joubert tarafından epizodik hiperpne, anormal göz hareketleri, ataksi ve mental retardasyonu olan beş çocukta tarif edilmiştir (11,60). Otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır ve rapor edilen hemen hemen tüm olguların ebeveynleri akraba evliliği yapmıştır (61). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile AHI1, NPHP1 ve CEP290 genlerinde mutasyonlar tarif edilmiştir (58,62). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prevalansının 1/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (63).

JS'lu hastalarda serebellar vermide hipogenezisi ve orta hatta yarıklanma; serebellar nukleusların displazisi ve heterotopisi; piramidal çaprazlamasının tama yakın yokluğu; inferior olivar nukleus, inen trigeminal traktus, dorsal kolon nukleuslarında yapısal anomaliler görülür (11). Bu bulgular eşliğinde altta yatan gelişimsel anomalinin posterior fossa aksonlarının orta hattı geçememesi kabul edilir (11). Karakteristik görüntüleme bulguları vardır. Sagittal kesitlerde normal vermian folia yapısının kaybolduğu, vermis hipogenezisi sonucu dördüncü ventrikülde yarasa kanadı ve orta-beyinde superior serebellar pedinküllerin genişlemesi ve çaprazlamalarının kaybı sonucu “molar diş (tooth)” görünümünün oluştuğu görülür (11).

JSRD grubunda bulunan diğer malformasyonlar daha önce serebello-okülo-renal bozukluklar grubunda sınıflandırılan sendromları da içerir. Bazı olgularda Leber konjenital amorozise benzeyen konjenital körlük ile birlikte retinal distrofi görülür (15,57). Diğer klinik durumlar tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: Basitleştirilmiş JSRD Sınıflaması (56)

Primer kriterler (JSRD tanısı için zorunlu)

Tipik nörolojik bulgular

Hipotoni ve ataksi

Gelişme geriliği

Tipik nöroradyolojik bulgular

“Molar tooth” sign

JSRD altgrupları

- Pür JS (Joubert sendromu): Sadece primer kriterler
 - JS + retinopati: Primer kriterler + retinal tutulum (LCA/retinitis pigmentosa)
 - JS + renal hastalık: Primer kriterler + renal tutulum (NPH/UCD/CDK)
 - CORS (ya da JS-SLS): Primer kriterler + retinopati + renal hastalık
 - COACH: Primer kriterler + mental retardasyon + karaciğer hastalığı + korioretinal ya da optik sinir kolobomu (\pm)NPHa
 - Oro-fasio-digital VI syndrome: Primer kriterler + orofasial bulgular (yarık damak/dudak, dil tümörü, multipl frenulum v.b.) + polidaktili (mesaksiyel/pre-aksiyel)
-

JSRD ile ilişkili özellikler (tüm alt gruplar)

- Okulomotor apraksi, nistagmus (++++)
 - Mental retardasyon (++++)
 - Neonatal respiratuar problemler (++)
 - Dismorfik bulgular (++)
 - Postaksiyel polidaktili (+)
 - Diğer SSS malformasyonları (okspital ensefalosel, hidrocefali, korpus kallozum anomalileri, polimikrogiri, Dandy-Walker malformasyonu v.b.) (+)
 - Situs inversus (\pm)
 - Konjenital kalp hastalığı (\pm)
 - Hirschsprung hastalığı (\pm)
 - Duodenal atrezi (\pm)
 - Bronşiektazi, kronik/tekrarlayan akciğer infeksiyonları(\pm)
-

Sıklık: (++++) %80-90; (++) %50-75; (+) %10-20; ve (\pm) nadir bildirilen olgular.

UCD= İdrar konsantrasyon defekti; NPH= Nefronofitizis; LCA= Leber konjenital amorozis, SLS= Seniore-Loken sendromu, CDK= Kistik displastik böbrek, CORS= Serebello-okülo-renal sendrom, JS= Joubert sendromu.

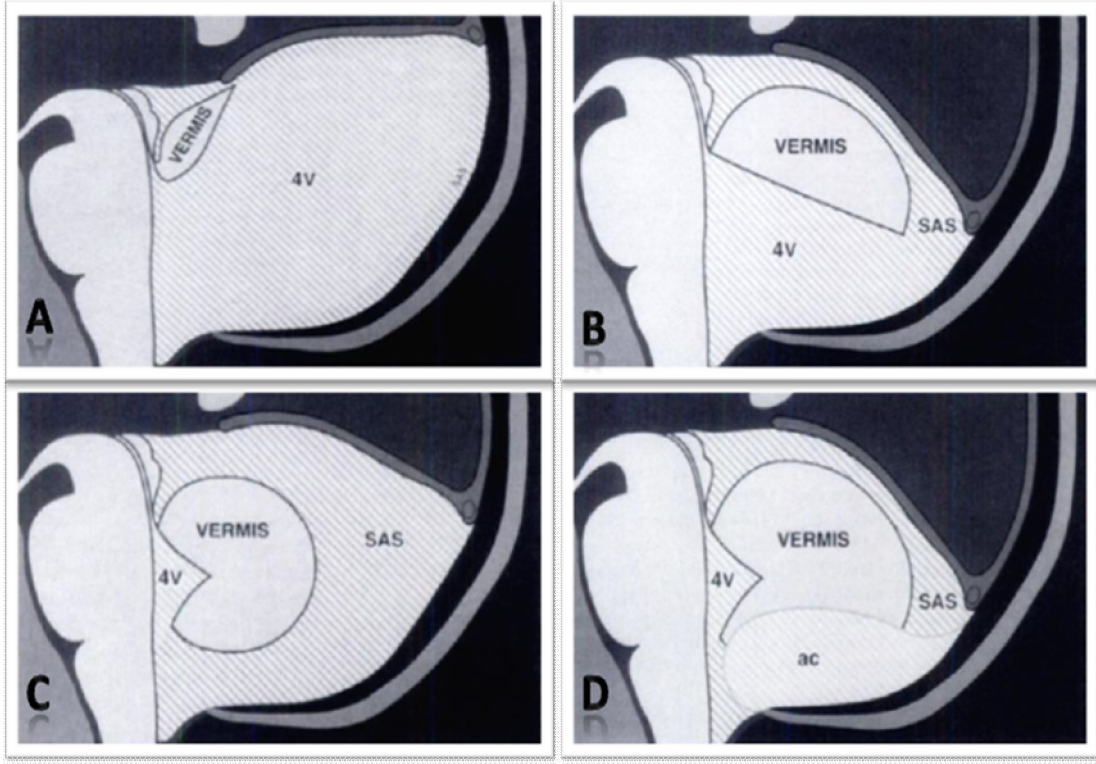
Klinik olarak klasik JS'da infantil hipotoni, gelişme geriliği/mental retardasyon, infantil dönemde düzensiz solunum paterni (epizodik takipne ve/veya apne), anormal göz hareketleri (nistagmus v.b.) görülür (62). Aynı ailedeki olgularda bile klinik ve radyolojik bulgularda büyük farklılığın görülebildiği klinik bir heterojeniteye sahiptir (15). Tanı kriterleri kesin olarak saptanmamış olmasına rağmen bu bulgulara diğer SSS malformasyonları, polidaktili, oküler kolobom, retinal distrofi, renal kistik hastalık ve hepatik fibroz eşlik edebilir (62).

2.4.3. Rombensefalosinapsis

Rombensefalosinapsis nadir bir anomali olup, vermis agenezisi, serebellar hemisferlerin füzyonu, korpus kallozum agenezisi ve diğer orta hat defektleri ile karakterizedir (15). Sıklıkla supratentorial, limbik sistem anomalileri ve hidrosefali ile birlikte görülür (11).

2.4.4. Posterior fossanın kistik malformasyonları

Posterior fossanın kist veya kist-benzeri malformasyonları Dandy-Walker malformasyonunu (DWM), vermian-serebellar hipoplaziyi, mega sisterna magna ve araknoid kisti içerir (Şekil 9). DWM komplet veya parsiyel vermis agenezisi, 4. ventrikülün kistik dilatasyonu ve genişlemiş posterior fossadan oluşan klasik triadı ile kolayca tanınabilir (11). DWM'nun ve ona benzerlik gösteren diğer anomalilerin sınıflandırması ve tanı kriterlerinde henüz tam fikir birliği oluşmamıştır (15). Vermian-serebellar hipoplazi genel bir tanımlamadır fakat normal boyutta bir posterior fossa, değişken derecelerde vermian ve serebellar hipoplazi ve normal ya da dilate olmuş bir 4. ventrikül ile ilişkili bir retroserebellar BOS alanı ile görülen kongenital malformasyonları içerir. Bu malformasyonların daha kesin radyolojik tanısı için embriyolojik gelişimlerinin de iyi bilinmesi gerekir (64).



Şekil 9: Posterior fossanın kistik malformasyonları. A= Dandy-Walker malformasyonu, B= Vermian-serebellar hipoplazi, C= Mega sisterna magna, D= Araknoid kist. [4V= Dördüncü ventrikül, SAS= Subaraknoid alan, ac= araknoid kist] (64).

2.4.4.1. Dandy-Walker malformasyonu (DWM): İlk kez 1914 yılında Dandy ve Blackfan tarafından tarif edilen bu anomalinin ilk tanımlanan klasik triadı; i.komplet veya parsiyel vermian agenezisi, ii. dördüncü ventrikülün kistik dilatasyonu ve iii. yukarı yerleşmiş tentoriyum ve lateral sinusler ile birlikte genişlemiş bir posterior fossa kriterlerini içerir (64). Olguların %80'inde malformasyonun bir parçası değil de bir komplikasyonu kabul edilen hidrosefali görülür (64). Olguların ¼'ünde vermian görülmez, geriye kalan parsiyel aplazilerde inferior vermian mutlaka tutulur (64). Barkovich ve arkadaşları (65) DWM, Dandy-Walker varyantları ve mega sisterna magnayı Dandy-Walker kompleksi terimi altında toplamışlardır. Çünkü bu malformasyonların posterior fossada meydana gelen gelişimsel bozukluğun farklı basamaklarını gösterdiğini ve klinik ya da anatomik olarak tam ayrımlarının yapılamayacağını ve de gereksiz olduğunu savunmuşlardır (65). Öte yandan vermian

agenezisinin komplet veya parsiyel olması, posterior fossa ve dördüncü ventrikül büyüklüğü gibi kriterler ile bir çok yazar farklı Dandy-Walker varyantı tanımı önermiştir (64). Sonuç olarak posterior fossada geniş sıvı birikimi olan olgularda serebellar vermis ve hemisfer boyutları normal ise DWM olarak adlandırılması kabul edilebilir (15). Patogeneizde birçok embriyogenetik teori ileri sürülmüştür fakat en güçlü teori serebellumun orta hatta füzyonunda eksiklik ile birlikte rombensefalondaki gelişimsel bozukluğun olmasıdır (64). Prevalansı 1/25.000-30.000 canlı doğumdur (66). Kesin etyolojik nedeni bilinmemektedir fakat prenatal olarak CMV, rubella ve toksoplazma infeksiyonları ile kumadin ve alkol maruziyeti suçlanmıştır (64). Hidrosefalinin derecesine göre başvuru yaşı yenidoğan dönemi ile geç çocukluk çağı arasında değişir. İnfantlar zayıf baş kontrolü, motor retardasyon ve spastisite ile başvurabilirler. Daha büyük çocuklarda ise kranial sinir paralizi, nistagmus ve trunkal ataksi görülür (64). Radyolojik olarak; kafatası genişlemiş, oksiput incelmış ve balonlaşmış, posterior fossa genişlemiş ve üst sınırını tentorium ve venöz sinüsler oluşturmuştur. Falks serebelli yoktur ve serebellar hemisferler tipik olarak hipoplastiktir. Tedavide ventrikülo-peritoneal ve/veya sistoperitoneal shunt yapılır. Genel mortalite oranı %27'dir ve prognoz diğer SSS anomalilerinin varlığına, hidrosefalinin başlangıç zamanına, cerrahi girişimin zamanı ve yöntemine bağlıdır (64). Olguların %68'inde diğer SSS anomalileri görülür. Bunlar içinde pontoserebellar hipoplazi ve KKA sık görülür. Bu anomalilerin birlikteliğinin nedeni, serebellar vermis ve dördüncü ventrikülün çatısının oluştuğu dönemde (yaklaşık 7-10. gestasyonel haftalar) interhemisferik kommisürel yapıların da oluşmaya başlamasıdır (64). Olguların %20-33'ünde ise yarık damak, yarık dudak, kardiyak malformasyonlar, üriner sistem anomalileri gibi periferik malformasyonlar da rapor edilmiştir (64).

2.4.4.2. Araknoid kist: Araknoid kistler gerçek malformasyonlardan ziyade gelişimsel varyantlardır fakat posterior fossa kistik yapıları için ayırıcı tanıda yer alırlar (64). Araknoid membranın tabakaları arasında oluşan, BOS'a benzer yapıda sıvı içeren benign yapılardır (64). Ventriküler ya da subaraknoid alan ile direkt ilişkili değildirler. Temporal fossadan sonra en sık posterior fossada görülürler (vakaların 1/3'ünde). Kafaiçi yer kaplayan lezyonların yaklaşık %1'ini oluştururlar (64). Erkeklerde daha sık görülürler. Olguların çoğu sporadiktir ve supratentorial kongenital anomaliler ile ilişkili değildirler. Embriyolojik olarak patogeneizde bir çok teori ileri sürülmüştür. Histolojik olarak elektron mikroskopi ile tamamen araknoid membran içinde oluştukları, dış ve iç duvarlarının kist kenarında birleştiği ve normal araknoid membran ile devam ettiği gösterilmiştir (64). BBT ve MRG ile özellikle mega sisterna magna olmak üzere diğer kistik malformasyonlardan ayırımı sıklıkla zordur (64). Ayırında araknoid kistin sisternalar veya subaraknoid boşluk ile ilişkili olmaması faydalıdır. Kesin tanı için sisternografi gerekir (64).

2.4.4.3. Mega sisterna magna (MSM): Bu gelişimsel varyasyon, perimedüller subaraknoid alan ile ilişkili sisterna magnada genişleme ile karakterizedir. Sisterna magna anatomik olarak posteriora araknoid membran, anteriora foramen Magendie, inferiora birinci servikal alan ile ilişkili ve vallekula serebelli bölgesinde yerleşmiş olan boşluktur (64). Boyutlarıyla ilgili kesin ölçümler olmadığı için malformasyonlarının tanısı sadece boyutlarına bakılarak konulamaz. Komşu yapıların anomalileri de göz önünde tutulmalıdır. MSM terimi ile identik olarak "Blake's kesesi (pouch)" ya da "retroserebellar araknoid kese" tanımlamaları da önerilmiştir (64).

Tablo 14: Posterior Fossa Kistik Oluşumlarının Karşılaştırılması (67)

Tip	Dandy-Walker	Blake's pouch	Araknoid kist
Posterior fossa	Normal veya çok geniş	Sıklıkla normal-geniş	Sıklıkla normal-geniş
4.ventrikül koroid pleksusu	Yok	Normal veya yok	Normal
Torcula	Normal veya eleve olmuş	Sıklıkla normal veya eleve olmuş	Sıklıkla normal veya eleve olmuş
Oksipital kemik	Normal veya incelmış	Normal veya incelmış	Normal veya incelmış
Falks serebelli	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var
SSS malformasyonu	Sık	Nadir	Nadir

MSM kist-benzeri posterior fossa malformasyonlarının yaklaşık %54'ünü oluşturur. Olguların %15'inde posterior fossa genişlemiştir. Hidrosefali ile birlikte görülebilirken genelde tesadüfen saptanır. Basıya uğramış ve hipoplastik bir vermis ayırımını yapmak zor olduğu için, MSM'nın vermian-serebellar hipoplazi veya DWM'u ile ayırıcı tanısı zor olabilir. Bu durumda vermisin normal 9 lobunun ayırtedilebilmesi ve bası yönü yardımcı olur. Kistik malformasyonlar tablo 14'de özetlenmiştir.

2.4.4.4. Vermian-Serebellar Hipoplazi: DWM olarak tanımlanması için gerekli kriterleri tam olarak karşılamayan diğer kistik veya kist benzeri anomalilerin klinik ve radyolojik ayırımı ile tanı ve terminolojileri hala tartışmalıdır. Bu nedenle Kollias ve arkadaşları (64) daha geniş anlamli "vermian-serebellar hipoplazi" terimini önermişlerdir. Bu grup malformasyonlarda posterior fossa normal boyutta, değişen derecelerde vermian ve serebellar hipoplazi bulunmakta ve normal ya da minimal dilate olmuş bir dördüncü ventrikül ile ilişkili belirgin bir retroserebellar BOS alanı bulunmaktadır. Normal boyutta posterior fossanın bulunduğu vermian-serebellar hipoplazi grubu tüm posterior fossa malformasyonlarının yaklaşık 1/3'ünü oluşturur ve gerçek DWM'undan çok daha fazla görülür (64). DWM'de görülene benzer şekilde bu

grupta da supratentoriyel anomaliler (korpus kallozum agenezisi, diensefalik kistler, heterotopiler, koloprozensefali, giral anomaliler) eşlik edebilir. Birçok farklı klinik sendrom ile ilişkisi rapor edilmiştir (Tablo 15). Gelişme geriliği ilişkili supratentoriyel anomalilere bağlıdır. DWM ve vermian-serebellar hipoplazi supratentoriyel ve periferik anomaliler ile birliktelik göstermesine rağmen birçok olguda tanımlanabilen malformasyon sendromları saptanamaz (64).

Tablo 15: Vermian Hipoplazi İle İlişkili Klinik Sendromlar (64)

Vermian agenezi

Ana komponenti olarak: Joubert sendromu, Walker-Warburg sendromu, Serebro-okulo-muskuler sendrom

Ara sıra komponenti olarak: Meckel-Gruber sendromu, Coffin-Siris sendromu, Ellis-van Creveld sendromu, Fraser kriptofthalmos

Non-Mendelian durumlar

Dandy-Walker malformasyonu ile birlikte fasial anjiom

X'e bağlı dominant Aicardi sendromu

Cornelia de Lange sendromu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Eylül 2009 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya konvulsiyon, mental-motor gerilik, hipotoni ve öğrenme güçlüğü gibi çeşitli nörolojik yakınmalar ile başvuran ve MRG ile konjenital SSS malformasyonu saptanan vakalar alındı. Diffüz serebral atrofi vakaları, prematürite veya perinatal asfiksi öyküsü olup MRG'de periventriküler lökomalazi, korpus kallozum hipoplazisi veya disgenезisi saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Genellikle fetal veya neonatal dönemde kaybedilen anensefali, aproensefali ve atelensefali gibi ağır gelişimsel malformasyonlar ile daha çok cerrahi birimler tarafından takip ve tedavi edilen ensefalosel, meningosel ve meningomiyelosel gibi orta hat anomalileri ve ensefalosel ve Chiari malformasyonları gibi anomaliler çalışma dışında tutuldu.

3.1. Vakaların değerlendirilmesi

3.1.1. Klinik değerlendirme: Çalışmaya alınan tüm vakalar standardize edilmiş bir klinik takip formu ile değerlendirildi ve tüm vakaların hastalık öyküleri ile demografik ve antropometrik verileri kaydedildi.

- a) Başvuru yakınmaları: Tüm vakalar için aile üyeleri ile doğrudan görüşülerek hekime ilk başvuru nedenleri ya da hangi bulgular ile farklı merkezlerden hastanemize yönlendirildikleri sorgulandı.
- b) Perinatal öykü: Serebral malformasyonların etyolojisinde önemli risk faktörü olarak tanımlanan maternal enfeksiyonlar, radyasyon ışımına maruziyet, ilaç kullanımı ve plasental yetmezliğe yol açabilecek sistemik hastalıklar, sigara ve alkol alışkanlığı, fizik travma gibi olaylar ayrıntılı şekilde sorgulandı.
- c) Aile öyküsü: Anne, baba, kardeşler ve akrabalarda benzer nörolojik hastalık varlığı, anne-baba akrabalığı, ölü doğum ve kardeş ölüm öyküsünün varlığı

sorgulandı. Özellikle ailesel serebellar malformasyonu olan hastalarda aile soy ağacı çıkartılarak malformasyonun kalıtım özelliği değerlendirildi.

- d) Fizik muayene: Tüm olguların özellikle başçevresi olmak üzere büyüme geriliği açısından antropometrik ölçümleri kaydedildi. Yine tüm olgularda eşlik edebilecek diğer sistem anomalileri açısından ayrıntılı fizik muayene yapıldı.
- e) Eşlik eden sendromlar: Olgular santral sinir sistemi malformasyonlarına eşlik eden ya da bu malformasyonları içeren sendromlar açısından analiz edildi. Gerekli durumlarda bu sendromlar için ileri incelemeler yapıldı.
- f) Konvulsiyon: Takip periyodu boyunca veya daha önce konvulsiyon geçiren olgular; epilepsi, spesifik epileptik sendromlar ve EEG özellikleri açısından değerlendirildi.
- g) Mental-motor gelişimin değerlendirilmesi: Altı yaşın üstünde olup kooperasyon kurulabilen olgularda psikolog tarafından IQ testi yapıldı. Performans IQ' u için S.D. Porteus Labirentleri testi, sözel performans için Kent EGY testi kullanıldı. Altı yaşın altında olan veya daha büyük olup da kooperasyon kurulamayan olgularda ise muayene sırasında ve ebeveynlerle görüşülerek mental gelişimleri değerlendirildi. Tüm olguların nöromotor gelişim basamaklarına zamanında ulaşmış ulaşmadığı kaydedildi.
- h) İşitme ve görme problemlerinin değerlendirilmesi: Tüm olgularda ebeveynler ile görüşülerek ve muayene sırasında görme ve işitme problemine sahip olup olmadıkları değerlendirildi. Gerekirse uyarılmış görsel potansiyel (VEP) ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP) analizleri yapıldı. Bu analizler üniversitemiz laboratuvarlarında yapıldı.

3.1.2. Radyolojik Değerlendirme: Hasta yakınlarına önceden çekim hakkında bilgi verilerek beyin MRG Siemens Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen, Germany)

cihazı ile hastanemiz radyoloji ünitesinde yapıldı. Konvansiyonel sistemlerle karşılaştırıldığında Magnetom Symphony'nin magneti 1.6 cm uzunluğunda olup hasta uyumu iyi bir MR sistemidir. Alan gücü 1.5 Tesla olup yüksek alan gücünde tanımlanmaktadır. Süperkondüktif (Niobium-Titanium) magnetin gradient gücü 30 mT/m, FOV genişliği maksimum 50 cm'dir. MRG çekimleri hastalara 50 mg/kg/doz kloralhidrat oral olarak verilip uyutulduktan sonra ve bazı olgularda genel anestezi altında yapıldı. Hastaların sagittal, aksiyel ve koronal kesitleri üniversitemiz radyoloji departmanı tarafından değerlendirildi.

Agiri-pakigiri kompleksine sahip olan olgular Liang ve arkadaşları (41) tarafından yayınlanan şemaya göre sınıflandırıldı. Beyin MRG'de diffüz agiri veya az miktarda sulkus ile birlikte geniş agiri alanlarının varlığında grade 1-2; mikst agiri ve pakigiri veya diffüz veya lokalize pakigiri varlığında ise grade 3-4 agiri-pakigiri kompleksi tanımı kullanıldı.

3.1.3. Diğer Tetkikler: Eşlik edebilecek sendromlar şüphesinde veya aile öyküsü olan olgularda Tandem MS metabolik hastalık taraması İzmir'de özel Tanyalçın tıp laboratuvarında çalışıldı. Karyotip analizi Ankara'da özel Düzen laboratuvarında yapıldı. Gerekli durumlarda ultrasonografi ve ekokardiyografi gibi ileri tetkikler yapıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz: Olgularımızda verilerin ortalama ve standard sapma değerlerinin hesaplanmasında SPSS 16.0 programı kullanıldı. Yaş bakımından gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Kruskal-Wallis testi yapıldı. Farklı anomalili olgular arasında epilepsi ve nöromotor gerilik bakımından fark olup olmadığının değerlendirilmesinde Chi-square testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olgular SSS'in major olarak etkilendiği bölgeler göz önüne alınarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'de izole korpus kallozum anomalisi ve/veya izole kortikal gelişimsel malformasyonu (KGM) olan vakalar; grup 2'de izole veya diğer malformasyonlarla birlikte seyreden posterior fossa anomalisi olan vakalar bulunmaktaydı. Grup 1'de 74 ve grup 2'de 40 olmak üzere toplam 114 vaka vardı. Çalışmaya alınan tüm vakaların 79'u (%69.2) erkek ve 35'i (%30.7) kızdı (E/K:2.25). Grup 1'de E/K oranı 2.21, grup 2'de 2.07 bulundu. Yenidoğan dönemi dışındaki hastaların başvuru yaş ortalamaları grup 1'de 4.46 ± 4.61 yıl ve grup 2'de 5.23 ± 4.19 yıl idi. Grup 1'de dokuz ve grup 2'de de sekiz vaka yenidoğan dönemi içinde başvurdu. Yenidoğan dönemi dışındaki hastaların dışında MRG incelemesinin yapıldığı yaş grup 1'de ortalama 4.62 ± 4.65 yıl ve grup 2'de 4.98 ± 4.30 yıl idi. Grupların başvuru yaşı, cinsiyet ve MRG çekim yaşı dağılımları tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: Grupların yaş, cinsiyet ve MRG çekim yaşları

Özellikler	Grup 1	Grup 2
Başvuru yaşı	4.46 ± 4.61 yıl (2 ay-15 yıl)	5.23 ± 4.19 yıl (2 ay-14.5 yıl)
Kız	22 (%29.7)	13 (%32.5)
Erkek	52 (%70.2)	27 (%67.5)
MRG yaşı	4.62 ± 4.65 yıl (2 ay-15.25 yıl)	4.98 ± 4.30 yıl (2 ay-15.6 yıl)

4.1. Grup 1'de yer alan vakaların klinik ve radyolojik bulguları: Grup 1'de 74 hasta vardı. Başvuru yaşları yenidoğan dönemi dışındakilerde ortalama 4.46 ± 4.61 yıl (2 ay-15 yıl) idi. Dokuz (%12.1) vaka yenidoğan dönemi içinde başvurdu. Yirmiiki (%29.7) kız ve 52'i (%70.2) erkekti. Erkek/kız oranı 2.36 idi. İzole korpus kallozum anomalili 14 vakanın başvuru yaşlarının ortalaması 4.25 ± 4.64 yıl, izole agiri-pakigiri kompleksi

olan 18 vakanın 3.88 ± 4.64 yıl, izole şizensefalisi olan yedi vakanın 6.58 ± 5.65 yıl, izole heterotopili beş vakanın 8.11 ± 4.96 yıl ve sınıflandırılmayan (fokal) kortikal displazisi olan 4 vakanın 6.35 ± 5.65 yıl idi. Yetmişdört vakanın 28'i (%37.8) gelişme geriliği, 28'i (%37.8) konvulsiyon, 10'u (%13.51) baş çevresi küçüklüğü, dördü (%5.4) öğrenme ve konuşma güçlüğü, ikisi (%2.7) görme problemi, biri (%1.35) dismorfik yüz görünümü, biri (%1.35) baş çevresi büyüklüğü, biri (%1.35) hipotoni, biri (%1.35) beslenme güçlüğü, biri (%1.35) hemiparezi ve biri solunum sıkıntısı (%1.35) şikayetleri ile başvurdu.

Yetmişdört hastanın 38'inde (%51.3) epileptik nöbet öyküsü vardı. Epileptik nöbeti olan vakalar anomali tipine göre değerlendirildiğinde; 16 vakada izole agiri-pakigiri kompleksi, yedi vakada izole heterotopi, üç vakada izole şizensefali, iki vakada şizensefali ve pakigiri, üç vakada KKA, bir vakada KKA ve PMG, bir vakada PMG, bir vakada fokal kortikal displazi (FKD), bir vakada KKA ve heterotopi, bir vakada PMG ve pakigiri, bir vakada PMG ve heterotopi, bir vakada ise şizensefali ve FKD bulunuyordu.

Yetmişdört vakanın 13'ünde (%17.5) SSS malformasyonuna yol açabilecek olası bir prenatal etyolojik faktör saptandı. Bir vakada (9 no'lu) olguda annenin gebeliğinin 7. ayında ateşli ve döküntülü bir hastalık geçirdiği fakat özgül bir hastalık tanısı almadığı öğrenildi. Üç vakada (17, 23 ve 31 no'lu) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile konjenital CMV enfeksiyonu gösterildi. Onyedini no'lu vakada aynı zamanda prematürite de vardı. Bir vakada (25 no'lu) ise üç aylıkken çalışılan CMV IgM ve IgG pozitif saptandı. Mikrocefali ve lizensefalisi olan bu vakada BBT'de periventriküler kalsifikasyon ve bilateral korioretinit saptandı. Bu bulgular ile konjenital CMV enfeksiyonu tanısı konuldu. Bir başka vaka (28 no'lu) ikiz eşi ve prematür olarak doğmuştu ve maternal astım öyküsü vardı. Bir diğer vakada (20 no'lu) annenin

gebeliğinin ilk dönemlerinde günde 3-4 adet sigara içtiği; bir vakanın (40 no'lu) annesinin gebeliğin ilk dönemlerinde oral kontraseptif kullandığı; bir başka vakanın (47 no'lu) da annesinin gebeliğin 4. ayında menenjit geçirdiği saptandı. İki vakada (6 ve 27 no'lu) prematurite ve hiperbilirubinemi öyküsü vardı. Bu iki vaka fototerapi almıştı. Bir başka vaka (13 no'lu) prematür ve ikiz eşi olarak doğmuştu. Bir diğer vakada (50 no'lu) sadece prematürite öyküsü vardı. Yetmişdört vakanın altısında (%8.1) prematür doğum öyküsü vardı ve bu vakaların hiçbirinde mekanik ventilatör tedavisi gerektirecek solunum sıkıntısı yoktu.

Vakaların 29'unda (%39.1) büyüme geriliği saptandı. Altı vakada prematurite öyküsü de vardı. Yetmişdört vakanın 51'inde (%68.9) mental retardasyon ve 51'inde (%68.9) motor retardasyon vardı. Onüç (%17.5) vakada görme problemi varken, sekiz (%10.8) vakada işitme problemleri tarif ediliyordu.

Vakaların 24'ünde (%32.4) 2. derece ve altısında (%25) 3. derece veya uzak derece ebeveynler arası akraba evliliği mevcuttu. Vakalardan 16'sında (%21.6) ailede nörolojik hastalık öyküsü vardı. Yedi ve 11 no'lu vakaların birer kardeşinde epilepsi olduğu, 20 no'lu vakanın dayı ve halası ile 23 no'lu vakanın üç kardeşinde mental-motor retardasyon olduğu; 27 no'lu vakanın bir kardeşinin benzer öykü ile 1.5 aylık iken ve 46 no'lu vakanın iki kardeşinin benzer klinik öykü ile eksitus olduğu; 28 no'lu vakanın kardeşinde mikrosefali, epilepsi ve mental-motor retardasyon bulunduğu; 33 no'lu vakanın amcasında epilepsi ve MMR olduğu; 34 ve 36 no'lu vakaların bir kuzenlerinde mental-motor retardasyon olduğu bulunduğu; 38 no'lu vakanın kuzeninde epilepsi olduğu; 39 no'lu vakanın kuzeninde hidrosefali olduğu; 56 no'lu vakanın bir kardeşinde mikrosefali olduğu ve yenidoğan döneminde eksitus olduğu; 60, 66 ve 68 no'lu vakaların kardeşlerinde benzer öykü olduğu saptandı.

Tablo 17: Grupların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Semptom ve bulgular	Grup 1 (n=74) n (%)	Grup 2 (n=40) n (%)	Toplam (n=114) n (%)
Başvuru yakınması olarak gelişme geriliği	28 (37.8)	18 (45)	46 (40.35)
Başvuru yakınması olarak konvulsiyon	28 (37.8)	10 (25)	38 (33.3)
Başvuru yakınması olarak mikrosefali	10 (13.5)	3 (7.5)	13 (11.4)
Konvulsiyon varlığı	38 (51.3)	15 (37.5)	53 (46.4)
Görme problemi			
Var	13 (17.5)	6 (15)	19 (16.6)
Yok	46 (62.1)	20 (50)	
Değerlendirilemeyen	15 (20.2)	14 (35)	
İşitme problemi			
Var	8 (10.8)	9 (22.5)	17 (14.9)
Yok	48 (64.8)	16 (40)	
Değerlendirilemeyen	18 (24.3)	15 (37.5)	
Mental retardasyon			
Var	51 (68.9)	32 (80)	83 (72.8)
Yok	18 (28.1)	3 (7.5)	
Değerlendirilemeyen	5 (6.7)	5 (12.5)	
Motor retardasyon			
Var	51 (68.9)	32 (80)	83 (72.8)
Yok	19 (25.6)	3 (7.5)	
Değerlendirilemeyen	4 (5.4)	5 (12.5)	
Büyüme geriliği			
Var	29 (39.1)	11 (27.5)	40 (35.08)
Yok	38 (51.3)	19 (47.5)	
Değerlendirilemeyen	7 (9.4)	10 (25)	
Olası prenatal etyolojik faktör saptanabilen	13 (17.5)	6 (15)	19 (16.6)
Ailede benzer hastalık öyküsü olan	16 (21.6)	13 (32.5)	29 (25.4)

Tablo 17: Devamı

İkinci derece akraba evliliği	24 (32.4)	16 (40)	40 (35)
Üçüncü derece veya uzak akraba evliliği	6 (8.1)	5 (12.5)	11 (9.6)
Eşlik eden anomali veya sendroma sahip olanlar	19 (25.6)	16 (40)	35 (30.7)
Normal fizik muayene	13 (17.5)	5 (12.5)	18 (15.7)
Hipotonisite	15 (20.2)	7 (17.5)	22 (19.2)
Hemiparezi	8 (10.8)	-	8 (7.01)
Spastik tetraparezi/Generalize spastisite	17 (22.9)	9 (22.5)	26 (22.8)
Dipleji	9 (12.1)	4 (10)	13 (11.4)
Mikrosefali	17 (22.9)	5 (12.5)	22 (19.2)
Makrosefali	1 (1.35)	3 (7.5)	4 (3.5)
Dismorfik yüz görünümü	4 (5.4)	4 (10)	8 (7.01)
Strabismus	9 (12.1)	6 (15)	15 (13.1)
Nistagmus	2 (2.7)	1 (2.5)	3 (2.6)
Ataksi ve serebellar testlerde bozukluk	1 (1.35)	10 (25)	11 (9.64)
EEG			
Normal	6 (8.1)	6 (15)	12 (10.5)
Unilateral veya fokal epileptiform anomali	4 (5.4)	2 (5)	6 (5.2)
Multifokal veya jeneralize epileptiform anomali	14 (18.9)	9 (22.5)	23 (20.1)
Hipsaritmi paterni	6 (8.1)	1 (2.5)	7 (6.1)
Tandem MS			
Normal	16 (21.6)	6 (15)	22 (19.2)
Anormal	2 (2.7)	2 (5)	4 (3.5)
Karyotip			
Normal	3 (4.05)	4 (10)	7 (6.1)
Anormal	-	2 (5)	2 (1.75)

Ailede nörolojik hastalık öyküsü olan vakaların altısında agiri-pakigiri kompleksi; birinde şizensefali, birinde şizensefali ve agiri-pakigiri kompleksi; ikisinde KKA ve agiri-pakigiri kompleksi; birinde KKD ve agiri-pakigiri kompleksi; birinde KKD, PMG ve heterotopi; birinde KKA ve polimikrogiri ve üçünde izole KKA vardı.

Yetmişdört vakadan 13'ünde (%17.5) nörolojik muayene normal iken, 17'sinde (%18.9) mikrosefali, 17'inde (%18.9) spastik kuadriparezi, 15'inde (%20.2) hipotonisite, dokuzunda (%13.8) strabismus, dokuzunda (%13.8) dipleji, sekizinde (%10.8) hemiparezi, dördünde (%6.15) dismorfik yüz görünümü, ikisinde (%3.07) horizontal nistagmus, birinde (%1.53) makrosefali ve birinde (%1.53) ataksi saptandı.

Ondokuz vakada (%25.6) SSS malformasyonuna eşlik eden bir anomali veya sendrom vardı. Bir no'lu vakada dismorfik yüz görünümü, 2 no'lu vakada Down sendromu ve ASD (atriyal septal defekt); 8 no'lu vakada katarakt; 10 no'lu vakada kısa boyun ve osteogenezis imperfekta saptandı. Ondokuz no'lu vakada düşük kulak, yüksek damak, mikrognati saptanırken kemik survey grafilinde onbir çift kostaya sahip olduğu ve vertebra korpus yüksekliklerinin artmış olduğu belirlendi. Bu vakada Tandem MS normal idi. Yirmidört no'lu vakada mitral valv prolapsusu ve dismorfik yüz görünümü vardı. Heterotopi ve KKD'i olan bu vakada Tandem MS ve karyotip normal saptandı. Yirmialtı no'lu vakada hipotiroidi, VSD, yüksek damak ve kısa boyun vardı. Kemik survey grafilinde brakisefali vertebra korpus yüksekliklerinde artma ve iliak indekste küçülme saptandı. Karyotip ve Tandem MS incelemesi normal olan bu hastanın MRG'inde pakigiri ve KKA belirlenmişti. Yirmiyedi no'lu vakada Zellweger sendromu saptandı. Yirmisekiz no'lu vakada ASD, kongenital fort miyopisi, dismorfik yüz, mikrognati ve sol katarakt mevcuttu. Prematurite ve ikiz doğum öyküsü olan bu vakada pakigiri saptandı. Otuzbeş ve 37 no'lu vakalarda burun kökü basıklığı, 26 no'lu vakada yüksek damak saptandı. Kırk no'lu 15 yaşındaki vakada multipl iskelet sistemi

anomalisi (bilateral el anomalisi, bilateral pes ekinovarus deformitesi, bilateral koksava ve bilateral gelişimsel kalça displazisi), bilateral inmemiş testis, optik atrofi mevcuttu. Elli no'lu vakada sağ üst ekstremite anomalisi (bilek distali gelişmemiş), 57 no'lu vakada ASD, 65 no'lu vakada yarık damak ve yarık dudak, 66 no'lu vakada non-ketotik hiperglisinemi ve 68 no'lu vakada dilate kardiyomiyopati saptandı.

Tablo 18: Grup 1'deki Vakaların Nöroradyolojik Bulguları

SSS Anomalisi	Vaka Sayısı	Toplam
İzole KKA	3	11
İzole KKA+ kolposefali	4	
İzole KKA+ lateral ventrikül dilatasyonu	1	
İzole KKA+ lateral ventrikül dilatasyonu + MSM	1	
İzole KKA+ lateral ventrikül dilatasyonu + SPA	1	
İzole KKA+ lateral ventrikül dilatasyonu + iskemik değişiklikler	1	
İzole KKD	1	3
İzole KKD + lateral ventrikül dilatasyonu	2	
İzole agiri-pakigiri kompleksi	5	18
APK + lateral ventrikül dilatasyonu	3	
APK + LVD + ensefalomalazi + KSPV	1	
APK + LVD + myelinizasyon anomalisi	1	
APK + myelinizasyon anomalisi	2	
APK + lateral ventrikül dilatasyonu + ensefalomalazi	1	
APK + KKH + lateral ventrikül dilatasyonu	1	
APK + KKH	1	
APK + LVD + KSPV + myelinizasyon anomalisi	1	
APK + KKH + lateral ventrikül dilatasyonu + SPA	1	
APK + iskemik değişiklikler	1	
KKA+ agiri-pakigiri kompleksi + kolposefali	5	5
KKA + heterotopi + unilateral hemiatrofi	1	3
KKA + heterotopi	1	
KKA + heterotopi + lateral ventrikül dilatasyonu	1	

Tablo 18: Devamı

KKD + agiri-pakigiri kompleksi	1	3
KKD + APK + Ensefalomalazi/lökomalazi + KSPV	1	
KKD + APK + septum pellucidum agenezisi	1	
KKD + semilobar holoprozensefali	1	1
İzole PMG + kolposefali + KKH	1	1
Şizensefali + myelinizasyon anomalisi	1	7
Şizensefali + LVD + SPA	1	
Şizensefali	2	
Şizensefali + KKH	1	
Şizensefali + LVD	2	
İzole heterotopi	3	5
Heterotopi + SPA + KKH	1	
Heterotopi + AK + LVD	1	
KKD + heterotopi	1	2
KKD + PMG + heterotopi	1	
Heterotopi + APK (double korteks) + LVD + MSM + KSPV	1	2
Heterotopi + APK (double korteks)+ LVD	1	
Şizensefali + PMG	1	3
Şizensefali + APK + KKH + KSPV + LVD	1	
Agiri-pakigiri kompleksi + PMG	1	
KKA + agiri-pakigiri kompleksi + PMG	1	10
KKA + APK + PMG + Kolposefali + Araknoid kist	1	
KKD + Şizensefali + APK + unilateral hemiatrofi	1	
KKA + PMG + LVD	1	
KKD + PMG	1	
Sınıflandırılmayan (fokal kortikal displazi) tipler	4	
Holoprozensefali + SPA + Lateral ventrikül dilatasyonu	1	
Toplam	74	74

AK= Araknoid kist, APK= Agiri-pakigiri kompleksi, KK= Korpus kallozum, MSM= Mega sisterna magna, SPA= Septum pellucidum agenezisi, KSPV= Kavum septum pellucidum at vergae, KKH= Korpus kallozum hipoplazisi, KKA= Korpus kallozum agenezisi, KKD= Korpus kallozum dizenezisi, PMG= Polimikrogiri, LVD= Lateral ventrikül dilatasyonu.

Vakalardan 30'unda (%40.5) EEG çekildi. Altı vakada normal, dört vakada fokal, 14 vakada multifokal veya jeneralize epileptiform anomali ve altı vakada hipsaritmi paterni saptandı.

Yetmişdört vakadan 18'inde (%24.3) Tandem MS çalışıldı; iki vakada anormal bulundu. Zellweger sendromlu 27 no'lu vakada açıl karnitin profilinin anormal (C5 yüksek) olduğu saptandı. Altmışsekiz no'lu vakada ise serbest karnitinin düşük-normal, C3+C16'nın ılımlı düşük, lösin ve valinin normal olduğu, aminositlerde genel bir düşüklük bulunduğu ve idrarda organik asit çalışılması önerildi. Fakat hasta ailesinin düşük ekonomik düzeyi nedeni ile idrarda organik asit profili çalışılmadı. Grup 1'deki vakaların öykü, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 17'de özetlenmiştir.

Grup 1'deki hastaların beyin MRG çekim yaşlarının ortalaması 4.62 ± 4.65 yıldır (2 ay-15.25 yıl). Sekiz (%10.8) vakada MRG incelemesi yenidoğan dönemi içinde yapıldı. Beyin MRG'de 74 vakadan 18'inde (%24.3) izole agiri-pakigiri kompleksi, 11'inde (%14.86) izole KKA, 11'inde (%14.86) KKA ve bir veya daha fazla tipte kortikal anomali, sekizinde (%10.81) KKD ve bir veya daha fazla tipte kortikal anomali, yedisinde (%9.45) izole şizensefali, beşinde (%6.75) korpus kallozum anomalisi olmadan birden fazla tipte kortikal anomali, beşinde (%6.75) izole heterotopi, dört vakada (%5.4) sınıflandırılmayan veya fokal kortikal anomali, üçünde (%4.05) izole KKD, birinde (%1.35) izole PMG ve birinde (%1.35) izole holoprozensefali saptandı. Grup 1'deki vakaların nöroradyolojik bulguları tablo 18'de verilmiştir.

4.2. Grup 2'de Yer Alan Vakaların Klinik ve Radyolojik Bulguları: Grup 2'de 40 hasta vardı. Yenidoğan dönemi dışındaki vakaların başvuru yaşları 2 aylık-14.5 yıl arasında idi (ortalama 5.23 ± 4.19 yıl). Sekiz (%20) vaka yenidoğan dönemi içinde başvurdu. 27'i (%67.5) erkek, 13'ü (%32.5) kız idi (erkek/kız=2.07).

Vakaların 18'i (%45) gelişme geriliği; 10'u (%25) konvulsiyon; dört (%10) vaka ataksi; üçer (%7.5) vaka baş çevresi küçüklüğü, kafada şekil bozukluğu ve baş çevresi büyüklüğü, solunum sıkıntısı; birer (%2.5) vaka sarılık, öğrenme güçlüğü, gelişmede duraklama, işitme azlığı, hipotoni ve şaşılık şikayetleri ile başvurdu.

Kırk hastanın 15'inde (%37.5) konvulsiyon öyküsü ve 11'inde (%27.5) büyüme geriliği vardı. Vakaların 32'inde (%80) motor ve mental retardasyon, bir vakada sadece motor retardasyon vardı. Üç vakada mental-motor retardasyon saptanmazken beş vakada değerlendirme yapılamadı. Altı (%15) vakada görme problemi varken, dokuz (%22.5) vakada da işitme problemleri tarif ediliyordu. Ondört vakada görme ve 15 vakada işitme fonksiyonları net olarak değerlendirilemedi.

Kırk vakanın altısında (%15) SSS malformasyonuna yol açtığı bildirilen olası bir prenatal olay rapor edildi. Bir vakada (8 no'lu) prematürite, ekschange transfüzyon gerektiren sarılık ve gebeliğin ilk 3-4 ayında maternal sigara kullanım öyküsü vardı. Diğer bir vakada (29 no'lu) prematürite ve mekanik ventilatör tedavisi gerektiren solunum sıkıntısı vardı. Başka bir vakada (11 no'lu) sadece prematürite öyküsü saptandı. Bir vakada (10 no'lu) BBT'de kalsifikasyon, MRG'de serebellar hipoplazi ve pakigiri saptandı. Bu vakanın annesinde ilk trimesterde geçirilen ateşli hastalık öyküsü vardı ve vaka konjenital CMV enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Başka bir vakanın (12 no'lu) mikrosefalisi, CMV IgM ve IgG pozitifliği, beyin MRG'de serebellar hipoplazi ve KKD'i saptanmışken BBT'i normal idi. Bir diğer vakada da (16 no'lu) beyin MRG'de serebellar displazi, bilateral pakigiri ve KKD bulunurken BBT'de de kalsifikasyon saptandı. Bu iki vaka da konjenital CMV enfeksiyonu olarak kabul edildi.

Yukarıdaki vakaların dışında iki vakada (26 ve 33 no'lu) şüpheli zor doğum ve iki vakada (9 ve 20 no'lu) doğduktan sonra geç ağlama öyküsü olmasına rağmen bu vakalarda perinatal asfiksi lehine öykü ve laboratuvar bulguları saptanmadı. Başka bir

vakada (32 no'lu) ise doğum sonrası bebeğin yere düştüğü belirtiliyordu. Bu vakada muhtemel travma sonrası tıbbi müdahale gerektirecek bir problemin olmadığı öğrenildi.

Vakalardan 13'ünde (%32.5) ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. Bir ve 27 no'lu vakaların birer kız kardeşlerinin benzer klinik öykü ile eksitus olduğu; 5 no'lu vakanın bir erkek kardeşinde epilepsi olduğu; 6 ve 11 no'lu vakaların bir kardeşlerinin ve 19 no'lu vakanın iki kardeşinin SP tanısı aldığı; 17 no'lu vakanın dört kardeşinin 1 yaşından önce eksitus olduğu ve ölüm nedenlerinin bilinmediği; 22 ve 23 no'lu kardeş vakaların benzer klinik öyküye sahip oldukları; 28 no'lu vakanın mental-motor retardasyona sahip bir kardeşinin olduğu; 30 ve 31 no'lu vakaların birer kardeşlerinde benzer şikayetlerin olduğu; 38 no'lu vakanın bir kardeşinde epilepsi bulunduğu ve iki kardeşinin benzer öykü ile eksitus olduğu öğrenildi.

Kırk vakanın 16'ında (%40) anne-baba arasında 2. derece; 5'inde (%12.5) 3. derece veya uzak akraba evliliği mevcuttu. Vakaların 16'ında (%40) eşlik eden anomali veya sendrom mevcuttu. İki no'lu vakada holokarboksilaz sentetaz eksikliği; 15 no'lu vakada biotinidaz eksikliği; 10 no'lu vakada mikrogmati, bilateral gelişimsel kalça displazisi ve yüksek damak; 20 no'lu vakada PDA (patent duktus arteriosus), kısa boyun, düşük kulak, mikrogmati, sindaktili, hipospadias, bilateral renal kist, bilateral gelişimsel kalça displazisi, bilateral inmemiş testis ve şüpheli dış genitalia mevcuttu. Oniki no'lu vakada umblikal herni; 14 no'lu vakada Down sendromu, VSD ve PDA; 16 no'lu vakada bilateral korioretinit skarı; 18 no'lu vakada yarık damak-dudak ve bilateral inmemiş testis; 21 no'lu vakada yarık damak; 22 no'lu vakada dilde hamartom; 23 no'lu vakada dismorfik yüz görünümü, bilateral alt ekstremitelerde polidaktili, düşük kulak ve burun kökü basıklığı, PDA; 29 no'lu vakada ASD, bilateral gelişimsel kalça displazisi ve pes ekinovarus, mikrogmati, düşük kulak ve sol elde polidaktili; 33 no'lu vakada düşük kulak ve dismorfik yüz görünümü; 37 no'lu vakada kifoskolyoz; 38 no'lu vakada

solda genu valgum ve skolyoz; 40 no'lu vakada ise sol el 1. parmağının gelişmediği saptandı.

Kırk vakadan beşinde (%12.5) fizik muayene normal iken, dokuzunda (%25) ataksi, dokuzunda (%22.5) spastik kuadriparezi, yedisinde (%17.5) hipotonisite, altısında (%15) strabismus, beşinde (%12.5) mikrosefali, dördünde (%10) dismorfik yüz görünümü, dördünde (%10) dipleji, üçünde (%7.5) makrosefali ve birinde (%2.5) horizontal nistagmus saptandı.

Kırk vakanın 18'inde (%45) EEG çekildi. EEG çekilen vakaların altısında normal, dokuzunda multifokal veya bilateral bozukluk varken, ikisinde fokal epileptiform anomali saptandı. Bir vakada modifiye hipsaritmi tespit edildi. Dört, 15 ve 37 no'lu vakalarda konvulsiyon olmasına rağmen EEG normal idi. Kırk vakadan sekizinde (%20) Tandem MS çalışıldı. İki vakada anormal bulundu. İki no'lu vakada holokarboksilaz enzim eksikliği, 15 no'lu vakada ise biotinidaz eksikliği saptandı. Grup 2'deki vakaların öykü, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 17'de özetlenmiştir.

Yenidoğan dönemi dışındaki hastaların beyin MRG çekim yaşlarının ortalaması 4.98 ± 4.30 yıl (2 ay-15.6 yıl) idi. Altı (%15) vakada MRG incelemesi yenidoğan döneminde yapıldı. Vakaların beyin MRG bulguları değerlendirildiğinde 15 (%37.5) vakada serebellar hemisfer ve vermis atrofisi; yedi (%17.5) vakada Dandy-Walker ve Dandy-Walker varyantı; altı (%15) vakada serebellar hipoplazi; 3 (%7.5) vakada izole molar diş görünümü (MTS); 3 (%7.5) vakada rombensefalosinapsis; iki (%5) vakada izole vermis agenezisi/hipoplazisi; bir vakada (%2.5) total serebellar agenezi; bir (%2.5) vakada subtotal serebellar agenezi; bir (%2.5) vakada serebellar displazi ve bir (%2.5) vakada MTS ve serebellar displazi saptandı.

Tablo 19: Grup 2'deki Vakaların Nöroradyolojik Bulguları

SSS anomalisi	Vaka sayısı	Toplam
İzole posterior fossa anomalisi olan olgular		
İzole serebellar hemisfer ve vermis atrofisi	8	27
İzole Dandy-Walker varyant	2	
İzole serebellar atrofi + beyin sapı atrofisi	2	
MTS + vermis agenezisi	2	
İzole vermis hipoplazisi	2	
İzole serebellar hemisfer ve vermis hipoplazisi	1	
İzole Dandy-Walker varyant + KKH	1	
İzole serebellar hemisfer ve vermis atrofisi + KKH	1	
İzole serebellar hemisfer ve vermis atrofisi + myelinizasyon gecikmesi	1	
İzole SH + myelinizasyon gecikmesi/anomalisi	1	
İzole total serebellar agenezi	1	
İzole subtotal serebellar agenezi + LVD	1	
MTS + serebellar displazi	1	
Dandy-Walker varyant + Kavum septum pellucidum at vergae	1	
Rombensefalosinapsis	1	
Rombensefalosinapsis + KKH + SPA + LVD	1	
Posterior fossa anomalisi ve KGM'ü olan olgular		
SH + İVA + APK + Ensefalomalazi + LVD + KSPV	1	3
SH + İVA + APK + Ensefalomalazi + LVD	1	
Dandy-Walker varyant + APK + beyin sapı atrofisi	1	
Posterior fossa anomalisi ve KK anomalisi olan olgular		
MTS + beyin sapı atrofisi + KKD + LVD	1	6
Serebellar hipoplazi + KKD + Mega sisterna magna	1	
Dandy-Walker Malformasyonu + beyin sapı atrofisi + KKD + SPA	1	
Dandy-Walker Malformasyonu + beyin sapı atrofisi + KKD + LVD	1	
Holoprozensefali + SA + KKD + MSM + SPA + LVD	1	
Serebellar atrofi + vermis hipoplazisi + beyin sapı atrofisi + KKA	1	
Posterior fossa anomalisi ve KGM ile KK anomalisi olan olgular		
Rombensefalosinapsis + heterotopi + BSA + KKD + SPA + LVD	1	4
Serebellar hipoplazi + agiri-pakigiri kompleksi + KKD + BSA + LVD	1	
Serebellar displazi + APK + BSA + KKD + MSM + LVD + SPA	1	
Serebellar atrofi + agiri-pakigiri kompleksi + KKA	1	
Toplam	40	40

APK= Agiri-pakigiri kompleksi, BSA= Beyin sapı atrofisi, İVA= İnférieur vermis agenezisi, KKA= Korpus kallozum agenezisi, KKD= Korpus kallozum disgenезisi, KKH= Korpus kallozum hipoplazisi, KSPV= Kavum septum pellucidum at vergae, LVD= Lateral ventrikül dilatasyonu, MTS= Molar tooth sign, MSM= Mega sisterna magna, SA= Serebellar atrofi, SH= Serebellar hipoplazi, SPA= Septum pellucidum agenezisi.

Grup 2’de ilaveten altı (%15) vakada agiri-pakigiri kompleksi, bir (%2.5) vakada heterotopi, iki (%5) vakada KKA, sekiz (%20) vakada KKD ve bir (%2.5) vakada holoprozensefali bulunuyordu. Grup 2’deki vakaların nöroradyolojik bulguları tablo 19’da özetlenmiştir.

Tablo 20: Çalışmada Saptanan Agiri-pakigirili Vakaların Genel Özellikleri

Özellikler	Grup 1			Grup 2			Toplam
	Grade* 1-2	Grade 3-4	Unilateral anomali**	Grade 1-2	Grade 3-4	Unilateral anomali	
Erkek	1	16	6	1	2	-	26
Kız	2	7	1	-	3	-	13
Generalize spastisite/tetraparezi	2	9	1	-	3	-	15
Dipleji	1	5	-	1	-	-	7
Hemiparezi	-	-	5	-	-	-	5
Hipotonisite	-	2	-	-	-	-	2
Toplam	3	23	7	1	5	-	39

*= Bilateral agiri-pakigiri kompleksinin derecesi, **= Unilateral giral anomali

Tablo 21: Çalışmadaki Agiri-pakigirili Vakaların Konvülsiyon ve EEG Özellikleri

Özellikler	Grup 1			Grup 2			Toplam
	Grade 1-2 (n=3)	Grade 3-4 (n=23)	Unilateral anomali* (n=7)	Grade 1-2 (n=1)	Grade 3-4 (n=5)	Unilateral anomali* (n=0)	
Nöbeti olanlar	3 (%100)	11 (%47.8)	5 (%71.4)	1 (%100)	3 (%60)	-	23
Normal EEG	-	2	-	-	-	-	2
EEG’de FEA	-	-	2	1	-	-	3
EEG’de BEA	3	6	3	-	4	-	16
Toplam	3	23	7	1	5	-	39

*= Bilateral agiri-pakigiri kompleksinin derecesi, **= Unilateral giral anomali

FEA= Fokal ya da unilateral epileptiform anomali, BEA= Bilateral veya jeneralize epileptiform anomali

Grup 1 ve 2'deki vakalar birlikte değerlendirildiğinde toplam 39 vakada agiri-pakigiri kompleksi bulunuyordu. E/K oranı 2 idi. Otuzdokuz vakadan 32'inde bilateral veya yaygın anomali varken yedisinde fokal veya unilateral anomali saptandı. Vakaların en sık başvuru şikayeti konvulsiyon ve mikrosefaliydi. Otuzdokuz vakadan 23'ünde epilepsi bulunuyordu ve 21'inde EEG çekilebildi. Bu vakaların genel klinik ve EEG özellikleri tablo 20 ve 21'de özetlenmiştir.

Tablo 22: Korpus Kallozum Anomalisi Olan Vakalar ve Eşlik Eden Diğer Major SSS Malformasyonları

Grup 1			
Anomali	Vaka sayısı	Anomali	Vaka sayısı
İzole KKA	11	İzole KKD	3
KKA + APK + Kolpo.	5	KKD + PMG	2
KKA + Heterotopi	2	KKD + Heterotopi	2
KKA + APK + PMG	1	KKD + APK + KSP	1
KKA + APK + PMG + Kolpo.	1	KKD + SPA + APK	1
		KKD + Heterotopi + PMG	1
		KKD + APK + Şizensefali	1
		KKD + APK	1
		KKD + Holoprozensefali	1
Toplam	20		13
Grup 2			
Anomali	Vaka sayısı	Anomali	Vaka sayısı
İzole KKA	-	İzole KKD	-
KKA + SA	1	KKD + DWM	2
KKA + SA + APK	1	KKD + SH + MSM	1
		KKD + APK + MSM + BSA	1
		KKD + SH+ APK	1
		KKD + MTS	1
		KKD + SA + MSM + Holoprozensefali	1
		KKD + Heterotopi + Rombensefalosinapsis	1
Toplam	2		8

APK= Agiri-pakigiri kompleksi, BSA= Beyin sapı atrofi, DWM= Dandy-Walker malformasyonu, KKA= Korpus kallozum agenezisi, KKD= Korpus kallozum disgenezisi, kolpo= Kolposefali, KSP= Kavum septum pellucidum, MSM= Mega sisterna magna, MTS= Molar tooth sign, PMG= Polimikrogiri, SH= Serebellar hipoplazi, SA= Serebellar atrofi.

Grup 1 ve 2’de toplam 43 korpus kallozum anomalisi olan vaka vardı. Bunlardan 22’sinde KKA, 21’inde ise KKD bulunuyordu. Grup 1’de 33 ve grup 2’de 10 KK anomalisi olan vaka vardı. Bu kallozal anomalilerin eşlik ettiği kortikal gelişimsel malformasyonlar ve posterior fossa anomalileri tablo 22’de özetlenmiştir

Grup 2’de serebellar atrofi olan olguların genel özellikleri tablo 23’de özetlenmiştir.

Tablo 23: Serebellar Atrofi (SA) Saptanan Vakalar

Vaka No	Yaş/ Cinsiyet	Konv.	MMR	Aile öyküsü	Fizik muayene	Eşlik eden anomali	MRG bulgusu
1	9 aylık E	Yok	Var	Var	Strabismus Hipotoni	Bilateral katarakt	SA, BSA, 4.V geniş
3	10 yıl E	Yok	Yok	Yok	Ataksi ve disartri	-	SA
4	6 ^{8/12} yıl E	Var	Var	Yok	Ataksi	-	SA
5	9 yıl E	Var	Var	Var	Ataksi, dismorfik yüz	-	SA
6	19 aylık E	Yok	Var	Var	Spastik paraparezi	-	SA
7	9,5 yıl E	Yok	Var	Yok	-	-	SA
17	6 yıl E	Yok	Var	Yok	Spastik tetraparezi	-	SA, 4.V geniş, pons ince
25	8 aylık K	Yok	Var	Yok	Mikrosefali, spastisite	-	SA, KKH
27	3 ^{1/12} yıl K	Var	Var	Var	Jeneralize spastisite	Bilateral OA	SA, KKA, mezensefalon ve pons atrofik
30	7 yıl E	Var	Var	Var	Jeneralize spastisite	-	SA
31	6 ^{3/12} yıl K	Yok	Yok	Var	Ataksi	-	SA
32	2 ^{8/12} yıl K	Yok	Var	?	Hipotonisite	-	SA
34	6 ^{5/12} yıl E	Yok	Var	Yok	Normal	-	SA, MSM, holoprozensefali, SPA, KKD, kolposefali
38	9 ^{3/12} yıl K	Var	Var	Var	Spastik tetraparezi, mikrosefali	Sol genu valgum, skolyoz	KKA, SA, pakigiri.
39	11 yıl E	Var	Var	Yok	Ataksi	-	SA

BSA= Beyin sapı atrofi, E= Erkek, K= Kız, KKA= Korpus kallozum agenezisi, KKH= Korpus kallozum hipoplazisi, Konv.= Konvülsiyon, MRG= Manyetik rezonans görüntüleme SA= Serebellar atrofi, 4.V= Dördüncü ventrikül, EMG= Elektromiyografi, MMR= Mental-motor retardasyon, SPA= Septum pellucidum agenezisi, MSM= Mega sisterna magna, OA= Optik atrofi, 4.V= Dördüncü ventrikül

Grup 1’de izole KK anomalisi, izole agiri-pakigiri kompleksi, izole şizensefali, izole heterotopi ve fokal yada sınıflandırılmayan kortikal anomalisi olan olgular arasında başvuru yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24: Farklı Anomali Tipine Sahip Vakaların Başvuru Yaş Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması

Anomali tipi	Olgu sayısı	Ortalama±SD yaş(yıl)
İzole KK anomalisi	14	4.25 ± 4.64
İzole agiri-pakigiri kompleksi	18	3.88 ± 4.64
İzole şizensefali	7	6.58 ± 5.65
İzole heterotopi	5	8.11 ± 4.96
Fokal yada sınıflandırılmayan kortikal anomali	4	6.35 ± 5.65

Major anomali olarak izole KKA ve izole KKD’ne sahip olgular nöromotor gerilik açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$; $\chi^2=1.73$) (Tablo 25).

Tablo 25: İzole KKA ve İzole KKD’ne Sahip Vakaların Nöromotor Gerilik Açısından Karşılaştırılması*

Özellik	Nöromotor gerilik var	Nöromotor gerilik yok	Toplam
KKA	6	4	10
KKD	3	0	3
Toplam	9	4	13

*= 2 aylık bir olguda mental-motor retardasyon değerlendirilemedi

Major anomali olarak izole KKA ve izole KKD’ne sahip olgular epilepsi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$; $\chi^2=1.57$) (Tablo 26).

Tablo 26: İzole KKA ve İzole KKD'ne Sahip Vakaların Epilepsi Açısından Karşılaştırılması

Özellik	Epilepsi var	Epilepsi yok	Toplam
KKA	4	7	11
KKD	0	3	3
Toplam	4	10	14

Major anomali olarak izole KK anomalisi olan olgular ile KK anomalisine herhangi bir veya daha fazla KGM eşlik eden olgular nöromotor gerilik açısından karşılaştırıldığında KKA veya KKD'e eşlik eden bir veya daha fazla KGM'a sahip olgularda nöromotor geriliğin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı ($p<0.05$; $\chi^2=6.03$) (Tablo 27).

Tablo 27: İzole KK Anomalisi Olan Vakalar ile KK Anomalisine Herhangi Bir veya Daha Fazla KGM Eşlik Eden Vakaların Nöromotor Gerilik Açısından Karşılaştırılması*

KGM tipi	Nöromotor gerilik var	Nöromotor gerilik yok	Toplam
İzole KKA veya KKD	9	4	13
KKA veya KKD'e eşlik eden bir veya daha fazla KGM	17	0	17
Toplam	26	4	30

*= Üç olguda nöromotor gerilik değerlendirilemedi.

Major anomali olarak izole korpus kallozum anomalisi olan olgular ile korpus kallozum anomalisine herhangi bir veya daha fazla KGM eşlik eden olgular epilepsi açısından karşılaştırıldığında KKA veya KKD'e eşlik eden bir veya daha fazla KGM'a sahip olgularda epilepsinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı ($p<0.05$; $\chi^2=3.86$) (Tablo 28).

Tablo 28: İzole KK Anomalisi Olan Vakalar ile KK Anomalisine Herhangi Bir veya Daha Fazla KGM Eşlik Eden Vakaların Epilepsi Açısından Karşılaştırılması

Anomali tipi	Epilepsi	Epilepsi	Toplam
	var	yok	
İzole KKA veya KKD	4	10	14
KKA veya KKD'e eşlik eden bir veya daha fazla KGM	12	7	19
Toplam	16	17	33

Major anomali olarak izole posterior fossa anomalisi olan olgular ile posterior fossa anomalisine KK ve/veya bir veya daha fazla KGM eşlik eden olgular nöromotor gerilik açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$; $\chi^2=1.93$) (Tablo 29).

Tablo 29: Major Anomali Olarak İzole Posterior Fossa Anomalisi Olan Vakalar İle Posterior Fossa Anomalisine Herhangi Bir veya Daha Fazla Korpus Kallozum veya KGM Eşlik Eden Vakaların Nöromotor Gerilik Açısından Karşılaştırılması*

Anomali tipi	Nöromotor	Nöromotor	Toplam
	gerilik var	gerilik yok	
İzole posterior fossa anomalisi	19	3	22
Posterior fossa anomalisine eşlik eden KK anomalisi ve/veya KGM	13	0	13
Toplam	32	3	35

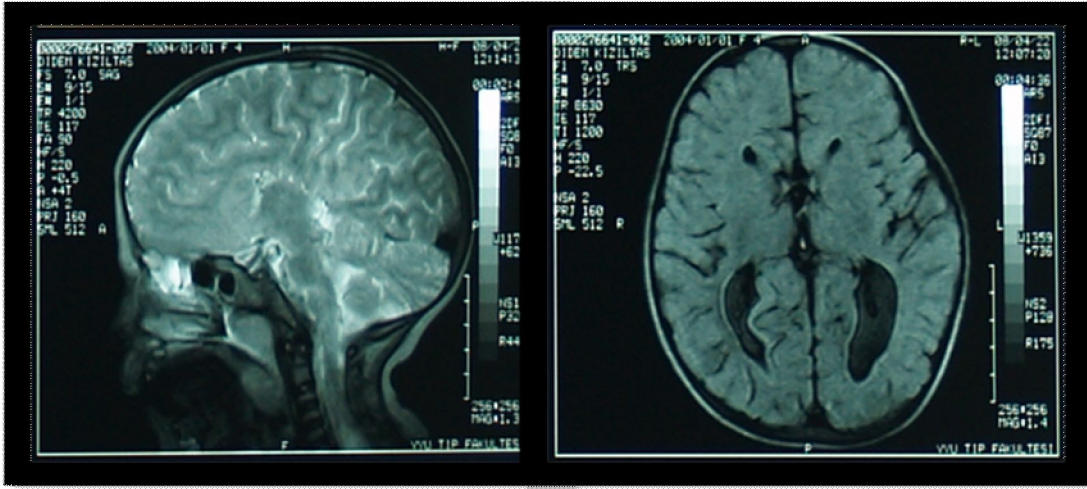
*= Beş olguda nöromotor gerilik değerlendirilemedi.

Major anomali olarak izole posterior fossa anomalisi olan olgular ile posterior fossa anomalisine korpus kallozum ve/veya bir veya daha fazla KGM eşlik eden olgular epilepsi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$; $\chi^2=2.19$) (Tablo 30).

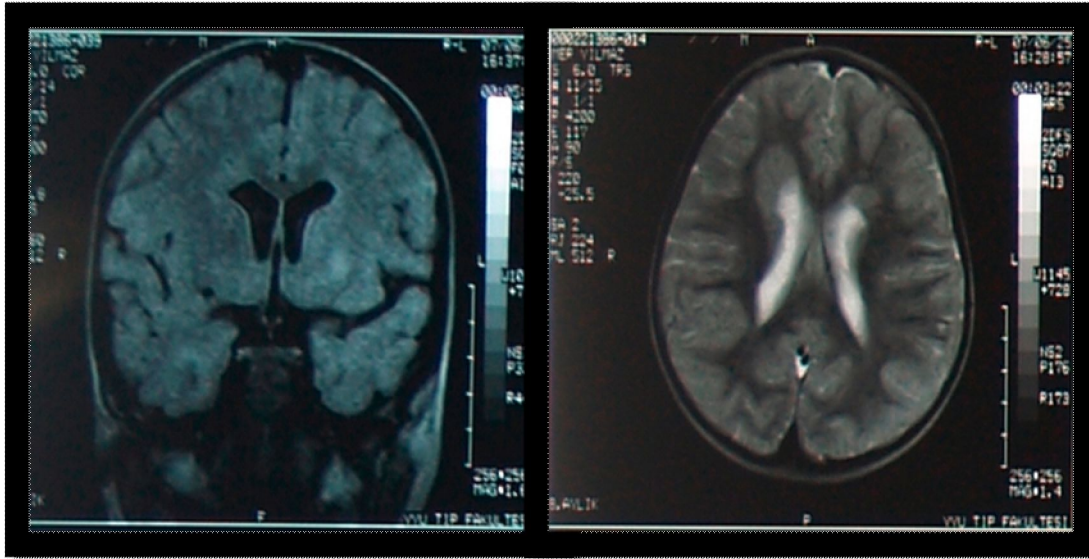
Tablo 30: İzole Posterior Fossa Anomalisi Olan Vakalar ile Posterior Fossa Anomalisine Korpus Kallozum ve/veya KGM Eşlik Eden Olguların Epilepsi Açısından Karşılaştırılması

Anomali tipi	Epilepsi	Epilepsi	Toplam
	var	yok	
İzole posterior fossa anomalisi	8	19	27
Posterior fossa anomalisine eşlik eden KK anomalisi ve/veya KGM	7	6	13
Toplam	15	25	40

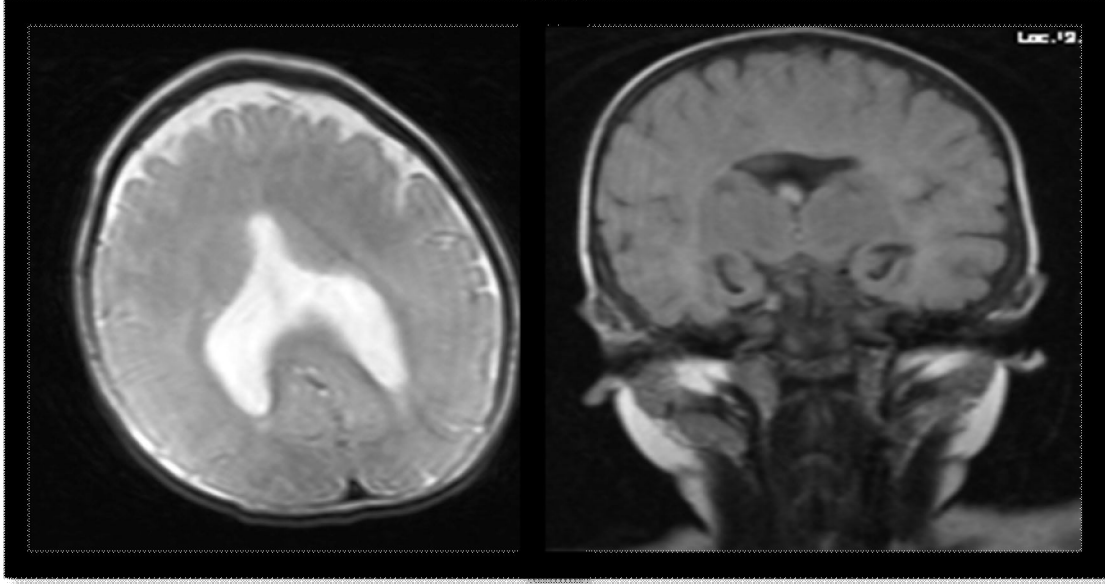
5. Vakaların Beyin MRG Örnekleri



Şekil 10: İzole Korpus Kallozum Agenezisi ve Kolposefalili Bir Vakanın (Grup 1’de Dokuz No’lu Vaka) T1-ağırlıklı Sagittal (Soldaki) ve T2-ağırlıklı Aksiyel (Sağdaki) Kesitleri



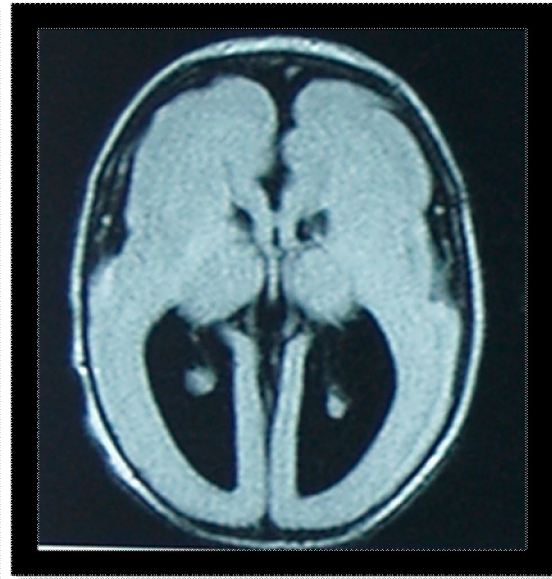
Şekil 11: Bilateral Frontal Periventriküler Heterotopili Bir Vakanın (Grup 1’de 35 no’lu Vaka) T2-ağırlıklı Koronal (Soldaki) ve T1-ağırlıklı Aksiyel (Sağdaki) Kesitleri



Şekil 12: Semilobar Holoprozensefalili Bir Vakanın (Grup 1’de 67 no’lu Vaka) T1-ağırlıklı Aksiyel (Soldaki) ve T2-ağırlıklı Koronal (Sağdaki) Kesitleri



Şekil 13: T2-ağırlıklı Sagittal Kesitte Serebellar Atrofi (Ek 1-C’deki 1.aileden A.A)



Şekil 14: T2-ağırlıklı Transvers Kesitte KKA, Kolposefali, Anteriorda Pakigiri ve Oksipitalde Agiri Görünümü (Grup 1’de 20 no’lu Vaka)

6. TARTIŞMA

İnsan beyni bilinen en karmaşık organik yapıdır ve 100 milyardan fazla nöronal hücrenin entegre iletişim ağını içerir. Serebral korteks bilişsel, yönetimsel, motor, somatosensoriyel (işitsel ve görsel) fonksiyonlar için özelleşmiş anatomik olarak farklı alanlara bölünmüştür (68). Bu nitelikteki bir yapının oluşumu; nörogenesis, nöronal migrasyon ve sinaptogenezisin kusursuz koreografisi ile mümkün olmaktadır (68).

Kortikal gelişimsel malformasyonlar çocuklarda mental-motor retardasyon, epilepsi ve diğer birçok nörolojik bozukluğun ana nedenleri arasındadır (4). Serebral palsi (SP) etyolojisinde de prematurite, perinatal asfiksi gibi kazanılmış bozukluklar dışında bu malformasyonlar da önemli yer tutar (12). Bir çalışmada spastik SP'li vakaların %10.5'inde konjenital beyin anomalisi saptanmıştır (12). Çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedeni oldukları gibi yol açtıkları kalıcı, kronik nörolojik defisitler nedeni ile de önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadırlar.

Korpus kallozum, korteksten köken alan uyarıyı iki hemisfer arasında ileterek beynin motor, duyuşsal ve kognitif performansını sağlamaktadır (8,69). Radyasyon, enfeksiyöz ve kimyasal ajanlar, maternal hormonlar, nutrisyonel bozukluklar, hipoksi, kromozomal defektler gibi herhangi bir zararlı etki korpus kallozumun komplet veya parsiyel defektlerine yol açabilir (69). KKA insanlarda en sık görülen serebral malformasyonlardan biridir (20). Korpus kallozum agenezisi sıklıkla epilepsi veya bilişsel bozukluk araştırılırken veya başka nedenlerle çekilen BBT veya MRG sonucu rastlantısal olarak saptanmaktadır (6,21). KKA'nın kesin prevalansı bilinmemektedir ve literatürde farklı oranlar bildirilmiştir (6). Perinatal postmortem çalışmalarda insidansı %0.004-%0.0075 arasında rapor edilmiştir (6). Bodensteiner ve arkadaşları (70) ise farklı nedenler ile beyin MRG yapılan 445 vakada agenezi insidansını %1.6 olarak saptamışlardır. Literatürdeki en geniş serilerden biri olan Glass ve arkadaşlarının (22)

çalışmasında agenezi ve hipoplazi vakalarının kombine prevalansı 10.000 canlı doğumda 1.8 olarak rapor edilmiştir. MRG'nin yaygınlaşması ve gelişmesi sonucu asemptomatik vakaların da daha fazla saptanmasıyla sıklık oranları da değişiklik göstermektedir (6).

Nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sonucu daha önce sadece anatomopatolojik olarak büyük anomaliler tanımlanabilirken artık çok daha küçük lezyonlar saptanabilmekte ve dolayısıyla önceden kriptojenik olarak tanımlanan birçok epilepsi vakasının asıl nedeninin bu malformasyonlardan biri olduğu saptanabilmektedir (4,71). Asemptomatik vakaların ve ailesel tutulumların da tanımlanmasıyla KGM'nin klinik spektrumunun çok daha geniş olduğu saptanmıştır (71). KGM'lerin farklı tiplerinin kortikal gelişimin farklı aşamalarında meydana gelen anormalliklerin sonucu olduğu bilinmektedir (71). Çoğunun nedenleri saptanamamakla beraber etyolojilerinde genetik anomalilerin; özellikle CMV gibi intrauterin kazanılmış enfeksiyonların; iyonize radyasyon, anneye ait fizik travma sonucu plasental dolaşımın bozulmasına bağlı iskemi, karbonmonoksit zehirlenmesi, erken gebelik döneminde vajinal kanama gibi nedenlerin; fetal hipoksiye neden olan ikizden ikize transfüzyon sendromu ve feto-maternal kanamalar, maternal alkol kullanımı, vitamin A, kokain, organik civa ve ergotaminler gibi toksinlere bağlı hasarlanmaların olduğu rapor edilmiştir (4).

Serebral korteksi tutan konjenital malformasyonların klinik ve radyolojik açıdan incelenmesinde büyük ilerlemeler sağlanırken, arka beyin yapılarının anomalileri daha az çalışılmıştır. Bu durumun bir nedeni serebellumun daha küçük bir anatomiye sahip olması ve rutin 5-6 mm aksiyel kesitlerde minör farklılıkların her zaman saptanamayıışıdır (16). Ancak genetik çalışmalar ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler nedeni ile serebellar anomalilere olan ilgi de artmıştır (15,16,48). Demaerel

(16) serebellar anatomi ve foliasyon-fissurasyon anomalilerinin saptanabilmesi için en iyi incelemenin koronal T2 ağırlıklı kesitlerde yapılabildiğini savunmuştur. Serebellumun konjenital bozukluklarını tanımlamak ve sınıflamak zordur. Bunun bir nedeni de malformasyon olarak adlandırılan bazı anomalilerin gerçekte gelişimsel olmadığıdır (54). Son yıllarda nöroradyolojik yöntemlerdeki ilerlemeler, serebellumun sadece motor koordinasyonda değil aynı zamanda duyuşal, dilsel, bilişsel ve duyuşal (affective) fonksiyonlarda da rol aldığıının saptanması; pontoserebellar hipoplaziler gibi yeni sendromların tanımlanması ve embriyolojideki gelişmeler gibi umut verici adımlara rağmen birçok alan bilinmeyen, çelişkili ve kafa karıştırıcı verilerle doludur (54). Patel ve Barkovich (49) görüntüleme bulgularına dayanan pratik bir sınıflama önermişlerdir. Bu sınıflamanın dezavantajları; gerçek gelişimsel malformasyonların bazen destrüktif lezyonlar sınıfına sokulması (örneğin unilaterale hipoplazi) ve genetik olarak identik anomalilerin ailelerdeki kabul edilebilir fenotipik farklılıklar göz ardı edilerek ayrı sınıflara ayrılmasıdır (54).

İzole KK anomalisi nadir görülür. Bunun nedeni çok sayıda SSS anatomik yapısının aynı dönemde oluşması böylece herhangi bir olumsuz faktörün diğer yapıları etkilemeyip de sadece kallozal hasarlanmaya yol açacak kadar fokal etki etmesinin çok beklenen bir olay olmayışıdır (8,20). Literatürde izole KKA serileri genelde az sayıda vaka içerir ve genellikle prenatal tanı alan vakaların postnatal uzun süreli takipleri bildirilmektedir (72-76). Asemptomatik vakaların varlığı bilirse de görüntüleme çalışmaları göstermiştir ki izole tutulum nadir görülür ve kallozal anomalinin varlığı diğer serebral malformasyonların varlığının daha iyi araştırılması için çok iyi bir işaretir (8). Tüm korpus kallozum anomalileri içinde izole vakaların oranı %5.3-17 arasında değişmektedir (20,69). Bizim çalışmamızda her iki grup içindeki 43 KKA ve KKD vakasından 14'ünde (%32.5) izole tutulum saptandı. Bu vakalarda erkek/kız oranı

6 idi. Literatürdeki serilerde de erkek cinsiyet ağırlığı bildirilmiştir (6,20,21,69,77). Çalışmamızda 14 vakanın 11'inde (%78.5) agenezi saptandı. Literatürdeki serilerde izole vakalar içinde agenezi vakaları disgenezi (parsiyel agenezi) vakalarından daha fazlaydı (21,31,72,78,79). Vakalarımızdan ikisinde (%14.2) prematürite öyküsü vardı. Literatürde de pretermelerde izole tutulumlar bildirilmiştir (22,23,78).

Moutard ve arkadaşları (78) prenatal USG ile tanı alıp uzun süre takip edilen 17 izole KK anomalili vakayı bildirmişlerdir. Bu vakaların postnatal MRG'lerinde eşlik eden herhangi bir SSS malformasyonu yoktu ve 11'inde KKA, altısında ise KKD saptanmıştı. Vakalarında motor retardasyon saptanmadığı, normal popülasyondan daha sık febril konvulsiyon görüldüğü ve yaşla birlikte değişim gösterse de %81 vakada mental gelişimin normal olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet ya da anomali tipine (KKA veya KKD) göre sonuçlarda anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda Grup 1'deki izole KKA'lı 11 vakamızdan dördünde hem mental hem motor retardasyon saptanırken, bir vakada hafif derecede, bir diğerinde ise orta derecede mental retardasyon saptandı. Disgenezisi olan tüm vakalarda mental retardasyon vardı. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da agenezi ile disgenezi olan vakalar arasında nöromotor gelişim ve epilepsi bakımından belirgin farklılık saptanmadı (21,78) ($p>0.05$).

Moes ve arkadaşları (79) 15 yaş üzeri 12 vakanın da bulunduğu 93 (%12.9) izole tutulumu içeren ve toplam 720 korpus kallozum anomalili vakanın alındığı bir çalışma yayınlamışlardır. Bu geniş serideki 93 izole vakanın beşinde (%5.4) epileptik bozukluk bildirilmiştir. Beş yaş üstündeki çocukların 42'sinde (%56) görme problemi, 16'sında (%21,3) işitme problemi tarif edilmiştir. Bizim çalışmamızda vakaların %14.2'sinde görme ve işitme problemleri saptandı. İzole tutulumlu vakalarımızda %28.5 epileptik nöbet ve %14.2 mikrosefali saptandı. Vakalarımızın beşinde (%35.7) kolposefali ve

beşinde (%35.7) de lateral ventrikül dilatasyonu mevcutken, literatürde %20-80 arası oranlar bildirilmiştir (75,79).

İzole KKA'ı olan bir vakamızda Down sendromu vardı. Down sendromlu infantlarda özellikle kardiyak ve gastrointestinal olmak üzere birçok doğumsal defekt görülebilirken SSS malformasyonları nadir bildirilmiştir (80). Goetzinger ve arkadaşları (81) prenatal 16-22. hafta yapılan USG'de 218 trizomi 21'li vakada sadece ventrikülomegali ve koroid pleksus kisti saptamıştır. Saptayabildiğimiz kadarıyla literatürde KKA ile Down sendromu birlikteliği nadiren bildirilmiştir (73,75,80,82).

İzole KKD'ı olan bir hastamız osteogenesis imperfekta (OI) tanısı aldı. Bu vakanın beyin MRG'inde korpus ve spleniumun etkilendiği kallozal disgenezi, 3. ve lateral ventriküllerde dilatasyon saptandı. Literatürde OI ilişkili olarak makrosefali, ventrikülomegali, basiler invaginasyon, serebellar hipoplazi, periventriküler lökomalazi, platibasi, siringohidromiyeli, hidrosefali ve serebrovasküler yetmezlik gibi SSS patolojileri bildirilmiştir (83-85). Öte yandan Emery ve arkadaşlarının (83) yaptığı nöropatolojik çalışmada vakaların beyaz cevher değişiklikleri ve agiri gibi migrasyon defektlerine de sahip olabileceği rapor edilmiştir. Literatürde OI'da korpus kallozum anomalisi daha önce rapor edilmemiştir.

İzole KKA'lı bir başka hastamızda non-ketotik hiperglisinemi saptandı. Vücut sıvılarında aşırı miktarda glisin birikimi ile karakterize olan bu doğuştan metabolizma hastalığında beyin MRG'de tipik olarak korpus kallozum hipoplazisi yanında serebral, serebellar atrofi, giral anomaliler, korpus kallozum agenezisi ve disgenezi rapor edilmiştir (26,86).

Bedeschi ve arkadaşları (20) KKA'lı 63 hastanın %65'inde SSS dışı malformasyonlar ile birliktelik bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %65'inde makrosefali, trigonosefali, hipertelorizm, yarı damak gibi kraniofasial anomaliler;

%31'inde skolyoz, klinodaktili, falanks malformasyonları gibi iskelet anomalileri; %27'inde VSD, ASD gibi kardiyak anomaliler, %22'inde strabismus, nistagmus ve korioretinopati gibi oküler anomaliler, %4'ünde kriptomizizm ve %2'inde hidronefroz rapor edilmiştir. Vakaların 21'inde de tipik malformasyon sendromları tanımlanmıştır (20). Çalışmamızdaki 43 kallozal anomalili vakanın 10'unda (%23.2) eşlik eden SSS dışı anomali mevcuttu. Bunlar beş vakada düşük kulak, kısa boyun, yüksek damak, mikrognati gibi dismorfik kraniofasial anomaliler; dört vakada kardiyak (ASD, VSD, PDA ve MVP); iki vakada vertebral anomali; birer olguda da katarakt ve umbilikal herni idi.

Glass ve arkadaşları (22) 317 agenezi ve disgenezili vakada %27.1 kortikal malformasyon, %10.7 serebellar malformasyon, %3.15 beyinsapı anomalisi rapor etmişlerdir. Bedeschi ve arkadaşları (20) agenezi vakalarında daha çok posterior fossa, disgenezilerde ise daha çok kortikal anomali bildirirken; Hetts ve arkadaşları (87) 142 vakadan 73'ünde KGM bulunduğunu, agenezililer ile disgenezisi olanlar arasında belirgin farklılık olmadığını ve en sık görülen KGM'nin heterotopiler olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda posterior fossa anomalisi KKD'li hastalarda daha fazlaydı (1'e karşı 8 vaka) ve korpus kallozum anomalisi ile birliktelik gösteren en sık kortikal malformasyon agiri-pakigiri kompleksiydi.

KK anomalisi olan vakalardaki klinik bulguların daha çok eşlik eden diğer SSS malformasyonlarına bağlı olduğu bildirilmiştir (76). Prenatal tanı alan ve izole korpus kallozum anomalisi olan vakaların bildirildiği serilerde vakaların %85'inde prognozun çok iyi olduğu; diğer vakalarda ise konuşmada gecikme, algı ve dikkat bozuklukları, serebral palsi, ciddi kognitif bozukluk ile birlikte anormal nörogelişim olduğu bildirilmiştir (21). Prognoz ile ilgili veriler kısıtlı olduğu için prenatal saptandığında gebeliğin sonlandırılmasını öneren klinisyenler de vardır (21).

KGM konusunda literatürde farklı oranlar bildirilmiştir. Al Quadah (88) Ürdün'de 29 KGM vakasının %58.6'ında lizensefali, %13.8'inde pakigiri, %13.8'inde şizensefali, %10.3'ünde heterotopi, %3.4'ünde hemimegalensefali bildirmişken; Güngör ve arkadaşları (89) Türkiye'den bildirdikleri 101 vaka içeren seride %53.5 polimikrogiri, %22.8 lizensefali, %11.9 heterotopi, %11.9 şizensefali; Leventer ve arkadaşları (44) ise Avustralya'da 109 KGM'lu çocuk arasında %19 heterotopi, %16 fokal kortikal displazi, %16 polimikrogiri, %15 agiri/pakigiri, %5 şizensefali, %4 hemimegalensefali rapor etmişlerdir. Çalışmamızdaki vakalar KGM açısından değerlendirildiğinde grup 1'i oluşturan 74 vakamızdan 33'ünde (%44.5) agiri-pakigiri kompleksi (lizensefali), 11'inde (%14.8) heterotopi, 10'unda (%13.5) şizensefali, yedisinde polimikrogiri (%9.4), ikisinde (%2.7) holoprozensefali ve dördünde (%3.5) sınıflandırılmayan kortikal displazi vardı. Grup 2'de yani posterior fossa anomalisine sahip vakalar içinde yedi vakada KGM (altı vakada agiri-pakigiri kompleksi ve bir vakada heterotopi) vardı.

Diğer SSS malformasyonları ile karşılaştırıldığında başvuru yaşı en erken olan dolayısıyla klinik bulguların daha önce ortaya çıktığı anomaliler KGM'lardır. Özellikle lizensefaliler olmak üzere KGM'ların daha erken dönemde tanı aldığı bildirilmiştir (4). Vakalarımız arasında izole agiri-pakigiri kompleksine sahip hastaların başvuru yaşı ortalaması diğer tüm anomalili vakalardan daha düşüktü. Fakat arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm KGM'lar için Güngör ve arkadaşları (89) %61.8 ve Al-quadah (88) %62.1 oranında epileptik nöbet sıklığı bildirmişlerdir. Farklı malformasyonlarda insidans ve nöbet tipi farklılık göstermesine rağmen epilepsi genel olarak KGM'larda sık görülür ve ciddi olma eğilimindedir (90). İlaç-dirençli epilepsisi olan çocukların yaklaşık %40'ının kortikal malformasyona sahip olduğu tahmin edilmektedir (90). Elektrofizyolojik

bulgular spesifik değildir (91). Grup 1'deki tüm vakalarımızdan 38'inde (%51.3) başvuru anında ve takip sırasında epileptik nöbet saptandı.

Montenegro ve arkadaşları (71) erişkin vakaların da bulunduğu serilerinde KGM'li vakaların %22'inde EEG'nin normal olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada KGM'li vakaların EEG bulgularının ilerleyen yaşla değişkenlik gösterdiği ve üç döneme ayrılabilceği belirtilmiştir. Yaşamın ilk yılında talamo-kortikal bağlantılardaki disfonksiyon sonucu gelişen hipsaritmi birinci dönemi, ilk dekada yavaş diken-dalga kompleksleri ile karakterize jeneralize epileptiform aktivite ikinci dönemi ve tüm yaşam boyunca görülen fokal ve jeneralize epileptiform aktivite üçüncü dönemi oluşturur (71). Sonuç olarak genelde tüm KGM'larda olduğu gibi klinik belirtiler anomalinin lokalizasyonu ve yaygınlığı ile doğrudan orantılıdır. Unilateral fokal tutulumlar çoğu zaman daha geç bulgu verir ve daha az motor, bilişsel ve konuşma problemi ile birlikte (38).

Kurul'un (3) çalışmasında bilateral ve unilateral tutulumlu toplam 37 agiri-pakigirili vaka klinik ve EEG özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada vakaların %48.6'nı bilateral anomalisi olanlar oluşturuyordu. Bilateral vakaların da %38'i grade 1-2 anomalili hastalardı. Bilateral veya yaygın giral anomalisi olanların %66.6'ında ve unilaterallerin ise %84.2'inde epileptik nöbet saptanmıştı (3). Genel olarak literatürde agiri-pakigirili vakalarda epilepsi sıklığı %56.5-90 arasında bildirilmiş olup, vakaların yaklaşık %75'inde 6 aydan önce başladığı belirtilmiştir (3,91,92). Kurul'un (3) çalışmasında diffüz veya bilateral giral anomalisi olan vakaların fokal tutulumu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok ve daha sık aralıklarla nöbet geçirdiği, EEG'de fokal tutulumu olanlarda daha çok fokal, bilateral tutulumu olanlarda da daha çok jeneralize anomali görüldüğü tespit edilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarda agiri-pakigirili vakalarda jeneralize EEG bulgusu olanların oranı da %72-78 oranında rapor edilmiştir (3,71).

Çalışmamızda hem grup 1 ve hem de grup 2'de toplam 39 agiri-pakigirili vakanın 32'inde (%82) bilateral tutulum vardı. Otuzdokuz vakadan dördünde (%10.2) de grade 1-2 agiri-pakigiri kompleksi saptandı. Vakalarımız arasında unilateral giral anomalisi olan yedi vakanın beşinde (%71.4) konvulsiyon görülürken, grade 1-2 agiri-pakigiri kompleksi olan dört vakanın hepsinde (%100) ve grade 3-4 anomalisi olan 28 vakanın 14'ünde (%50) takip sırasında epileptik nöbet saptandı. Olgularımızda literatürle uyumlu olarak bilateral veya diffüz giral anomalisi olan 32 vakadan EEG çekilebilen 16 vakanın 13'ünde bilateral-yaygın epileptiform anomali; fokal tutulumu olan yedi vakanın ikisinde fokal, üçünde de jeneralize epileptiform anomali saptandı.

Kurul (3) agiri-pakigirili vakalarında %94.6 büyüme geriliği rapor etmişken, Güngör ve arkadaşları (89) ise 101 KGM'lu vakayı içeren serilerinde vakaların %55.4'ünde mental, %39.6'ında motor retardasyon bildirmişlerdir. Gerek doğumda gerekse ilk başvuru anında lizensefalili vakalarda mikrosefalinin en sık görülen muayene bulgusu olduğu ve diğer KGM'lar ile karşılaştırıldığında mikrosefalilerde lizensefalinin daha çok görüldüğü bildirilmiştir (89). Literatür ile uyumlu olarak agiri-pakigirili vakalarımızda en sık başvuru yakınmaları mikrosefali ve konvulsiyondu (3,89). KGM grubumuz başvuru şikayeti açısından değerlendirildiğinde en sık başvuru şikayetinin konvulsiyon olduğu, daha sonra gelişme geriliği ve mikrosefalinin olduğu tespit edildi. Çalışmamızda da mikrosefali ile başvuran 13 vakanın 12'inde (%92.3) lizensefali saptandı. Bu bulgu özellikle bilateral veya yaygın giral anomalisi olan vakalarda daha geniş serebral alanların etkilenmesi sonucu beyin kitle gelişiminin de büyük oranda etkilendiğini göstermektedir. Beklendiği üzere agiri-pakigirili vakalarımız arasında bilateral/yaygın tutulumu olanlarda jeneralize spastisite/kuadriparezi (32

vakanın 14'ünde) daha fazla görülürken; unilateral vakalarımızda hemiparezi (yedi vakanın beşinde) daha sıklıkla. Tüm KGM vakaları birlikte değerlendirildiğinde başvuru anında vakalarımızın %33.7'inde büyüme geriliği, %56.7'sinde mental retardasyon, %72.9'unda motor retardasyon olduğu saptandı.

Agiri-pakigiri kompleksinin gebeliğin ilk 4 ayındaki teratojen ve çevresel faktörlere maruz kalması sonucu meydana gelebileceği bildirilmiştir (3,38). Özellikle CMV, rubella ve toksoplazma olmak üzere TORCH grubu konjenital infeksiyonların SSS'inde anomalilere yol açtığı iyi bilinmektedir. Otopsi serilerinde CMV'nin periependimit, periventriküler nekroz ve subventriküler kalsifikasyonlara yol açtığı ve virusun primer hedefinin ventrikül duvarı olduğu rapor edilmiştir (93). Bu ventriküler zon gelişen beyinde nöron ve glial hücrelerin öncülü olan nöroblastları içerir. Hayvan deneylerinde de virusun nöral stem progenitör hücreleri hedef aldığı gösterilmiştir (94). Sonuç olarak bu alanda meydana gelen hasarlanmaların migrasyon ve organizasyon bozukluklarına yol açtığı savunulmuştur (93). Doğumdan aylar sonra CMV'nin kortikal malformasyonların nedeni olduğunu göstermek oldukça zordur (95). Konjenital TORCH infeksiyonlarının tanısında kullanılan serolojik markerlar genellikle tanısal değildir, doğumdan hemen sonra incelenmeleri gerekir. Öte yandan kortikal malformasyonlar da genellikle ileriki dönemlerde bulgu verip saptandıkları için, konjenital viral infeksiyonların tanısı korioretinit, periventriküler kalsifikasyon gibi bulgularla retrospektif olarak yapılmaktadır (3). Konjenital CMV infeksiyonunda en sık görülen anomalinin polimikrogiri olduğu rapor edilmesine rağmen lizensefali, şizensefali ve fokal kortikal displaziler de bildirilmiştir (3,96,97). Grup 1'de TORCH enfeksiyonuna bağlı anomalisi olan dört vaka vardı. Bu dört vakanın ikisinde agiri-pakigiri kompleksi ve KKA; bir vakada agiri-pakigiri kompleksi, polimikrogiri ve KKA; bir vakada da izole şizensefali saptandı.

Yüksek ateş ile seyreden grip benzeri hastalıkların gelişen fetusun beyinde olumsuz etkileri olabileceği rapor edilmiştir (38). Grade 1-2 agiri-pakigirisi olan bir vakamızın annesinin gebeliğin 4. ayında menenjit geçirdiği öğrenildi. Bu vakamızda ağır maternal enfeksiyonun bu anomalinin etyolojisinden sorumlu olabileceği düşünüldü.

KGM'lara diğer birçok sistem anomalisinin eşlik edebileceği ve çeşitli sendromlar ile birlikte görülebildiği rapor edilmiştir (3,4,11,38). Kurul (3) 37 agiri-pakigirili vakadan 5'inde (%13.5) tanımlanabilir sendrom bildirmişken, Güngör ve arkadaşları (89) 101 KGM'li vakanın %6'ında dismorfik yüz bulguları, Leventer ve arkadaşları (44) ise %18 SSS dışı konjenital anomali bildirmişlerdir. Grup 1'deki KGM'lu vakalarımızın 19'unda eşlik eden SSS dışı bir anomali veya sendrom saptandı. Bu anomaliler düşük kulak, yüksek damak, yarık dudak, mikrognati gibi kraniofasial anomaliler; VSD ve ASD gibi konjenital kalp defektleri; gelişimsel kalça displazisi, pes ekinovarus gibi iskeler sistemi anomalilerini içeriyordu.

Beyin MRG'de KKD, polimikrogiri, heterotopi ve sağ frontalde beyaz cevher içerisinde kist saptanan bir vakamız Zellweger sendromu (ZS) tanısı aldı. Peroksizom kusurlarının prototipi ve en ciddi olan ZS otozomal resesif geçişli, çok nadir görülen bir hastalıktır (98-100). Literatürde ZS'lu vakalarda beyin MRG'de atrofi, polimikrogiri, pakigiri, gecikmiş-hipo veya demyelinizasyon, lökoensefalopati, germinolitik kistler ve heterotopi rapor edilmiştir (101,102). Vakamızda olduğu gibi diğer serilerdeki polimikrogiri de sıklıkla perisilviyandı. Subependimal germinolitik kistlerin telensefalik subependimal germinal matrikste meydana gelen kanama ve lizis sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Bu kistler ZS'a spesifik olmayıp konjenital kalp hastalıkları, intrauterin enfeksiyonlar gibi durumlarda da bildirilmiştir (102). Vakamızda saptadığımız KKD heterotopisi olan bir başka ZS'lu vakada da rapor edilmiştir (103).

Kurul (3) agiri-pakigiri kompleksi olan vakalarda %27, Al-quadah (88) lizensefalilerde %88.2, diğ er anomalilerde %25; Güngör ve arkadaşları (89) tüm KGM grupları için %31.7 oranında anne-baba arasında akrabalık bildirmişlerdir. Lizensefaliler arasında (%47.8-50) ebeveyn akrabalığı oranı diğ er anomalilerden yüksek rapor edilmiştir (3,77). Grup 1'deki hastaların 30'unda (%40.5) anne-baba akrabalığı saptandı. Vakaların 24'ünde 2. derece, 6'ında ise 3. derece veya uzak akrabalık mevcuttu. Çalışmamızda izole KK anomalisi olan vakaların %35.7'inde (14 vakanın beşinde); izole ş izensefalili vakaların %42.8'inde (yedi vakanın üçünde) ve izole agiri-pakigirili vakaların %38.8'inde (18 vakanın yedisinde) anne-baba arasında akrabalık saptandı.

Literatürde lizensefalili vakalarda %19-43.5 ailede nörolojik problem öyküsü bildirilmiştir (3,89). KGM'ler içinde ise pozitif aile öyküsünün en az ş izensefalilerde en fazla da lizensefali ve heterotopiler arasında bulunduğu saptanmıştır (89). Ailede benzer hastalık yönünden vakalarımız değerlendirildiğinde grup 1'deki vakaların %21.6'ında (16/74) ailede MMR, epilepsi ve SP gibi nörolojik defisiti olan yakınların bulunduğu tespit edildi. Bu 16 vakanın dokuzunda agiri-pakigiri kompleksi bulunuyordu. Gerek anne-baba akrabalığı gerekse de ailede benzer hastalık öyküsü oranlarının yüksek olması özelde agiri-pakigiri kompleksi olmak üzere kortikal gelişimsel malformasyonlar açısından genetik etkenlerin büyük rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir. Her ne kadar genetik mutasyon analizi yapılamamış olsa da bu bulgular nedeni ile vakalarımızın birçoğ unda etyolojide genetik nedenlerin bulunduğu ve ileriki dönemlerde genetik danışmanlık ve spesifik gen defektleri açısından değerlendirilmeleri gerektiğini vurgulamak isteriz.

Gri cevher heterotopileri rölatif olarak sık görülen konjenital anomalilerdir. Genellikle konvulsiyon ve değ iş en oranlarda gelişme geriliğ i ile bulgu verirler.

Subkortikal band heterotopi (double korteks), subependimal heterotopi (periventriküler nodüler heterotopi: PNH) ve fokal subkortikal heterotopi olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır (4). PNH en sık görülen formdur (104). Çalışmamızda 13 (Grup 1’de 12 vaka, Grup 2’de 1 vaka) heterotopi vakası saptandı. Onüç vakadan ikisi subkortikal band heterotopi, yedisi PNH, dördü ise fokal subkortikal heterotopi vakası idi. Literatür ile uyumlu olarak hastalarımız içinde en sık PNH bulunuyordu.

Literatürde heterotopili vakaların %66.7-90’ında konvulsiyon bildirilmiştir (47,89-91). Güngör ve arkadaşları (89) heterotopili vakalarında hafif mental retardasyon rapor etmişler ve gelişim geriliğinin varlığının tipik klinik bulgular ortaya çıkmadan önce klinisyenler için uyarıcı bir bulgu olduğunu savunmuşlardır.

Literatürde KGM’ler arasında başvuru yaşının en ileri olduğu vakaların heterotopiler olduğu bildirilmiştir (42,47,89,91). Çalışmamızda beş vakada izole heterotopi bulunuyordu. Bu beş vakanın ortalama başvuru yaşları 8.11 ± 4.96 yıl idi. Bu değer diğer anomalili vakalarda daha fazlaydı. Bu durumun nedeni heterotopili vakaların daha hafif klinik bulgulara sahip olması ve konvulsiyonların ileri yaşlarda başlamasıdır (89). Anomaliler arasında başvuru yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Sekiz heterotopili (üçünde KKA veya KKD de bulunuyordu) vakamızın altısında (%75) konvulsiyon ve dördünde (%50) MMR saptandı.

Periventriküler nodüler heterotopi (PNH) hiç göç etmeyen nöronların ventrikül duvarında kalmasıyla oluşur ve olgularda birçok farklı genetik mutasyon tanımlanmıştır (104). Sıklıkla X’e bağlı dominant bilateral PNH olarak kızlarda görülür (46,90). Sporadik vakaların %20’i ve X’e bağlı PNH’li vakaların %100’ünde filamin 1 proteinini kodlayan *FLNI* geninde mutasyonlar saptanmıştır. X’e bağlı bilateral PNH’li erkek vakaların tamamına yakını prenatal dönemde kaybedilirken, etkilenen annenin

çocuklarında ise %50 tekrar riski mevcuttur (90). PNH'li hastalarımızın ikisi kız idi. Bu vakalar dahil olmak üzere heterotopili hastalarımızın hiç birinde ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Bu nedenle PNH'li vakalarımızın sporadik olabileceği düşünüldü.

Subkortikal band heterotopi (double korteks) sporadiktir. Lizefalinin hafif bir formu olarak değerlendirilir ve bu grup içinde de sınıflandırılabilir (104). Mikrotubul ilişkili DCX genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (47). Bu gen X kromozomunda bulunur bu nedenle double korteks sadece kızlarda görülür erkeklerde mutasyon sonucu klasik lizefali oluşur. Her iki subkortikal bant heterotopi vakamız da kız idi ve yaygın agiri-pakigiri kompleksine sahiptiler. Bu vakaların %65'inde tedaviye dirençli epilepsi bildirilmiştir (104). Bizim vakalarımızdan birinde de üç antikonvülsan ilaca rağmen nöbetler kontrol altına alınamadı.

Fokal subkortikal heterotopi sıklıkla sporadiktir ve daha çok somatik mutasyonlarla ilişkilidir. KK hastaların %70'inde agenezik/hipogeneziktir. Vakalar lezyonun büyüklüğüne ve üstteki korteksin etkilenme durumuna göre farklı motor ve mental sorunlar ile gelirler (4). Bizim fokal heterotopili dört vakamız vardı. İkisinde izole tutulum varken iki vakada ilaveten KKD bulunuyordu. Dört vakanın hepsinde epilepsi vardı. İki vakada mental-motor retardasyon saptandı.

Polimikrogiri (PMG) serebral korteksin sığ sulkuslarla ayrılan çok sayıda küçük mikrogirus, hafif kalın korteks, nöronal heterotopi ve sıklıkla genişlemiş ventrikül ile karakterize anomalisidir ve klasik olarak iskemik hasara bağlı olduğu düşünülür (4,47,105). Bilateral polimikrogiri içeren birçok sendrom (bilateral perisilviyan polimikrogiri, bilateral parasagittal parietooksipital polimikrogiri, unilateral perisilviyan veya multilobar polimikrogiri) tanımlanmıştır (46). Literatürde otozomal ve X'e bağlı kalıtılan ailesel vakalar da bildirilmiştir (46).

Barkovich ve arkadaşları (105) erişkin hastaları da içeren 21 bilateral polimikrogiriyi içeren çalışmalarında altı bifrontal, altı bilateral posterior sylvian, üç bilateral holosylvian, iki bilateral frontal ve silviyan, diğer vakalarda da bilateral frontal, silviyan, oksipital tutulumlar bildirmişlerdir. Vakaların 10'unda (%47.6) konvulsiyon rapor etmişlerdir. Bifrontal ve bisilvian tutulumlarda da daha az epilepsi olduğunu saptamışlardır. Öte yandan diffüz polimikrogiri hastalarının klinik olarak lizensefaliye benzedikleri ve epilepsi ve nöromotor gerilik gibi klinik bulguların tutulan korteks alanlarına ve tutulumun şiddetine göre değişiklik gösterebildiği bildirilmiştir (4,105). Çalışmamızda PMG'li sekiz vakanın altısında bilateral (frontoparietal, perisilviyan, frontal, frontotemporoparietal, frontotemporookspital ve oksipital) ve iki vakada unilateral frontal tutulum saptandı. Sekiz vakanın beşinde bir kortikal anomali de (pakigiri, heterotopi) eşlik ediyordu. Geriye kalan üç vakadan frontotemporookspital tutulumu olan bir vakada konvulsiyon vardı.

Tabakalanmış PMG vakalarının çoğuna CMV enfeksiyonunun neden olduğu perfüzyon hasarının yol açtığı bildirilmiştir (4). PCR ile doğrulanmış konjenital CMV enfeksiyonlu bir vakamızda bilateral pakigiri ile birlikte bilateral PMG de mevcuttu.

Şizensefalide parankimal yarıklar sıklıkla perisilvian bölgede bulunurlar. Genellikle sporadik olup bazı familyal vakalar da rapor edilmiştir (46,105). Tüm pediatrik KGM'lerin %5'ini şizensefalilerin oluşturduğu bildirilmiştir (4). Major prognostik faktörün yarığın bilateral olup olmaması olduğu ve bilateral vakaların tetraparezi, unilaterallerin ise daha çok hemiparezi ile ilişkili olduğu ve yine mental gelişim ve konuşabilme becerisinin bilateral yarıklarda unilaterallere göre; kapalı uçlu tiplerinde açık uçlulara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (89,47,106,107). Literatürde unilateral tutulum %31.7-65 arasında, kapalı kleftlerin oranı da %33.2-48.8 arasında

değişmektedir (43,106-109). Şizensefali vakalarında %37-83 oranında epilepsi bildirilmiştir (89,106).

Çalışmamızda 10 şizensefalili vaka vardı. Yedisinde izole tutulum varken üçünde diğer kortikal gelişimsel malformasyonlar eşlik ediyordu. Beş vakada unilateral ve beş vakada bilateral kleft mevcuttu. Bilateral tutulumu olan vakalarda %60 tetraparezi, unilaterallerde ise %60 hemiparezi saptandı. Çalışmamızda unilateral veya bilateral vakalar arasında MMR (her iki grupta da %100) açısından farklılık saptanmadı. Her ne kadar unilateral ve bilateral vakalar arasında diğer KGM'na sahip vakalar olsa da tüm izole şizensefalili hastalarımızda mental-motor retardasyon saptanmıştı. Vakalarımızda %54.5 oranında epilepsi vardı. Denis ve arkadaşları (106) epilepsinin unilateral şizensefalili vakalarda bilateral olanlardan daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda da unilateral tutulumlu vakalarımız arasında epilepsi sıklığı bilaterallerden daha fazlaydı.

Septum pellucidum agenezisi şizensefalili vakaların %36.6-75'inde rapor edilmiştir (106,109,110). Şizensefalili vakalarımızın birinde (%10) septum pellucidum agenezisi, birinde (%10) kavum septum pellucidum at vergae malformasyonu, bir vakada da falks serebrinin gelişmediği saptandı.

Literatürde şizensefalili vakalarda %1-9 oranında septooptik displazi (SOD) birlikteliği rapor edilmiştir (106). SOD (Morsier sendromu) optik sinir hipoplazisi ile birlikte septum pellucidum agenezisi ve/veya KKA ile karakterizedir (111,112). Vakaların 2/3'ünde hipotalamo-hipofizer disfonksiyon ve yarısında da şizensefali bildirilmiştir (111). Hastaların çoğu sporadik olup, 1/10.000 oranında rapor edilmiş ve olgularda hipopituitarizm (%62-80), görme bozuklukları (%23) ve gelişim geriliği (bilateral optik sinir hipoplazilerininin %87'inde) bildirilmiştir (112). Vakaların klinik bulgular açısından heterojen olduğu ve nadiren tüm semptomların aynı vakada

görüldüğü bildirilmiştir (113). 2000 yılında Miller ve arkadaşları (112) tarafından izole SOD (septum pellucidum agenezisi, optik sinir hipoplazisi ve diffuz beyaz cevher hipoplazisi) ve SOD-plus (septum pellucidum anomalisi ve diğer beyin malformasyonları) olmak üzere 2 farklı grup tarif edilmiştir. Polizzi ve arkadaşları (113) çalışmalarındaki sekiz vakanın hepsinde; hipertelorizm, frontal bossing gibi orta hat defektleri; küçük el ve ayaklar, eklem kontraktürü gibi kas-iskelet sistemi anomalileri ve anormal genitalia gibi dismorfik bulgular rapor etmişlerdir. Çalışmamızda bir vakamızda optik kiazma ince ve septum pellucidum agenezisi saptandı ve vaka SOD olarak kabul edildi. Bu olguda epilepsi, boy kısalığı, horizontal nistagmus, bilateral inmemiş testis, parapleji ve multipl iskelet sistemi anomalisi (bilateral GKD, koksa vara ve ekin deformitesi ve el falanks anomalisi) mevcuttu. Görme problemi tarif etmeyen hastanın hipotalamo-hipofizer aksını değerlendirecek hormonal tetkikleri yapılamadı.

Literatürde şizensefalili olguların %42-50'inde prenatal problemler bildirilmiştir (9,89). Çalışmamızda bir vakada CMV enfeksiyonu, bir vakada da prenatal ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Prenatal maternal oral kontraseptif kullanım öyküsü olan vakada SOD mevcuttu fakat saptayabildiğimiz kadarıyla literatürde kontraseptiflerin SOD'a neden olabileceğine dair bilgi yoktu. Diğer kortikal gelişimsel malformasyonlara nazaran şizensefalinin etyolojisinde çevresel faktörlerin (özellikle vasküler olaylar) daha önemli rol oynayabileceği kaydedilmiştir (89,106,108). Yayımlanan serilerde ailede benzer hastalık öyküsü %14-16.6 oranında bildirilmiştir (9,89). Çalışmamızda sadece bir vakada ailede benzer hastalık öyküsü ve beş vakada da akraba evliliği vardı.

Çalışmamızda grup 2'de posterior fossa anomalisi olan vakalar vardı. Bu grupta serebellar malformasyona sahip olan vakalar yanında kortikal gelişimsel malformasyon, korpus kallozum anomalisi olan vakalar da bulunuyordu. Sınıflamadaki zorluklara

rağmen serebellar ve diğer posterior fossa yapılarının anomalilerini bir grup altında tartışmak amacıyla bu yöntem seçilmiştir.

Ramaekers ve arkadaşları (114) serebellar yapısal anomali saptanan 78 vaka rapor etmişlerdir. Bu çalışmada 16 vakada unilateral hipoplazi veya lezyon, 15 vakada vermisde yapısal defekt, dokuz vakada pontoserebellar hipoplazi, 10 vakada non-progresif bilateral serebellar hipoplazi veya lezyon ve 28 vakada progresif serebellar atrofi saptanmıştır. Serebellar hipoplazili veya progresif serebellar atrofi vakalarının yarısından fazlasında çoğunlukla otozomal resesif kalıtılan herediter bir etyoloji düşünülürken, unilateral tutulumlarda edinsel nedenler ve vermis defektlerinin az bir kısmında Joubert sendromu gibi genetik hastalıklar belirlenmiştir. Serebellar hipoplazili vakalarda trizomi 18 ve 21, akro-kallosal sendrom, prematürite ve perinatal asfiksi gibi nedenler saptanmışken bu vakaların çoğunda spesifik bir genetik defekt bulunamamıştır. Serebellar atrofi 28 vakanın 20'inde piruvat dehidrojenaz eksikliği, sitokrom c oksidaz eksikliği, Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, ataksi-telenjiektazi gibi genetik hastalıklar saptanırken iki vakada uzun süreli fenitoin kullanımına bağlı atrofi saptanmıştı (114).

Bizim çalışmamızda grup 2'deki kistik malformasyonu (DWV ve DWM) olanlar dışındaki 33 vakadan 15'inde (%37.5) serebellar hemisfer ve vermis atrofisi; altı (%15) vakada serebellar hipoplazi; 3 (%7.5) vakada rombensefalosinapsis; 3 (%7.5) vakada izole molar diş görünümü (MTS); iki (%5) vakada izole vermis agenezisi/hipoplazisi; bir (%2.5) vakada total serebellar agenezi; bir vakada (%2.5) subtotal serebellar agenezi; bir (%2.5) vakada MTS ve serebellar displazi ve bir (%2.5) vakada izole serebellar displazi saptandı.

Serebellar hipoplazide (SH) azalmış hacime sahip kompakt bir serebellum vardır; biçimi normal veya normale yakındır, folialar ile karşılaştırıldığında fissürlerin

boyutu normaldir. (14,50,54). SH'de serebellar yapılar normal bir posterior fossayı doldurmaz veya küçük bir posterior fossada küçük bir serebellum bulunur (50). Herediter/konjenital serebellar hipoplaziler nadir görülen heterojen tablolar olup klinik olarak belirgin bir progresyon olmadığından ataksik tipte statik ensefalopatilerden ayırım güç olabilir (115). Serebellar hipoplazili vakalarda ataksi ve motor defisit infantil dönemde ortaya çıkarken, dil ve kognitif bozukluklar ise yaşamın daha sonraki dönemlerinde klinik tabloya hakim olur (54). Genetik geçişli serebellar hipoplaziler için sadece birkaç gen mutasyonu tanımlanmıştır (54). SH'li altı vakamızın ikisinde izole tutulum, ikisinde agiri-pakigiri kompleksi, birinde KKD ve birinde de agiri-pakigiri kompleksi ve KKD bulunuyordu. İzole vakaların hiçbirinde ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Öte yandan ebeveynler arasında akraba evliliği oranı yüksekti. Bu da bölgemizde akraba evliliği oranının yüksek oluşu ile açıklanabilir (116). Bu nedenle olgularımızın herediter değil de sporadik olduğu ve özellikle prenatal olaylar olmak üzere kazanılmış nedenlere sahip olduğu değerlendirilebilir.

Deneysel çalışmalarda embriyogenez üzerinde olumsuz etkileri kanıtlanan sigaranın özellikle kardiyovasküler sistem anomalileri ve yarı damak olmak üzere birçok doğumsal defekt ile birlikte kongenital beyin malformasyonlarına yol açabileceği de bildirilmiştir (3,117,118). Prematürite öyküsü olan bir vakamızın annesi gebeliğin ilk trimesterinde günde 2 adet sigara içimi öyküsü veriyordu. Bu vakanın beyin MRG'inde serebellar hipoplazi saptandı.

Posterior fossa anomalisi olan iki vakamızda doğuştan metabolik hastalık saptandı. Bir vakamızda biotinidaz diğesinde de holokarboksilaz sentetaz eksikliği vardı. Biotin suda çözünen bir B kompleks vitamindir ve insanda beş önemli karboksilaz enziminin kofaktörüdür (119). Biotinidaz, sodyum bağımlı multivitamin transporter (SMVT) ve holokarboksilaz sentetaz enzimlerinin eksikliği biotin

yetersizliğine yol açar. Biotinidaz eksikliği olan vakalardaki kraniyal MRG bulgularının bildirildiği çalışmalarda diffüz supratentoriyal beyaz cevher değişiklikleri (dismyelinizasyon), ventrikulomegali, spinal kord demyelinizasyonu, serebral BOS mesafelerinde artış ve azalmış beyin volümü rapor edilmiştir (120,121). Biotin tedavisi ile bazı vakalarda myelinizasyonun düzeldiği saptanırken bir kısmında da progresif atrofi ve kistik dejenerasyon saptanmıştır (121,122). Vakamızda serebellar hipoplazi vardı ve beyin MRG yaklaşık 3.5 yaşındayken çekilmişti ve beyaz cevher patolojisi ya da supratentoriyal atrofi bulgusu yoktu. Altı aylık iken tanı alan vakamızın biotin tedavisini düzenli kullandığı öğrenildi.

Holokarboksilaz sentetaz enzim eksikliği saptanan vakamızın beyin MRG’de retroserebellar eksternal BOS mesafesinin artmış olduğu ve vermis inferior kısmının hipoplazik olduğu saptandı. Bu vakada inferior vermian hipoplazinin metabolik hastalığa mı yoksa eksternal BOS mesafesindeki değişikliklere mi bağlı olduğu ayırımı yapılamadı. Literatürde bu enzim eksikliği ile sadece subependimal kistlerin rapor edildiği ve MRG’nin genelde normal olduğu kaydedilmiştir (123,124). Görüntüleme yöntemleri kullanılarak serebellar hipoplazi ile prenatal veya postnatal başlangıçlı atrofi arasında ayırım yapabilmek her zaman mümkün değildir (51). Bu nedenle bu iki metabolik hastalığı olan vakamızda serebellumun perinatal dönemde etkilenmiş olduğu düşünüldü.

Patel ve Barkovich (49) konjenital CMV enfeksiyonlu altı vakada serebellumun küçük ve büzüşmüş olduğunu, sulkusların silikleştiğini, korteksin incelendiğini, vermisin izlenmediğini rapor etmişlerdir. Beyin MRG’de serebellar hipoplazi, inferior vermian agenezi, bilateral pakigiri ve serebellar kistik ensefalomalazi olan bir vakamızda mikrosefali, mikrognati, BBT’de kortikal kalsifikasyon vardı. TORCH serolojisi negatif gelen bu hastanın annesinin ilk trimesterde ateşli hastalık öyküsü vardı. Yine

mikrosefalisi olup MRG'de serebellar hipoplazi, KKD ve MSM saptanan bir vakamızda CMV IgM ve IgG pozitif. Bu hastalarımızda PCR çalışılmadı. Bu iki vakamızda konjenital infeksiyon bulunduğu değerlendirildi.

Öte yandan serebellar hemisferlerde sulkus ve fissürlerin sayı ve sıklığında azalma, bilateral pakigiri, beyin sapı atrofi, korpus kallozum disgenезisi, septum pellucidum agenezisi ve MSM saptanan bir diğer vakada korioretinit skarı, BBT'de bilateral kalsifikasyon vardı ve TORCH serolojisi negatifti. Bu bulgular, konjenital CMV infeksiyonuna bağlı serebellar displazi olarak kabul edildi. Patel ve Barkovich'in sınıflamasında jeneralize serebellar displazi grubunun etyolojisinde CMV infeksiyonu da rapor edilmiştir (49).

Dobyns ve arkadaşları (125) ambigu genitaliası olup genotipi erkek olan, yaşamın ilk bir haftasında başlayan kontrolü zor konvülsiyon, ağır hipotoni ve spastisiteye sahip ve beyin MRG'de posteriora kötüleşen lizensefali ve KKA görülen beş vaka bildirmişler ve daha sonra rapor edilen diğer vakalar ile bu fenotip X'e bağlı lizensefali ve ambigu genitalia (X-linked lissencephaly with ambiguous genitalia=XLAG) olarak adlandırılmıştır. Bu anomalinin ARX geninde mutasyonlar sonucu oluştuğu, etkilenen bireylerin tümünün erkek olduğu, kızlarda ise sadece korpus kallozum agenezisi bulunduğu rapor edilmiştir (126,127).

Bir günlük iken konvülsiyon nedeni ile başvuran bir vakamızda kısa boyun, düşük kulak, mikrogati, sindaktili, penoskrotal hipospadias, erkek cinsiyete benzeyen dış genital yapı ve inguinal kanalda palpe edilen testisler vardı. Kranial USG'de periventriküler kalsifikasyon görülmüştü. Karyotip analizi (46,XY) normaldi. TORCH serolojisi negatifti. Endokrinolojik testler normal geldi ve non-hormonal ambigu genitalia olarak değerlendirildi. Beyin MRG'de serebellar hipoplazi, beyin sapının küçük olduğu, bilateral pakigiri ve KKD saptandı. Bu vakada pakigiri olması nedeni ile

pontoserebellar hipoplazi tanısı ekarte edildi (128). 1,5 yaşında çekilen ikinci MRG'de korpus kallozum agenezisi, lizensefali, beyaz cevher volum kaybı, pons ve bulbusta inceleme ile birlikte serebellum volümünün azaldığı görüldü. Olgumuzda XLAG düşünüldü. Genital anomali ile birlikte agiri-pakigiri kompleksi bulunan hastalıklar XLAG, X'e bağlı izole lizensefali sekansı (ILSX) ve Winter-Tsukahara sendromudur. ILSX 'de intakt korpus kallozum, komplet agiri veya anteriora doğru kötüleşen lizensefali görülür ve konvulsiyonlar genellikle 1 yaşından sonra başlar (125). Winter-Tsukahara sendromu; lizensefali ile birlikte, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, kısa palpebral fissür ve kulak anomalileri, kamptodaktili, erken ölüm ile karakterize çok nadir görülen bir sendrom olup XLAG'e göre daha kalın kortekse sahiptir (125,130). Bu anomalinin ve diğer klasik kaldırım taşı lizensefali sendromlarının XLAG'tan ayrımı ince korteks yapısı ile kolayca yapılabilir (125). Vakamızda olduğu gibi dismorfik yüz görünümü yanında lizensefali var ise moleküler sitogenetik analiz yolu ile Miller-Dieker sendromunun (17p13.3 mikrolelesyonu ile) ekarte edilmesi önerilmektedir (131). Norman-Roberts sendromunda da mikrosefali, eğimli alın yapısı, geniş ve belirgin burun sırtı ile birlikte lizensefali görülür. Yayımlanan serilerde bu sendromda serebellar atrofi, intrakranial kalsifikasyon, heterotopi ve ASD de rapor edilmiştir (131). Vakamızda genetik analiz yapılamadığı için klinik ve nöroradyolojik bulgular ile kesin tanı konulamadı.

Serebellar atrofi (SA) terimi; normal boyutlardaki bir posterior fossada inisiyal olarak normal yapıda olan ve folialar ile karşılaştırıldığında doku kaybına sekonder olarak genişlemiş fissürlerin (folialar arası alanlar) bulunduğu serebellumu tanımlar (14,50). Poretti ve arkadaşları (50) görüntüleme de hipoplazi ile atrofi ayrımındaki zorluklara rağmen çocuklarda serebellar atrofinin ayırıcı tanısı için kapsamlı bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada serebellar atrofiler 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grubu

oluşturan herediter atrofiler metabolik hastalıkları, mitokondriyal bozukluklar ve spesifik sendromları içeren kalabalık bir listeyi oluşturur. Gerek klinik bulgular ve başlama zamanı gerekse radyolojik bulgular açısından büyük farklılıklar görülebilir. Örneğin pontoserebellar hipoplaziler ve galaktozemide bulgular neonatal dönemde başlarken ataksi-okulomotor apraksi tip 2’de başlama zamanı 3. dekada kadar gecikebilir (50). İkinci grupta edinsel atrofiler bulunur. Bu grupta aşırı prematürite, hipoksik-iskemik ensefalopati, kronik epilepsi ve malnütriyon gibi kazanılmış defektler bulunmaktadır. Unilateral serebellit veya iskemik infarkta bağlı gelişen tek taraflı atrofiler ise üçüncü grubu oluşturur (50).

Çalışmamızda beyin MRG’de SA’si olan altısı iki ayrı aileden kardeş olmak üzere toplam 21 vaka mevcuttu. Bu vakalardan 15’i grup 2 içinde değerlendirildi. Diğer ailesel vakalar ekler kısmında özetlenmiştir.

SA ve beyin sapında incelme olan bir vakamızda bilateral konjenital katarakt, hipotoni ve strabismus saptandı. Nöromotor geriliği olan vakanın konvulsiyonu yoktu ve bir kız kardeşi 9 aylık iken benzer hastalık öyküsü ile eksitus olmuştu. Bu vakamızda ikinci derece anne-baba akrabalığı vardı ve Tandem MS tarama testi negatifti. Kemik survey incelemesinde vertebra korpus anteriorlarda konkavite ve bilateral azalmış asetabular-iliak açılar saptandı. Pozitif aile öyküsü ve serebellar atrofi olan vakada otozomal resesif geçişli ataksi sendromlarından biri olabileceği değerlendirildi. Ayırıcı tanıda Friedreich’s ataksisi, vitamin E eksikliği, abetalipoproteinemi, infantil başlangıçlı spinoserebellar ataksiler, ataksi-okulomotor apraksi, Cayman ataksisi ve Marinesco-Sjögren sendromu (MSS) gibi hastalıklar düşünüldü. Otozomal resesif geçişli ataksi sendromları grubunda katarakt, MSS ve serebrotendinöz ksantomatoz (CTX); iskelet deformiteleri ise Refsum hastalığı (RD) ve MSS’de görülebilmektedir. Refsumda serebellar atrofi bildirilmemişken, CTX’deki epilepsi, ksantomlar, kronik

diyare, osteoporoz ve prematür ateroskleroz ve MRG'de beyaz cevher değişiklikleri olgumuzda bulunmuyordu. Öte yandan CTX ve RD'de strabismus rapor edilmemiştir (132). Bu nedenle MSS tanısı kuvvetle düşünöldü. Marinesco-Sjögren infantil ya da çocukluk döneminde başlayan, nadir görölen serebellar ataksi, katarakt, mental retardasyon, boy kısalığı, hipogonadotropik hipogonadizm ve iskelet deformiteleri ile karakterize bir sendromdur (132). Vakalarda aynı zamanda hipotoni, kas güçsüzlüğü ve atrofi ile karakterize değışken şiddette miyopati, periferal nöropati ve epilepsi de bulunabilir. Beyin MRG'de serebellar atrofi görölür. Beşinci kromozomda bulunan SIL1 geninde defekt saptanmıştır (132). Vakamızda bu gen defekti için analiz yapıldı fakat henüz sonuçlanmadı. Diğer serebellar atrofi vakalarımızda etyolojiye yönelik yapılan ilk basamak araştırmalarda (Alfa-feto protein, vitamin B12, Vitamin E v.b.) bir sonuca ulaşamadı. Bulguların erken dönemde başladığı ve çoğunda gelişim geriliğinin bulunduğu (6/13) bu hasta grubumuzda mevcut bulgularımızla spesifik bir herediter veya sporadik etyolojik faktör saptanamadı. Bu vakalarda bir sonraki aşamada genetik analiz yapılması gerekmektedir.

Bir vakalarda beyin MRG'de serebellumun görölmediğı tespit edildi. Dördüncü ventrikül ve posterior fossa normaldi. Konvulsiyon öyküsü olmayan vakanın jeneralize hipotonisitesi ve strabismusu mevcuttu. Literatürde parsiyel ya da inkomplet serebellar agenezi vakaları rapor edilmişken, total veya subtotal agenezi vakaları son derece nadir bildirilmiştir (133). Literatürde rapor edilen vaka sayısı 20'dir. Otopsi ve görüntüleme çalışmalarında da genel olarak subtotal agenezi bulunduğu ve her zaman çok küçük doku kalıntılarının saptanabildiğı rapor edilmiştir (134). Ek spinal kord veya serebral patoloji nadirdir. Klinik olarak erken ölümden değışen derecelerde gelişim geriliğine kadar farklı prezentasyonlar görülebilir (133). Vakaların motor fonksiyon açısından

normal olabileceği, hafif-orta derecede ataksi ve dizartri gelişebileceği ve bilişsel defisitlerin de görülebileceği bildirilmiştir (134).

Rombensefalosinapsis çok nadir bir anomali olup; vermis agenezisi, serebellar hemisferlerin füzyonu, korpus kallozum agenezisi ve diğer orta hat defektleri ile karakterizedir (49,135). Parisi ve Dobyns'in (15) önerdiği sınıflamada orta-arka beyin anomalileri arasında sınıflanırken, Patel ve Barkovich (49) ise fokal serebellar displazi olarak tanımlamışlardır. Literatürde 37 vaka rapor edilmiştir (136). Rombensefalosinapsisde vermian hipogenezisi veya agenezisi bulunur fakat DWM, Joubert veya tektoserebellar disrafi de olduğu gibi serebellar hemisferler birbirinden bağımsız değildir. Hemisferlere ilaveten orta serebellar pedinküller ve dentat nukleuslarda da füzyon mevcuttur (135). Etiyolojisi bilinmemektedir ve herhangi bir teratojen veya epidemiyolojik faktör gösterilememiştir (137). Bu anomali ile ilişkili henüz spesifik bir sendrom tanımlanmamıştır (136). Klinik bulgular eşlik eden diğer anomalilerde bulunabildiğinden çeşitlilik gösterir. Konvulsiyon, gelişim geriliği ve bilişsel problemler bildirilmiştir (136,137).

Çalışmamızda üç vakada rombensefalosinapsis saptandı. Her üçü de erkek olan vakalar şaşılık, konuşma zorluğu ve öğrenme güçlüğü şikayetleri ile başvurmuştu. İki vakada konvulsiyon öyküsü vardı. Her üç hastada da beyin MRG'de vermis agenezisi ve hemisferlerde füzyon saptandı. Rombensefalosinapsis ile septum pellucidum anomalisi, KKD, talamus füzyonu, ventrikülomegali, gri cevher heterotopisi ile birlikteliği literatürde bildirilmiştir (135,136). İki vakamızda septum pellucidum agenezisi, bir vakada da KKD ve heterotopi vardı.

Son yüzyılda posterior fossa kistlerini isimlendirmek ve sınıflamak için birçok medikal terim ve sınıflama sistemi bildirilmiştir (15,64-67). Nelson ve arkadaşları (67) histolojik bulgulara dayanarak yeni bir yaklaşım önermişler ve radyolojik

değerlendirmede kist duvarının histolojisi bilinmeden histolojik terimlerin kullanılmamasını önermişlerdir. DWM'nun klasik triadı i. Komplet veya parsiyel vermis agenezisi, ii. Dördüncü ventrikülün kistik dilatasyonu ve iii. Yukarı yerleşmiş tentoriyum ve lateral sinusler ile birlikte genişlemiş bir posterior fossa bulunmasıdır (64). 1993 yılında Kollias ve arkadaşları (64) tarafından da bildirilen bu tanısal radyolojik kriterler daha sonra 2003 yılında Parisi ve arkadaşları (15) ile Klein ve arkadaşları (66) tarafından revize edilmiş olup yayınlanan tüm kriterleri bir arada sunan bir sistem henüz önerilmemiştir. Revize edilmiş hali ile kriterler [a] Dördüncü ventrikül ile ilişkili (onun genişlemiş hali olan) geniş bir posterior fossa kisti, [b] Parsiyel ya da komplet vermis agenezisi ve vermisin yukarı doğru yer değiştirmesi, [c] Yukarı yerleşmiş lateral sinusler ve tentorium, [d] Posterior bossing yapmış genişlemiş bir posterior fossa, [e] Normal görünümde olan serebellar hemisferlerin anterolaterale yer değişimidir (15,66). Parisi ve arkadaşları (15) ise klasik tanımı esas almışlar ve DWM ile sıklıkla karıştırılan üç farklı antite tanımlamışlardır. Birincisi daha az ciddi vermis hipoplazisi, daha az yer değiştirmiş veya yer değiştirmemiş vermis ve genelde daha az posterior fossa sıvı birikimi (eski terminolojide Dandy-Walker varyantları); ikincisi vermis ve hemisferleri içeren diffüz serebellar hipoplazi ile birlikte beyinsapı hipoplazisi (örneğin Walker-Warburg sendromu) ve üçüncü olarak normal boyutlardaki serebellar vermis ve hemisferler ile birlikte geniş bir posterior fossa kisti (15). Literatürde normal boyuttaki bir posterior fossanın veya vermisin spesifik boyut kriterleri tanımlanmamıştır ve çoğu zaman tanı radyoloğun kişisel tecrübesi ile konulmaktadır (138).

Grup 2'deki vakalarımızdan yedisinde (%17.5) Dandy-Walker veya Dandy-Walker varyantı olarak tanımlanabilecek posterior fossa anomalisi saptandı. İki vakamız klasik DWM tanısı aldı. Beş vakamız ise Dandy-Walker varyant (DWV) olarak

değerlendirildi. DWM'lu iki vakada da serebellar hemisferlerin küçük olduğu, tentoriyumun yüksek yerleşimli olduğu, vermisin küçük olduğu, beyin sapının atrofik olduğu ve retroserebellar alanda 4. ventrikül ile ilişkili kistik oluşumun varlığı görüldü. Her iki vakada da KKD varken bir vakamızda falks serebelli izlenmiyordu. Her iki vakada da hidrosefali eşlik ediyordu. DWM'lu vakaların %80'inde hidrosefali rapor edilmiştir (64).

Literatürde ekstrakraniyal anomaliler DWM'lu vakaların %12-86'ında DWV'da da %54 oranında bildirilmiştir (138). Bu anomaliler PDA ve VSD gibi kardiyak anomaliler, diyafragma hernisi, trakeo-özofagial fistül gibi gastrointestinal anomaliler; yarı damak-dudak ve hipertelorizm gibi kraniofasial anomaliler ve diğer sistemlerle ilgili anomalilerdir (138). Bizim vakalarımızın %60'ında (3/5) eşlik eden bir anomali mevcuttu. Fetal USG ile yapılan bir çalışmada hem DWM hem de DWV için eşlik eden en sık SSS anomalisinin ventrikülomegali en sık SSS dışı anomalinin de kardiyak anomaliler olduğu bildirilmiştir (139). Bizim vakalarımızda da en sık kardiyak anomali saptandı.

“Molar tooth sign” aksiyel MRG kesitlerinde vermis hipo/displazisi, horizontal yerleşimli ve kalınlaşmış süperior serebellar pedinkül ve derinleşmiş interpedinküler fossa ile karakterize ve görünüm olarak molar dişe benzeyen tipik bir radyolojik bulgudur (56). MTS'nin görüldüğü bu hastalık grubunun prototipi JS'dur. JS anormal solunum düzeni ve göz hareketleri, hipotoni, ataksi, ile birlikte gelişme geriliğinin görüldüğü nadir görülen otozomal resesif bir sendromdur (140). Dört vakamızda (%10) beyin MRG'de tipik MTS bulgusu vardı.

MTS sadece JS'na özgü bir bulgu değildir. 1999 yılında Satran ve arkadaşlarının (57) “serebello-okulo-renal sendromlar” daha sonra da Gleeson ve arkadaşlarının (59) “Joubert sendrom ilişkili bozukluklar (JSRD)” olarak değerlendirdiği ve MTS yanında

diğer organ ve sistem tutulumu ile karakterize sayıları gün geçtikçe artan bir hastalık grubunun ortak nöroradyolojik bulgusudur (56). Valente ve arkadaşlarının (56) tanımladığı zorunlu tanı kriterleri açısından olgularımız değerlendirildiğinde tüm olgularda tipik MTS'nin bulunduğu, tüm olgularda gelişme geriliğinin görüldüğü ve değişen ağırlıkta hipotonisiteye sahip oldukları saptandı. Göz muayenesi yapılabilen bir vakada retinopati yoktu. Bir vakada yarı damak, ensefalosel mevcuttu. Nöroradyolojik olarak bir vakamızda MTS'e ilaveten KKD, bulbus-pons hipoplazisi ve lateral ventrikül dilatasyonu eşlik ederken iki vakamızda da komplet vermian agenezi saptandı. Literatürde JS'lu vakalarda hafif serebellar hipoplazi, 4. ventrikül dilatasyonu (%38), beyin sapı hipoplazisi (%26), ensefalosel (%10), Dandy-Walker malformasyonu (%10-13), korpus kallozum hipoplazisi, hafif serebral atrofi bildirilmiştir (61,57,62,141,142). KKA nadiren bildirilmiştir. Literatürde JS'da KKA bildirilmiş olmakla birlikte KKD rapor edilmemiştir (143). Vakamızda JS'na ek olarak bulunan lateral ventrikül dilatasyonu, KKD'nin bu anomaliye sekonder geliştiği düşüncesini telkin etmektedir.

MTS'e sahip bir erkek hastamız solunum sıkıntısı ve dilde nodüler bir lezyon ile başvurmuştu. Takip süresi içinde solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Histopatolojik incelemede dildeki lezyonun hamartom olduğu saptandı. Bu vakanın üç kardeşi benzer klinik öykü ile eksitus olmuştu ve kardeşlerden biri çalışmamıza da alınmıştı. Bu kardeşinde ensefalosel ve beyin MRG'de vermis hipoplazisi ve retroserebellar 4. ventrikül ile ilişkili kist saptandı.

JSRD içinde dilde hamartomların rapor edildiği tek sendrom Oro-fasial-digital sendrom VI'dır (OFD6) (56,59,62). OFD6, Varadi-Papp sendromu olarak da bilinmekte olup otozomal resesif kalıtılan, nadir görülen ve artık JSRD altgrubu olarak kabul edilen bir sendromdur (62,144). OFD6'lı vakaların bazılarında MTS'nin bulunamayabileceği de bildirilmiştir (62). Aile öyküsü, solunum sıkıntısı, dismorfik yüz görünümü nedeni

ile kardeş vakalarımızın Joubert veya MTS grubundan bir sendrom olabileceği değerlendirildi. Joubert sendromuna eşlik edebilen SSS malformasyonları arasında DWM ve kardeşinde olduğu gibi ensefalosel de rapor edilmiştir (56). Dandy-Walker varyantı ile Joubert Sendromu arasında posterior fossa anormallikleri açısından büyük benzerlik bildirilmiş ve aile öyküsü yoksa bazı durumlarda fetal USG ile bu iki antitenin net ayrımının zor olabileceği bildirilmiştir (145). DWM olan kardeşte solunum düzensizliği, bilateral alt ekstremitede polidaktili, burun kökü basıklığı, PDA ve düşük kulak mevcuttu. Karyotip ve göz muayenesi normal olan bu vaka OFD6 olarak kabul edildi. Fenotipik olarak büyük farklılık gösteren JSRD grubunda birçok gen mutasyonu tanımlanmış olmasına rağmen yayılan aile serilerinde olguların $\frac{3}{4}$ 'ünde mevcut mutasyonların saptanamadığı dolayısıyla ileride birçok yeni genetik defektin gösterilebileceği de bildirilmiştir (56).

Holoprozensefali telensefalondan iki ayrı hemisfer oluşumu sırasında ayrılma gerçekleşmezse meydana gelir ve alobar-lobar-semilobar olmak üzere üç farklı tipi tanımlanmıştır (1,17). Alobar holoprozensefalide prozensefalon sagittal olarak hemisferlere; transvers olarak diensefalon ve telensefalona; ve horizontal olarak olfaktor trakt ve bulbusa bölünmemiş haldedir (17). Çalışmamızda ikisinde semilobar ve birinde alobar olmak üzere 3 vakada holoprozensefali saptandı. Bu üç vakadan birinde septum pellucidum agenezisi, bir vakada KKD ve birinde de serebellar atrofi, KKD, kolposefali, MSM ve septum pellucidum agenezisi saptandı. Holoprozensefalinin ön beyine sınırlı bir anomali olduğu düşünülse de arka beyin anomalileri ile birliktelik de rapor edilmiştir (17). Etiyolojisi heterojen olup olguların %10-15'inde tanımlanabilir nedenler rapor edilmiştir (146). Monogenik, kromozomal ve teratojenik (maternal alkol alımı) nedenler suçlanmıştır (17,146). Saptanabilir nedenler arasında da en sık kromozomal veya bir monogenik defekt bulunur (147). Çalışmamızdaki üç vakadan birinde yapılan karyotip

analizi normal bulundu. Orioli ve arkadaşları (146) 4,000,000'nun üzerinde doğumu içeren veritabanı araştırmalarında saptadıkları holoprozensefali olgularının %31.9'unda hidrosefali, %24.2'inde orta hat yarık dudak, %33.5'inde siklopi (cyclopia) bildirilmiştir. Serimizde de bir vakamızda hidrosefali varken diğer vakalarda fasial ya da diğer sistemlere ait dismorfik bulgu görülmedi.

SP etyolojisinde prematurite, perinatal asfiksi gibi kazanılmış bozukluklar dışında SSS malformasyonları da önemli yer tutmaktadır. Bir çalışmada spastik SP'li olguların %10.5'inde konjenital beyin anomalisi saptanmıştır (12). Bu bulgu SSS malformasyonlarının klinik önemine işaret etmektedir.

Sonuç olarak SSS malformasyonları hem çocukluk yaş grubunda ve hem de erişkinlerde önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Aynı zamanda nörolojik disabiliteye yol açarak büyük bir halk sağlığı sorunu da oluşturmaktadırlar. Başta etyolojileri olmak üzere klinik ve laboratuvar özellikleri açısından birçok yeni araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu malformasyonlar tüm sağlık profesyonelleri tarafından iyi bilinmeli, engellenebilir nedenlere yönelik önlemler alınmalı ve gerekirse ailelere genetik danışmanlık verilmelidir.

7. SONUÇLAR

1. Çalışmaya grup 1'de 74 ve grup 2'de 40 olmak üzere toplam 114 vaka alındı. Grup 1'de izole korpus kallozum anomalisi, izole KGM'u olan veya her iki anomaliye de sahip olan vakalar; grup 2'de izole veya diğer malformasyonlarla birlikte posterior fossa anomalisi olan vakalar bulunmaktaydı. Yenidoğan dönemi dışındaki vakaların başvuru yaş ortalaması grup 1'de 4.46 ± 4.61 yıl (2 ay-15 yıl) ve grup 2'de 5.23 ± 4.19 yıl (2 ay-14.5 yıl) idi.
2. Grup 1'deki vakaların 22'si (%29.7) kız ve 52'si (%70.2) erkekti. Grup 2'deki vakaların 27'si (%67.5) erkek ve 13'ü (%32.5) kız idi.
3. Vakaların 53'ünde (%46.4) epileptik nöbet gözlemlendi. Nöbet oranı grup 1'de %51.3 ve grup 2'de %37.5 idi.
4. Yenidoğan dönemi dışındaki hastaların dışında beyin MRG çekim yaşlarının ortalaması grup 1'de 4.62 ± 4.65 yıl iken grup 2'de 4.98 ± 4.30 yıl idi.
5. Grup 1'de beyin MRG incelemesinde 74 vakadan 18'inde (%24.3) izole agiri-pakigiri kompleksi, 11'inde (%14.8) izole KKA, 11'inde (%14.8) KKA ve bir veya daha fazla tipte kortikal anomali, sekizinde (%10.8) KKD ve bir veya daha fazla tipte kortikal anomali, yedisinde (%9.45) izole şizensefali, beşinde (%6.75) korpus kallozum anomalisi olmadan birden fazla tipte kortikal anomali, beşinde (%6.75) izole heterotopi, dört vakada (%5.4) sınıflandırılmayan veya fokal kortikal anomali, üçünde (%4.05) izole KKD, birinde (%1.35) izole PMG ve birinde (%1.35) izole holoprozensefali saptandı.
6. Grup 2'de vakaların beyin MRG bulguları değerlendirildiğinde 15 (%37.5) vakada serebellar hemisfer ve vermis atrofisi; yedi (%17.5) vakada Dandy-Walker ve Dandy-Walker varyantı; altı (%15) vakada serebellar hipoplazi; 3 (%7.5) vakada izole molar diş görünümü (MTS); 3 (%7.5) vakada rombensefalosinapsis; iki (%5) vakada izole

vermiş agenezisi/hipoplazisi; bir vakada (%2.5) total serebellar agenezi; bir (%2.5) vakada subtotal serebellar agenezi; bir (%2.5) vakada serebellar displazi ve bir (%2.5) vakada MTS ve serebellar displazi saptandı. İlaveten sekiz (%20) vakada KKD, altı (%15) vakada agiri-pakigiri kompleksi, iki (%5) vakada KKA, bir (%2.5) vakada heterotopi ve bir (%2.5) vakada holoprozensefali bulunuyordu.

7. Grup 1'de izole KK anomalisi, izole agiri-pakigiri kompleksi, izole şizensefali, izole heterotopi ve fokal yada sınıflandırılmayan kortikal anomalisi olan vakalar arasında başvuru yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

8. Major anomali olarak izole KKA ve izole KKD'ne sahip vakalar nöromotor gerilik ve epilepsi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

9. Major anomali olarak izole KK anomalisi olan vakalar ile KK anomalisine herhangi bir veya daha fazla KGM eşlik eden vakalar nöromotor gerilik ve epilepsi açısından karşılaştırıldığında, KKA veya KKD'e eşlik eden bir veya daha fazla KGM'a sahip vakalarda nöromotor geriliğin ve epilepsinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı ($p<0.05$).

10. Major anomali olarak izole posterior fossa anomalisi olan vakalar ile posterior fossa anomalisine KK ve/veya bir veya daha fazla KGM eşlik eden vakalar nöromotor gerilik ve epilepsi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

8. KAYNAKLAR

- 1- Kurul S, Santral sinir sisteminin gelişimsel anomalileri. In: Aysun S, Anlar B, Altunbaşak Ş, Deda G (eds). Çocuk Nörolojisi, Ankara; Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, 2006, ss:535-554.
- 2- Sarnat HB. Malformations of the central nervous system. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (eds). Child Neurology (7th ed.). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 259-366.
- 3- Kurul S. Agiri-pakigiri kompleksi olan olgularda klinik bulguların kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile karşılaştırılması. Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim dalı, İzmir, 2002.
- 4- Güngör S, Yalnızoğlu D, Topçu M. Kortikal gelişimsel malformasyonlar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 210-225.
- 5- Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. Am J Med Gen Part A 2008; 146A: 2501-2511.
- 6- Taylor M, David AS. Agenesis of the corpus callosum: a United Kingdom series of 56 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 131-134.
- 7- Tae WS, Hong SB, Joo EY, et al. Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: volumetry and voxel-based morphometry. Korean J Radiol 2006; 7: 162-172
- 8- Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. AJR Am J Roentgenol 1988; 151: 171-179.

- 9- Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002; 59: 1147-1153.
- 10- Lian G, Sheen V. Cerebral developmental disorders. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 614–620.
- 11- Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging* (3rd ed.), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2000.
- 12- Kułak W, Sobaniec W, Gościk M, Oleński J, Okurowska-Zawada B. Clinical and neuroimaging profile of congenital brain malformations in children with spastic cerebral palsy. *Adv Med Sci* 2008; 18: 1-7.
- 13- Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, Thijssen HO, Renier WO. Development and developmental disorders of the human cerebellum. *J Neurol* 2003; 250: 1025-1036.
- 14- D'Arrigo S, Viganò L, Grazia Bruzzone M, et al. Diagnostic approach to cerebellar disease in children. *J Child Neurol* 2005; 20: 859-866.
- 15- Parisi MA, Dobyns WB. Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 36-53.
- 16- Demaerel P. Abnormalities of cerebellar foliation and fissuration: classification, neurogenetics and clinicoradiological correlations. *Neuroradiology* 2002; 44: 639-646.
- 17- Cohen MM Jr. Holoprosencephaly: Clinical, anatomic, and molecular dimensions. *Birth Defects Research Part A* 2006; 76: 658-673.
- 18- Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci* 1985-1986; 12: 101-103.

- 19- Moutard ML. Isolated corpus callosum agenesis. Orphanet Encyclopedia. September 2003. Accessed on 1 September 2009 (On-line:<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cca.pdf>).
- 20- Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 186-193.
- 21- Chadie A, Radi S, Trestard L, et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatr* 2008; 97: 420-424.
- 22- Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: a population-based study. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A: 2495–2500.
- 23- Espinosa-Parrilla Y, Encha-Razavi F, Attié-Bitach T, et al. Molecular screening of the ZFX1B gene in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 2004; 24: 298-301.
- 24- Utsunomiya H, Ogasawara T, Hayashi T, Hashimoto T, Okazaki M. Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies *Neuroradiology* 1997; 39: 302-310.
- 25- Sztriha L. Spectrum of corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 94-101.
- 26- Prasad AN, Bunzeluk K, Prasad C, Chodirker BN, Magnus KG, Reenberg CR. Agenesis of the corpus callosum and cerebral anomalies in inborn errors of metabolism. *Congenit Anom* 2007; 47: 125-135.
- 27- Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T. Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development. *Neurology* 2001; 56: 1265-1272.
- 28- Banerjee TK, Chattopadhyay A, Manglik AK, Ghosh B. Aicardi syndrome: a report of five Indian cases. *Neurol India* 2006; 54: 91-93.

- 29-** Battaglia A, Chines C, Carey JC. The FG syndrome: report of a large Italian series. *Am J Med Genet Part A* 140A 2006: 2075–2079.
- 30-** Gupta JK, Lilford RJ. Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 1995; 15: 301-312.
- 31-** Küker W, Mayrhofer H, Mader I, Nägele T, Krägeloh-Mann I. Malformations of the midline commissures: MRI findings in different forms of callosal dysgenesis. *Eur Radiol* 2003; 13: 598-604.
- 32-** Scoffings DJ, Kurian KM. Congenital and acquired lesions of the septum pellucidum. *Clin Radiol* 2008; 63: 210-219.
- 33-** Sarwar M. The septum pellucidum: normal and abnormal. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10: 989-1005.
- 34-** Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, Ehrhardt JC, Yuh WT, Andreasen NC. Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1102-1108.
- 35-** Nakano S, Hojo H, Kataoka K, Yamasaki S. Age related incidence of cavum septi pellucidi and cavum vergae on CT scans of pediatric patients. *J Comput Assist Tomogr* 1981; 5: 348-349.
- 36-** D'Addario V, Pinto V, Rossi AC, Pintucci A, Di Cagno L. Cavum veli interpositi cyst: prenatal diagnosis and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 52-54.
- 37-** Golden JA. Cell migration and cerebral cortical development. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 22-28.
- 38-** Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999; 14: 759-771.
- 39-** Mochida GH, Walsh CA. Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. *Arch Neurol* 2004; 61: 637-640.

- 40- Güngör S, Yalınzoğlu D. Kortikal displaziler. In: Aysun S, Çocuk Nörolojisi, (1.baskı) Ankara; Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, 2006. s:555-584.
- 41- Liang JS, Lee WT, Young C, Peng SS, Shen YZ. Agyria-pachygyria: clinical, neuroimaging, and neurophysiologic correlations. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 171-176.
- 42- Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992; 182: 493-499.
- 43- Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005; 137: 181-189.
- 44- Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, Kean MJ, Jackson GD, Harvey AS. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology* 1999; 53: 715-722.
- 45- Brunelli S, Faiella A, Capra V, Nigro V, Simeone A, Cama A, Boncinelli E. Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nat Genet* 1996; 12: 94-96.
- 46- Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. *Exp Brain Res* 2006; 173: 322-333.
- 47- Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of cortical development. *Neurologist* 2008; 14: 181-191.
- 48- Sztriha L, Johansen JG. Spectrum of malformations of the hindbrain (cerebellum, pons, and medulla) in a cohort of children with high rate of parental consanguinity. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 134-141.
- 49- Patel S, Barkovich AJ. Analysis and classification of cerebellar malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1074-1087.
- 50- Poretti A, Wolf NI, Boltshauser E. Differential diagnosis of cerebellar atrophy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 155-167.

- 51- Steinlin M, Blaser S, Boltshauser E. Cerebellar involvement in metabolic disorders: a pattern-recognition approach. *Neuroradiology* 1998; 40: 347-354.
- 52- Steinlin M. Non-progressive congenital ataxias. *Brain Dev* 1998; 20: 199-208.
- 53- Lincke CR, van den Bogert C, Nijtmans LG, Wanders RJ, Tamminga P, Barth PG. Cerebellar hypoplasia in respiratory chain dysfunction. *Neuropediatrics* 1996; 27: 216-218.
- 54- Boltshauser E. Cerebellum-small brain but large confusion: a review of selected cerebellar malformations and disruptions. *Am J Med Genet A* 2004; 126A: 376-385.
- 55- Barth PG. Pontocerebellar hypoplasia--how many types? *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4: 161-162.
- 56- Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 1-23.
- 57- Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB. Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Löken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 459-469.
- 58- Louie CM, Gleeson JG. Genetic basis of Joubert syndrome and related disorders of cerebellar development. *Hum Mol Genet* 2005; 15: 14.
- 59- Gleeson JG, Keeler LC, Parisi MA, et al. Molar tooth sign of the midbrain-hindbrain junction: occurrence in multiple distinct syndromes. *Am J Med Genet A* 2004; 125A: 125-134.
- 60- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis: a syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. (Reprinted with permission from *Neurology*, 1969;19: 813-825.) *J Child Neurol* 1999; 14: 554-564.

- 61- Sztriha L, Al-Gazali L, Aithala GR, Nork M. Joubert's syndrome: New cases and review of clinicopathologic correlation. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 274-281.
- 62- Parisi MA, Doherty D, Chance PF, Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 511-521.
- 63- Parisi MA, Glass IA. Joubert syndrome, In: *GeneReviews at GeneTests-GeneClinics: Medical Genetics Information Resource* [online]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2006.
- 64- Kollias SS, Ball WS Jr, Prenger EC. Cystic malformations of the posterior fossa: differential diagnosis clarified through embryologic analysis. *Radiographics* 1993; 13: 1211-1231.
- 65- Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS. Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 1289-1300.
- 66- Klein O, Pierre-Kahn A, Boddaert N, Parisot D, Brunelle F. Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 484-489.
- 67- Nelson MD Jr, Maher K, Gilles FH. A different approach to cysts of the posterior fossa. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 720-732.
- 68- Wynshaw-Boris A. Lissencephaly and LIS1: insights into the molecular mechanisms of neuronal migration and development. *Clin Genet* 2007; 72: 296-304.
- 69- Alkan A, Kutlu R, Baysal T, ve ark. Korpus kallozum disgenezisine eşlik eden beyin anomalileri ve klinik bulgular. *Tanıs ve Girişimsel Radyoloji* 2003; 9: 411-417.
- 70- Bodensteiner J, Schaefer GB, Breeding L, Cowan L. Hypoplasia of the corpus callosum: a study of 445 consecutive MRI scans. *J Child Neurol* 1994; 9:47-49.

- 71- Montenegro MA, Cendes F, Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, Li LM, Guerreiro MM. The clinical spectrum of malformations of cortical development. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 196-201.
- 72- Goodyear PW, Bannister CM, Russell S, Rimmer S. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 139-145.
- 73- Velisavljev-Filipović G. Agenesis of the corpus callosum in a premature infant associated with Langdon-Down syndrome. *Med Pregl* 2005; 58: 587-591.
- 74- Francesco P, Maria-Edgarda B, Giovanni P, Dandolo G, Giulio B. Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: what is the neurodevelopmental outcome? *Pediatr Int* 2006; 48: 298-304.
- 75- Fratelli N, Papageorghiou AT, Prefumo F, Bakalis S, Homfray T, Thilaganathan B. Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 2007; 27: 512-517.
- 76- Volpe P, Paladini D, Resta M, et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 509-516.
- 77- Serur D, Jeret JS, Wisniewski K. Agenesis of the corpus callosum: clinical, neuroradiological and cytogenetic studies. *Neuropediatrics* 1988; 19: 87-91.
- 78- Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, et al. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 471-476.
- 79- Moes P, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Physical, motor, sensory and developmental features associated with agenesis of the corpus callosum. *Child Care Health Dev* 2009; 35: 656-672.
- 80- Kieslich M, Fuchs S, Vlaho S, Maisch U, Boehles H. Midline developmental anomalies in Down syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 460-462.

- 81-** Goetzing KR, Stamilio DM, Dicke JM, et al. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 285. e1-6.
- 82-** Murphy AM, Brenner C, Ann Lynch S. Agenesis of the corpus callosum with interhemispheric cyst, hepatic haemangioma and trisomy 21. *Clin Dysmorphol* 2006; 15: 149-151.
- 83-** Emery SC, Karpinski NC, Hansen L, Masliah E. Abnormalities in central nervous system development in osteogenesis imperfecta type II. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 124-130.
- 84-** Sasaki-Adams D, Kulkarni A, Rutka J, Dirks P, Taylor M, Drake JM. Neurosurgical implications of osteogenesis imperfecta in children. Report of 4 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1: 229-236.
- 85-** Zhou LJ, Khong PL, Wong KY, Ooi GC. A case of cerebellar hypoplasia in a Chinese infant with osteogenesis imperfecta. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 211-213.
- 86-** Shah DK, Tingay DG, Fink AM, Hunt RW, Dargaville PA. Magnetic resonance imaging in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 50-52.
- 87-** Hetts SW, Sherr EH, Chao S, Gobuty S, Barkovich AJ. Anomalies of the corpus callosum: an MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 1343-1348.
- 88-** al-Quadah AA. Clinical patterns of neuronal migrational disorders and parental consanguinity. *J Trop Pediatr* 1998; 44: 351-354.
- 89-** Güngör S, Yalınzoğlu D, Turanlı G, Saatçi I, Erdoğan-Bakar E, Topçu M. Malformations of cortical development: clinical spectrum in a series of 101 patients and review of the literature (Part I). *Turk J Pediatr* 2007; 49: 120-130.

- 90-** Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20: 287-299.
- 91-** Güngör S, Yalnızoğlu D, Turanlı G, Saatçi I, Erdoğan-Bakar E, Topçu M. Malformations of cortical development and epilepsy: evaluation of 101 cases (Part II). *Turk J Pediatr* 2007; 49: 131-140.
- 92-** Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001; 106: 160-173.
- 93-** Tsutsui Y, Kosugi I, Shinmura Y, Nagahama M. Congenital infection and disorders of brain development: with special reference to congenital cytomegalovirus infection. *Congenit Anom* 1997; 37: 1-14.
- 94-** Tsutsui Y. Effects of cytomegalovirus infection on embryogenesis and brain development. *Congenit Anom (Kyoto)* 2009; 49: 47-55.
- 95-** Zucca C, Binda S, Borgatti R, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. *Neurology* 2003; 61: 710-712.
- 96-** Sener RN. Schizencephaly and congenital cytomegalovirus infection. *J Neuroradiol* 1998; 25: 151-152.
- 97-** Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 703-715.
- 98-** Al-Dirbashi OY, Shaheen R, Al-Sayed M, et al. Zellweger syndrome caused by PEX13 deficiency: report of two novel mutations. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: 1219-1223.
- 99-** Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 193-197.
- 100-** Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Gen* 2004; 67: 107-133.

- 101-** Weller S, Rosewich H, Gärtner J. Cerebral MRI as a valuable diagnostic tool in Zellweger spectrum patients. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 270-280.
- 102-** Barkovich AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1163-1170.
- 103-** Young S, Rabi Y, Lodha AK. Band heterotopia in Zellweger syndrome (cerebro-hepato-renal syndrome). *Neurol India* 2007; 55: 93.
- 104-** Spalice A, Parisi P, Nicita F, Pizzardi G, Del Balzo F, Iannetti P. Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects. *Acta Paediatr* 2009; 98: 421-433.
- 105-** Barkovich AJ, Hevner R, Guerrini R. Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1814-1821.
- 106-** Denis D, Chateil JF, Brun M, et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev* 2000; 22: 475-483.
- 107-** Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 85-94.
- 108-** Barkovich AJ, Norman D. MR imaging of schizencephaly. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 1391-1396.
- 109-** Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997; 48: 1427-1434.
- 110-** Barkovich AJ, Norman D. Absence of the septum pellucidum: a useful sign in the diagnosis of congenital brain malformations. *Am J Roentgenol* 1989; 152: 353-360.
- 111-** Barkovich AJ, Fram EK, Norman D. Septo-optic dysplasia: MR imaging. *Radiology* 1989; 171: 189-192.
- 112-** Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2009; doi:10.1038/ejhg.2009.125; accessed on 22 July 2009.

- 113-** Polizzi A, Pavone P, Iannetti P, Manfré L, Ruggieri M. Septo-optic dysplasia complex: a heterogeneous malformation syndrome. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 66-71.
- 114-** Ramaekers VT, Heimann G, Reul J, Thron A, Jaeken J. Genetic disorders and cerebellar structural abnormalities in childhood. *Brain* 1997; 120: 1739-1751.
- 115-** Yapıcı Z, Gürsoy G, Kürtüncü M, Eraksoy M. Herediter serebellar hipoplazi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2002; 39: 27-34.
- 116-** Akbayram S, Sari N, Akgün C, Doğan M, Tuncer O, Caksen H, Oner AF. The frequency of consanguineous marriage in eastern Turkey. *Genet Couns* 2009; 20: 207-214.
- 117-** Zhao Z, Reece EA. Nicotine-induced embryonic malformations mediated by apoptosis from increasing intracellular calcium and oxidative stress. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2005; 74: 383-391.
- 118-** Woods SE, Raju U. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 330-334.
- 119-** Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008; 3: 715-724.
- 120-** Yang Y, Li C, Qi Z, et al. Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients. *J Child Neurol* 2007; 22: 156-160.
- 121-** Desai S, Ganesan K, Hegde A. Biotinidase deficiency: a reversible metabolic encephalopathy. Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 848-856.
- 122-** Grünewald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 2004; 35: 211-216.
- 123-** Rao AN, Iyer RB, Kavitha J, Koch M, Kumar V S. Biotin metabolism defect- A case report. *Indian J Clin Biochem* 2008; 23: 407-409.

- 124-** Squires L, Betz B, Umfleet J, Kelley R. Resolution of subependymal cysts in neonatal holocarboxylase synthetase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 267-269.
- 125-** Dobyns WB, Berry-Kravis E, Havernick NJ, Holden KR, Viskochil D. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia. *Am J Med Genet* 1999; 86: 331-337.
- 126-** Bonneau D, Toutain A, Laquerrière A, et al. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 2002; 51: 340-349.
- 127-** Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002; 32: 359-369.
- 128-** Hevner RF . Progress on pontocerebellar hypoplasia. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 401-402.
- 129-** Lim AS, Lim TH, Kee SK, et al. Holoprosencephaly: an antenatally-diagnosed case series and subject review. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 594-597.
- 130-** Tsukahara M, Sugio Y, Kajii T, Takahashi M, Hirota M, Kato H. Pachygyria, joint contractures, and facial abnormalities: a new lethal syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 532.
- 131-** Natacci F, Bedeschi MF, Righini A, et al. Norman-Roberts syndrome: characterization of the phenotype in early fetal life. *Prenat Diagn* 2007; 27: 568-572.
- 132-** Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245-257.
- 133-** Velioglu SK, Kuzeyli K, Ozmenoglu M. Cerebellar agenesis: a case report with clinical and MR imaging findings and a review of the literature. *Eur J Neurol* 1998; 5: 503-506.

- 134-** Timmann D, Dimitrova A, Hein-Kropp C, Wilhelm H, Dörfler A. Cerebellar agenesis: clinical, neuropsychological and MR findings. *Neurocase* 2003; 9: 402-413.
- 135-** Utsunomiya H, Takano K, Ogasawara T, Hashimoto T, Fukushima T, Okazaki M. Rhombencephalosynapsis: cerebellar embryogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 547-549.
- 136-** Silit E, Mutlu H, Ozturk T. A rare cerebellar malformation: rhombencephalosynapsis. *J Neuroradiol* 2002; 29: 208-210.
- 137-** Danon O, Elmaleh M, Boukobza B, Fohlen M, Hadjnacer K, Hassan M. Rhombencephalosynapsis diagnosed in childhood: clinical and MRI findings. *Magn Reson Imaging* 2000; 18: 99-101.
- 138-** Sasaki-Adams D, Elbabaa SK, Jewells V, Carter L, Campbell JW, Ritter AM. The Dandy-Walker variant: a case series of 24 pediatric patients and evaluation of associated anomalies, incidence of hydrocephalus, and developmental outcomes. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2: 194-199.
- 139-** Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, Benacerraf B. The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. *Prenat Diagn* 2000; 20: 328-332.
- 140-** Yıldırım H, Murat A, Aydın M, Benzer D. Joubert sendromunun nöroradyolojik açıdan değerlendirilmesi: olgu Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 136-138.
- 141-** Quisling RG, Barkovich AJ, Maria BL. Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 628-635.
- 142-** Kumandas S, Akcakus M, Coskun A, Gumus H. Joubert syndrome: review and report of seven new cases. *Eur J Neurol* 2004; 11: 505-510.

- 143-** Zamponi N, Rossi B, Messori A, Polonara G, Regnicolo L, Cardinali C. Joubert syndrome with associated corpus callosum agenesis. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 63-66.
- 144-** Haug K, Khan S, Fuchs S, König R. OFD II, OFD VI, and Joubert syndrome manifestations in 2 sibs. *Am J Med Genet* 2000; 91: 135-137.
- 145-** Ní Scanaill S, Crowley P, Hogan M, Stuart B. Abnormal prenatal sonographic findings in the posterior cranial fossa: a case of Joubert's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 71-74.
- 146-** Orioli IM, Castilla EE. Clinical epidemiologic study of holoprosencephaly in South America. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 3088-3099.

EK 1-A: İzole korpus kallozum anomalisi, izole KGM'ü olan veya her iki anomaliye de sahip olan olgular (Grup 1).

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etiyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
1	210497	M.T.	13 ^{4/12} yaş	E	Dismorfik yüz	Var	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	2 ^o	Yüz asimetri.	Dismorfik yüz	Sol UEA	-	13 ^{4/12} yaş	KKA. Bilateral kolpo.
2	255615	M.B.	3 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	??	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ^o	DS, ASD	DS stigmat.	N	-	2 aylık	KKA.
3	252493	S.Ç.	6 aylık	E	Kafa çevresi küçüklüğü	Yok	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	MS.	-	BBT: Kraniosinos TORCH(-)	6 aylık	KKA.
4	215287	A.G.	8 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Hipo. Strab.	Diffüz beta ritmi	Tandem: N Karyotip: N	8 aylık	KKA. Bilateral LVD.
5	199606	N.Ö.	9 ^{10/12} yaş	E	Öğrenme güçlüğü	Yok	Yok/Yok	Yok	Hafif derece MR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-	Tandem: Normal	9 ^{10/12} yaş	KKA. Bilateral kolpo.
6	315510 (298183)	Y.E. S.	4 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/?	Yok (PM)	Yok	Var	PM FT almış.	Yok	Yok	Yok	Hipo.	-	-	4 aylık	KKA.
7	298203	C.T.	8 ^{9/12} yaş	E	Öğrenme güçlüğü	Var	Yok/Yok	Yok	Orta derece MR	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Strab.	-	-	8 ^{10/12} yaş	KKA. Bilateral kolpo.
8	291366	A.B.	2 aylık	E	Görmeme	Yok	Var/?	Yok	?	Yok	Yok	Yok	2 ^o	Sol hidro-nefroz, Katarakt	Korneal opasite	-	Tandem:N TORCH (-)	3 aylık	KKA. LVD. MSM.
9	276641	D.K.	18 aylık	K	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Sol fasial parezi, Ataksi	-	-	19 aylık	KKA. Bilateral kolpo

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etiyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
10	163855	N.T.	6 ^{8/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ⁰	OI	Kısa boyun, AES	-	KS: Sağ femurda bowing deformitesi	7 ^{1/12} yaş	KKD. LVD.
11	8791	A.E.	10 ^{7/12} yaş	E	Konv.	Var	Yok/Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	N	-	10 ^{7/12} yaş	KKA. LVD. SPA.
12	264557	H.A.	4 ^{6/12} yaş	K	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	AES	-	-	4 ^{6/12} yaş	KKD.
13	253280	M.Ö.	18 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Var/Var	Var (PM)	Var	Var	PM İE. MV tedavi yok	Yok	Yok	Yok	MS. Hipo. SKP.	BEA	-	18 aylık	KKD. LVD.
14	134814	Ş.K.	1 aylık	K	Baş çevresi küçüklüğü	Var	Yok/Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	MS. SKP.	BEA	Tandem: N C-PCR:(-) TORCH(-) BBT: PV kalsifiks. Göz:N	20 gün	KKA. Bilateral pakigiri. Bilateral kolpo.
15	112687	E.S.	1 aylık	E	Konv.	Var	Yok/Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Sol HP Strab. MS	BEA	Tandem: N	1 aylık	KKA. Unilateral hemiatrofi. Subependimal heterotopi.
16	303429	M.A. E.	13 aylık	E	Konv. Gelişme geriliği	Var	Yok/?	Yok	Var	Var	Zor doğum ?	Yok	2 ⁰	Yok	Strab. Hipo. AES	-	Tandem: N	13 aylık	KKA. PV heterotopi. Bilateral beyaz cevher volümü hafif azalmış

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
17	294941	C.Ş.	7 aylık	E	Baş çevresi küçüklüğü	Yok	Var/Var	Var (PM)	Var	Var	CMV PM	Yok	Yok	Yok	SKP	-	C- PCR: (+) Göz: N BBT: PV kalsf.	3 aylık	KKA. Bilateral temporo-oksipital pakigiri. Bifrontoparietal PMG.
18	262604	B.Z. Y.	1 aylık	K	Kafa çevresi büyüklüğü	Yok	??	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	Makrosef.	-	Karyotip: 46,XX	1 aylık	Holoprozensefali. SPA. Talamus füzyonu. LVD.
19	219035	S.Ç.	10 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	?/Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	3 ⁰	KS: 11 kosta, vertebra. korpus yüksek	DK, Yüksek damak, MGN. MS	-	Tandem: N Göz: N	11 aylık	KKD. Bilateral pakigiri. PVL. SVL. KSPV.
20	214831	B.S. Ö.	0-24 saat	K	Konv.	Var	??	Var	Var	Var	Sigara. Zor doğum. YD: (HIE E2)	Var	3 ⁰	Yok	Hipo. SKP	BEA	Tandem: N BBT: Kalsf. yok	9 aylık	KKA. Posterior agiri. Frontal pakigiri. Kolposefali.
21	294916	B.Ü.	18 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Var/Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	MS SKP	HPS	Tandem: N Plazma AA: Alanin hafif artmış	18 aylık	KKA. Sol lizensefali. Sağ frontal PMG. Kolposefali. Sol temporal AK. LVD.
22	268488	B.K.	9 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	SKP	-	Tandem: N	9 aylık	KKD.SPA. Bilateral pakigiri. Porensefali.

İgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etiyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
23	276037	İ.A.	1 aylık	E	Mikrosef.	Var	Yok/Yok	Yok	Var	Var	CMV	Var	Yok	Yok	MS	-	Tandem: N C-PCR: (+)	1 aylık	KKA. Bilateral pakigiri. Bilateral kolposefali.
24	201852	M.Y. G.	5 ^{5/12} yaş	E	Konv.	Var	Var/?	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	MVP, Dismorfik yüz	DY, KP	BEA	Tandem: N Karyotip: N	6 ^{5/12} yaş	KKD. Bilateral oksipital kortikal heterotopi
25	163371	S.Y.	3 aylık	E	Kafa çevresi küçüklüğü	Yok	?/Yok	Yok	Var	Var	CMV?	Yok	Yok	Yok	MS AES	-	CMV IgG ve IgM (+) BBT: PV kalsif. Göz: Bilateral korioreti-nit	3 aylık	KKA. Bilateral kolposefali, Bilateral oksipital lizensefali. LV belirgin ayrık
26	159238	E.K.	13 aylık	K	Gelişme geriliği	Var	Yok/Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Hipotiroidi VSD	MS. Hipo. DY.	-	Tandem: N Karyotip: N CMV IgM ve IgG:(+) (2.5 yaş) KS*	2 ^{3/12} yaş	KKA. Bilateral kolposefali. Bilateral oksipital pakigiri.
27	321395	E.V. A.	5,5 aylık	K	Konv. Gelişme geriliği	Var	?/?	Var (PM)	Var	Var	PM, SGA MD. YD'da 5 gün yatmış, FT almış	Var	2 ⁰	ZS	Hipo. MS	-	TANDEM MS: Açıl karnitin profili anormal (C5:0,66-yüksek) Zelweger Sendromu (ZS)	1,5 aylık	KKD. Bilateral PMG. Bilateral subkortikal heterotopi. Sağ frontalde beyaz cevher içerisinde kist?

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başyuru Yaşı	Cins	Başyuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
28	5498	Y.B.	2 ^{9/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Var	Var /Yok	Yok (PM)	Var	Var	Annesi astım. IE.PM.	Var	3 ⁰	Opere ASD, KFM	DY. Nis. Sol gözde katarakt, MGN.	N	Tandem MS: N	3 ^{11/12} yaş	Bifrontal pakigiri
29	325934	E.A.	10 ^{4/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	??	Var	Var	Var	Zor doğum ?	Yok	2 ⁰	Yok	SKP	-	-	10 ^{4/12} yaş	Bilateral parietookcipital şizensefali ve komşuluğunda gri cevher alanları. Bifrontal PMG. Falso serebri izlenmiyor
30	318748	N.T.	9 yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/ Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	Normal	-	-	9 yaş	Bilateral pakigri. LVD
31	280550	Z.A.	17 aylık	K	Kafa çevresi küçüklüğü	Yok	Var/ Var	Yok	Var	Var	CMV	Var	2 ⁰	Bilat. OA	Yok	-	TORCH: (-) C-PCR: (+)	17 aylık	Sol frontal kapalı şizensefali, PV beyaz cevherde myelinizasyon gecikmesi.
32	270079	E.S	11 aylık	K	Gelişme geriliği	Yok	Yok/ Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	Strab. AES	-	-	11 aylık	LVD.MSM., KSPV Bilateral frontotemporal pakigiri. Oksipital agiri. Bant heterotopi.

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
33	93372	B.A.	3 aylık	E	Konv. Şaşılık	Var	Var/ Yok	Yok	Var	Var	Yok	Var	2 ^o	Yok	Strab.	-	-	2 ^{2/12} yaş	LVD. KSPV. Bilateral pakigiri. Sol frontal ensefalomalazi
34	185937	C.B. B	2,5 yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/ Yok	Var	Var	Var	Kordon dolanm. SGA doğum, YD yatış	Var	Yok	Yok	MS	-	-	2,5 yaş	LVD. Sağ temporookspital pakigiri. Bilateral PV hipo/dismyelin.
35	221386	Ö.Y.	18 aylık	E	Konv.	Var	Yok/ Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	2 ^o	Yok	Burun kökü basık	N	-	19 aylık	Bilateral frontal periventriküler heteropri
36	304501	M.Ç.	6 aylık	K	Konv. MS	Var	Yok/ Yok	Var	Var	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Strab. MS SKP	HPS	TORCH: (-)	13 aylık	Bilateral oksipitoparietalde Lizensefali
37	272174	O.G.	7 aylık	E	Gevşeklik	Yok	Yok/ Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	2 ^o	Hipo. Burun kökü basık	-	-	-	7 aylık	Bilateral parietookspital pakigiri
38	11008	İ.D.	6 aylık	K	Konv.	Var	Var/ Yok	Yok	Var	Var	Yok	Var	Yok	-	AES	HPS	Tandem:N	3 7/12 yaş	LVD. Bilateral lizensefali ve double korteks

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başyuru Yaşı	Cins	Başyuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyolojisi	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
39	254374	M.Ç	6 aylık	E	Gelişme geriliği	Var	Yok/Yok		Var	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Hipo. YD. AES.	HPS	Göz: N BBT: Subependimal kalsifikasyon		Diffüz pakigiri, Beyaz cevher myelinizasyon bozukluğu,
40	207332	M.Ş.	15 yaş	E	Konv.	Var	Yok/Yok	Var	Yok	Var	OK kullanımı	Yok	Yok	Bilat. OD Multipl iskelet anomalisi Bilateral inmemiş testis	Nistag. , Parapleji	BEA	KS**: Batın USG:Normal EKO:Normal Anti-HCV:Pozitif	15 ^{3/12} yaş	LVD. Sağ parietal ve sol vertexte kapalı tip şizensefali. SPA. (septooptik displazi?) Optik kiazma hafif ince
41	96796	F.B.	13 ^{2/12} yaş	E	Konv.	Var	??	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Sağ HP	-	-	13 ^{2/12} yaş	Açık tip sol şizensefali
42	250320	E.P.	6 aylık	K	Konv. Kusma	Var	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Volvulus	AES	BEA	-	6 aylık	LVD. Bilateral agiri-pakigiri
43	245796	Ö.A.	8 ^{5/12} yaş	E	Konv.	Var	Yok/Yok	?	Yok	Yok	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	Yok	-	-	8 ^{5/12} yaş	Sol frontal agiri, Sol frontal posteriora PMG,
44	299270	Y.E.	2 ^{8/12} yaş	E	Konv.	Var	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	BEA	-	2 ^{8/12} yaş	Sağ parietal fokal kortikal displazi

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
45	284758	E.K.	14 ^{3/12} yaş	K	Konv.	Var	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-	-	-	14 ^{3/12} yaş	Sağ frontal ve sağ parietal heterotopi
46	75923	G.D.	2 ^{7/12} yaş	E	Konv.	Var	Yok/Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Hipo. Sol HP	BEA	-	2 ^{7/12} yaş	Sağ kapalı tip şizensefali. Sağ frontal pakigiri. KKH. KSPV. LVD.
47	200785	U.A.	10 ^{5/12} yaş	E	Konv. Gelişme geriliği	Var	??	Var	Var	Var	Annede menenjit	Yok	Yok	Yok	SKP	BEA	-	10 ^{5/12} yaş	Bilateral yaygın lizensefali. LVD.
48	37729	F.D.	11 ^{1/12} yaş	E	Konv.	Var	Yok/Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	Yok	-	-	11 ^{1/12} yaş	SPA. LV ayrık. KKH. KK komşuluğunda heterotopik alanlar.
49	182489	T.B.	2 ^{3/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Var	Var/Yok	?	Var	Var	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	SKP, Strab. MS	BEA	BBT: PV Kalsf. Göz: Bilateral optik disk soluk	2 ^{3/12} yaş	LVD. Bilateral pakigiri. Periventriküler ensefalomalazi.
50	341502	B.S. Y.	1 günlük	E	Solunum sınıtıstı, PM	Yok	??	Var (PM)	?	?	PM	Yok	Yok	Ekst. anomali	Ekst. anomali	-	-	1 aylık	Bilateral pakigiri. Myelinizasyonda gecikme?

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
51	279305	Y.T.	6 ^{4/12} yaş	E	Konv.	Var	Yok/ Yok	?	Var	Var	Zor doğum ?	?	?	?	Yok	BEA	-	6 ^{4/12} yaş	Sol frontal kapalı şizensefali. Lezyon çevresinde gri cevher displastik ve kalın
52	143689	E.K.	8 ^{8/12} yaş	K	Konv.	Var	Yok/ Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Sol HP	UEA	-	9 ^{2/12} yaş	KKH. Sağ LV dilate. Sağ lizensefali. Sol serebral pedinkül küçük
53	255642	S.K.	15 aylık	K	Gelişme geriliği	Var	Yok/ Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	SKP. MS.	BEA	BBT: PV kalsif..	15 aylık	KKH. Posterior agiri. Anterior pakigiri
54	170810	Ş.A.	17 aylık	E	Konv. Gelişme geriliği	Var	Yok/ Yok	Yok	Geri	Geri	1 gün FT almış	Yok	2°	Yok	Sağ HP	UEA	-	17 aylık	Sol parietal şizensefali. Sol hemiatrofi ve sol pakigiri. KKD.
55	264762	M.T.	9 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	??	Var	Var	Var	SGA?	Yok	Yok	Yok	SKP	-	-	9 aylık	KKH. Bilateral açık dudaklı şizensefali
56	278493	A.G.	10 günlük	E	Konv.	Var	??	Yok	?	?	Geç ağlama	Var	Yok	Yok	MS	-	C- PCR: (-) TORCH: (-) BBT: Kalsif. yok Göz: N	20 günlük	Bilateral pakigiri. KKD. Her iki talamusta simetrik kalsifikasyon.

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
57	318707	B.E. T.	1 günlük	K	Emmeme	Yok	??	Yok	?	?	Yok	Var	2 ^o	ASD	Hipo.	-	Tandem:N TORCH:(-) BBT: Kalsif. yok	1 aylık	KKD. Bilateral frontotemporo-parietal PMG.
58	185070	B.C.	5 ^{6/12} yaş	E	Konv. Gelişme geriliği	Var	Yok/Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ^o	Yok	Sol HP	HSP	TORCH: Negatif	7 ^{4/12} yaş	LVD. Bilateral frontal lob posteriorda kapalı tip şizensefali
59	291201	M.A.	3 ^{6/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/?	Var	Var	Var	Yok	Var	2 ^o	Yok	SKP	-	Yok	3 ^{6/12} yaş	LVD. Bilateral-frontoparietal bileşke düzeyinde sağda belirgin olmak üzere kapalı tip şizensefali.
60	220702	M.A.	8 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/?	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	3 ^o	Yok	Hipo. Strab.	-	Yok	8 aylık	LVD. KSPV. Bilateral pakigiri. Lökodistrofi?
61	302277	Z.B. K.	7 günlük	K	Kafa küçüklüğü	Yok	??	Yok	?	?	Yok	Yok	2 ^o	Yok	MS	-	TORCH(-)	1 aylık	Bilateral pakigiri ve BOS mesafeleri artmış
62	332764	N.A.	6 aylık	E	Sol kolda güçsüzlük	Yok	Yok/Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Sol HP	-	-	6 aylık	Bilat. temporal atrofi. Sağ temporalde kortikal kalınlaşma ve düzleşme (kortikal displazi). Sağ frontoparietal kortikal düzensizlik ve gyral yapıda artma . Bu alanlarda ve sol frontalde giruslarda kalınlaşmış korteks izlenmektedir.

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
63	315115	G.K.	5 ^{3/12} yaş	K	Konuşma bozukluğu	Yok	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	N	-	-	5 ^{3/12} yaş	Araknoid kist. LVD. Sağ frontal lobta beyaz cevherde ve sağ lateral ventrikül subependimal alanda heterotopi
64	344181	S.G.	8 ^{6/12} yaş	E	Konv.	Var	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	N	-	-	8 ^{6/12} yaş	Sağ frontal lob posteriorunda lateral ventriküle kadar ilerleyen beyaz cevher alanları içinde heterotopi
65	302396	S.S.	11 aylık	K	Baş çevresi küçüklüğü, Gelişme geriliği	Yok	Yok/Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yarık damak-dudak	MS. Hipo., AES	-	TORCH: (-)	11 aylık	Bilateral kolposefali. KKH. Bilateral oksipital PMG.
66	335196	F.D.	1 yaş	E	Gelişme geriliği, konv.	Var	Yok/Yok	Yok	Var	Var	Yok	Var	Uzak	NKH	Hipo. KP	HPS	Non-ketotik hiperglisemi nemi (NKH)	7 aylık	KKA. LVD. PV iskemik değişiklikler. LV ayrık. Serebral sulcus ve fissürler belirgin
67	348941	Z.Ş.	11 aylık	K	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Uzak	Yok	MS. KP.	-	-	11 aylık	KKD. Semilobar holoprozensefali
68	355545	F.O.	6 aylık	K	Gelişme geriliği	Var	Var/Var	Var	Var	Var	Yok	Var	2 ⁰	Dilate KMP	MS Hipo.	UEA	Tandem [#] Anormal KS:N EKO: Dilate KMP, PH, TY	6 ay	LVD. KKA Bifrontotemporookspital PMG

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etiyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
69	214803	F.T.	11 yaş	E	Konv.	Var	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Sağ HP Sağ facial parezi	BEA	-	11 Yaş	LVD. KKH. Sol pakigiri. SPA
70	339570	H.D.	14 yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Var/Var	?	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	KP	-	-	14 yaş	PV ve SV iskemik-gliotik değişiklikler. Bitemporalde ve frontalde pakigri
71	342398	B.Ç.	12 ^{3/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Yok	?	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	KP	-	-	12 ^{3/12} yaş	Sağ presantral gyrus lokalizasyonunda giral yapıda düzensizlik, kortikal kalınlaşmalar (kortikal displazi)
72	345309	S.Ç.	10 yaş	E	Konuşma bozukluğu	Yok	Yok/Yok	?	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	N	-	-	10 yaş	Sol süperior temporal gyrusda 3,5cm lik alanda kortikal kalınlaşma (kortikal displazi)
73	345446	E.T.	8 ^{6/12} yaş	E	Gelişim geriliği	Yok	Var/yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	N	N	-	8 ^{6/12} yaş	Bilateral pakigiri
74	347828	Ş.Ş.	7 ^{3/12} yaş	K	Konv. gelişme geriliği	Var	?/var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	?	-	-	7 ^{3/12} yaş	KKA. LVD. Subependimal heterotopi

EK-1B: Posterior Fossa ve Birlikte Diğer Anomalisi Olan Olgular (Grup 2)

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başyuru Yaşı	Cins	Başyuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
1	163163	B.I.	9 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Var/Yok	Yok	Var	Var	Yok	Var	2 ^o	Bilat. katarakt MSS?	Strab. Hipo.	-	Tandem: Normal KS****	21 aylık	SA. BSA. 4V geniş. Pineal kist.
2	213286	C.D.	7 ^{7/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Var	Yok	Var	Var	EMR ?	Yok	2 ^o	Yok	AES	-	Halokarboksilaz eksikliği AFP / VitE: Normal	7 ^{7/12} yaş	İnferior vermian hipoplazi 4.V:N
3	221490	C.Y.	10 yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Ataksi, disartri	-	Tandem:N AFP:N Vit E N Göz: N	10 yaş	SA
4	33502	Y.K.	6 ^{8/12} yaş	E	Ataksi, Konv.	Var	Yok/Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Ataksi	N	Tandem: N	6 ^{8/12} yaş	SA
5	151863	Y.A.	9 yaş	E	Konv Ataksi	Var	Yok/Yok	Yok	Orta MR	Var	Yok	Var	2 ^o	Yok	DY. Ataksi	Zemin aktivite geri	KS: Normal	9 yaş	SA 4.V:N
6	283667	M.S.	19 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Yok	Yok	Var	Var	Yok	Var	2 ^o	Yok	AES	-	Tandem: N	19 aylık	SA

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
7	256051	F.K.	9 ^{6/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Yok	?	Donuk zeka.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	?	Disritmik EEG	-	9 ^{6/12} yaş	SA
8	335531	S.D.	16 günlük	E	Sarılık	Yok	??	Yok	?	?	PM Sigara. YD exchange	Yok	Uzak	Yok	Normal	-	-	22 günlük	SH Supratentoriyal myelinizasyonda gecikme
9	288269	S.T.	23 günlük	K	Kafa çevresi küçüklüğü	Yok	Var/Var	Yok	Var	Var	Geç ağlama?	Yok	2 ⁰	-	MS	HPS	-	2 aylık	Serebelar hipoplazi ve inferior vermian agenezi Bilateral pakigiri. KSPV. LVD. Ensefalomalazi
10	223635	Y.Ş.	1 aylık	K	Kafa çevresi küçüklüğü	Yok	??	Yok	Var	Var	İlk TM'de ateşli hastalık?	Yok	Yok	Bilat. GKD	MS. SKP. YD.	-	BBT: Kortikal kalsif. TORCH:(-) KS: GKD	2 aylık	Bilateral serebellar hemisferler ve superior vermis küçük. Inferior vermis agenezi. Bilateral pakigiri. Bilateral serebellar kistik ensefalomalazi. LVD. 4.V:N
11	223039	S.B.	17 aylık	K	Gelişme geriliği	Yok	?/Yok	?	Var	Var	PM	Var	3 ⁰	Yok	Hipo.	UEA	Tandem: N	17 aylık	MTS. 4.V'de YKG. Serebellum inferior kortekste kalınlaşma (displazi?)

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
12	314064	Z.C.	5 aylık	K	MS	Yok	?/Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ^o	Yok	MS, Umbilikal herni, SKP	-	Göz: N BBT: Kalsif. yok CMV IgM(+)	6 aylık	MSM. SH. KKD
13	199962	M.D. A	5 aylık	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/ Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	?	Yok	Strab. Hipo.	-	-	5 aylık	İzole serebellar agenezi. 4.V:N
14	201596	M.B.	27 günlük	K	Gelişme Geriliği	Yok	?/Var	Yok	?	?	Yok	Yok	Yok	DS VSD, PDA	Hipo., mongoloid yüz görünümü	-	Karyotip: 47 XX+21	1 aylık	İnferior serebellar vermis hipoplazisi
15	78155	A.M	17 aylık	E	Konv.	Var	Yok/ Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ^o	Yok	Strab. AES.	N	Biotinidaz eksikliği	3 ^{8/12} yaş	SH. 4V:N
16	13419	B.K	20 aylık	E	Konv.	Var	Var/ Var	Var	Var	Var	?	?	?	-	SKP	BEA	BBT: Bilateral frontalde ve sol bazal ganglionda kalsifi. TORCH: (-)	3 ^{6/12} yaş	BSA. Bilateral serebellar hemisferlerde sulkus ve fssür sayı ve sıklığı azalmış. LVD. Bilateral pakigiri. KKD. MSM. SPA.

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
17	295810	K.D.	6 yaş	E	Gelişme Geriliği	Yok	Yok/ Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok.	2 ^o	Yok	SKP	-	-	6 ^{5/12} yaş	SA. 4V geniş. BSA. Posterior fossada BOS artışı (Pontoserebellar atrofi)
18	238169	M.S.	8 ^{4/12} yaş	E	Konv.	Var	??	?	Var	Var	Yok	Yok	2 ^o	Bilat. KRP, Yarık damak-dudak	N	Zemin aktivitesi geriliği	-	8 ^{4/12} yaş	İnferior vermis agenezisi (DWV), Retroserebellar 4V ile ilişkili kist. KKH.
19	271569	A.N	6 yaş	E	Konv.	Var	??	?	Var	Var	?	Var	3 ^o	Yok	SKP	BEA	-	6 yaş	Posterior fossa normal genişlikte. Retroserebellar bazal sisternalar ile ilişkili kist. Serebellum ve vermis hipoplazik (DWV)
20	208132	B.Y.	1 günlük	E	Konv.	Var	??	SGA	?	?	Geç ağlamış	Yok	2 ^o	PDA, bilateral renal kist, Bilateral DKÇ, Non-hormonal ambigus genitalia (inmemiş testis)	Kısa boyun, Düşük kulak, MGN Sindaktili Penoskrotal hipospadias	BEA	Karyotip: 46 XY XLAG? TORCH: (-)	1 aylık	Serebellum ve beyin sapı küçük. Bilateral pakigiri. KKD. LVD.

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
21	27775	Ş.G.	4 yaş	K	Kafa büyüklüğü	Var	??	Yok	Var	Var	Yok	?	?	Ensefalosel Yarık damak	Makrosefali, Strab.	BEA	-	4 yaş	MTS. LVD. BSA. 4Vde YKG. KKD.
22	229169	D.O.	1 aylık	E	Solunum sıkıntısı	Yok	??	?	Var	Var	Yok	Var	2 ^o	Dilde hamartom	Nis.	-	KS: Normal	1 aylık	MTS. 4V'de YKG.
23	127927	B.O.	1 günlük	K	Solunum sıkıntısı	Yok	??	?	?	?	Yok	Var	2 ^o	PDA	DY, polidaktili, düşük kulak, burun kökü basık	-	Karyotip: Normal KS:N Göz: N CMV: (-)	1 aylık	Vermis hipoplazik, retroserebellar 4V ile ilişkili kist (DWV)
24	321824	N.D.	12 1/12 yaş	E	Konuşama	Var	Yok/Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	BEA	-	12 ^{1/12} yaş	Serebellar vermis izlenmedi. Serebellar hemisferler füzyone görünümde (rombensefalosinapsis) 4.V normal
25	238471	Ş.B.Y	8 aylık	K	Gelişme geriliği	Yok	Yok/Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	MS. SKP.	-	-	1 ^{10/12} yaş	Serebellar folialar belirgin. KK korpus posterior ince, 4V normal

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
26	298440	B.A.	2 yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	Yok/?	Var	Var	Var	Zor doğum?	Yok	2 ⁰	Yok	Ataksi	BEA	-	2 yaş	Bilateral serebellar hemisfer ve vermisin inferior kesimi parsiyel izlenmiyor. 4V normal. LVD.
27	315569	B.D.	3 ^{1/12} yaş	K	Konv. Gelişme geriliği	Var	Var/?	Var	Var	Var	Yok	Var	2 ⁰	Bilateral OA, EMG de miyojenik tutulum, Kas biyopsi: Nonspesifik	Hipo. SKP	BEA	Tandem: N Karyotip N	3 ^{3/12} yaş	KKA. SA. Vermis hipoplazik. BSA.
28	334240	B.K.	2 aylık	E	Konv.	Var	??	Yok	Var	Var	Yok	Var	Yok	Yok	AES	UEA	-	2 aylık	4.ventrikül ile ilişkili kist. Serebellar hemisfer-vermis hipoplazik (Dandy-Walker varyantı). Beyin sapı atrofikdir. Bilateral lizensefali
29	283980	Ö.E	1 günlük	E	Solunum sıkıntısı	Yok	??	Var (PM)	?	?	PM. MV tedavisi almış	Yok	Yok	ASD, Bilateral DKÇ ve PEV	MGN, düşük kulak, Sol elde polidaktili, bilateral PEV	-	TORCH: (-)	15 günlük	Retroserebellar BOS mesafesi artmış olup serebellar vermis hafif hipoplazik görünümde (Dandy Walker Varyantı?). KSPV.

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
30	226823	M.S.	7 yaş	E	Gelişme geriliği	Var	Yok/?	?	Var	Var	Yok	Var	?	Yok	Hipo. SKP	BEA	-	7 yaş	Serebellar-vermian folialar belirgindir (atrofi). 4.ventrikül normal
31	304358	G.Y.	6 3/12 yaş	K	Ataksi	Yok	Yok/ Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	3 ⁰	Yok	Serebellar testler bozuk	-	Tandem:N Vit B12:N Alb:N	6 3/12 yaş	SA. Myelinizasyonda gecikme
32	221735	C.Ö.	2 ^{8/12} yaş	K	Gelişme geriliği	Yok	Yok/?	?	Var	Var	Doğum sonrası yere düşme?	?	?	Yok	Hipotonisite	-	Yok	2 ^{8/12} yaş	Serebellar atrofi (serebellar folialar belirgin)
33	199510	K..E.	2 ^{6/12} yaş	E	Gelişme geriliği	Yok	??	?	Var	Var	Zor doğum ?	Yok	?	Yok	Strab. Düşük kulak, DY.	-	Yok	2 ^{6/12} yaş	MTS. 4V'de YKG.
34	155619	U.A.	6 ^{5/12} yaş	E	İşitme azlığı	Yok	Yok/ Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	Yok	-	-	6 ^{5/12} yaş	SA. MSM. 4.V normal KKD. Bilateral kolposefali. Semilobar holoprozensefali. SPA.
35	319477	F.B.	4 aylık	E	Gevşeklik	Yok	Yok/ Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Uzak	Yok	Hipo. Makrosefali	-	-	5 aylık	Dandy-Walker malformasyonu: KKD (Splenium izlenmedi) LVD. BSA. Serebellum ileri derecede küçülmüş. Falso serebelli izlenmedi.
36	320694	S.Ç.	2 ^{7/12} yaş	K	Gelişme geriliği, Kafada büyüme	Yok	Yok/ Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	2 ⁰	Yok	Yok	-	-	2 ^{7/12} yaş	Dandy walker malformasyonu Serebellar hemisferler normalden küçük.BSA. KKD. SPA.

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG yaşı	MRG Bulguları
37	133622	M.U.	12 ^{6/12} yaş	E	Kafada büyüme öğrenme güçlüğü	Var	Yok /Var	Var	Hafif MR	Var	Yok	Yok	Yok	Kifoskol yoz	Kafa asimetrik, kifoz mevcut	N	Göz:N Karyotip: 46, XY KS& Torako-lomber MRG*	15 ^{8/12} yaş	Serebellar hemisferler hipoplazik olup füzyone görünümde. Serebellar vermis izlenmedi (Rhombensefalosinapsis). 4.V normal. BSA. LVD. KKD. SPA. PV Heterotopi
38	170898	B.S.	9 ^{3/12} yaş	K	Gelişme geriliği, Konv.	Var	Yok/ Yok	Var	Var	Var	Yok	Var	Yok	Sol genu valgum skolyoz	SKP, MS.	BEA	-	8 ^{8/12} yaş	KKA. Serebellar atrofi. Biparietookspital pakigiri..
39	151573	R.D.	11	E	Gelişme geriliği	Var	Yok/ Yok	?	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Ataksi	-	-	11 yaş	Serebellar atrofi
40	350827	A.S.	14 ^{6/12} yaş	E	Şaşılık	Yok	Var/ Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Sol el 1. parmak yok.	Sol el 1. parmak yok. Strabismus	-	-	14 ^{6/12} yaş	Serebellar vermis izlenmemiş olup serebellar hemisferler füzyone görünümde (Rombensefalosinapsis) 3.4. ve LV normalden geniş (Hidrocefali). KKH. Septum pellucidum agenezisi. Optik kiazma ve optik sinirler hafif ince görünümde

EK 1-C: Ailesel Serebellar Atrofi Olguları (A. ailesi)

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etiyoloji	Aile Öyküsü	ÇANKAYA evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	ve diğer tetkikler	MRG
1	167142	A.A.	12 yaş	E	Son 2 yıldır dengesiz yürüme	Yok	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var (Kardeşler)	2 ⁰	Yok	Serebellar testler bozuk, Ataksi	Konjenital glikozilasyon defekti (CDG Tip 1a) ve fosfomanno izomeraz negatif. AFP/Vit E: Normal Albumin:N TANDEM: Normal	13 ^{2/12} yaş	SA
2	222834	A.A.	11 ^{4/12} yaş	E	Son 2 yıldır dengesiz yürüme	Yok	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var (Kardeşler)	2 ⁰	Bilateral optik sinir dejenerere	Serebellar testler bozuk, Ataksi	AFP/Vit E: Normal Albumin:N	13 ^{2/12} yaş	SA
3	222833	R.A.	9 ^{3/12} yaş	E	Son 1 yıldır dengesiz yürüme	Yok	Yok/Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var (Kardeşler)	2 ⁰	Yok	Serebellar testler bozuk, Ataksi	AFP/Vit E: Normal Albumin: N	9 ^{3/12} yaş	SA

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cins	Başvuru Şikayeti	Konv.	Gör./İşit. Prob.	Büyüme Geriliği	Mental Retard.	Motor Retard.	Prenatal Etyoloji	Aile Öyküsü	Akraba evliliği	Eşlik Eden Diğer Anomali	Anormal FM bulgusu	EEG	Tandem MS ve diğer tetkikler	MRG
1	210836	Ş.Ç.	8 ^{4/12} yaş	K	Gelişme geriliği (Doğuştan)	Var	Yok/Yok	?	Var	Var	Yok	Var	3 ⁰	Yok	Serebellar testler bozuk, Ataksi	Konjenital glikozilasyon defekti (CDG Tip 1a) ve fosfomannoz izomeraz negatif Albumin: Normal	8 ^{4/12} yaş	Serebellar folialar ileri derecede belirgin.4V normal. (Serebellar atrofi)
2	274641	F.Ç.	13 ^{4/12} yaş	K	Gelişme geriliği (Doğuştan)	Var	Yok/Yok	?	Var	Var	Yok	Var	3 ⁰	Yok	Serebellar testler bozuk, Ataksi	-	13 ^{4/12} yaş	Serebellum hipoplazik ve atrofik olarak izlenmektedir. 4.ventrikül normal
3	257873	H.Ç.	9 ^{7/12} yaş	E	Konv., Gelişme geriliği	Var	Yok/Yok	?	Var	Var	Yok	Var	3 ⁰	Yok	Serebellar testler bozuk, Ataksi	-	9 ^{7/12} yaş	SA. 4.ventrikül hafif dilate

KS*: Kafa brakisefalik. Vertebra korpus yükseklikleri artmış. Korpus anteriorlarda konkavite mevcut. İliak indeks normalden küçük.

KS:** Bilateral el orta falanks distali yok. Sol el 4. ve 5. falankslar normalden kısa, her iki ayakta ekin deformitesi, bilateral koksa vara, asetabulum gelişmemiş ve femur başları ileum ile psödoartroz yapmış

KS*:** Kafa brakiosefalik. Vertebra korpus anteriorlarda konkavite ve korpus yükseklikleri artmış. Bilateral asetabular ve iliak açılar azalmış.

KS&: Açıklığı sola bakan kifoskolyoz. T10-11'de hemivertebra görünümü izlenmektedir.

Tandem#: Serbest karnitin düşük normal. C3+C16 ılımlı düşük. Lösin valin normal. Aminoasitlerde genel bir düşüklük. (İdrarda organik asit bakılması önerildi)

Torakolomber MRG*: T10-11-12 vertebra korpuslarında segmentasyon anomalisi mevcut. Spinöz süreçler normalden küçüktür

Tablolar İçin Kısaltma Çizelgesi:

AES= Alt ekstremitede spastisite, BEP= Bilateral epileptik anomali, BSA= Beyin sapı atrofi, C-PCR= CMV PCR, DK= Düşük kulak, DS= Down Sendromu, DY= Dismorfik yüz, DWV= Dandy-Walker varyant, GKD= Gelişimsel kalça displazisi, Hipo= Hipotonisite, HPS= Hipsaritmi, HP= Hemiparezi, KRP= Kriptorşidizm, KFM= Kongenital Fort miyopisi, KKH= Korpus kallozum hipoplazisi, Kolpo= Kolposefali, Konv= Konvulsiyon, KSP= Kavum septum pellisidum, KSPV= Kavum septum pellisidum at vergae, KP= Kuadriparezi, KS= Kemik survey, LVD= Lateral ventrikül dilatasyonu, MS= Mikrosefali, MSM= Mega sisterna magna, MGN= Mikrognati, MR= Mental retardasyon, MTS= Molar tooth sign, Nis= Nistagmus, OK= Oral kontraseptif, PEV= Pes ekinovarus, PVL= Periventriküler lökomalazi, PV= Periventriküler, SV= Supraventriküler, SA= Serebellar atrofi, SH= Serebellar hipoplazi, SKP= Spastik kuadriparezi, Strab= Strabismus, OA= Optik Atrofi, UEP= Unilateral epileptik anomali, YD= Yüksek damak, YKD= Yarasa kanadı görünümü, 4.V: 4.ven

ÖZGEÇMİŞ

13.11.1978'de Van'da doğdum. İlkokul, orta ve lise eğitimimi Van'da tamamladım. 1995 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim. 2001 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl Bolu ili Mudurnu ilçesi Merkez Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak göreve başladım. 2002 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) ile Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D.'da araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Eylül 2004 yılında TUS ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazanarak Ocak 2005 yılında bu bölümde eğitime başladım. İngilizce biliyorum. Bekarım.