

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI**

**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE
FETAL SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE İLİŞKİLİ ANOMALİLERİN
TESPİTİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zuhal Candan ERENLER

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Meltem CEYHAN

Samsun-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi sürdürdüğüm 2003-2009 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında edindiğim bilgi ve beceri yanında yaşadığım saygı, sevgi ve dayanışma ortamı, meslek hayatımın bundan sonraki bölümünde de hayata ve insanlara bakış açımın belirleyicisi olacaktır.

Uzmanlık eğitimim sürecinde emek ve katkılarını şükranla anacağım, bilgi ve deneyim düzeylerini mesleki hedef olarak belirlediğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Bekir Selçuk olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Akan, Prof. Dr. Lütfi İncesu, Prof. Dr. Murat Danacı, Prof. Dr. Çetin Çelenk, Doç. Dr. Ümit Belet, Yrd. Doç. Dr. Türkay Yalın, Yrd. Doç. Dr. Selim Nural, Yrd. Doç. Dr. İlkey Koray Bayrak, Yrd. Doç. Dr. Muzaffer Elmalı ve Yrd. Doç. Dr. Meltem Ceyhan'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında tecrübelerini ve katkılarını esirgemeyen, özveri ve sabır dolu desteklerini her zaman hissettiğim tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Meltem Ceyhan'a ayrıca teşekkür ederim. Bölümümüzden ayrılmış olsalar da, asistanlığımın başlangıcında Anabilim Dalı Başkanım olan Sayın Prof. Dr. Haldun Barış Diren'in ve başlangıç döneminde tez danışmanım olan değerli hocam Prof. Dr. Nevzat Gürmen'nin, üzerimdeki emeklerini saygıyla anıyorum.

Her zaman paylaşıma açık bilimsel kimlikleriyle örnek aldığım, bilgilerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı değerli hocalarından Prof. Dr. Erdal Malatyalıoğlu, Prof. Dr. Tayfun Alper ve Yrd. Doç. Dr. Miğraci Tosun'a saygı ve minnettarlığımı bu satırlarda belirtmek istiyorum.

Radyoloji A.D.'deki ilk günümünden bugüne değin sevinçte ve tasada ortak olduğum, sevgi ve saygı ortamında çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve radyoloji çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzman hekim olma yolunda çalışmalarına katkı veren hastalarım ve hayatım boyunca maddi manevi desteklerini bir an olsun esirgemeyen sevgili aileme de teşekkürlerimi iletmek isterim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELEER.....	V
ABSTRACT AND KEY WORDS	VI
KISALTMALAR ve SİMGELER	VIII
TABLO LİSTESİ	XI
ŞEKİL LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2.1. FETAL YAŞIN BELİRLENMESİ.....	7
2.2.2. EMBRİYONİK DÖNEM	8
2.2.2.1. Primer Nörilasyon.....	8
2.2.2.2. Sekonder Nörilasyon.....	9
2.2.2.3. Spinal Kordun Gelişmesi	10
2.2.2.4. Nöral Örüntüleme	11
2.2.2.5. Beynin Erken Dönem Gelişimi.....	11
2.2.2.6. Nöromerler	12
2.2.2.7. Gangliyonik Kabartı	12
2.2.3. FETAL DÖNEM	13
2.2.3.1. Serebellum	13
2.2.3.2. Serebral Korteks	14
2.2.3.3. Serebral Komissürler	17
2.2.4. MYELİN YAPISI ve FONKSİYONU	17
2.3. SİNİR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ	19
2.4. SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ.....	20
2.5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ MALFORMASYONLARI.....	22
2.5.1. EPİDEMİYOLOJİ	22

2.5.2. ETYOLOJİ.....	23
2.6. SINIFLANDIRMA.....	25
2.6.1. KONJENİTAL ANOMALİLERİN SINIFLANDIRMASI.....	25
2.6.1.1. Doku-Organ Hasarının Zamanlamasına göre sınıflandırma	25
2.6.1.2. Altta Yatan Histolojik Değişikliklere Göre Sınıflandırma	25
2.6.1.3. Doğumsal Anomalilerin Klinik Sınıflandırması.....	26
2.6.1.4. Medikal Sonuçlarına Göre Sınıflandırma	26
2.6.1.5. Etiyolojiye Göre Sınıflandırma.....	27
2.6.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ KONJENİTAL ANOMALİLERİNİN SINIFLANDIRMASI	28
2.6.2.1. Ventrikülomegali	30
2.6.2.2. Dorsal Nöral Tüp Gelişim Bozuklukları.....	32
2.6.2.3. Ventral Nöral Tüp Gelişim Bozuklukları	36
2.6.2.4. Nöral, Glial ve Mezenkimal Proliferasyon, Diferensiyasyon ve Histogenezis Bozuklukları.....	38
2.6.2.5. Migrasyon ve Kortikal Organizasyon Bozuklukları.....	41
2.6.2.6. Gelişmekte Olan SSS'nin Ensefaloklastik Anomalileri	44
2.6.2.7. Kombine Malformatif ve Ensefaloklastik Anomaliler	46
2.7. KONJENİTAL ANOMALİLERDE PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ....	46
2.7.1. İNVAZİF YÖNTEMLER.....	47
2.7.1.1. Fetal Görüntüleme	48
2.7.1.2. Fetal Doku Örnekleme.....	49
2.7.1.3. İn Vitro Fertilizasyon İle Elde Edilen Blastokistin Preimplantasyon Biyopsisi	50
2.7.1.4. Sitogenetik İncelemeler	50
2.7.1.5. Moleküler Genetik Teknikleri	51
2.7.2. NONİNVAZİF YÖNTEMLER	53
2.7.2.1. Nöral Tüp Defektlerinin Tespiti	53
2.7.2.2. Down Sendromu Tespiti	54
2.7.2.3. Anne Kanından Fetal Hücrelerin Ayırıştırılması.....	54
2.7.2.4. Fetal Görüntüleme	55
2.8. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME FİZİĞİ.....	56

2.8.1. GENEL BİLGİLER	56
2.8.2. MRG’NİN ÇALIŞMA PRENSİBİ	57
2.8.3. MR GÖRÜNTÜSÜNÜN ELDE EDİLMESİ	58
2.8.4. MR GÖRÜNTÜSÜNÜN SİNYAL KAYNAĞI; MR SİNYALİ	61
2.8.5. TR VE TE ZAMANLARI	61
2.8.6. MRG’DE KESİT ALINMASI VE İMAJ OLUŞTURULMASI	62
2.8.7. MRG’DE KULLANILAN İNCELEME SERİLERİ	63
2.8.8. HIZLI GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ	64
2.8.9. FETAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	65
2.8.9.1. Fetal MRG’de Kullanılan Sekanslar	65
2.8.9.2. Fetal Manyetik Rezonans Görüntüleme Güvenliği	68
3. GEREÇ VE YÖNTEM	70
3.1. Hastalar	70
3.2. Hasta Hazırlığı	71
3.3. Çekim Tekniği	71
4. BULGULAR	73
4.1. Olgu Örnekleri	82
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇLAR	103
7. KAYNAKLAR	104

ÖZET

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE FETAL SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE İLİŞKİLİ ANOMALİLERİN TESPİTİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Santral sinir sistemi (SSS) anomalileri, fetal mortalite ve morbiditedinin en önemli nedenidir. Ailenin bilgilendirilmesi ve yönlendirilmesi, tedavi planlanması için prenatal tanı gereklidir. Prenatal tanı için seçilecek ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (US). Çalışmamızda, SSS ve ilişkili anomalilerin saptanmasında fetal manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yerini ve etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Nisan 2006-Temmuz 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tarama sonucunda fetal santral sinir sistemi anomalisi ya da şüphesi bulunan 61 gebeye (61 fetus) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, fetal MRG tetkiki uygulandı. Çalışmaya alınan kadınların yaşları 17-38 yıl arasında değişmekte idi (ortalama 25 yaş, medyan 24 yaş). Gebelik haftaları 18 ile 38+3 gestasyon haftaları (ortalama 26h) arasında idi.

Fetal MRG tetkikinin en sık endikasyonu izole ya da diğer anomaliler ile birlikte görülen ventrikülomegali ($n=31$) idi. Çalışmamızda fetal MRG; izole ventrikülomegali ($n=25$), nöral tüp defekti şüphesi ($n=10$), holoprosensefali ($n=4$), araknoid kist ($n=4$), megasisterna magna ($n=3$), kavum septum pellucidum agenezisi şüphesi ($n=2$), dolikosefali ($n=2$), vermis agenezisi şüphesi ($n=2$), kifoskolyoz ($n=2$), teratom ($n=2$), serebellar hipoplazi ($n=1$), tuberoskleroz ($n=1$), koroid pleksus kisti ($n=1$), posteriyor fossa kisti ($n=1$) endikasyonları nedeniyle uygulandı. Ayrıca bir gebeye, prenatal US bulguları normal olmasına rağmen, önceki gebeliğine bağlı fetal anomali riski bulunduğu için MRG tetkiki yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 61 gebe ve 61 fetusun tümüne hem US hem de MRG tetkiki uygulandı. MRG, 27 olguda (%44,26) ek bulgu tespit etti. MRG, 21 olguda (%34,42) tanıyı değiştirdi. Olguların 22'sinde (%36,06) MRG, US'de konulan ön tanıyı destekledi, ek anomali saptamadı ancak daha fazla anatomik detay sağladı.

Fetal SSS anomalisi varlığında fetal MRG, yüksek kontrast çözünürlüğü ile US'nin çok daha ötesinde bilgiler kazandırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fetal, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Santral sinir sistemi anomalileri, Prenatal

ABSTRACT

DETECTION AND EVALUATION OF FETAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND RELATED PATOLOGIES WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Central nervous system (CNS) abnormalities are the main causes of fetal mortality and morbidity. Prenatal diagnosis is necessary for counseling and informing the parents and management of the treatment. Ultrasonography (US) is the first choice of imaging modality for prenatal diagnosis. In our study, we aimed to determine the value and effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) in CNS and abnormalities associated with it.

Between April 2006 and July 2009, in Ondokuz Mayıs University Radiology Department, we performed MRI to 61 pregnant women (61 fetuses) who have or suspected to have fetal abnormalities after scanning in Ondokuz Mayıs University Department of Obstetrics and Gynecology. The ages of the women included in the study ranged from 17 to 38 years (mean age 25 years; median age 24 years) with a gestational age range of 18-38+³ weeks, mean 26.

The most common indication for MRI was ventriculomegaly (n=31) either isolated or accompanied by other abnormalities. In our study MRI was performed for the following indications; isolated ventriculomegaly (n=25), suspicion of neural tube defects (n=10), holoprosencephaly (n=4), arachnoid cyst (n=4), megacisterna magna (n=3), suspicion of absence of cavum septum pellucidum and agenesis of corpus callosum (n=2), dolicocephaly (n=2), suspicion of agenesis of vermis (n=2), kifoscoliosis (n=2), teratomas (n=2), cerebellar hypoplasia (n=1), tuberous sclerosis (n=1), cyst of choroid plexus (n=1), cyst of posterior fossa (n=1). Besides, even prenatal US finding was normal, MRI was performed to one pregnant woman because of high risk of fetal abnormality due to her previous pregnancy.

Both US and MRI were performed to all 61 pregnant and 61 fetus included in the study. MRI determined additional findings in 27 cases (44.26%). MRI changed the diagnosis in 21 cases (34.42%). In 22 cases (36.06%), MRI confirmed the prediagnosis made by US, it didn't detect any additional abnormalities but showed more anatomic details.

Fetal MRI with a high contrast resolution gives extra information beyond US in the presence of fetal CNS abnormalities.

Key Words: Fetal, Magnetic Resonance Imaging, Central Nervous System Abnormalities, Prenatal

KISALTMALAR ve SİMGELER

ADC:	Apparent diffusion coefficient
AFP:	Alfa fetoprotein
β-HCG:	Beta-Human Koryonik Gonadotropin
BMP:	Bone morphogenic protein
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
D 1-2:	Diensefalik nöromer 1-2
DAG:	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DASH:	Dinamik allele özgü hibridizasyon (dynamic allele-specific hybridization)
dB:	Desibel
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DTG:	Difüzyon tensör görüntüleme
EPI:	Ekoplanar görüntüleme
EUROCAT:	European Surveillance of Congenital Anomalies
EURONEOSTAT:	European Information System to Monitor Short and Long-Term Morbidity to Improve Quality of Care and Patient Safety for Very-Low-Birth-Weight Infants
FA:	Flip Angle
FID:	Free induction decay
FLASH:	Fast low angle shot
fMRG:	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA:	Gama aminobütirik asit
GRE:	Gradyent eko
HASTE:	Half-Fourier single shot fast spin-echo
H-MRS:	Proton manyetik rezonans spektroskopisi
I:	İstmik nöromer
iv:	intravenöz
M 1-2:	Mezensefalik nöromer 1-2
MAG:	Myelin-associated protein

MBP:	Myelin basic protein
MSAFP:	Maternal serum alfa-feto protein
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
msn.:	milisaniye
MURCS:	Müller kanal aplazisi, renal aplazi ve servikotorasik displazinin beraberliği
NTD:	Nöral tüp defektleri
ör.:	Örneğin
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction)
PDA:	Proton dansite ağırlıklı
PLP:	Proteolipid protein
PUBS:	Perkütanöz umbilikal kan örnekleme (percutaneous umbilical blood sampling)
RF:	Radyo frekans
RFLP:	Kısıtlanmış fragman uzunluğu polimorfizmi (restriction fragment length polymorphisms)
Rh 1-8:	Rombomer 1-8
SAR:	Spesifik absorpsiyon oranı (specific absorption rate)
SCPE:	Surveillance of Cerebral Palsy in Europe
SE:	Spin eko
SHH:	Sonic hedgehog protein
sn.:	Saniye
SNP:	Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism)
SSFP:	Steady state free precession
SSFSE:	Single-shot fast spin echo
SSS:	Santral sinir sistemi
T:	Tesla
T:	Telensefalik nöromer
T1 A:	T1 ağırlıklı MRG sekansı
T2 A:	T2 ağırlıklı MRG sekansı
TE:	Eko zamanı
TR:	Tekrarlama zamanı

TRUFI: True fast imaging with steady state precession(True FISP)

TSK: Tuberoskleroz kompleksi

US: Ultrasonografi

VACTEREL:Vertebra, anüs, kardiyovasküler sistem, trakea, özefagus, böbrek ve ekstremité anomalileri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** SSS gelişiminin ana evreleri
- Tablo 2.** Sinir sisteminin gelişimsel evreleri ve özellikleri
- Tablo 3.** Beynin ana gelişimsel alt bölünmeleri
- Tablo 4.** Serebral sulkus ve gyrus görünümünün sık görülen sıralanışı
- Tablo 5.** Sık görülen teratojenler ve ilişkili anomaliler
- Tablo 6.** Santral sinir sistemi doğumsal anomalilerinin lokalizasyonlarına göre sınıflandırması
- Tablo 7.** Santral sistemi doğumsal anomalilerinin oluşum zamanlarına göre sınıflandırılması
- Tablo 8.** 1,5 T sabit manyetik alan ortamında bazı dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanları
- Tablo 9.** Dokuların ve bazı patolojik yapıların farklı MR tetkik görüntü özellikleri
- Tablo 10.** Ticari firmalara göre MRG sekansları
- Tablo 11.** Gestasyon haftalarına göre iki haftalık aralıklarla olguların dağılım tablo ve grafisi
- Tablo 12.** Prenatal US ve MRG bulguları

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Gebelik süresince fetal yaş için kullanılan terminoloji
- Şekil 2.** Nörilasyon nöral plağın mediolateral görünüşünü nöral tüpün ventrodorsal görünüşüne dönüştürür. Nöral plağın medial tarafının altında yerleşmiş notokord hücreleri, nöral tüpün ventral tarafının altında uzanır (Griffiths' den 2006)
- Şekil 3.** Sulkal gelişim
- Şekil 4.** Fetal konjenital malformasyon bulunduğu daha önceden in utero tespit edilen anneler ile hemen doğumdan önce tespit edilen annelerin mental durumlarının karşılaştırılması
- Şekil 5.** Fetal konjenital anomalisi in utero tespit edilen annelerin hemen doğumdan sonraki mental durumları
- Şekil 6.** Normal fetal MRG (olgu 49). 22. gh fetusun TRUFI sekansında (a) T2A aksiyel, (b) T2A koronal, (c) T2A sagittal (d) FLASH sekansında T1A görüntüleri
- Şekil 7.** Arnold Chairi Malformasyonu (olgu 8). 35. gh fetusta TRUFI sekansında T2A görüntülerde; (a) sagittal planda serebellumun foramen magnuma indantasyon gösterdiği (ok), (b) sagittal planda torakolomber seviyede vertebra posteriyor elemanlarında defekt, cilt altında içerisinde nöral yapıların uzandığı meningomyelosel kesesi, (ok), (c) aksiyel planda posteriyorda defekt ve kese içerisine uzanan nöral yapılar (ok), (d) aksiyel planda bazal gangliyonlar seviyesinden geçen kesitte kolposefali, sulkal gelişimin yaş ile uyumlu olmadığı izlenmektedir
- Şekil 8.** Ensefalosel (Olgu 9). 25. gh fetusta TRUFI sekansında T2A MRG görüntülerinde; (a) aksiyel planda parietooksipital bölgede ensefalosel kesesi (ok), lateral ventrikülde dilatasyon ve konfigürasyonunda bozulma, (b) sagittal planda kraniyal defekt ve defekkten uzanan nöral yapılar (ok), (c) temporal bölgede anteriyorda bası etkisi bulunan araknoid kist (ok), (d) lateral ventrikülde asimetric genişleme ve serebellumun normal olduğu görülmektedir

- Şekil 9.** Semilobar holoprosensefali (olgu 15). 32. gh fetusta HASTE sekansında T2A görüntülerde; (a) T2A koronal planda monoventriküler görünüm, talamusalda parsiyel füzyon (ok) olup parietal bölgede interhemisferik fissür (boş ok) intakttır, (b) T2A aksiyel planda frontal loblarda füzyon (oklar) olup falks izlenmemektedir. Posterior fossada Dandy Walker varyantı görülmektedir (boş ok). (c) T2A koronal MRG’de dorsal interhemisferik kist (ok) mevcuttur. (d) T2A aksiyel MRG’de korpus kallozum posteriorda izlenirken (ok) anteriorda görülmemektedir (boş ok)
- Şekil 10.** Alobar holoprosensefali (Olgu 14). 21. gh fetusta TRUFI sekansından T2A görüntülerde; (a) koronal planda beyin orta hatta monoventriküler görünüm (ok), talamusalda füzyon (boş ok) görülmekte, falks izlenmemektedir. (b) Sagittal planda dorsal geniş kist ve oksipital loplarda dismorfik parsiyel malformasyon görülmektedir (ok). (c) Koronal planda serebellar displazi ve posterior fossa hipoplazisi (ok), serebellar ölçüm (çift yönlü ok), (b) koronal yüz kesitinde tek nostril (ok) izlenmektedir
- Şekil 11.** İnterhemisferik kist (Olgu 40). 38. gh fetusta TRUFI sekansında T2A görüntülerde; (a) aksiyel planda sağ oksipitoparietal bölgede parankimal bası bulguları oluşturan hiperintens interhemisferik kist, (b) koronal plandalateral ventrikülde perifere yer değiştirme ve bası bulguları, (c) sagittal planda interhemisferik kist, (d) sagittal planda T1A FLASH sekansında hipointens kist izlenmektedir
- Şekil 12.** Galen ven anevrizması (Olgu 32). 29. gh fetusta; (a) TRUFI sekansında T2A aksiyel planda orta hatta BOS’a göre hipointens, düz sinüs ile ilişkili (b) T2A koronal planda orta hatta genişlemiş vasküler yapı izlenmekte (oklar), (c) FLASH sekansında T1A görüntüde sagittal planda düz sinüs ile ilişkili genişlemiş vasküler yapının BOS’a göre hiperintens olduğu (ok) görülmektedir. (d) T2A TRUFI sekansında aksiyel planda transvers sinüslerde genişleme (oklar) dikkati çekmektedir
- Şekil 13.** İntrakraniyal Teratom (Olgu 18). 21. gh fetusta TRUFI sekansında T2A görüntülerde; (a) supratentoriyal yerleşimli, orta hatta, lobule konturlu,

solid ve kistik komponentler içeren, geniş kitle ve lateral ventriküllerde genişleme izlenmekte, (b) koronal planda kitlenin nazofarenks ve sağ nazal kaviteye uzanımı görülmekte (ok), (c) sagittal ve (d) aksiyel planlarda nazal bölgede içerisinde hipointens fokal alan bulunan kitle izlenmektedir (ok). Histopatolojik olarak immatür teratom tanısı konuldu

Şekil 14.

Megasisterna Magna (Olgu 35). İleri gestasyon haftası nedeniyle US’de serebellum ve posteriyor fossası değerlendirilemeyen, serebellar ageneziden şüphelenilen 33. gh fetusta HASTE sekansında T2A görüntülerde; (a) korona radiata düzeyinden geçen kesitte sulkal gelişimin ve lateral ventriküllerin normal olduğu, (b) aksiyel planda serebellum ve vermisin intakt olduğu (boş ok), serebellar ölçüm (çift yönlü ok), sisterna magnanın geniş olduğu (ok) izlenmektedir (c) sagittal planda HASTE sekansında ve (d) koronal planda TRUFI sekansında posteriyor fossa yapıları açık bir şekilde görülmektedir

Şekil 15.

Tuberoskleroz (Olgu 61). US’de serabral patoloji tespit edilmeyen ancak kardiyak miksekoik lezyonlar nedeniyle tuberosklerozdan şüphelenilen 37. gh fetus, fetal MRG ile de normal olarak değerlendirildi. TRUFI sekansında (a) koronal, (b) sagittal T2A görüntüler izlenmektedir. Postnatal 8. ayda yapılan MRG’de (c) aksiyel T2A görüntüde sentrum semiovale düzeyinde frontopariyetal subkortikal yerleşimli yamalı tarzda hiperintens lezyonlar izlenmekte, (d) aksiyel kontrastlı T1A görüntüde sol lateral ventrikül duvarında hafif kontrastlanan subependimal nodül görülmektedir

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) anomalilerinin tahmini insidansı her 100 doğumda birdir. Konsültasyon, yönlendirme ve acil tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için doğru ve erken tanı konulması zorunludur (82). Fetal SSS ve ilişkili anomalilerin değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemi prenatal ultrasonografidir (US). Ancak US kullanılarak lezyonların tam karakterizasyonu veya eşlik eden anomalilerin tanımlanması her zaman mümkün değildir (150).

Fetal beynin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile 1980'li yıllara uzanan ilk in vivo inceleme girişimleri sınırlı başarı sağlamıştır (189). Günümüzde geliştirilen hızlı MRG sekansları, kısa edinim zamanı (400 ms/kesit) ile fetal sedasyona gerek kalmaksızın görüntüyü dondurabilmekte, fetal hareket artefaktlarının önüne geçebilmektedir. Ayrıca MRG, radyasyon içermemesi, çok iyi uzaysal çözünürlüğü, yüksek kontrast-gürültü oranı ve multiplanar görüntüleme imkanları ile fetal SSS ve ilişkili patolojilerin değerlendirilmesinde avantaj sağlamaktadır. US'de tanıda zorluğa yol açan, maternal obezite, fetal pozisyon, kemiğe bağlı akustik gölge artefaktı, oligohidroamniyoz ve teknik faktörler MRG'de engel teşkil etmez (98). US'ye göre daha az yaygın kullanım alanı bulunması, pahalı olması ve her annenin kabul etmemesi nedeni ile fetal MRG, tarama testi olarak kullanılmamaktadır (150). MRG ile özellikle fetal ventrikülomegali, posterior fossa lezyonları, serebral miyelinizasyon, migrasyon ve sulkasyon anomalileri saptanabilir (82).

Bu çalışmanın amacı, klinik bilgi ve aile hikayesi, ayrıca prenatal biyokimyasal testler, prenatal kromozom analizleri veya prenatal moleküler genetik çalışmaları sonucunda fetal santral sinir sistemi ve ilişkili anomalilerden şüphelenilen gebeliklerde fetusun değerlendirilmesi, ayırıcı tanı, teşhis, prognoz ve gebeliğin yönlendirilmesinde noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olan fetal MRG tetkikinin etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Fetal MRG'nin potansiyel önemi ile ilgili ilk çalışma, 1983 yılında Smith ve ark. tarafından terminal dönemdeki 6 gebe üzerine yapılmıştır. Yapılan çalışmanın sonucunda; fetüsün ayrıntılarının, özellikle T1 ağırlıklı incelemelerde, MRG ile USG'den daha detaylı olarak gösterilebildiği saptanmıştır (167). Aynı yıl Foster ve ark. (1983) sedatize edilmiş keçilerde, gebelikteki potansiyel MRG uygulamaları hakkında çalışma yapmışlar ve T1 ağırlıklı görüntülerin fetusun pozisyonunu ve yapılarını hatta bazı fetal organları çok iyi bir şekilde görüntülediğinden bahsetmişlerdir (51).

Bu dönemde yazılan bilimsel yazıların çoğunda, fetal harekete bağlı gelişen, yetersiz görüntü kalitesinden bahsedilmekteydi. 1980'lerin ortalarında, fetal kürarizasyon (umbilikal vene panküronyum bromid enjeksiyonu) ile fetüs hareketlerinin baskılanması görüşü ortaya atılmıştır (38, 188, 195). 1985'te DeCrespigny ve ark. intramusküler fetal kürarizasyon çalışması yapmışlardır (39). Daha sonra maternal diazepam uygulaması ile fetal hareketin baskılanması yoluna gidilmiştir. Diazepam, gebelik süresince uterin kas gevşetici, preeklampsi tedavisinde antikonvülzan ve fetoskopide fetal aktiviteyi ve maternal anksiyeteyi azaltıcı olarak kullanılan bir ajandır (194). Gebeliğin üçüncü trimestrinde 5-10 mg intravenöz (iv) diazepam uygulamasının seçilmiş olgularda minimal risk taşıyacağı düşünülüyordu (89, 156). Ancak Weinreb ve ark. (1985) fetal hareketlerin daha az invaziv metodlarla baskılanması, eş zamanlı görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulduğunu ya da MRG tekniğinin gelişmesinin gerektiğini savundular (188). Bu düşünce 1990'larda, picture freze olarak da tanımlanan çok hızlı MRG sekanslarının kullanılması ile gerçekleştirilmiş oldu (83). Özellikle half-fourier single shot fast spin-echo (HASTE) sekansı, her bir kesit için 400 msn. gibi bir kesit süresi gerektirdiğinden fetal MRG'de devrim yaratmıştır (104, 175). Fetal sedasyon ya da paraliziye ihtiyaç olmaksızın, yüksek kontrast rezolüsyonlu fetal doku görüntülenmesi mümkün olmuştur. MRG donanım (hardware) ve program (software) ürünlerinin gelişmesi ile içlerinde T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı ekoplanar ve hızlı gradyent eko sekanslarının bulunduğu çok hızlı MRG sekansları kullanılmaya başlanmıştır (81, 104, 175, 193).

Fetal beyne tamamen farklı bir yönden bakılmasını sağlayacak olan difüzyon ağırlıklı götüntüleme (DAG), difüzyon tensör görüntüleme (DTG), proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS), fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRG) gibi yeni teknikler ile ilgili çalışmalar literatürde yayınlanmaktadır. DAG MRG ile fetal beynin normal difüzyonunun gebelik boyunca gelişimi (143) ve küçük serilerle yapılan çalışmalarda ise beynin normal ortalama apperent diffusion coefficient (ADC) değerleri raporlanmıştır (153, 26, 113). DTG kullanılarak önbeyin komissürlerinin (korpus kallozum, optik kiazma, anterior komissür) gelişimi görüntülenmiştir (148). Kullanılan koillerin fetal beyne uygun olmaması ve uzun süre gerektirmesi nedeniyle oldukça zor uygulanan ancak beynin metabolik paternini ortaya koyan H-MRS ile 30. gebelik haftasından sonra yapılmış çalışmalar mevcuttur (49, 73, 92, 93, 154, 180).

Jardri ve ark. (2008) fMRG ile yaptıkları güncel bir çalışmada, 33. gestasyonel haftada fetal primer auditer korteksin sese karşı duyarlı olduğunu göstererek fMRG'nin erken fetal beyin fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabileceğini göstermiştir (85).

Geliştirilmekte olan yeni fetal MRG teknikleri yakın zamanda günlük uygulamalara da dahil edilecektir.

2.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Prenatal hayat, embriyonik ve fetal dönem olmak üzere ikiye ayrılır. Embriyonik dönem, çok büyük bir hızla yeni özelliklerin ortaya çıktığı, morfolojik evrelemeye yardımcı olan, alt bölümlere ayrılan bir süreçtir. Postfertilizasyon ilk 8. haftayı içerir. Konjenital anomalilerin büyük çoğunluğu bu dönemde izlenir. Fetal dönem ise var olan yapıların detaylarının oluştuğu ve bu nedenle daha kısıtlı gelişimsel değişikliklerin görüldüğü, morfolojik evrelemeye daha dirençli bir dönemdir.(133).

İnsan beyni ve spinal kordun gelişimi, her biri belirli gelişimsel hastalıklarla karakterize birçok faza ayrılır (179,183). İmplantasyondan sonra germ tabakalarının formasyon ve separasyonu meydana gelir, bunu dorsal ve ventral indüksiyon fazları ile nörogenez, migrasyon, organizasyon ve miyelinasyon fazları takip eder. Ancak bu fazlar birbirinin tamamen devamı olmayıp değişen derecelerde iç içe geçebilmektedir (44,62). Bu fazlar ve bunlara karşılık gelen gelişimsel bozukluklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. SSS gelişiminin ana evreleri

Evre	Zaman (hafta)	Beyinde Olaylar	Major Morfolojik	Karşılık Gelen Ana Hastalıklar
EMBRİYONİK DÖNEM				
Germ tabakasının formasyon ve seperasyonu	2	Nöral plak		Enterojenik kist ve fistüller Split notokord sendromu
Dorsal indüksiyon: Primer nörilasyon	3-4	Nöral tüp, nöral katlantı ve türevleri, rostral ve kaudal nöroporların kapanması, alar plakların çift olarak düzenlenmesi		Anensefali Ensefalosel Miyeloşizis Miyelomeningosel Arnold-Chiari malformasyonları
Ventral indüksiyon: Telensefalizasyon	4-6	Önbeyin ve yüzün gelişimi, serebral veziküllerin formasyonu, optik ve olfaktör plakodlar, rhombic dudakların ortaya çıkışı, serebellar plakların füzyonu		Holoprosensefali Dandy-Walker malformasyonu Kraniyosinostozis
FETAL DÖNEM				
Nöral ve glial proliferasyon	6-16	Ventriküler ve subventriküler zonlarda hücre proliferasyonu, glioblast ve nöroblastların erken diferansiyasyonu, hücre ölümü (apoptoz), Purkinje hücrelerinin ve serebellumdaki eksternal granüler tabakanın migrasyonu		Mikrosefali Megalensefali
Migrasyon	12-24	Kortikal nöronların migrasyonu, korpus kallozum formasyonu		Nöronal migrasyon bozuklukları (lizenfali, polimikrogliya, şizenfali, heterotopi)
PERİNATAL DÖNEM				
Organizasyon	24-postnatal	Geç migrasyon, serebral korteksin organizasyon ve maturasyonu, sinaptogenez, serebellumdaki internal granüler tabakanın formasyonu		Minör kortikal displaziler
Miyelinasyon	24-postnatal 2 yıl			Miyelinasyon bozuklukları Destruktif lezyonlar (normal şekillenmiş yapıların, kazanılmış ikincil hasarları)

Embriyonik dönem, Carnegie sisteminde internal ve eksternal morfolojik kriterlere göre 23 alt gruba ayrılmıştır. Birinci gün (evre 1) fertilizasyona karşılık gelir. Birinci haftada (evre 2-4) blastokist oluşumu, 2. haftada (evre 5-6) implantasyon meydana gelir ve primitif yarık şekillenir, bunu takiben notokordal çıkıntı gelişir (evre 7) ve nörilasyon (evre 8-10) başlar. Somitler ilk defa evre 9'da ortaya çıkarlar. Nöral katlantılar evre 10'da birleşmeye başlar, rostral ve kaudal nöroporlar sırasıyla evre 11 ve 12'de kapanır. Kademeli bir şekilde faringeyal çizgiler, optik ve otik veziküller, ekstremité tomucukları belirir. Yaklaşık olarak evre 15'te beynin major beş alt grubu olan myelensefalon, metensefalon, mezensefalon, diensefalon ve telensefalon oluşmuştur (44,133). Nöral katlantıların oluşmasıyla (evre 8) başlayan santral sinir sistemi gelişimi ile ilgili Carnegie evrelemesi Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Sinir sisteminin gelişimsel evreleri ve özellikleri

Carnegie evrelemesi	Uzunluk (mm)	Ortalama yaş (gün)	Sinir sistemi anahtar özellikleri	Nöromerlerin ilk görünüşü	Somit çiftleri
8	1	23	Nöral katlantılar ve yarık evre 8b		
9	2	25	Mezensefalik fleksura, nöral yarık belirgin, otik disk	P,M, Rh. A-D	1-3
10	3	28	Nöral foldların füzyonu başlar, optik primordiyum, otik çukur	T, D1, D2	4-12
11	3,5	29	Rostral nöropor kapanır, optik vezikül, optik nöral yarık, nazal diskler	Rh. 1-8	13-20
12	4	30	Kaudal nöropor kapanır, sekonder nörilasyon başlar, adenohipofizyal kesecik	M1, M2	21-29
13	5	32	Nöral tüp kapanır, retinal ve lens diski gelişir, hipotalamik hücre şeridi, mediyal ve lateral longitudinal fasikül, serebellum taslağı	Par., Syn., İstmus	30-?
14	6	33	Geleceğin serebral hemisferleri, pontin fleksür, torus hemisferikus, mediyal ventriküler tümsek, optik kase ve lens vezikülü	Rostral ve Kaudal Par.; bütün 16 nöromer mevcuttur	
15	8	36	Nazal çukur, di-telensefalik sulkus, lateral ventriküler tümsek, hipokampal kalınlaşma, mediyal önbeyin bundle (tomar- lif), diensefalonda longitudinal zonlaşma (marjinal tepe)		
16	10	39	Olfaktör tümsekçik, dorsal talamus, cerebral epifiz, nörohipofiz evaginasyonu		
17	13	41	Vomer nazal organ ve sinir, önbeyin septumu, 2-4 amigdaloid nükleus, subtalamik nükleus, posteriyor komissür, nükleus rubra, internal ve eksternal serebellar şişmeler		
18	15	44	Parafiz, geleceğin korpus striatum ve intrastriatal sulkus, C şeklinde hipokampus, inferiyor ve süperiyor serebellar pedinküller, nükleus dentatus taslağı		

19	17	46	Olfaktör bulbus, nükleus accumbens, globus pallidus, 4. ventrikül koroid pleksusu, substantia nigra, mediyal aksesuar nükleus olivarius		
20	20	49	Lateral ventrikül koroid pleksusu, septal nükleuslar, interpedinküler nükleus, kiyazmatik plakta optik fiberler		
21	23	51	Geleceğin insula bölgesinde kortikal plak, optik trakt ve lateral genikül at cismi		
22	26	53	Olfaktör sitriya, klastrum, internal kapsül, adenohipofiziyel inkomple stalk		
23	29	56	İnsular girintilenme, eksternal kapsül, kaudat nükleus ve putamen ayırt edilebilir, anteriör komissür başlar, mesensefalik blindsak, serebellumda eksternal germinal tabaka		

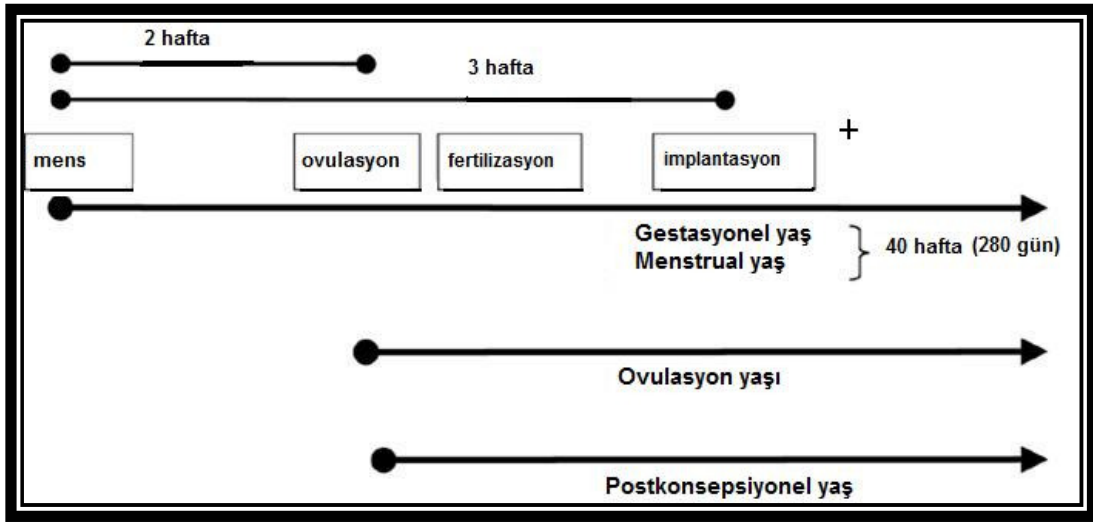
Not: En geniş longitudinal uzunluk (mm) ve postfertilizasyonel yaşlar yaklaşık olarak verilmiştir. Yaşlar, güncel ultrasonografik bilgiler ile uyması için gözden geçirilerek düzeltilmiştir.

Fetal dönem, morfolojik olarak tanımlanabilen alt gruplara ayrılamaz, gelişim yavaştır, keskin sınırları yoktur, karşılaştırma yapmak oldukça zordur. Bu döneme fetogeneze denir (132). Ancak klinikte, prenatal dönemin 13 haftalık üç trimestıra bölünmesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir ve ikinci trimestirlerin kesişiminde yaklaşık 90. günde fetusun en büyük uzunluğu 90 mm olup ikinci ve üçüncü trimestir kesişiminde fetus yaklaşık 250 mm uzunluğunda ve 1000 gr ağırlığındadır (44).

2.2.1. FETAL YAŞIN BELİRLENMESİ

Fetal yaş belirlenmesi için birçok yöntem vardır (Şekil 1). Fetal yaş tayininde, başlangıç zamanı olarak son menstrual periyotun ilk günü kabul edilerek hesaplanan gestasyonel yaş, çoğu kadının bu tarihi bilmesi nedeniyle, daha sık kullanılmaktadır. Bu başlangıç zamanı, genellikle ovulasyondan 2 hafta ve blastokist implantasyonundan yaklaşık olarak 3 hafta öncedir. Buna göre gebelik süresi 280 gün yani 40 haftadır. Gebelik zamanı basit olarak son menstrual dönemin ilk gününe 7 gün eklenmesi ve 3

ay çıkarılması ile hesaplanır. Ancak günümüzde infertilite tedavilerinin uygulanmasındaki artış nedeniyle ovulasyon zamanı da tam olarak tespit edilebilmektedir. Embriyologlar ovulasyona göre hesaplanan ovulasyon yaşını tercih ederler. Postkonsepsiyonel yaş (postfertilizasyon yaşı) ise ovulasyon zamanına yakın olarak tanımlanır (36). Genellikle menstrual ya da gestasyonel yaş, postfertilizasyon yaşının 2 hafta ilerisindedir. Bu çalışmada fetal yaş belirtilirken, embriyoji bahsinde postfertilizasyon yaşı, klinik uygulamalar bahsinde gestasyonel yaş kullanılmıştır.



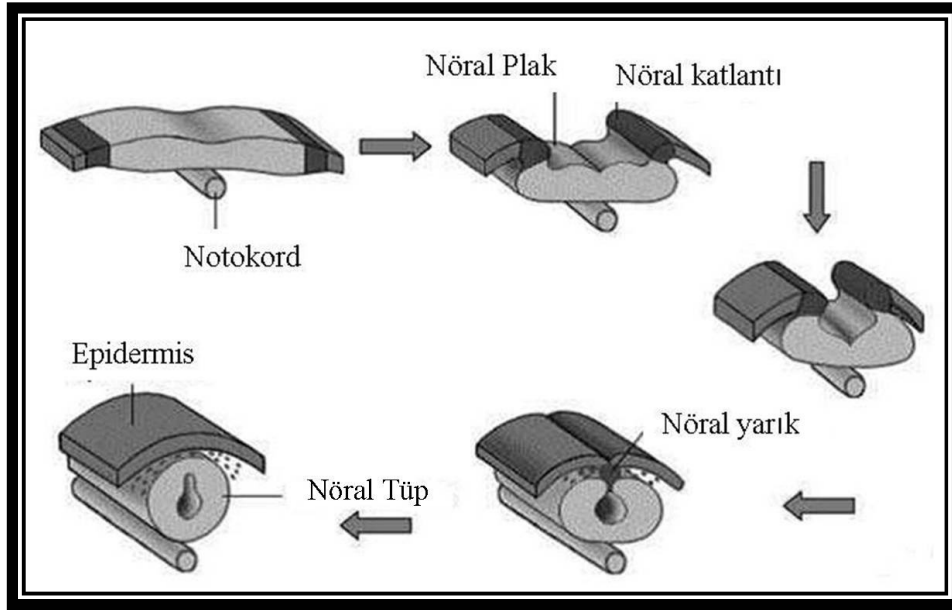
Şekil 1. Gebelik süresince fetal yaş için kullanılan terminoloji

2.2.2. EMBRİYONİK DÖNEM

2.2.2.1 Primer Nörilasyon

Konsepsiyondan sonraki 15-17. günlerde, embiyoda, endodermal ektodermal ve mezodermal elemanları içeren trilaminar disk oluşumu mevcuttur. Mezodermal elemanlardan oluşan notokordun etkisiyle ektodermin santral kesiminde yapısal değişiklikler meydana gelir. Nöral plak olarak adlandırılan bu özelleşmiş ektoderm, nöral olmayan komşu ektoderme göre belirgin kalınlaşma gösterir (evre 8) (62). Embriyonik disk rostrale doğru genişler ve derin olmayan nöral oluk ortaya çıkar. Nöral oyuk derinleşir ve uzar (evre 9) Nöroektoderm katlanmaya başlar ve konsepsiyondan sonra 20. günde, nöral tüpü oluşturmak üzere, kenarları orta hatta karşılaşır, birleşir (evre 10) ve nöral olmayan ektodermden ayrılır. Bu olaya ayrılma (disjunction) denir ve SSS'nin değişik seviyelerinde ve değişik zamanlarda meydana gelir. Füzyon, ilk önce 3.

ve 6. somitler düzeyinde olmak üzere servikal bölgede gerçekleşir, kaudal ve sefalik yönlerde düzensiz sayılabilecek şekilde fermuar gibi ilerler. Ancak her iki uçta da amniyotik sıvı ile nöral tüp arasında geçici sıvı geçişinin sağlandığı kısa bir dönemde uçları açık kalır. Nöral tüpün sefalik ucu postkonsepsiyonel yaklaşık 24. günde (evre 11), kaudal ucu 26. günde (evre 12) kapanır. Nöroektoderm oluşumu ve nöral tüpün kapanması olaylarının tümüne birden **primer nörilasyon** denir (Şekil 2) (133). Nöral tüp defektleri en sık görülen malformasyonlardır (44).



Şekil 2. Nörilasyon. Nöral plağın mediolateral görünüşünü nöral tüpün ventrodorsal görünüşüne dönüştürür. Nöral plağın medial tarafının altında yerleşmiş notokord hücreleri, nöral tüpün ventral tarafının altında uzanır (62).

2.2.2.2. Sekonder Nörilasyon

Sekonder nörilasyon evre 12'de (yaklaşık 26.gün) nöral tüpün kaudal parçasından, kaudal eminentiadan, ara bir faz olmadan başlar (120, 158). Kaudal eminentia, pluripotent doku kitlesi ile çevrili bir ektodermdir. İlk defa evre 9'da primitif çizgi düzeyinde bir embriyo yükseltisi olarak tanımlanır. Kaudal eminentiadan besleyici kanalın kaudal kesimi, coelom, kan damarları, notokord, somitler ve spinal kord gelişir. Evre 12'de nöral kord denilen solid hücresel kitle şekillenir. Buradan vücudun kaudal kısmının sinir sistemi köken alır. Daha rostral düzeylerde mevcut olan spinal kordun santral kanalı, nöral kord içine doğru ilerler. Evre 13'te nöral kord, eminentianın kaudal

ucuna doğru uzanır ve yüzey ektodermi ile temas eder. Kaudal eminentia, somitik çift 32 ve takip eden çiftleri, alt ekstremite tomurcukları için mezenkimi ve perineyi meydana getirir. 32. somit düzeyinden kaudalde küçük yuvarlak bir lümeni çevreleyen psödostrafiye epitelyum ve iki sıra nükleuslar bulunur. Kaudal nöroporun kapanmasından sonra spinal gangliyaların biçimlenmesi durur. Sekonder nörilasyon, ayrıca 3-5 sakral vertebraları oluşturmak için 32-34 somitlerde de başlar Sekonder nöral tüpün kaudal kesimindeki kaviterler genellikle multipl ya da nöral kord içinde izole bölgelerde oluşur. Distal spinal kordun son adımı gestasyonun yaklaşık 38. gününde başlar. Bu dönemde hücresel kitle ve kaudal nöral tüpün santral lümeni, apoptozis sonucu küçülür (retrogresif diferensiyasyon). Sekonder nörilasyon, konus medullarisin en kaudal kesiminin, filum terminalenin ve santral kanaldaki fokal dilatasyonun (ventrikulus terminalis) şekillenmesini içerir. Terminal ventrikül çoğunlukla geriler ancak normal varyasyon olarak yetişkinlerde de kalabilir (44).

2.2.2.3. Spinal Kordun Gelişmesi

Nörilasyondan sonra, spinal kord, nöral plağın lateralinden gelişen dorsal alar plak ve mediyalinden gelişen ventral bazal plak olmak üzere bölümlere ayrılır. Alar ve bazal plaklar His'in sulkus limitans ile birbirinden ayrılır. Alar plaklar küçük çatı plağıyla, bazal plaklar ince taban plağıyla birleşirler. Alar plaklar ve gelen dorsal kökler spinal kordun afferent (sensoral) kesimini oluştururken, bazal plak ve çıkan ventral kökler efferent (motor) bölümünü meydana getirir. Spinal gangliyonlar nöral krestten gelişir. Alar ve ventral plakların gelişimi, notokord ve komşu ektoderm tarafından salınan ekstraselüler sinyal molekülleri ile indüklenir. Motonöron ilk gelişen nörondur. Yaklaşık 27. embriyonik günde (Carnegie evre 13-14) en yukarıdaki spinal segmentlerde ortaya çıkarlar. Bu dönemde ayrıca dorsal kök gangliyon hücreleri de mevcuttur. Dorsal supraspinal liflerin spinal korda uzanımı evre 14'te, assenden liflerin beyin köküne ulaşımı evre 16'da, primer afferent lifler ile motonöronlar arasındaki ilk sinapslar yaklaşık evre 17'de gerçekleşir. Spinal kord, vertebral kanalın sonuna kadar ilerler, fetal dönem sırasında sakral ve sonrasında lumbal seviyeye çıkar (44).

2.2.2.4. Nöral Örüntüleme

Nöral örüntüleme, mediyalden laterale ve rostalden kaudale olmak üzere iki yöne doğru beynin ilerleyici bir şekilde alt bölümlerine ayrılmasıdır (111, 157). Mediolateral ya da ventrodorsal örüntü biçimlenmesi, alar ve bazal plaklar gibi longitudinal alanlar meydana getirirken, rostrokaudal örüntü biçimlenmesi transvers bölgeleri oluşturur (nöromerler). SSS üç bölüme ayrılır. Homeobox gen *Emx* ve *Otx* ekspresyonu ile karakterize olan anterior bölge önbeyin ile orta beynin büyük bölümünü, orta bölge (istmoserebellar alan) orta beynin posteriyor kesmini ve ilk rombomerin büyük bir kısmını, *Hox* gen ekspresyonu ile karakterize olan üçüncü bölge rombensefalon ve spinal kordu kapsar.

Longitudinal örüntüleme merkezleri nöral plak ve erken nöral tüpün ventral ve dorsal tarafları boyunca mevcuttur. Dorsalizasyon BMP (bone morphogenetic protein) ve ventralizasyon SHH proteini (sonic hedgehog protein) ile kontrol edilir. Holoprosensefali beyin patern formasyonu bozukluğu sonucu gelişir.

Transvers örüntüleme merkezleri, nöral plakta anteroposteriora özel konumlarında bulunur. Bunlar, nöral tüpün komşu alanlarındaki bölgesel kimliği tespit etmekle görevli olarak salgılanan faktörlere kaynak sağlarlar (44).

2.2.2.5. Beynin Erken Dönem Gelişimi

Nöral tüp üç fleksura nedeniyle kıvrımlı hale gelir. Bunlar (1) Orta beyin düzeyindeki **mezensefalik fleksura** – nöral katlantıların kapanmasından önce de belirgindir-; (2) rombensefalon ve spinal kordun birleşme yerindeki **servikal fleksura**; (3) rombensefalondaki **pontin flexura**dır. Önbeyin **telensefalon** ve **diensefalona** ayrılır. Serebellumun gelişmesiyle, pons, trigeminal sinir, arka beynin rostral kesimi olan metensefalon, kaudal kesimi medulla oblongata (myelensefalon) belirgin hale gelir. Arka beyin ve orta beyin kesişim yeri göreceli olarak daha dar olup istmus rombensefali olarak adlandırılır. Evre 15'te geleceğin serebral hemisferleri ayırt edilebilir. Beynin ana gelişimsel alt bölümleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Serebral hemisferler embriyonik dönemin sonunda hızla genişler ve diensefalonu tamamen kaplar. Frontal, temporal ve oksipital kutuplar ile insula fark edilir hale gelirken, ventral yüzeyde olfaktör bulb görülür (44,76).

Tablo 3. Beynin ana gelişimsel alt bölünmeleri

	Bölümler	Alt bölümler	Matürasyon	Kavite ler
Ensefalon	Prosensefalon	Telensefalon	Serebral Hemisferler	Lateral Ventrikül 3.Ventrikül
		Diensefalon		3. Ventrikül
	Mezensefalon	Mezensefalon		Aquadukt
	Rombensefalon	İstmus Rombensefali		4. Ventrikül
		Metensefalon	Serebellum	
			Pons	4. Ventrikül
		Myelensefalon	Medulla Oblongata	4. Ventrikül Santral Kanal

2.2.2.6. Nöromerler

Beynin morfolojik segmentleri yani nöromerler von Baer (1828) tarafından önceden bilinmesine rağmen, insan beyni için Bartelmez (1923) ve Bergquist (1952) tarafından ayrıca diğer birçok omurgalılar için Nieuwenhuys (1998) tarafından tanımlanmıştır (184, 17, 22, 127).

Nöromerler nöral tüp boyunca, özellikle arka beyinde belirgin olmak üzere segmental olarak sıralanmış, transvers çıkıntılardır. Altı primer nöromer (prosensefalon, mezensefalon ve dört rombomer) 9. evre gibi henüz nöral tüp kapanmadan ortaya çıkar. On altı sekonder nöromer yaklaşık evre 11 gibi tanınır. Bunlar evre 15'ten sonra kademeli olarak kaybolur. Sekiz rombomer (istmik nöromer) (I), orta beyinde iki mesomer (M1,M2), iki diensefalik nöromer (D1,D2) ve bir telensefalik nöromer (T) ayırt edilebilir. Diensefalik nöromer, sinensefalon, pareensefalon kaudalis ve pareensefalon rostralise ayrılır. Nöromer D1, göz veziküllerini ve mediyal gangliyonik eminentiayı verir (121).

2.2.2.7. Gangliyonik Kabartı

Başlangıçta serebral hemisferler, bazal ganglionları meydana getiren **subpallium** denilen kalın bir bazal kısım ve serebral korteksi oluşturan **pallium** diye adlandırılan ince bir kısım içerir. Subpallium gangliyonik (Ganglionhügel of His) (76)

ya da ventriküler kabartı olarak bilinen lateral ve mediyal yükselti olarak ortaya çıkar. Ventriküler kabartının kaudal kesimi (kaudal gangliyonik kabartı) amigdalayı meydana getirir. Diensefalondan kaynağını alan mediyal gangliyonik kabartı, globus pallidum oluşumuna katkıda bulunur. Telensefalondan gelişen daha geniş lateral gangliyonik kabartı, kaudat nükleus ve putameni verir. Lateral ve mediyal gangliyonik kabartılar ayrıca serebral korteks oluşumuna katkıda bulunur. Kortikal GABAerjik (gama aminobütirik asit) internöronlar her iki gangliyonik kabartıdan oluşur (138). Gangliyonik kabartının kaudal kesimi ayrıca gangliyotalamik cismi meydana getirir (146).

2.2.3. FETAL DÖNEM

Fetal dönemdeki en belirgin değişiklikler; (1) serebellar hemisferlerin gelişmesi ve vermisin oluşması, (2) serebral hemisferlerin devam eden büyümesi, (3) özellikle korpus kallosum olmak üzere komissural bağlantıların oluşmasıdır.

2.2.3.1. Serebellum

Serebellumun gelişmesi fetal dönemin büyük bir kısmını kaplar. Serebellum bilateral ilk rombomerin alar tabakasından köken alır. Erken fetal dönemde iki serebellar primordia, vermis oluşturmak için dorsalde birleştiği söylenir. Ancak Sidman ve Rakic (1982) ve Hochstetter'in (1929) savunduğu görüş, böyle bir füzyonun gerçekleşmediği, sadece bir serebellar primordiyum (tuberkulum serebelli) olduğu yönündedir (164, 78).

Tuberkulum serebelli orta hatta ters V şekli oluşturacak şekilde uzanır. Altıncı postovulatuvar hafta boyunca kaudale ve laterale doğru kalınlaşma gösterir ve dördüncü ventrikül içine doğru çıkıntı yapar. Yedinci haftada hızla büyüyen serebellum dışa doğru uzanarak, **flocculi**yi temsil eden, eksternal serebellar çıkıntıları verir. Gelişimin üçüncü ayında orta hattın gelişmesiyle ters V'nin uzantıları arasındaki boşluk dolar ve **vermis**i şekillendirir. 12. ve 13. haftalarda lateral, rostral ve dışarı doğru büyüme devam eder ve transvers olarak yerleşen doku dördüncü ventrikül üzerine biner. 12. haftada, beynin longitudinal aksına transvers olacak şekilde, vermisten başlayarak daha sonra hemisferlere uzanan fissürler gelişmeye başlar. Evre 18'de (yaklaşık 44. günde) dentat

nükleus, evre 19'da serebellar pedinküller ve embriyonik periyodun sonunda serebellar komissürler belirir (122).

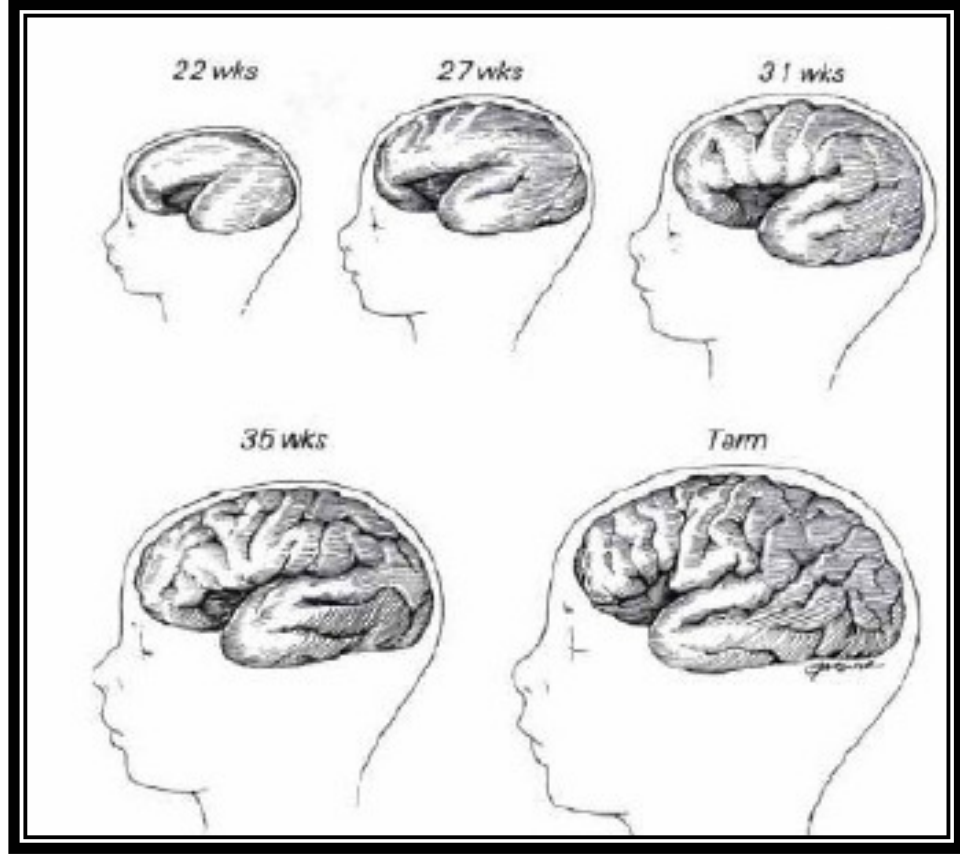
Fetal dönemde; eksternal germinal hücrelerin ileri proliferasyon ve migrasyonu ile internal granüler tabaka gelişir. Geçici bir tabaka olan lamina dissekans, Purkinje hücreleri ve internal granüler tabakayı birbirinden ayırır. Eksternal germinal tabaka embriyonik dönemin sonunda ortaya çıkar ve doğumdan sonra bir-iki seneye kadar kalabilir. Alt rombik dudak, pontin nükleus ve nükleus olivarius inferiyoru verir. Bu preserebellar nükleuslar birçok yoldan göç ederek beyin kökündeki en son yerlerine ulaşırlar.

2.2.3.2. Serebral Korteks

Serebral korteksin gelişimi ve kortikal nöronların proliferasyon ve migrasyonu fetal dönemde oldukça fazla yer kaplar. Her bir hemisfer ilk başta kaudale doğru büyür, daha sonra ventral ve dorsal yönlere doğru yönelir. Bu şekilde temporal lop ortaya çıkar. Kaudat nükleus, amigdala ve hipokampus C şeklinde bir yol izleyerek benzer şekilde oluşur. Fetal dönemde kortekte girus ve sulkusların karmaşık yapısı şekillenir. Sulkus ve gyrusların sık görülen gelişim sırası haftalara göre düzenlenerek Tablo 4'te özetlenmiştir. Lateral ve santral sulkuslar dört aydan sonra ayırt edilir. Prefrontal korteksin gelişmesi nedeniyle, santral sulkus kademeli olarak kaudale doğru yer değiştirir. Bunun mediyal yüzünde ilk önce paryetooksipital ve singulat sulkuslar, daha sonra kalkarin ve santral sulkuslar ortaya çıkar (Şekil 3) (11). Lateral ventriküllerin plexus koroidusları telensefalik vezikülün medial duvarının alt kesiminden gelişir (133).

Tablo 4. Serebral sulkus ve gyrus görünümlerinin sık görülen sıralanışı

Hafta	Sulkuslar		Gyruslar	
	Lateral	Mediyal	Lateral	Mediyal
10-15	Lateral	Kollozal		
16-19	Parietooksipital	Singulat Kalkarin		Gyrus rektus Singulat Cuneus
20-23	Santral süperiyor temporal (T1)	Kollateral	Süperiyor temporal	Parahipokampal
24-27	Presantral İnferiyor temporal (T2) Postsantral Süperiyor frontal (F1) İntrapariyetal	Oksipito- temporal	Presantral Middle temporal İnferiyor temporal Medial ve lateral oksipitotemporal Postsantral Süperiyor frontal Süperiyor ve inferiyor paryetal lobüller	
28-31	İnferiyor frontal (F3) Middle frontal (F2)		Middle frontal İnferiyor frontal Pars triangularis	
32-35				Parasantral lobul



Şekil 3. Sulkal gelişim

Serebral Korteksin Gelişim Aşamaları:

- 1. Stem cell (kök hücre) Proliferasyonu:** Gestasyonun 7. haftasında, lateral ventrikül duvarlarında germinal matriks adı verilen bölgede kök hücre proliferasyonu ile nöroblastlar oluşur.
- 2. Nöronal Migrasyon:** Gestasyonun 8. haftasında fetal beyinde nöronal migrasyon başlar. Radyal migrasyon gestasyonun 3-5. ayları arasında çok aktif olup, postnatal 5. aya kadar devam eder. Nöron migrasyonu subependimal bölgede, pia'ya doğru, radyal glial hücreler boyunca (radyal migrasyon) olur. Germinal zonda proliferasyon olan hücreler, oluşacak kortikal tabakaya, 'birebir' eşleşecek şekilde ulaşır (1. tabakayı oluşturacak hücreler, kortekse en önce ulaşır ve en dışta yer alırlar. Geçici en derin tabaka 7. tabaka olup subplate tabaka da denir, 1. tabaka gibi erken göç eden tabakadır. Bundan sonra göç eden hücreler, en içten dışa doğru 6., 5., 4., 3., 2. tabaka- yerleşirler.
- 3. Kortikal Organizasyon:** Kortekse ulaşan nöronlar farklı laminalar oluşturacak şekilde yerleşir ve birbirleriyle sinaps oluşturur. Normal serebral korteksin periferden derine doğru 6 tabakası şöyle sıralanabilir (11).

- I. Marjinal tabaka (hücreden fakir)
- II. Eksternal granüler tabaka (selüler)
- III. Eksternal piramidal tabaka (selüler)
- IV. İnternal piramidal tabaka (selüler)
- V. İnternal granüler tabaka (selüler)
- VI. Füüziform tabaka (selüler)

2.2.3.3. Serebral Komissürler

Serebral komissürler embriyonik lamina terminalis denilen ince plak olarak ortaya çıkar. Telensefalonun mediyal duvarı, kiyazmatik plağın rostralidir. Lamina reuniens ya da *Schlussplatte* olarak da bilinir. Yaklaşık olarak beşinci haftada (evre 16) komissural plak, embriyonik lamina terminaliste kalınlınlınlaşma olarak görülür. Lamina kalıntısı daha sonra yetişkindeki lamina terminalisi oluşturur. Komissüral plak, anteriyor komissür, hipokampal komissür ve korpus kallozumu meydana getirir. Anteriyor komissür embriyonik dönem sonunda ortaya çıkar ve geleceğın temporal loblarını birleştirir. Hipokampal komissür birkaç hafta daha geç ortaya çıkar ve fornixin kuruslarını birleştirir. Korpus kallozum erken fetal dönemde ortaya çıkar ve serebral hemisferleri birleştirir.

Korpus kallozum ovulasyondan sonraki 11-12 haftalarda ilk defa tanımlanabilir, kademeli olarak kaudale doğru uzanır. Komissural plağın üstteki kesimi incelererek septum pellusidumu meydana getirir. Septum içerisinde kavum septum pellusidum denilen dar bir kavite ortaya çıkar. Korpus kallozum prenatal hayatın ortalarında tam olarak şekillenir. Korpus kallozumun parsiyel ya da komple yokluğu sık görülmez. Ancak komissüral plağın gelişimini etkileyen her türlü bozukluk bu malformasyona yol açar. Korpus kallozumun disgenezisi izole hastalık olarak olguların %20'sinde bulunur ancak geriye kalan %80'i beynin diğır malformasyonlarıyla birlikte izlenir (44).

2.2.4. MYELİN YAPISI ve FONKSİYONU

Beyaz cevher başlıca myelinden meydana gelmektedir. Myelinasyon, intrauterin dönemde 2. trimestırda başlayarak doğumdan sonra erişkin döneme kadar devam eden dinamik bir süreçtir. Bu açıdan değırlendirildiğinde, matürasyonun bir göstergesi olan myelinasyon doğumdan sonraki ilk iki yılda en hızlıdır (10).

Myelinasyonun gerçek anlamda değerlendirilmesi MRG'nin klinik kullanıma girmesi ile olmuştur. Bundan önce BT (bilgisayarlı tomografi) ve USG kullanılarak, beyaz cevher değerlendirilmeye çalışılmış ancak sınırlı kalmıştır. Günüümüzde myelinasyonun invivo değerlendirilmesine olanak tanıyan tek yöntem MRG'dir.

MRG ile detaylı olarak incelenebilen myelinasyon, myelin molekülünün serbest su içeriğindeki farklılıklar ve su moleküllerinin myelin lifleri boyunca anizotropik difüzyonunu temel alan, manyetizasyon transfer ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerle de değerlendirilebilmektedir.

Beyaz cevherin temel bileşeni olan myelin, aslında oligodendrositlerin uzantılarıdır. Aksonların etrafını saran ince sitoplazmik uzantıların migrasyonu ile çoklu lameller tabakadan oluşan myelin meydana gelir. Her oligodendrosit yaklaşık 50 akson ile temas eder. Aksonları çevreleyen myelin kılıf sürekli değildir ve Ranvier düğümleri denilen bölgelerde kesintiye uğrar, bu bölgelerdeki iletim çok sayıdaki sodyum kanalları ile gerçekleştirilmektedir. Myelin oldukça iyi bir yalıtkan madde olup, düşük enerji düzeyleri ve Ranvier düğümlerindeki sıçrayıcı tarzdaki iletim sayesinde yüksek hızda uyarının iletimini sağlar.

Elektron mikroskopik incelemeler, polarize mikroskop ve radyografik difraksiyon metodları ile yapılan incelemeler sonucu, myelinin en küçük biriminin protein-lipid-protein-lipid-protein şeklinde beş tabakadan oluştuğu anlaşılmıştır. Myelindeki lipid molekülleri hidrokarbon zincirleri, kolesterol, fofolipid ve glikolipidden oluşan bilaminer tabakalanma gösterir.

Myelindeki başlıca protein, *myelin basic protein* (MBP) olup, sitoplazmada yer alır ve hücre zarının iç kesimine bağlıdır. *Proteolipid protein* (PLP) ise hücre zarının dış kısmına bağlıdır ve ekstrasellüler mesafede yer alır.

PLP, myelin ağırlığının %50'sini oluşturur. Bu homofilik ilişki yaparak, myelin spirallerinin dış membranlarının sıkıca birbirine yaklaşmasını sağlar. PLP'de yer alan lipofilik triptofan, özellikle kompakt myelin yapısı ve stabilizasyonunda önemlidir.

MBP ise myelin proteinlerinin ağırlığının %30-40'nı oluşturur. MBP'nin (-) yüklü lipidler ile ilişkiye girerek myelin spiralini stabilize ettiği söylenmektedir (10, 11).

PLP ve MBP dışında kalan küçük grupta ise en önemli protein yapısı olarak *myelin-associated glycoprotein* (MAG) göze çarpar. Myelin kılıfı gelişiminde rol oynar ve aksonal-gliyal temasın en önemli mediyatörüdür.

Myelinasyon farklı bölgelerde farklı hızlarda devam eden ve bu nedenle de topografik farklılıklar gösteren bir süreçtir. Gebeliğin ikinci yarısından başlayarak doğumdan sonraki ilk birkaç yıl boyunca myelinasyon en hızlıdır. Buna göre:

1. Filogenetik olarak en eski olan yapılar, en erken myeline olur.
2. Myelinasyon periferik sinir sisteminde, santral sinir sisteminden önce başlar.
3. Traktusların myelinasyonu, fonksiyone olmaları döneminde başlar.
4. Duyu bölgelerindeki myelinasyon, motor bölgelerden öncedir.
5. SSS'de primer fonksiyon bölgelerinin myelinasyonu, asosiasyon liflerinden önce başlar.
6. Myelinasyon çoğu zaman uyarı iletim yönünde devam eder.
7. Myelinasyon kaudalden rostrale (spinal korddan beyine), santralden periferik (diensefalondan periferik kesimlere) ve posteriordan anteriore doğrudur.

En aktif myelin sentezi postnatal ilk 8 ayda gerçekleşmektedir. Matürasyonun en aktif olduğu dönem ise 8-15. aylardır. Myelin matürasyonu arttıkça önce proteinler, sonra lipidler matür şekline ulaşır. Kronolojik yaşa uygun *invivo* myelin matürasyonu standartlarını gösteren çok çeşitli şemalar kullanılmaktadır. Belli bölgelerin baz alındığı şemaların kullanımı, klinik uygulamaları kolaylaştırır. Kronolojik dizi ile myelin oluşumu arasında korelasyon vardır ve MRG ile takip edilebilir.

Prematür çocuklarda myelinasyonun değerlendirilmesi daha zordur. Değerlendirme gestasyonel yaşa göre ya da düzeltilmiş kronolojik yaşa göre yapılabilir. Ancak pratik olarak prematür çocuklar, artmış endojen steroid salınımı ve hızlı myelinasyon süreci ile 2. ayda term yenidoğan myelin formuna ulaşmaktadır (10).

2.3. SİNİR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ

Sinir dokusu yapısal olarak nöronlar ve glia (nöroglia) hücreleri olmak üzere iki hücre tipi içerir (87, 173).

Nöronlar morfolojik ve fonksiyonel olarak serebellumun internal granüler tabakasını oluşturan küçük yuvarlak hücrelerden, primer motor korteksin geniş piramidal Betz hücrelerine kadar farklılık gösteren heterojen bir ailedir.

Morfolojik olarak, hücre gövdesi (perikaryon), dendritler ve aksondan oluşur. Uyarıları almak, iletmek ve iletirmek, belli hücresel etkileri başlatmak, nörotransmitterleri ve diğer bilgisel molekülleri salgılamaktan sorumludur (87).

Glia hücreleri, nöronları koruyan, destekleyen, nöron beslenmesi ve merkezi sinir sisteminin savunmasını sağlayan hücreler olup astrositler, oligodendrositler, Schwann hücreleri, ependimal hücreler ve mikroglialardan oluşur.

Oligodendrositler; sitoplazmik uzantıları ile nöronların aksonlarını kuşatarak santral sinir sistemindeki myelin kılıfı yapar.

Schwann hücreleri; oligodendrositlerle aynı işleve sahiptir, ancak çevresel sinir sistemindeki aksonların etrafında yer alır.

Ependimal hücreler; serebral ventrikülleri ve omurilik santral kanalını kaplar.

Mikroglialar; nöral tüpten değil, kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alır. Kısa uzantılara sahip, uzun, küçük hücrelerdir. Sinir dokusunun fagositik hücreleri olup makrofajlar gibi fonksiyon görür.

Astrositler; glia hücreleri içinde sayısı en fazla olandır. Yapısal destek sağlar, onarım işlemlerinde ve metabolik değişimlerde görevlidir, kan-beyin bariyeri (KBB)'nin elemanıdır. Nöronları, kılcak kan damarları ve pia matere bağlar. Gri madde içinde yer alan protoplazmik astrositler ve beyaz madde içinde yer alan fibriller astrositler olmak üzere iki tipi vardır. Beynin parankimal incinme olgularında astrositler; yoğun hücresel çıkıntılardan meydana gelmiş bir ağ oluşturur (87, 117, 173).

2.4. SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

Sinir sisteminin santral ve periferik olmak üzere iki bölümü vardır. SSS, beyin ve medulla spinalis'ten oluşur.

SSS, kranyum ve vertebral kanal içinde sınırlandırılmıştır. Meninks adı verilen bağ dokudan oluşan membranlarla çevrilidir. En dış tabakadan başlamak üzere meninksler; dura mater, araknoid ve pia mater şeklinde tabakalaşır. Dura mater ile araknoid arasında subdural mesafe yer alır. Pia mater beyin dış yüzünü ve sulkusları tamamen saran, damar ve sinirden zengin bir membrandır. Araknoid ile pia mater arasında subaraknoid mesafe ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunur. Subaraknoid mesafe yer yer genişlemeler göstererek sisternaları oluşturur.

Kalın ve esnemeyen bir zar olan dura mater'in kranyum boşluğuna doğru iki uzantısı vardır. Bunlardan tentoryum serebelli kranyum boşluğunu supratentoryal ve infratentoryal olmak üzere ikiye böler. Supratentoryal bölgede serebral hemisferler, posteriyor fossa adı da verilen infratentoryal bölgede ise beyin sapı (mezensefalon, pons ve bulbustan oluşan parça) ve serebellum yer alır. İki serebral hemisfer arasındaki dura mater uzantısına ise falks serebri adı verilir.

Serebral hemisferler, ortasında falks serebrinin bulunduğu bir fissür ile birbirinden ayrılır. Fissürün alt bölümünde iki hemisfer arasındaki bağlantıyı sağlayan yoğun lif demetlerinden oluşan korpus kallozum yer alır. Her bir hemisfer frontal, temporal, paryetal ve oksipital olmak üzere dört loba ayrılır.

Serebral hemisferlerin en dıştaki ince tabakasına beyin korteksi adı verilir. Gri maddeden (substantia grisea) yapılmış olan bu tabakanın kalınlığı 1,5-4,5 milimetre (mm) arasında değişir. Bazı bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte, korteks altı tabakadan oluşur. Nöronların gövdeleri korteks içinde yer alır. Korteks altında beyaz madde (substantia alba) bulunur. Burası aksonların bulunduğu kısımdır. Beyaz madde içinde bulunan nukleus kaudatus, nukleus lentiformis gibi gri madde yapılarına bazal ganglionlar denir.

Diensefalon beyin sapının rostralinde, serebral hemisferlerin derinliğinde yer alır. Talamus, hipotalamus, epitalamus ve subthalamus olmak üzere dört kısmı vardır. Buradaki en büyük ve önemli nöral yapı, çok sayıda nukleustan oluşan talamustur.

Beyin sapı serebellum önünde yer alır ve sinir lifi demetlerinden oluşan üst, orta ve alt olmak üzere üç çift serebellar pedinkül aracılığı ile serebelluma bağlanır.

Mezensefalon beyin sapının en üst bölümünü oluşturur. Üçüncü ve dördüncü kranyal sinirlerin nukleusları buradadır.

Pons beyin sapının en geniş parçasıdır. Beşinci, altıncı, yedinci ve sekizinci kranyal sinir çekirdekleri ponsta yer alır.

Dokuz, on, onbir, onikinci kranyal sinir çekirdekleri bulbustadır.

Serebellumun ortada vermiş ve iki yanda serebellar hemisfer adı verilen üç parçası vardır. İç yapısı ise; dışta serebellar korteks, altında beyaz madde ve bunun içinde gri madde çekirdeklerinden oluşmaktadır.

Ventriküler sistem serebral hemisferler içerisinde yer alan lateral ventriküller, talamuslar ile hipotalamus arasında yerleşmiş olan üçüncü ventrikül ve beyin sapı ile

serebellumun ortasında yer alan dördüncü ventrikülden oluşur. Lateral ventriküller foramen Monro ile üçüncü ventriküle açılırlar. Akuaduktus Sylvi üçüncü ventrikülü dördüncü ventriküle bağlar. Kaudalde santral spinal kanal ile bağlantılı olan dördüncü ventrikül, posteriyorda foramen Magendi, yanlarda ise foramen Luschka'lar ile subaraknoid aralığa açılır (128, 137, 173).

Kalp debisinin beşte birini alan beyin; internal karotis ve vertebral arterler ile bunların oluşturduğu Willis poligonundan çıkan arterler tarafından beslenir. Serebral venler ile beyinden gelen venöz kan ise, araknoid granüller aracılığı ile subaraknoid aralıktan gelen BOS ile birlikte, venöz sinüsler yoluyla internal juguler vene drene olur. Venöz sinüsler duranın periostal ve meningeal tabakalarının belirli yerlerde birbirinden ayrılmasıyla oluşur. Protuberansia hizasında süperiyor sagital sinüs, sinüs rektus ve transvers sinüsler birleşerek konfluen sinüsü meydana getirirler (137, 173).

2.5. FETAL SANTRAL SİNİR SİSTEMİ MALFORMASYONLARI

2.5.1. EPİDEMİYOLOJİ

Doğumsal anomaliler tüm ırk, kültür ve sosyoekonomik seviyelerde yaygındır. İzole olabilecekleri gibi bir sendromun parçası olarak da görülebirlirler. Fetal mortalite ve morbiditenin halen önemli nedenlerindendir. Santral sinir sistemi anomalileri en sık görülen anomalilerdir. Dünya sağlık örgütünün (WHO) 1997 yılındaki raporuna göre yılda yaklaşık üç milyon fetus ya da infant major konjenital anomalili olarak doğmakta ve doğumsal anomaliler dünya çapında yılda yaklaşık 495.000 ölüme neden olmaktadır (155). Fetal malformasyonlar nedeniyle gebeliğin sonlandırılma oranları 1985'ten 2000'e 10000 gebelikte 23'ten 47'ye çıkmıştır (151). Birçok geniş çaplı çalışmada major malformasyon insidansı %2-3 bulunmuştur (100, 181). Doğumda beyin ile ilgili major malformasyon insidansı 10:1000'dir (97). SCPE, EUROCAT ve EURONEOSTAT gruplarının 26 ülkeyi dahil ettikleri kombine çalışmalarında (2008), fetal ölümlerin %15-20'si major konjenital anomaliye bağlanmaktadır. Aynı raporda santral sinir sistemi anomali insidansı 1000 canlı doğumda 1,1 tespit edilmiş, ölü doğum ve terminasyonlar da eklendiğinde bu oran binde 2,21'e çıkmış olup nöral tüp defektleri tüm doğumlar baz alındığında binde 0.98 sıklık ile ilk sırayı almıştır (48).

Türkiye'de 1993-94 yılları arasında 22 üniversite hastanesinden alınan verilerle yapılan çalışmada konjenital anomali insidansı % 3.65 tespit edilmiştir (176). Gazi

Üniversitesi'nde 1998-2005 yılları arasındaki 17.259 doğum incelenerek yapılan bir çalışmada, 203 (görülme sıklığı %1,18) konjenital anomali tespit edilmiş, santral sinir sistemi anomalileri % 40 görülme sıklığı ile birinci sırada yer almıştır (23). Konjenital anomali görülme sıklığı açısından cinsler arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (23, 48).

2.5.2. ETYOLOJİ

Teratoloji, doğumsal defektlerin nedenleri ve patogenezi dahil olmak üzere anormal prenatal gelişimi inceleyen bilim dalıdır. Konjenital malformasyonlar, hatalı gelişime bağlı, doğumda mevcut olan, prenatal, perinatal ve infantil mortalite ve morbiditenin major nedenleri arasında bulunan yapısal anomalilerdir. İzole veya bir sendromun parçası olabilirler. Konjenital anomalilerin nedenleri; genetik, çevresel, multifaktöriyel ve nedeni bilinmeyen olmak üzere dört kategori altında incelenebilir (97). Genetik nedenler % 10-30, çevresel faktörler % 5-10, multifaktöriyel kalıtsal faktörler % 20-35 ve nedeni bilinmeyenler %30-45 oranlarında saptanmıştır (24, 77, 80, 124). Ancak daha güncel verilerde, konjenital malformasyonların nedeninin bilinmemesi oranı %17'e düşmüştür (37).

Genetik faktörler, multifaktöriyel kalıtsal hastalıklarda büyük rol oynar. Kromozomal anomaliler her 170 canlı doğan infantın birinde meydana gelir. Bu infantların büyük bir kısmında doğumda fenotipik değişiklik yoktur. Önceki çalışmalarda, letal multipl konjenital malformasyonu bulunan infantların ancak %10'unda sitogenetik çalışmalarda anomali saptanmıştır (116). Ancak günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte bu oranlar artmaktadır. Konjenital anomaliye yol açan kromozomal anomaliler numerik ya da yapısal olabilir. Numerik olanlara Turner sendromu (45 XO monozomi), Down sendromu (trizomi 21), yapısal olanlara ise translokasyonlar, delesyonlar, mikrodelsyonlar, duplikasyonlar ve inversiyonlar örnek verilebilir. Daha önceden etiyolojisi bilinmeyen kategorisinde yer alan birçok anomali, insan genomunun daha iyi anlaşılması ve teknolojik gelişmeler ile birlikte, giderek yapısal kromozomal anomaliler içerisinde tanımlanmaktadır.

Çevresel faktörler, konjenital malformasyonların etiyolojisinde önemli bir rol oynar. Annenin maruz kaldığı birçok çevresel etken fetus gelişiminde değişik oranlarda bozulmaya yol açar. Bu ajanlara teratojen denir. Teratojenlerin etki mekanizması tam

olarak bilinmemekle birlikte, gen ekspresyonu, histogenezis, hücre migrasyon ve diferensiyasyonu, apoptozis, protein ve nükleik asit sentezi ve fonksiyonu ile enerji miktarı üzerinde değişikliklere neden olurlar. Teratojenik maruziyet ile ilişkili olarak, genlerin ve çevresel faktörlerin birbiriyle etkileşiminin, birçok doğumsal defektin nedeni olması muhtemel görünmektedir (97). Sık görülen teratojenler ve ilişkili anomaliler Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Sık görülen teratojenler ve ilişkili anomaliler

Teratojen Ajan	Zaman Aralığı	İlişkili konjenital anomaliler
İLAÇLAR		
Antihipertansifler		
ACE inhibitörleri	13h-term	Hipokalvaria, renal yetmezlik, pulmoner hipoplazi, ölüm
Antikonvülzanlar		
Fenitoin	18-60 gün	Yarık damak/dudak, konjenital kalp defektleri, tırnak hipoplazisi
Valproik asit	18-60 gün	Hipertelorizm, hiperkonveks tırnaklar, septooptik displazi, yarık damak/dudak, ekstremité defektleri, mikrosefali
Retinoidler	18-60 gün	SSS ve kulak defektleri, yarık damak/dudak, kalp defektleri, göz anomalileri
Antikoagulanlar		
Warfarin	6-9 h	Nazal hipoplazi, göz anomalileri, hipoplastik falanks
Androjenler	2-24 h	Genital trakt anomalileri
ENFEKSİYONLAR		
Rubella	1. trimestır	Katarakt, mikrosefali, mikrooftalmi, kalp defektleri
Varisella zoster	8-20 h	Mikrosefali, ekstremité hipoplazisi, ciltte skar
MATERNAL HASTALIKLAR		
Diabet	1.trimestır	Nöral tüp defektleri, kardiyak defektler, kaudal regresyon sendromu
Fenilketonüri	Başlıca 1. trimestır	IUGR, mikrosefali, dismorfik yüz hattı, maksiler ve mandibular hipoplazi, kardiyak defektler, yarık damak/dudak
SINIFLANDIRILAMAYAN		
Alkol	1. trimestır	Mikrosefali, maksiler hipoplazi, kalp defektleri

2.6. SINIFLANDIRMA

2.6.1 KONJENİTAL ANOMALİLERİN SINIFLANDIRMASI

2.6.1.1. Doku-Organ Hasarının Zamanlamasına göre sınıflandırma

A. Malformasyon: Anormal gelişim sürecine bağlı olarak, bir organda, organın bir kısmında ya da vücudun belli bir bölgesindeki morfolojik bozukluktur. Genellikle embriyogenez aşamasında ve yaklaşık 8. gestasyon haftasında meydana gelir. Etkilenen yapının tam yokluğu ya da tam olmayan formasyonu ile sonuçlanır. Malformasyonlar genetik ve/veya çevresel nedenlerle oluşabilir. Örnek olarak renal agenezi, nöral tüp defektleri verilebilir.

B. Kesilme (disruption): Normal gelişim sürecinde ekstrinsik nedenle engelleme ya da bozulma sonucu gelişir. Bir organda, organın bir kısmında ya da daha geniş vücut bölgesinde anomali oluşabilir. Genellikle birçok farklı doku tipi etkilenir. Kesilme kalıtsal değildir ancak kalıtsal etkenler predispozan olabilirler. Mekanik kuvvetler, iskemi, hemoraji ya da açığındaki organların adezyonu ile oluşabilir. Organogenez sırasında ya da sonrasında meydana gelir. Örnek olarak amniyotik band serisi verilebilir.

C. Deformasyon: Diğer normal yapıların biçimini bozan aberrant mekanik kuvvetler tarafından oluşturulur. Bu anomali organogenezden sonra meydana gelir. Sıklıkla muskuloskeletal dokuları tutar. Deformasyonun süre ve derecesine bağlı olarak doğumdan sonra reversibl olabilir. Deformasyon ve kesilme, normal gelişmiş intrinsik doku anomalisi olmayan yapıları etkiler. Uterin fibroidler, bikornat uterus, multipl gestasyon ve oligohidroamniyoz deformasyonun sık nedenlerindendir.

2.6.1.2. Altta Yatan Histolojik Değişikliklere Göre Sınıflandırma

A. Aplazi: Bir organ ya da morfolojik özelliğın bulunmamasına yol açan hücresel proliferasyon yokluğuna işaret eder. Örneğın renal agenezi.

B. Hipoplazi: Bir organ ya da morfolojik özelliğın eksik büyümesine yol açan yetersiz ya da azalmış hücre proliferasyonunu belirtir. Örneğın pulmoner hipoplazi.

C. Hiperplazi: Hücrelerin aşırı proliferasyonu ve bir organ ya da morfolojik özelliğın fazla büyümesidir.

D. Displazi: Tüm vücutta spesifik bir doku tipi içerisinde anormal hücre organizasyonu ya da histogenesiz, displazi olarak adlandırılır. Çoğı displazi genetik olarak saptanır ancak diğer mekanizmalardan farklı olarak, çoğı süregen bir süreçtir ve hayat boyunca

sürecek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Örneğin Marfan sendromu, konjenital ektodermal displazi, kemik displazileri.

2.6.1.3 Doğumsal Anomalilerin Klinik Sınıflandırması

A. Tek Sistem Defektleri: Doğumsal defektlerin büyük bir kısmını teşkil eder. Sadece tek bir organ sistemini ya da vücutta lokal bir bölgeyi tutar. Genellikle multifaktöriyel olup rekürrens riski düşüktür. Örneğin yarık damak-dudak, konjenital kalp defektleri.

B. Multipl malformasyon sendromu: Konjenital malformasyonların birkaçı tutarlı bir desen içinde tekrar edilerek meydana geliyorsa, ortak bir etiyolojiyi ve benzer geçmişi gösteriyor ve bilinen tekrarlama riski mevcutsa sendrom tanımı kullanılır. Aynı sendrom farklı kişilerde farklı fenotip ile karşımıza çıkabilir ve birçok olguda etiyoloji tespit edilemeyebilir.

C. Ortaklıklar (associations): İki ya da daha fazla konjenital anomalinin birlikteliğidir. Birlikte görülme olasılıkları tek görülme olasılıklarından fazladır. Etiyolojileri iyi bilinmemektedir. Bu anomaliler arasındaki bağ bir sendromdaki kadar güçlü değildir. Tekrarlama riski düşüktür. Prognoz, malformasyonların sayı ve şiddetine bağlıdır. Örneğin VACTERL.

D. Sekanslar: Tek bir primer anomali ya da mekanik faktör, aynı organ ve/veya vücut bölgesinde multipl anomaliye yol açacak olaylar zincirini başlatır. Etiyolojileri bilinmemekte ve tekrarlama riski genellikle düşüktür. Örneğin Potter sekansında primer anomali olan renal agenezi, oligohidroamniyoza, ekstremit deformitesine, düz yüz oluşumuna ve pulmoner hipoplaziye yol açar.

E. Kompleksler: Embriyogenezis sırasında ortak ya da komşu bölgeyi paylaşan bir takım morfolojik defektleri tarifler. Örneğin hemifasiyel mikrosomi. Politopik alan defektleri olarak da adlandırılırlar. Embriyogenezis sırasında besin ve oksijen eksikliğine bağlı kan damarı formasyonunda bozulma birçok tanımlanmış kompleksin oluşmasına yol açar.

2.6.1.4. Medikal Sonuçlarına Göre Sınıflandırma

A. Major Malformasyonlar: Hayat beklentisini azaltacak veya normal fonksiyonları riske atacak kadar ağır anatomik anomalidir. Major malformasyonlar letal ve şiddetli malformasyon olmak üzere alt gruplara ayrılır (97). Eğer malformasyon ölü doğuma ya da % 50 den fazla yenidoğan ölümüne yol açıyorsa letal malformasyon olarak

adlandırılır (37). Şiddetli form ise medikal müdahale yapılmazsa hayatı tehdit edici olan malformasyonlardır. Örneğin nöral tüp defektleri, renal agenezi.

B. Minor Malformasyonlar: Tedavi gerektirmeyen veya kolayca tedavi edilebilen ya da normal hayat beklentisi içinde kalıcı sonuçları bulunmayan yapısal değişikliklerdir. Minor malformasyon ile normal varyant arasındaki farkın belirgin kuralları yoktur ancak genel popülasyondaki bulguların sıklığına göre karar verilir. Populasyonda %4 veya daha fazla görülüyorsa normal varyanttır. İzole minor anomalilerin çoğu aileseldir ve genellikle yüz ve distal ekstremiteler gibi komplike alanlarda ortaya çıkarlar. Minor malformasyonların sayısı arttıkça major malformasyon bulunma riski de artar. Ancak minor malformasyonlar genellikle belirgin değildir ve tanı koymak zordur. Prematür ya da intra uterin gelişme geriliği bulunan yeni doğanlarda daha sıktır.

2.6.1.5. Etiyolojiye Göre Sınıflandırma:

A. Kromozomal: Trizomiler gibi mikroskopik olarak görülebilen dengelenmemiş kromozom anomalileri.

B. Mikrodelesyon: Uniparental disomi, 22q11 delesyonu (DiGeorge sendromu), 15q11 delesyonu (Prader Willi ya da Angelman sendromu) gibi mühürleme mutasyonları.

C. Teratojen: Fetal alkol sendromu ya da konjenital sitomegalovirus enfeksiyonu gibi bilinen teratojenler.

D. Yeni Dominant: Akondroplazi, Apert sendromunda olduğu gibi yeni dominant mutasyonlar.

E. Ailesel: Tuberoskleroz, fragil X sendromu gibi yeni dominant mutasyonlara dahil edilmeyen ailesel hastalıklar.

F. Sendrom: Kabuki sendromu gibi ailesel veya kromozomal olmadığı tanımlanmış sendromlar.

G. İzole: Gastroşizis, izole yarı dudak gibi yukarıdaki kategorilere dahil edilmeyen izole anomaliler.

H. Multipl: VACTERL, MURCS gibi birden fazla sistemi tutan ilişkisiz anomaliler (97).

2.6.2 SANTRAL SINIR SİSTEMİ KONJENİTAL ANOMALİLERİNİN SINIFLANDIRMASI

Santral sinir sistemi konjenital anomalileri lokalizasyonlarına göre (Tablo 6) ve oluşum zamanlarına göre (Tablo 7) sınıflandırılabilir.

Tablo 6. Santral sinir sistemi konjenital anomalilerinin lokalizasyonlarına göre sınıflandırması

1. NÖRAL TÜP FORMASYON BOZUKLUKLARI	
Anensefali	
Ensefalosel	
Myelosel	
Myelomeningosel	
Meningosel	
Spinal disrafizm	Spina bifida kistika
	Spina bifida okkulta Syringomyeli
2. REJYONALİZASYON BOZUKLUKLARI	
Holoprosensefali	
3. KORTİKAL GELİŞİM BOZUKLUKLARI	
Diferansiyasyon ve polarizasyon bozuklukları	Mikrosefali
	Megalensefali
Migrasyon bozuklukları	Agyri/pakigyri (Lissensefali)
	Heterotopi
	Polimikrogyri
Kortikal organizasyon bozuklukları	Kortikal displazi
4. KOMBİNE veya OVERLAPPING SEREBRAL MALFORMASYONLAR	
Korpus kallozum agenezisi	
Porencefali	
Şizensefali	
5. POSTERİYOR FOSSA YAPILARININ MALFORMASYONLARI	
Serebellar hemisfer aplazisi / hipoplazisi	
Dandy Walker malformasyonu	
Joubert Sendromu	
6. ARNOLD CHİARİ MALFORMASYON	
7. VENTRİKÜLOMEGALİ	
8. SPİNAL KORD ANOMALİLERİ	
Diastometamyeli	
Diplomyeli	
Hidromyeli	
Ventral pyramidal yolların yokluğu veya agenezisi	

Tablo 7. Santral sistemi konjenital anomalilerinin oluşum zamanlarına göre sınıflandırılması

1. VENTRİKÜLOMEGALİ	
2. DORSAL NÖRAL TÜP GELİŞİM BOZUKLUĞU	
I. PRİMER NÖRİLASYON BOZUKLUKLARI	
Ensefalosel	
Sefalosel	
Spinal Disrafizm	Spina bifida kistika
	Spina bifida okkulta
	Syringomyeli
Myelomeningosel	
Chiari II malformasyonu	
II. SEKONDER NÖRİLASYON BOZUKLUKLARI	
Diastatomyeli	
Meningosel	
Myelomeningosel	
Lipomeningosel	
Sakral disgenezi	Kaudal regresyon sendromu
	Sirenomyeli
Sakrokoksigeal teratoma	
Skolyoz	
Tethered cord	
Spinal stenoz	
3. VENTRAL NÖRAL TÜP GELİŞİM BOZUKLUKLARI	
Holoprosensefali	Alobar holoprosensefali
	Semilobar holoprosensefali
	Lobar holoprosensefali
Cavum septum pellucidum yokluğu	
Septo-optik displazi	
Dandy Walker spektrumu	Dandy Walker malformasyonu
	Dandy Walker varyant
	Megasisterna magna*
	Blake'in poş kisti
	Retroserebellar araknoid kist
Serebellar hipogenezi	Joubert sendromu
	Pontoserebellar hipoplazi
	Pontoneoserebellar hipoplazi
Serebellar displazi	Rombensefalosinapsis
	Lhermitte-Duclos sendromu
4. NÖRONAL, GLİAL ve MESENKİMAL PROLİFERASYON, DİFERENSİYASYON ve HİSTOGENEZ BOZUKLUKLARI	
Mikrosefali	
Hemimegalensefali	
Hidranensefali	

Nörokutanöz hastalıklar	Tuberoskleroz
Konjenital tümörler	
Konjenital vasküler malformasyonlar	
Akuadukt stenozu	
Araknoid ya da nöroepitelyal kistler	
5. MİGRASYON ve KORTİKAL ORGANİZASYON BOZUKLUKLARI	
Lissensefali	Agyri
	Pakigyri
Polimikrogyri	
Şizensefali	
Korpus kallozum hipogenezisi	
6. GELİŞMEKTE OLAN BEYİNDE ENSEFALOKLASTİK BOZUKLUKLAR	
Enfarkt	
Hemoraji	
Porencefali	
Ensefalomalazi	
7. KOMBİNE MALFORMATİF ve ENSEFALOKLASTİK BOZUKLUKLAR	
Konjenital enfeksiyonlar	

* Megacisterna magna, bazı araştırmacılara göre Dandy Walker spektrumu içinde yer alırken, diğerlerine göre normal varyant olarak kabul edilir (103)

2.6.2.1. Ventrikülomegali

Ventrikülomegali, nedeni ne olursa olsun, serebral ventriküllerin genişlemesine denilir. Prenatal US'de transvers planda koroid plexusun glomusu seviyesinden yapılan ölçümde ventrikül çapının 10 mm ve üzeri olması ile tanı konulur (29). Benzer şekilde fetal MRG ile de ölçüm yapılabilir. Ventrikülomegali, hafif (10-15 mm), orta (>15 mm ve >3 mm komşu korteks kalınlığı) ve şiddetli (ventrikülomegali ve <2 mm korteks kalınlığı) olmak üzere üçe ayrılır. Hidrosefali, anormal beyin omurilik sıvısı (BOS) dinamiklerine (ör. BOS aşırı yapımı, BOS emilim bozukluğu, BOS dolaşımında tıkanıklık) bağlı olarak ventriküler ya da subaraknoid boşlukların hacminin artmasıdır. Neden olan anomali spesifik olarak tanımlanmamışsa bu terim kullanılmamalıdır. Ventrikülomegalinin nedenini bulmak her zaman kolay değildir. Eğer hafif formda ise genellikle geçicidir ya da muhtemelen normal bulgudur. Ventrikülomegali serebral disgenezi, korpus kallozum hipogenezisi, lizensefali veya ex vacuo fenomeni (iskemi ya da enfeksiyona sekonder atrofi) ile ilişkili olabilir ve sonuçta hidrosefaliye neden olabilir (103). Ventrikülomegalinin sonuçları, ventriküler genişlemenin nedeni ve derecesine, eşlik eden anomalilere, ortaya çıktığı gestasyonal yaşa ve progresyonuna

bağlıdır . Fetal MRG, US ile tespit edilemeyen ilişkili anomalileri göstermekte oldukça yardımcıdır (110, 81). Yine de bazen prenatal görüntüleme yöntemleri ile etioloji saptanamaz. Olguların çoğunda izole hafif ventrikülomegalinin (10-12 mm) postnatal sonuçları kötü değildir. Bazı olgularda gelişme geriliği ile ilişkili olabilir. Kortikal ve ventriküler volüm ile kortikal kalınlık ölçümleri, maturasyonu ve postnatal sonuçları değerlendirmek açısından daha kantitatifdir. Simetri, orantı ve ventrikülomegalinin konturları ayrıca önemlidir. İzole asimetric ventrikülomegalinin önemi belirsizdir. Lateral ventriküllerin konturlarının açılı olması nöral tüp defektlerinin bir özelliğidir. Frontal hornların kutu şeklinde görünümü sıklıkla septum pellucidum yokluğuna işaret eder (109).

Ventrikülomegali ile ilişkili olarak ekstraserebral BOS mesafeleri silindiğinde ve kafa çapı genişlediğinde obstruksiyondan şüphelenmelidir. Ventrikülomegali olgularında ekstraserebral BOS mesafeleri belirgin olduğunda, kafa çapı küçükse hipogenezisden bahsedilebilir. Bazı olgularda hem hipogenezis hem de hidrosefali birlikte bulunabilir ya da hidrosefali daha sonradan gelişebilir.

Kolposefali (küçük frontal horn ile birlikte atria ve oksipital hornlarda orantısız dilatasyon) genellikle korpus kallozum hipogenezisine eşlik eder. Benda 1940 yılında bu malformasyonu ventrikülomegali olarak ilk defa tanımlamıştır (21). Yakovlev ve Wadsworth 1946 yılında aynı anomaliyi tanımlamak için Yunanca kolpos (boşluk) kelimesinden esinlenerek kolposefali terimini kullanmışlar ve fetal serebral ventriküllerin postnatal yaşamda da devam etmesi olarak belirtmişlerdir (192). Frontal hornlar ile oksipital hornlar arasındaki hafif relatif orantısızlık durumu 24. gestasyon haftasına kadar normal bir bulgu olabilir (fetal primitif konfigürasyon). Levine ve ark. (2002) çalışmalarında, beş yıllık fetal MRG tecrübelerine dayanarak elde ettikleri sonuca göre kolposefali tanımını, frontal ve oksipital hornlar arasındaki orantısızlık belirginse ya da frontal hornların görünüşü anormal ise kullanmışlardır (109). Bu nedenle ventriküllerin multipl planda değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

2.6.2.2. Dorsal Nöral Tüp Gelişim Bozuklukları

I. Primer Nörilasyon Bozuklukları

Primer nörilasyon gestasyonun ilk 3-4 haftasını kapsar. Nöral tüpün, embriyonun kraniyal ucundan kaudale doğru yaklaşık L1-2 seviyesine kadar nöral notokord boyunca oluşmasını tanımlar

A. Anensefali: Kranyal çatının ve telensefalonun yokluğu ile karakterizedir. Orbita üzerinde vasküler bir stroma bulunabilir. US ile çok iyi ortaya konabildiği için prenatal MR görüntülemenin rolü azdır. Bununla birlikte MR görüntüleme anensefalik fetusun eş ikizinin değerlendirilmesinde faydalıdır.

B. Sefalosele: Kafatasındaki kemik defektinden intrakranyal içeriğin protrüzyonudur. Sırayla en sık yerleşim yerleri frontal, parietal ve bazal kesimlerdir. Protrüzyon sadece meninksleri içeriyorsa meningocele denir. Fetal MR görüntüleme meningocelelin diğer kistik lezyonlardan (kistik higroma, teratom, hemanjiyom) ayırıcı tanısına yardım eder. Ensefalosele meninksleri ve nöral dokuları içerir ve genellikle ventrikülomegali ve diğer malformasyon ve sendromlarla ilişkilidir. Fetal MR görüntüleme ensefalosele içeriğini ve beyinde altta yatan anomaliyi tanımlamak için önemlidir (110).

C. Spina Bifida: Açık nöral tüp defektleri (myelosele, myelomeningosele gibi) hemen her zaman serebellumun foramen magnumdan üst servikal spinal kanala doğru herniyasyonu ile karakterize Chiari tip II malformasyonu ile birlikte bulunur. Anomali en iyi MR görüntüleme ile gösterilir (114). Ventrikülomegali ya da hidrosefali bulunabilir. Ventriküller dar açılı görünümündedir (109). İn utero cerrahi adayları olan myelomeningoselli fetusların ayırımı ve korpus kallosuzum agenezisi, serebellar displazi, migrasyon bozuklukları gibi eşlik eden anomalilerin saptanması için fetal MR görüntüleme oldukça yararlıdır. Ayrıca fetal cerrahiden sonra hindbrain herniyasyonunun derecesini değerlendirmekte de faydalıdır (1).

D. Chiari Malformasyonları: Küçük posteriyor fossa ve açık spina bifida defektiyle karakterize beyin malformasyonlarıdır. Chiari tip II malformasyonu kallosal anomaliler, falks fenestrasyonu, polimikrogyri ve heterotopiler ile ilişkili olabilir. Çoğunlukla myelomeningosele (tip I-III) eşlik eder. Posteriyor fossanın morfolojik görünümüne göre olarak dört tipi vardır.;

Tip I: Serebellar tonsiller foramen magnumdan aşağı doğru yer değiştirmiştir

Tip II: Vermis, medulla oblongata ve pons 4 ventrikülle birlikte aşağı doğru yönelmiştir.

Tip III: Hemen hemen tüm serebellum foramen magnumun için uzanır.

Tip IV: Serebellum foramen magnumdan aşağı uzanır ve normal gelişimi bozulmuştur (74).

Çoğunlukla myelomeningosel (tip I-III) eşlik eder. Chiari tip II malformasyonu kallozal anomaliler, falks fenestrasyonu, polimikrogyri ve heterotopiler ile ilişkili olabilir. Aşağı uzanımlı torcular herofili, foramen magnumdan vermisin herniyasyonu, küçük yarık tarzı 4. ventrikül nedeniyle sisterna magna genellikle obliteredir. Herniye olan serebellum sıklıkla dejenere olur ve şiddetli olgularda görsel olarak izlenemeyebilir. Herniyasyona ve küçük posteriyor fosaya bağlı olarak serebellum muz şeklinde görülebilir. Fetusta limon şeklinde kafatası izlenebilir. Limon işareti (lemon sign) yassılaştırmış frontal kemikler nedeniyle 24. gestasyon haftasında önce myelomenigoselle birlikte görülebilir. Limon işareti birçok anomali ile birlikte bulunabilse de Chiari tip II malformasyonu için oldukça duyarlıdır. US'nin Chiari tip II malformasyonu saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Fetal MRG posteriyor fossay yapılarının daha iyi değerlendirilmesini ve herni derecesinin gösterilmesini daha iyi sağlar (129).

II. Sekonder Nörilasyon Bozuklukları

Sekonder nörilasyon, notokordun aşağısında kanalizasyon ve geriye doğru diferensiyasyon ile kaudal nöral tüpün formasyonunu tanımlar. Alt lomber, sakral ve koksigeal segmentler bu şekilde oluşur. Bu kanalizasyon 4-7 gestasyon haftalarında meydana gelir. Sekonder nörilasyondaki bozukluğa bağlı anomaliler olarak diastematomyeli, meningosel, lipomeningosel, tethered kord ve kaudal regresyon sendromu sayılabilir.

A. Diastematomyeli: Spinal kordun longitudinal olarak iki hemikorda bölünmesidir (68). Kemik, kartilaj ya da fibröz septum bulunur. Kord, çoğunlukla normalin dışında aşağı pozisyonda bağlı haldedir. Hemikordların genellikle ayrı bir araknoid membranı vardır. MRG incelemesinde, kordu geçen fibröz bant görülebilir. Başka bir seçenek olarak, septum olmaksızın ayrılmış kord ve/veya tekal sac görüntülenebilir (101).

B. Meningosel ve Myelomeningosel: Spina bifida (disrafizm), ventral ve dorsal defektler olarak ikiye ayrılır. Dorsal defektler daha sıktır ve açık ve kapalı defektler olarak alt gruplara ayrılır. Ventral defektler nadirdir ve nörenterik kaynaklı bir kist eşlik edebilir. Gulrajani ve ark.nın (1993) yaptıkları çalışmada MRG'nin bu dorsal kisti US'den daha iyi gösterdiği belirtilmiştir (64). Açık nöral tüp defektleri, cilt ve ciltaltı yumuşak dokuların tam kat defektleridir. Vertebral arklar açıktır ve spinal kanal ile nöral elemanlar açığa çıkmıştır. Defekt ince bir meningeal membran ile çevrili olabilir ve sadece spinal sıvı içerebilir (meningosel). Kese içerisinde nöral doku bulunduğunda, lezyon meningomyelosel olarak adlandırılır. Açık nöral tüp defektlerinin prenatal MRG'sinde cilde uzanan tekal sak görülür. Defekti çevreleyen kese ince olduğunda, US'de MRG'den daha iyi gösterilir (107). Prenatal MRG ve US, myelomeningoselli fetuslarda lezyon seviyesini belirlemede eşit doğruluğa sahiptir (1). Ayrıca MRG, lezyonun cilt ile kaplanma derecesini değerlendirerek prognozu belirlemeye yardımcı olur (134). Kapalı nöral tüp defektlerinde ciltle kaplı küçük bir defekt vardır. Bu olgularda, spinal kord pozisyonu US'ye göre MRG'de daha iyi görüntülendiği için fetal MRG daha yararlıdır. Kapalı spinal disrafizme lipomyelosel, lipomyelomeningosel, meningosel ve myelosistosel gibi kitlesel oluşumlar eşlik eder. Kapalı ve açık nöral tüp defektlerinin prenatal olarak ayrımının önemli olmasının sebebi, kapalı defekti bulunan gruplarda uzun dönem fonksiyonel ve nörolojik prognoz daha iyi olmasındandır. Ek olarak ciltle kaplı defektlerde vajinal doğum mümkündür (90, 160). Nöral tüp defektleri en sık lumbosakral bölgeye yerleşir. MRG'de genellikle nöral arkta genişleme ve posteriyorda kist benzeri lezyon izlenir. Bu lezyonlar US'de daha iyi gösterilir (114). Bunun nedeni, bir tarafta komşu BOS ve diğer tarafta amniyotik sıvının volüm ortalamasına bağlı olarak meningosel ya da myelomeningosel kesesinin ince membranının silinmesidir. Nöral tüp defektlerine eşlik eden kranyal anomaliler, sisterna magna silinmeyle birlikte Arnold Chiari malformasyonu, frontal kemiklerin anormal konfigürasyonu, lateral ventriküllerin frontal hornlarının angular konfigürasyonu ile birlikte ventrikülomegalidir. Spinal defekt küçük ve aşağı yerleşimli olduğunda, beyin bulguları göze çarpmayan nöral tüp defektini araştırmak için ilk ipuçları olabilir. Eşlik eden diğer bulgular clubfeet (yumru ayak) ve geç bulgu olarak nörojen mesane ve hidronefrozdur (103).

C. Sakral Disgenezi: Kaudal regresyon sendromu, sirenomeli (vasküler çalma sendromu), kloakal ekstrofi ya da diğer nadir sendromlar ile ilişkili olabilir. Kaudal displazi sekansı olarak da bilinen kaudal regresyon sendromu, pelvik deformite ile ilişkili sakral ve lomber vertebraların komple ya da parsiyel agenezisi ile karakterizedir. Femoral hipoplazi, clubfeet ve alt ekstremitelerde fleksiyon deformiteleri yaygın olarak görülür. Ek olarak kaudal regresyon sendromunda gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, kalp anomalileri ve nöral tüp defektleri görülebilir. Olguların büyük bir kısmı sporadiktir. Diyabetik anne çocuklarında yaklaşık %1 oranında meydana gelir. Olguların %14'ü diabetes mellitus ile ilişkilidir (27). Sirenomelinin fetusun kaudal kesiminde ciddi iskemiye neden olan bir vasküler çalma fenomeninden kaynaklandığı düşünülür (178). Sirenomelide görülen iskelet anomalileri; sakral agenezi, lumbar agenezi ve distal omurga disgenezesidir. Alt ekstremiteler yan yana birleşmiş ya da tek ekstremitede görünümünde kaynaşmış şekilde disgenetiktir. Genellikle normalden daha az bacak kemiği bulunur. Sirenomeli, renal agenezi ya da şiddetli disgenezi ve eşlik eden anhidroamniyoz ve pulmoner hipoplaziye bağlı olarak çoğunlukla ölümcüldür. MRG bu bulgularla birlikte normal intrakranyal anatomiye ve oligohidroamniyoz varlığında visseral tutulumu göstermede faydalıdır (171).

D. Sakrokoksigeal Teratoma: Presakral bölgeden köken alan germ hücreli tümördür. Yenidoğanlarda en sık görülen tümördür (63). Tümör tipik olarak ekstrapelviktir ancak intrapelvik uzanımı bulunabilir. Pelvis ve abdomene uzanım derecesine göre sınıflandırılır. Matür tümör ya da malign dejenerasyon riski bulunan immatür tümör olabilir. Kistik ve/veya solid olabilirler. Genelde oldukça vaskülerdir. Bazen, büyük tümör boyutu, hemorajik değişiklikler, intrapelvik ya da intraspinal uzanım ya da komşu kemiklerden gelen gölgeler nedeniyle kesin tanı koymak ve tümörü tariflenmek zorlaşabilir (7, 31). Tümörün sonografik ve MRG ölçümleri benzer bulunmuştur (7). MRG, tümörün intrapelvik uzanımını değerlendirmede US'den daha iyidir (7, 72, 131). Ek olarak MRG, US'de ortaya konamayan intraspinal uzanımı da gösterebilir. Bu bilgi lezyona uygulanacak olan postnatal cerrahi yöntemi etkileyeceği için önemlidir (7). Fetal MRG'nin, postpartum cerrahi planlanması, doğumun şekli ve zamanlamasına karar verilmesi için faydalı olduğu gösterilmiştir (7, 145).

E. Skolyoz, Spinal Stenoz ve Tethered Kord: Skolyoz, omurganın laterale anormal kavislenmesidir. Kifoza, omurganın anteroposterior yönde anormal kavis yapmasıdır ve

skolyoz ile birlikte olabilir Bu anormal kavışma, vertebra korpuslarındaki yapısal anomaliler nedeniyle meydana gelir. Fetusta, en sık nöral tüp defektleriyle birlikte görülür (70). Hafif spinal eğilme izole bulgu olabilir (2). Diğer etiyolojik nedenler arasında artrogryposis, iskelet displazileri ve amniyotik bant sendromu sayılabilir (75). MRG'de skolyoz tanısı, omurganın normal kıvrımlanmasının süregelen bir şekilde bozulmasıyla konur. Takip eden görüntülerin dikkatlice gözlenmesi vücut oryantasyonundaki değişiklikleri ortaya çıkarabilir (ör. fetal gövdede, önemli bir fetal hareket bulunmaksızın, tek bir sekansta sagittalden koronale değişme). Kısıtlı miktarda amniyotik sıvı varlığında tanı dikkatle yapılmalıdır.

Tethered kord, nöral tüp defektleri, spinal lipom, skolyoz, spinal stenoz ve kloakal ekstrofi gibi diğer sendromlar ile birlikte izlenebilir (187). Spinal kordun böbreklerin orta kesiminden daha aşağıda görülmesiyle tanıdan şüphelenilir. Erken cerrahi ile güçsüzlük, inkontinans ve ağrı gibi geç morbiditeden kaçınılması için tethered kord tanısı önemlidir (79, 88).

2.6.2.3. Ventral Nöral Tüp Gelişim Bozuklukları

Ventral nöral tüp, 5-10. gestasyon haftalarında embriyonun rostral ucunda oluşan, yüz ve beyin biçimlenmesini meydana getiren, tetikleyici olaylardır. Prosensefalon, telensefalon ve diensefalon, rombensefalon ise metensefalon ve myelensefalonu ayrılır. Bunlardan serebrum, beyin kökü ve serebellum oluşur.

A. Holoprosensefali: Normal orta hat ayrılmasındaki yetmezlik ve tam olmayan midfasiyel gelişim ile karakterize pronsefalon malformasyonlarının bir spektrumudur. Fasiyel anomaliler arasında siklopi, hipotelorizm, anoftalmi, arinia, probosiz, yarı damak dudak sayılabilir. Alobar formunda, interhemisferik fissür ve falks serebri tamamen yoktur. Geniş bir monoventrikül ve dorsal kist vardır. Talamuslarda füzyon bulunur. Baş genellikle küçüktür ve sagittal bakıda alın eğimli, orbitalar dışarı çıkık olarak görülür. Semilobar formunda, serebral hemisferler posteriyorda kısmen ayrılmıştır ancak tek ventriküler kavite vardır. Lobar formunda, iki ayrı hemisfer bulunur ancak singulat girus ve lateral ventriküllerin frontal hornları seviyesinde füzyon vardır. Septum pellucidum yoktur. Lobar holoprosensefali ve septooptik displazi arasında ayırıcı tanı yapmak zor olabilir. Daha nadir formları orta interhemisferik varyant ve vertekste sefaloseldir. Holoprosensefalinin çeşitli tipleri genellikle US ile tanınır.

Sonografik tanı kesin olmadığında (fetal boyut ya da pozisyon, maternal vücut davranışı, falksın ve diğer orta hat yapılarının görüntülenmesini zorlaştırabilir), fetal MRG yardımcı olabilir. Fetal MRG özellikle holoprosensefalinin, geniş orta hat kistlerinden ayrımında faydalıdır (105, 190).

B. Kavum Septum Pellusidum Yokluğu ve Septooptik Displazi: Kavum septum pellusidum yokluğu izole veya diğer anomalilerle birlikte olabilir. Septal yaprakçıkların izole partiyel yokluğundan tamamen yokluğuna kadar uzanan bir spektrum olasıdır. Septooptik displazide (De-Morsier sendromu) optik trakt hipoplazisi, endokrin ve görme bozuklukları eşlik eder. Prognoz eşlik eden anomalilere bağlıdır. Lateral ventrikül frontal hornları orta hatta birleşmiştir ve kare görünümündedir. Korpus kallozum genellikle mevcuttur. Septooptik displazi ile lobar holoprosensefaliyi ayırmak oldukça güç olmasına rağmen ventriküler kavite içerisinde birleşmiş forniksleri görmek lobar holoprosensefaliyi düşündürür.

C. Dandy-Walker Spektrumu: Genel olarak sisterna magna çok küçük olduğunda (Chiari II malformasyonu gibi) ya da çok büyük olduğunda (Dandy-Walker spektrumu, serebellar hipogenezi gibi), US ile posterior fossa ve arka beyin anomalilerinden şüphelenilir. US’de suboksipitobregmatik planda sisterna magna 1 cm ölçüldüğünde geniş sisterna magna tanısı konur. Dandy-Walker spektrumu sıklıkla genişlemiş sisterna magnanın nedenidir. Bu spektrum, Dandy-Walker malformasyonu, Dandy-Walker varyantı, mega sisterna magna, Blake’in poş kisti ve retroserebellar araknoid kisti içerir.

Dandy-Walker malformasyonunda; komple ya da parsiyel serebellar vermis agenezisine bağlı olarak 4. ventrikül ile ilişkili geniş sisterna magna bulunur. Posteriyor fossa hacmi 4. ventrikül ve sisterna magnadaki kistik dilatasyon nedeniyle artar, tentoryum, lateral venöz sinüsler ve torkula yukarı doğru yer değiştirir. Vermis kalıntısı genellikle anterosüperiora doğru dönmüştür. Kafatasının oksipital bölgesinde kabarıklık ve eroziv çentiklenme olabilir. Serebellar hemisferlerde hipoplazi ve ileri olgularda lateralde posteriyor fossanın duvarına doğru sıkışır. Dandy-Walker malformasyonu genellikle kromozomal anomaliler, korpus kallozum hipogenezi, holoprosensefali, kortikal migrasyon ve organizasyon bozuklukları (Walker-Warburg sendromu gibi diğer SSS ve sistemik anomalilere eşlik eder.

Dandy-Walker varyantında; serebellar vermis hipogenezi, 4. ventrikül dilatasyonu, posterior fossa genişlemesi daha az derecelerde görülür. Fetal MRG,

midsagittal bakıda 4. ventrikülün sisterna magna ile devamlılığını, inferiyor vermis dokusunun miktarını ve posteriyor fossa boyutunu göstererek Dandy-Walker varyantı tanısına yardım eder (110, 195). Bazen Dandy-Walker varyantı ile Blake'in poş kisti veya retroserebellar araknoid kistin ayrımı zor olabilir.

Mega sisterna magna, bu spektrumun en hafif formudur. Bazı gözlemciler tarafından normal varyant olarak değerlendirilir. Ayrı bir 4. ventrikülle birlikte vermis tamamen formedir. Ancak geniş bir sisterna magna ve geniş bir posteriyor fossa vardır.

Blake'in poş kisti; belirginleşmiş sisterna magna ile devamlılık gösteren 4. ventrikül ve inferiyor vermiste hafif hipoplazi ile karakterizedir.

Retroserebellar araknoid kist; tamamen forme vermis, ayrı bir 4. ventrikül ve ikisinin birden biçimini bozan geniş bir kist ile ilişkilidir. Hidrosefali sıktır. Dandy-Walker malformasyonu, Dandy-Walker varyantı, mega sisterna magna ve Blake'in poş kisti ile karşılaştırıldığında retroserebellar araknoid kistin diğer SSS veya sistemik anomalilerle birlikte bulunması daha az olasıdır.

C. Serebellar Hipogenezi: Serebellar aplazi, bir veya iki serebellar hemisfer oluşmadığında meydana gelir. Serebellar hipoplazide, serebellum tamamen şekillenmiştir ancak normalden küçüktür ya da serebellar hipogenezi eşlik etse de etmese de vermis hipogenezisi mevcuttur.

Serebellar hipogenezi; fetal ventrikülomegalinin sık bulgularından biri olduğu için her zaman serebellum çapının ölçülmesi oldukça önemlidir. Bu ölçüm serebellar hemisferlerin en geniş yerinden ya koronal ya da aksiyel planda transvers olarak yapılır. Bu sınıfa Joubert sendromu, pontoserebellar hipoplazi ve sitomegalovirus enfeksiyonu sayılabilir.

Serebellar displazide; serebellar folyolarda anomali vardır. Rombensefalosinapsis ve Lhermitte-Duclos bu gruba örnek verilebilir (103).

2.6.2.4. Nöral, Glial ve Mezenkimal Proliferasyon, Diferensiyasyon ve Histogenezis Bozuklukları

Bu bozukluklar 2-5. veya daha ileri gestasyonal haftalarda meydana gelir, mikrosefali, megalensefali, nörokutanöz hastalıklar, konjenital tümörler, vasküler malformasyonlar, akuadukt stenozu ve poreensefali ile hidranensefalinin bazı formlarını içerir.

A. Mikrosefali: Mikrosefali formasyon yetersizliğinden veya in-utero yaygın nekroz nedeniyle meydana gelir. Çevresel (enfeksiyon, anoksi ya da radyasyon) ya da genetik nedenlere bağlıdır. US'de kafa çapı, ortalamanın 2-3 standart sapma altındadır. Beyin gözle görülür bir şekilde küçüktür ve alın eğimlidir. Serebral hemisferler diğer yapılara göre daha büyük çapta etkilenmiştir. Anormal giral örnekleme, porensesfali ve holoprosensefali sıklıkla mikrosefaliye eşlik eder.

B. Hemimegalensefali: Bir lobun ya da bir hemisferin tümünün fazla büyümesidir. Hemigigantizm ile ilişkilidir. Kalınlaşmış korteks ve disorganize kortikal tabakalar ile karakterize gyral patern anomalileri sıktır. Görüntüleme bulguları; kitle etkisi olmadan serebral hemisfelerden birisinin genişlemesi ve ipsilateral ventrikülomegalidir (103). Fetal MRG'nin tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir (147).

C. Hidranensefali: Beynin temel yapıları belirdikten sonraki bir zamanda internal karotis arterlerin sulama alanındaki iskemik bir olay nedeniyle meydana gelir. Serebral hemisferlerin büyük bir kısmı yerini sıvı dolu kavitelere bırakır. İntakt bir falksın varlığı hidransefaliyi alobar holoprosensefaliden ayırır. Gestasyonun erken dönemlerinde oluştuğunda ve daha fazla arter tutulduğunda, doku kaybı oldukça geniş olabilir.

D. Nörokutanöz Hastalıklar: İn utero en sık tanımlanan nörokutanöz hastalık tuberosklerozdur. Tuberoskleroz kompleksi (TSK), anjiomyolipom, kardiyak rabdomyom, epilepsi ve mental retardasyonla karakterize otozomal dominant, multisistem bir hastalıktır. Tahmini prevalansı yaklaşık olarak 1/6.000-1/10.000'dir. Genetik heterojenite ve yaygın olarak kullanılan mutasyon saptama sistemlerine cevap vermeyen oldukça çeşitli mutasyonlar nedeniyle genetik testler, prenatal tanı için yaygın olarak kullanılamamaktadır. Antenatal tanı daha önceden US'de ikinci trimestrın ortalarında görülebilen kardiyak rabdomyomların gösterilmesine bağlıydı (103). TSK'lı olgularının ancak yarısında kardiyak rabdomyomlar bulunur (19) ve büyük çoğunluğu prenatal tarama zamanı olan 20. gestasyonal haftada mevcut değildir. TSK'da beyin lezyonları subependimal nodüller ve kortikal tuberlerdir. MR görüntüleme ile 21. gestasyon haftasında subependimal nodüller, lateral ventriküllerin yüksek intensiteli BOS'una doğru çıkıntı yapan fokal T2 hipointensiteler olarak görülebilir (108). Subkortikal nodüller, subaraknoid BOS hiperintensitesine kontrast olarak T2 hipointensiteler olarak görülebilir. T2 hipointensiteler muhtemelen kalsifikasyonun neden olduğu manyetik duyarlılık artefaktına ya da hareketli su

konsantrasyonunun azlığına bağlıdır. T1 ağırlıklı görüntülerde, komşu beyaz cevhere göre daha yüksek intensite izlenir (149). Subependimal nodüller, en az iki ortogonal sekansta tanımlanmalarıyla ve ventriküler duvar deformitesinin varlığıyla artefaktan ayırt edilir. Kortikal tuberler, kardiyak rabdomyomlardan daha sık izlendiği için ve kardiyak rabdomyomlar üçüncü trimestıra kadar US ile genellikle görülemediği için US ile kombine MRG kullanımı, TSK'nın prenatal tanı şansını arttıracaktır. Ancak TSK tanısında prenatal MRG'nin duyarlık ve özgüllüğünün belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

E. Konjenital Tümörler: Doğumsal beyin tümörleri nadirdir. Fetal beyin tümörleriyle ilgili 1999 yılına ait bir gözden geçirmede, 89 olgunun büyük çoğunluğunda teratom (%54), ikinci sıklıkla glioblastomlar (%15) bulunmuştur (152). Fetal MRG, kitlenin yapısı, lokalizasyonu ve uzanımını tanımlamaya yardım eder (119).

F. Konjenital Vasküler Malformasyonlar: Galen ven malformasyonu prenatal olarak tanı konulan en sık serebrovasküler malformasyondur. Arteriyel besleyicileri Willis poligonundan ve vertebrobaziler arteriyel sistemden köken alır ve Galen veni (mediyan promesensefalik ven) ile anastomoz yapar, Galen veni anevrizmal olarak genişler. Fetus ve yenidoğanda iki tip Galen ven malformasyonu görülür. Koroidal tipinde, mediyan prosensefalik vende dilatasyonla birlikte multibl arteriovenöz fistül bulunur. Sıklıkla kardiyomegali ve yüksek çıkışlı konjestif kalp yetmezliği eşlik eder. Serebral iskemik değişiklikler çalma etkisine bağlı olabilir. Mural tipinde, çıkan venlerde obstrüksiyon nedeniyle daha az arteriovenöz şant vardır. Genellikle hidrosefali izlenir. Bunlar nadiren hemorajiktir. T2 ağırlıklı görüntülemelerde, Galen ven ve düz sinüs lokalizasyonunda orta hatta geniş sinyalsiz vasküler alanlar görülür (103). Fetal MRG malformasyon tiplerinin ayırt edilmesine yardımcı olabilir (110) Daha az sıklıkla görülen bir diğer vasküler malformasyon ise nongalenik dural arteriovenöz malformasyondur. Burada vasküler malformasyon orta hattın dışında ve genellikle ekstraaksiyel yerleşimlidir. Genellikle asemptomatik olan küçük venöz malformasyonlar da fetal MRG ile tespit edilebilir.

G. Aquadukt Stenozu: Aquadukt stenozu, örneğin X-linked hidrosefalide olduğu gibi herediter de olabilir. İkinci trimestrın erken dönemlerinde sadece hafif bir ventrikülomegali görülebilir. Normal 4. ventrikül ile birlikte 3. ve lateral ventriküllerdeki karakteristik genişleme üçüncü trimestıra kadar izlenmeyebilir. Aquadukt stenozuna diğer anomaliler (korpus kallozum hipogenezisi, Dandy-Walker

malformasyonu) ile ilişkili ya da edinsel (hemoraji ya da enfeksiyonu takiben) olabilir (103).

H. Araknoid ve Nöroepitelyal Kistler: Araknoid kistler benign BOS koleksiyonu olup araknoid membran tabaklarından gelişir. Genellikle serbest olarak subaraknoid boşluğa ya da ventriküle açılmazlar (159). Postnatal popülasyon ile karşılaştırıldığında kistlerin lokalizasyonu fetüste farklı olabilir. Pierre-Kahn ve ark. (2000) kistlerin %63'ünün supratentoryal (%16 interhemisferik), %22'sinin infratentoryal ve %15'nin insisural olduğunu belirtmişlerdir (139). Kistler iyi sınırlı, düz bir duvarı bulunan, hemen her zaman unilokülerdir. MRG'de kistler BOS'a benzer sıvı intensitesindedir. Komşu beyin parankimi deforme olabilir (ör. kitle etkisine bağlı bası), ancak genellikle morfolojik olarak normaldir. Fetal MRG tanıyı doğrulamaya yardımcı olur ve anatomik detayı betimler (101,139). Fetal beyin geliştikçe, kistler aynı boyutlarda kalabilir ya da boyutları, uzanımı ve komşu beyindeki deformite azalabilir. İnterhemisferik araknoid kistler kallozal disgenezi ile ilişkilidir. Posteriyor fossa araknoid kistleri, Dandy-Walker spektrumundaki herhangi bir kist benzeri anomali ile karışabilir. Eğer posteriyor fossa lezyonu, çevre dokularda (serebellar vermis formedir) kitle etkisine yol açıyorsa ve hidrosefali eşlik ediyorsa büyük olasılıkla araknoid kisttir. Bazı Dandy-Walker varyantlı olgularda ve megasisterna magnada, hidrosefali eşlik etmiyorsa araknoid kistten ayrımı zor olabilir.

Nöroepitelyal kistler, koroid, pineal ve kolloid kistleridir. Koroid pleksus kistleri fetus ve yenidoğanda en sık görülen nöroepitelyal kistlerdir. İkinci trimestirdaki fetuslerde US'de sık bir bulgudur, normal gebeliklerin yaklaşık %1'inde izlenir (66). Sıklıkla trizomi 18 ile ilişkilidir. Bazen büyük kistler ventriküler dilatasyona neden olabilir. Küçük koroid pleksus kistlerinin çoğu, ventriküler BOS ile izointens oldukları için MRG ile görüntülenemez. Büyük kistler çevreleyen koroid pleksustan hafif yüksek intensitede görülebilir.

2.6.2.5. Migrasyon ve Kortikal Organizasyon Bozuklukları

Nöronal ve glial kök hücrelerin periventriküler germinal matriksteki köken aldıkları bölgeden beyin kortikal ve subkortikal alanlarına migrasyonu gestasyonun 3-5. aylarında meydana gelir. Migrasyon bozuklukları içerisinde şizensefali, lizensefali, pakigyri, polimikrogyri, heterotopi ve korpus kallozum hipogenezisi bulunmaktadır.

Genetik, metabolik, enfeksiyöz veya iskemik olaylara bağılı olarak gelişebilirler. Postnatal klinik olarak gelişme geriliğı, hipotoni ve nöbet görülür. MRG, migrasyon anomalilerini US'ye göre daha iyi gösterebilir (110, 169)

A. Lizenfali (Agyri-Pakigyri): Sulkasyon ve gyrasyonun yokluğunu ya da zayıf olduğunu tanımlar. Lizenfali tip I'de (klasik lizenfali), geniş düz gyruslar ve birkaç adet sığ sulcus ile kalınlaşmış korteks, azalmış beyaz cevher, derin olmayan vertikal silvian fissür vardır. Ağır olgularda, the korpus kallozum hipogenetiktir. İzole ya da bir sendrom ile birlikte olabilir (Miller-Dieker sendromu). Baş çevresi prenatal olarak normal ya da küçük olabilir ancak progresif mikrosefali postnata ilk birkaç yıl içerisinde görülür. Hastalar genellikle doğumda hipotoniktir ama progresif spastisite gelişir. Nöbetler sıktır.

Tip II lizenfali (kaldırım taşı lizenfali), kalınlaşmış ve ciddi bir şekilde katmanlaşması olmayan, disorganize bir korteks vardır. Meninksler kalınlaşmıştır ve geçilemeyecek şekilde kortekse yapışmıştır, subaraknoid boşluk oblitere bu nedenle hidrocefaliye neden olur (ör. Walker-Warburg sendromu). Subkortikal heterotipi gelişebilir. Mikroftalmi, kallozal hipogenezi, serebellar kortikal displazi ve serebellar vermis hipoplazisi eşlik edebilir. Bu hastalarda muskuler distrofi, konjenital göz malformasyonları ya da posteriyor sefalosel izlenebilir (4, 12, 18). Fetal MRG bu olgularda karakteristik bulguları gösterebilir (169).

B. Polimikrogyria: Kortikal gyruslarda çok sayıda küçük katlantılar bulunduğunda meydana gelir. Polimikrogyria'nın birçok tipi muhtemelen iskemik zedelenme sonucu oluşur. Katmanlaşmamış polimikrogyria erken ikinci trimestrdaki zedelenmeye bağılı, katmanlaşmış polimikrogyria ikinci trimestır ortasından sonuna kadarki bir zamanda meydana gelen zedelenmeye bağılı olarak gelişir (18). Daha spesifik etiyolojiler arasında sitomegalovirus, toksoplazma, sifiliz ve maternal şok sayılabilir (13). Yaygın polimikrogyria hastalar klinik olarak, mikrosefali, spastisiteye gelişen hipotoni, nöbetler ve şiddetli gelişme geriliğinin eşlik ettiğı lizenfaliye benzer. Bilateral fokal polimikrogyria bulunan hastalarda gelişme geriliğı, spastik motor disfonksiyon ve nöbetler izlenir (103). MRG'de polimikrogyriada, hafif olarak kalınlaşmış ve düzensiz bir korteks ve sığ sulkuslar görülür Fetal MRG polimikrogyria özelliklerini US'den daha iyi gösterir (110, 169, 170).

C. Şizensefali: Serebral hemisferlerde bir veya daha fazla polimikrogyria ile kaplanmış bir yarıktır. Etiyoloji ve klinik bulguları polimikrogyriaya benzer. Şizensefali fetal MRG'de BOS dolu, korteksten lateral ventrikül duvarına doğru uzanan, çevresi gri cevherle kaplı bir yarık olarak izlenir (13,40). Ventrikülomegali, polimikrogyria, heterotopi, kallozal hipogenezi, septum pellucidum yokluğu gibi anomaliler eşlik edebilir (95).

D. Nöronal Heterotopi: Migrasyonun bloke olması sonucu gri cevherin anormal lokalizasyonda bulunmasıdır. Genetik, vasküler ya da çevresel faktörlere bağlı olabilir (ör. Trizomi 13, fetal alkol sendromu). Heterotopiler fokal ya da laminar olabilir. Subependimal, subkortikal ya da kortikal bölgelerde yerleşebilir. Subependimal heterotopisi bulunan hastalar hayatın ikinci dekadında nöbet geçirmeye eğilimlidirler. Fokal kortikal heterotopisi bulunan hastalarda belirtiler, lezyonların yeri ve sayısı ile bağlantılıdır. Laminar ya da bant heterotopisi bulunan hastalarda genellikle gelişme geriliği ve erken başlayan nöbetler bulunur (14, 18). Fetal MRG bu lezyonları, ventriküler duvara projekte olan gri cevher intensitesinde nodüller olarak saptar ve TSK'daki subependimal tuberlerden (T2 ağırlıklı görüntülemelerde daha düşük sinyal intensitesindedir) ayırıcı tanısını yapar. Yine de bazı olgularda ayırım zor olabilir (103,169).

E. Korpus Kallozum Hipogenezi: Komplet (ör. Agenezi) ya da parsiyel olabilir. Muhtemelen gestasyonun 12. haftasından sonra meydana gelen vasküler ya da enflamatuvar zedelenmeye bağlı gelişir. Sıklıkla diğer malformasyonlar, kromozom anomalileri ve genetik sendromlar ile birlikte bulunur. Korpus kallozum hipogenezisinde, interhemisferik serebral aksonal lifler orta hattın karşısına geçemezler. Rezidü komissural lifler Probst demeti olarak longitudinal olarak uzanırlar ve lateral ventriküllerin süperomediyal kesiminde yerleşirler, frontal hornlara protrude olabilirler. Kolposefali sık olarak görülür ve 3. ventrikül superiyora yer değiştirir. Korpus kallozum hipogenezi, normalden şiddetli bilişsel bozukluğa kadar uzanan geniş bir fonksiyonel spektrum gösterir. Bu bozukluk çoğunlukla ek beyin anomalileriyle ilişkilidir (67,161). Korpus kallozum hipogenezisinin prenatal US ile tanısı genellikle problemlidir. Retrospektif bir çalışmada, korpus kallozum hipogenezi olduğu doğrulanmış olguların %43'ünü (6/14) fetal MRG saptamasına rağmen US'de izlenmemiştir (42). Ayrıca US'de korpus kallozum hipogenezinden şüphelenilen ancak prenatal MRG ile

doğrulanamayan olgular ile ilgili pek çok yayın mevcuttur (149, 162, 185, 190). MRG bulguları, kolposefali, ventrikülomegali, frontal hornların paralel yönlenmesi, geniş interhemisferik fissür, septum pellucidum yokluğu, 3. ventrikülün yukarı yerleşimi, serebellar hipoplazi, baş çevresinin küçük olması olarak sayılabilir. Korpus kallozum tam agenezisinde singulat sulkus yoktur. Dandy-Walker malformasyonu ve nöral tüp defektleri (ör. Chiari tip II) de sıklıkla eşlik eder. İnterhemisferik yarık ve kistler ile ilişkisi de iyi tanımlanmıştır (144). Bunların ventriküle uzanımı olabileceği gibi ventriküler sistemden tamamen ayrı da olabilirler (15). İnterhemisferik kist büyük olduğunda, yanlışlıkla holoprosensefali tanısı konulabilir. Böyle olgularda fetal MRG aydınlatıcı olmaktadır (105, 190).

Gelişimsel bir malformasyon olan komple korpus kallozum agenezisinin aksine parsiyel korpus kallozum hipogenezisi, inkomple formasyona ya da postformasyonel ensefaloklastik olaylara bağlı olabilir. İncelmiş bir korpus kallozum tam olarak gösterilemeyeceği için belirgin ventrikülomegali bulunan olgularda, korpus kallozum hipogenezisi tanısı koymak zor olabilir. Bu olgularda lateral ventrikül kenarlarının normal olması, korpus kallozumun incelmiş olmasına rağmen varlığına işaret eder. Normal ayrılmış frontal hornları olan şiddetli kolposefali izlenmesi ise korpus kallozumun parsiyel hipogenezisini akla getirir. Fetal MRG, peri kallozal lipom, anormal gyrasyon (ör. stenogyria) ve nöronal heterotopi gibi ek anomalileri de tanımlar (42, 91).

2.6.2.6. Gelişmekte Olan SSS'nin Ensefaloklastik Anomalileri

Bu kategorideki anomaliler formasyonel kategoridekiler ile üst üste gelebilir. Enfarkt, hemoraji, hidranensefali, porencefali, multistik ensefalopati, ensefalomalazi, lökomalazi, hemiatrofi ve hidrosefali (ör: aquadukt stenozuna sekonder) bu grupta sayılır.

A. Enfarkt: MRG, fetal inmeyi değerlendirmek için tercih edilen bir yöntemdir (136). Fetal MRG, US'de hiç izlenmeyen (82) ya da başka bir lezyon gibi görülen (195) (ör. Araknoid kist) enfarktı çoğunlukla gösterir. T2 ağırlıklı görüntülerde görünmeyen, akut/subakut iskemiye göstermede DAG faydalıdır (9).

B. Hemoraji: İntrakranyal hemoraji (ekstraaksiyel, intraventriküler ya da parenkimal), altta yatan vasküler malformasyon, koagulopati, travma ya da hipoksik iskemik

zedelenmeye bağılı olarak gelişebilir İncelemenin yapıldığı zamana bağılı olarak hemoraji, sekonder bulguları olan ventrikülomegali, kist, kavite, porensfali ya da atrofi dışında, görüntülenemeyebilir. Fetal MRG T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar ile kan ürünlerini göstermede (54) ve kanama yaşını belirlemede faydalıdır (16). Ancak fetal ve neonatal hemoraji (ör. fetal hemoglobin) için zaman kriterleri kesin olarak belirlenmemiştir. US'de görüntülenebilen hemoraji MRG'de izlenememesine rağmen, tam tersi durumlar için pek çok yayın mevcuttur (28, 53, 57). İntraventriküler hemoraji için ipuçları, koroid pleksus dışında intraventriküler T2 hipointensite (ör. frontal ya da temporal hornlarda) ve koroid pleksusta irregüler ya da alışıık olunmayan T2 hipointensite bulunmasıdır (102). Hemoraji varlığında fetal MRG, intraventriküler kitlenin niteliğini (ör. altta yatan vasküler malformasyon) (71) ve oluşan parenkimal lezyonun uzanımını (ör. porensfali, ensefalomalazi) ortaya koyarak US'ye ek bilgiler katar (110, 169). Fetal MRG, ekstraaksiyel yerleşimli hematomların saptanmasına da yardım eder (46, 50, 174). Fetal parankimal ya da subdural hemorajinin prognozu izole intraventriküler hemorajiye göre daha kötüdür (182). Fetal peritentoryal hemoraji ya da dural venöz sinüs trombozu daha iyi sonuçlanır (50). US'de izlenemeyen izole germinal matriks hemorajisi MRG ile görüntülenebilir. Bununla birlikte izole fetal germinal matriks hemorajisinin klinik önemi bilinmemektedir (103).

C. Porensfali ve Ensefalomalazi: Enfeksiyon, travma, hemoraji ya da enfakta sekonder nekroz sonucu gelişirler. Fetal MRG bu lezyonları çok iyi bir şekilde tanımlar. İkinci ya da üçüncü trimestırda monokoryonik ikizlerden birisinin ölmesi, canlı kalan diğer ikizde porensfali ya da multikistik ensefalomalazi gelişmesine sebep olur. Patogenez ile ilgili iki büyük teori vardır. Birinci teori multiembolik enfarktları var sayar. Bu teori, bir grupta birkaç gñnlükten 8 haftalığa kadar değişen yaşlarda multifokal enfarktların tanımlanmasıyla (172) ve hem taze hem de eski trombüslerin postmortem histolojik bulgularıyla (99) desteklenmektedir. İkinci teori ise yaşayan ikizden plasentaya kan kaybına bağılı akut hipoperfüzyondur (55, 126, 130). İkiz eşinin kaybindan sonra en az 2 hafta kadar genellikle US'de anomaliler (ör. kavitasyon, atrofi) görülemez (20). Henüz tanıdaki rolü aydınlatılmamasına rağmen, fetal MRG daha erken tanı konulmasına imkan verebilir (20, 107). Lezyonlar, günümüzdeki görüntüleme yöntemleriyle saptanamayacak kadar küçük olabilirler. Zedelenme tanımlandığı zaman, girişimsel yöntemler (ör. yaşayan ikiz eşinin erken doğumu) prognozu iyileştirmez.

Ancak ciddi beyin hasarının tanınması, doğumun planlanması için fikir vermesi açısından önemlidir (103).

2.6.2.7. Kombine Malformatif ve Ensefaloklastik Anomaliler

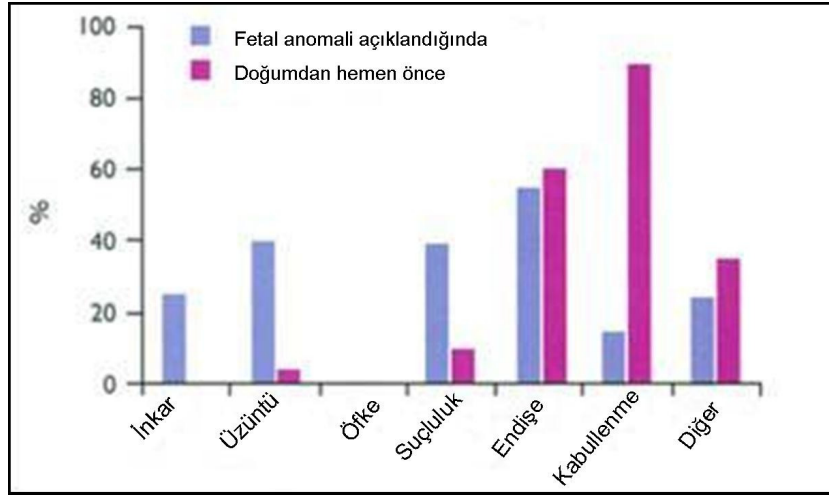
Konjenital enfeksiyonlar (ör. sitomegalovirus) mikrosefali, migrasyonal bozukluklar, ventrikülomegali ve mineralizasyona yol açabilir. Periventriküler kalsifikasyonlar US'de görüntülenebilir ancak MRG'de izlenemeyebilir (41). Fetal MRG hem atrofiyi hem de polimikrogyriayı gösterir (170).

2.7. KONJENİTAL ANOMALİLERDE PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

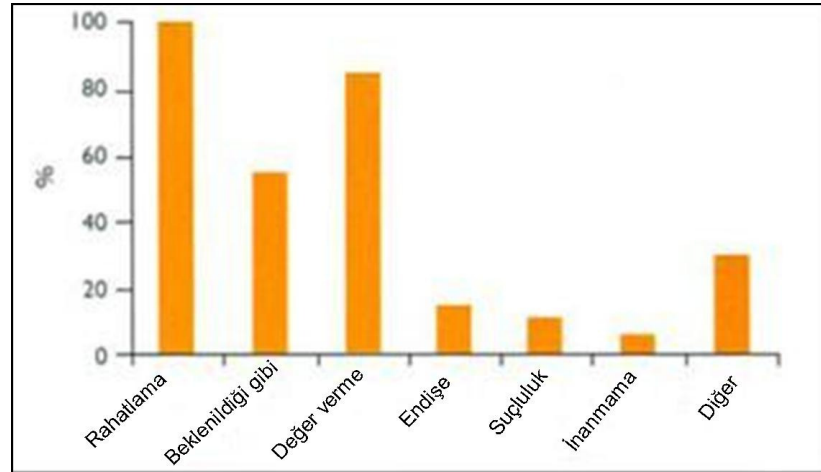
Prenatal nörogörüntülemenin ilk amacı, ilerleyen gestasyon ile birlikte SSS gelişiminin normal olduğunun doğrulanmasıdır. İkincisi, uygun perinatal yönetim ve koruma sağlanması için tam ve objektif olarak anomalilerin tespit edilmesidir. Fetal beyin ve/veya spinal yapılarda anormal bulgulardan şüphelenildiğinde ebeveynlere ihtiyatlı bir şekilde öneride bulunulmalıdır. SSS'nin fetal yaşam için çok önemli bir görevi olması ve diğer tüm aile fertlerini etkileyebilmesi nedeniyle, kesin olmayan tanıları aileleri daha fazla endişeli yapar ve düşüncesizce kararlar almalarına neden olabilir.

Drotar ve ark. (1975) konjenital malformasyonu doğum sırasında ortaya çıkan yenidoğanların ebeveynleriyle yaptıkları görüşmelerin analizinde; ebeveynlerin tepkilerini beş dönemde tasarlamıştır. Bunlar; şok, inkar, üzüntü ve kızgınlık, alışma, yeniden düzenlemedir (reorganization) (45).

Konjenital anomalisi in utero olarak tespit edilen ve gebelik boyunca iyi bilgilendirilmiş anneler ile yapılan görüşmelerden çıkan sonuca göre, fetal anomali ortaya konduğu anda annelerin aklından reddetme, üzüntü, suçluluk ve kızgınlık geçmektedir. Doğum esnasında her nasılsa çoğu anne, konjenital anomalili bebek sahibi olma gerçeğini kabul eder (Şekil 4). Daha da fazlası, yeni doğmuş bebekleriyle ilk karşılaştıklarında, birçoğunun sıkıntısı hafifler, şefkat ve sevgi göstermeye karar verirler. Bu anneler Drotar'ın son evresi olan yeniden düzenleme evresine (reorganizasyona) doğumda ulaşırlar (Şekil 5). Prenatal tanı ve gebelik boyunca takip eden bir dizi danışmanlık, henüz doğmamış malforme bebekleri olan ebeveynlerin alışma ve yeniden düzenleme evrelerine geçişlerinde önemli bir rol oynar (141).



Şekil 4. Fetal konjenital malformasyon bulunduğu daha önceden in utero tespit edilen anneler ile hemen doğumdan önce tespit edilen annelerin mental durumlarının karşılaştırılması



Şekil 5. Fetal konjenital anomalisi in utero tespit edilen annelerin hemen doğumdan sonraki mental durumları

2.7.1. İNVAZİF YÖNTEMLER

İnvazif yöntemler ultrasonografi ve MRG tetkikleri ile santral sinir sistemine ait bir patoloji gösterildiğinde ya da fetus bu gibi patolojiler için yüksek risk altında olduğunda uygulanır. Bu yöntemler fetal DNA, biyokimyasal analizler ve çeşitli enfeksiyöz ajanların tanınması için materyal sağlar. Düşük veya erken doğum, bu işlemlerin ana komplikasyonlarıdır (43). Bunlar;

- Fetal görüntüleme
 - Embriyoskopi
 - Fetoskopi
- Fetal doku örnekleme
 - Amniyosentez
 - Koryon villus örnekleme (CVS)
 - Perkütanöz umbilikal kan örnekleme (PUBS)
 - Perkütanöz cilt biyopsisi
 - Diğer organ biyopsileri (kas ve karaciğer biyopsileri)
- in vitro fertilizasyon ile elde edilen blastokistin preimplantasyon biyopsisi
- Sitogenetik incelemeler
 - Kromozomal sapmaların saptanması
 - Floresan in situ hibridizasyon
- Moleküler genetik teknikleri
 - Mikrosatellit işaretçiler kullanılarak bağlanma analizleri
 - Kısıtlanmış fragman uzunluğu polimorfizmleri (RFLPs)
 - Tek nukleotid polimorfizmleri (SNPs)
 - DNA çip
 - Dinamik allel-spesifik hibridizasyon (DASH)

2.7.1.1. Fetal görüntüleme

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

B. Fetoskopi: Fetoskopi ikinci trimestir esnasında (16. haftadan sonra) uygulanır. Bu teknikte, fetusun görülebilmesi için, steril şartlarda ve ultrason eşliğinde, anne abdomende açılan küçük bir insizyon ile amniyotik boşluğa ince kalibreli endoskop yerleştirilir. Bu yöntem ayrıca fetal kan ve doku örnekleme için de kullanılır. Fetoskopi

%3-5 düşük riski taşır, ancak günümüzde yerini detaylı ultrasonografik incelemeler almıştır (166).

2.7.1.2. Fetal doku örnekleme

A. Amniyosentez: Amniyosentez 14-20. gebelik haftaları arasında uygulanan invaziv, iyi yerleşmiş, tehlikesiz, güvenli ve kesin bir uygulamadır. Amniyosentez, 35 yaş ve üzerindeki gebe kadınlara, fetusteki kromozom anomalisinin saptanması için önerilir.

Ultrason eşliğinde gerçekleştirilir. 22 gauge bir iğne ile annenin alt abdomeninden uterus içerisindeki amniyotik kaviteye girilir ve 10-20 ml amniyotik sıvı alınır. Amniyotik sıvı amniyondan, fetal ciltten ve fetal akciğerden hücreler içerir ve ürener trakt epiteli toplanır. Bu hücrelerden kromozomal, biyokimyasal ve moleküler biyolojik incelemeler için kültür yapılır. Amniyotik sıvı gebe uterusundan amniyon sıvısının alınmasıdır. 15. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar olan sürede uygulanabilir. Amniyotik sıvı ile kromozom anomalileri, DNA analizleri, nöral tüp defektleri, biyokimyasal bozukluklar ve infeksiyonlar için çalışmalar yapılabilir. Supernatant amniyotik sıvı, AFAFP, hormon ve enzim gibi maddelerin ölçümü için kullanılır. 3. trimesterde fetal akciğer matürasyonu değerlendirilebilir. Amniyosentez ile risk oldukça nadir olmakla birlikte % 0,5-1 fetal kayıp ve maternal Rh sensitizasyon riski mevcuttur (166).

B. Koryon Villus Örneklemesi: Koryon villus örnekleme 9-12 gestasyon haftaları arasında, ideal olarak 10. haftada uygulanır. Ultrason eşliğinde serviks ya da abdominal duvar kateter ile geçilerek uterus içerisinde keseyi saran koryon villiden örnek alınır. Villi desidual dokudan ayrılır ve fetus karyotipini tanımlayan bu hücrelerle kromozom analizi yapılır.

DNA, moleküler incelemeler için hücrelerden çıkarılabilir. DNA analizi hemoglobinopatilerin erken tanısı için yararlıdır (166).

Koryon villus örnekleme ile gebeliğin sonlanma riski amniyosenteze göre çok daha fazladır. Düşük ve spontan erken doğum meydana gelebilir (43)

C. Perkütanöz Umbilikal Kan Örnekleme (PUBS): PUBS ayrıca kordosentez olarak bilinir. Bir fetal kan örnekleme yöntemi olup 16. gestasyon haftasından sonra uygulanır. Ultrason eşliğinde, bir iğne umbilikal kord içine yerleştirilir. Kromozom ve genetik tanı için umbilikal venden kan alınır. PUBS'nin bir avantajı lenfositler hızlı

geliştikleri için çabuk genetik tanı konulmasına izin vermesidir. Bu teknik ayrıca fetal metabolizma ve hematolojik anomalilerin değerlendirilmesinde faydalıdır (166).

D. Perkütanöz Cilt Biyopsisi: Anhidrotik ektodermal displazi, epidermolizis bülloza letalis, epidermolizis bülloza distrofika, hipohidrotik ektodermal displazi, okülokutanöz albinizm ve ihtiyozisin genetik formları gibi pek çok ciddi cilt hastalıklarının prenatal tanısını koymak için uygulanır. Ultrason eşliğinde, 17-70 gestasyon haftaları arasında perkütan fetal cilt biyopsileri alınır.

E. Diğer Organ Biyopsileri (Kas Ve Karaciğer Biyopsileri): Fetal karaciğer biyopsisi ornitin transkarbamilaz eksikliği, glukoz 6 fosfotaz eksikliği, glikojen depo hastalığı tip IA, nonketotik hiperglisemi ve karbomoil fosfat sentetaz eksikliği gibi metabolik bozuklukların tanısı için gereklidir. Ultrason eşliğinde 17-20 gestasyon haftaları arasında en iyi uygulanır.

Fetal kas biyopsisi ultrason eşliğinde, 18. gestasyon haftasında, Becker-Duchen muskular distrofisinin prenatal tanısı için kas liflerinin histokimyasal olarak incelenmesi için yapılır (166).

2.7.1.3. İn Vitro Fertilizasyon İle Elde Edilen Blastokistin Preimplantasyon Biyopsisi

Tasarlanmış in vitro fertilizasyon gebelikte blastokist ya da erken ayrılma evresindeki biyopsilerden elde edilen hücreleri incelemek için teknikler geliştirilmiştir (69). Bu teknikler, spesifik bir genetik hastalıktan etkilenmemiş bu gebeliklerin uterus içine selektif transfer ya da implantasyonuna yardımcı olacaktır. Bu yöntem kürtaja karşı olan çiftler için daha kabul edilebilir olacaktır.

2.7.1.4. Sitogenetik İncelemeler

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

B. Floresan in situ hibridizasyon: Farklı floresan işaretli problar kullanılır. Bu prob, floresan boya ile konjuge olmuş ve tek bir kromozom bölgesine spesifik tek zincirli

DNA'dır. Bu problemler genomdaki tamamlayıcı hedef DNA sekansları ile hibrid oluştururlar ve trizomi, monozomi ve duplikasyon gibi kromozomal anomalileri tespit edebilirler.

Üç tip DNA probu kullanılır. Tam kromozom problemleri, bütün bir kromozoma ya da kromozom segmentine spesifiktir ve anöploidi ya da translokasyonların tanımlanması için metafaz üzerine uygulanır. Tekrarlı problemler, işaretçi kromozomların ve anöploidinin tanısında kullanılır. Tek sekans problemleri ise tek bir klon ya da spesifik gene karşılık gelen klon serileri veya major tekrarlayan sekanslar içermeyen belirli bir kromozom bölgesi olup kanserdeki spesifik translokasyon olaylarının tanımlanması ve submikroskopik delesyonların saptanması için kullanılır (166).

Retinoblastom olgularının %4'ünde, 13q14 kromozom bandında delesyon bildirilmiştir (196). Kromozom bandında delesyon bulunan retinoblastom olgularının prenatal tanısı floresan işaretli problemler kullanılarak yapılabilir. Anöploidi için tarama metodu olarak floresan DNA problemlerinin hibridizasyonu araştırma aşamasındadır.

2.7.1.5. Moleküler Genetik Teknikleri

Moleküler genetik teknikleri prenatal tanı için kullanılmaya başlanmıştır (6). Bu teknik DNA komplemanının vücuttaki tüm hücrelerde özdeş olması gerçeğine dayanmaktadır. Amniyositlerden, koryon villiden veya fetal kan hücrelerinden DNA alınabilir. PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile spesifik gen hastalığına neden olan bir gendeki genetik mutasyonlar veya delesyonlara tanı konabilir.

A. Mikrosatellit İşaretçiler Kullanılarak Bağlantı Analizleri: Mikrosatellitler, kısa, peşpeşe tekrarlayan, 2-6 baz çifti olup son derece polimorfiktirler ve genom boyunca yayılmışlardır. Bu çeşit polimorfizm mendeliyen kodominant tutumu içinde kalıtımsaldır. Bağlantı analizi için, tekrarlayan sekansların yanındaki bölgelerin primerleri tasarlanmıştır ve PCR ile mikrosatellitler yükseltgenir.

Jel elektroforezinde, her mikrosatellit işaretçi için 2 allel gösteren ailenin farklı bireylerinin genotipi belirlenir. Hastalık fenotipi bulunan incelenmiş işaretçilerin herhangi birindeki belirli allelin birlikte ayrılması, belirli bir konumdaki işaretçi ile bağlantı olasılığının göstergesidir. Bu durum, haplotip analizleri ile hem aile bireylerinde hem de fetuste test edilebilir (166).

B. Kısıtlanmış Fragman Uzunluğu Polimorfizmleri (RFLPs): İnsan genomunda varyasyonlar sıktır ve yaklaşık her 200 baz çiftinde bir meydana geldiği raporlanmıştır. DNA nükleotid dizilerindeki bu tek baz çiftindeki farklılıklar mendeliyen kodominant tutum içerisinde kalıtsaldır. Eğer DNA dizisinde farklılık olursa kısıtlama endonükleazı tarafından değişik boyutlu fragmanlar meydana getirilir. Bu farklılık kısıtlama fragmanlarının jel elektroforezinde hareketlerindeki değişkenlik olarak tanımlanır. Bu teknik gen içerisindeki delesyonların ve DNA polimorfizminin ve mutant gen ve mutasyonların tanımlanması için kullanılır. Churchill ve ark. (2000), ailesel aniridin prenatal tanısı için amniyosentezden elde edilen fibroblast kültüründen DNA olarak bu tekniği uygulamıştır (33).

C. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (single nucleotide polymorphisms SNPs): Tek nükleotid polimorfizmleri her bir bireyin genomundaki her 100 bazda meydana gelen baz farklılıklarıdır. Her bir tek nükleotid polimorfizmi iki allele sahiptir, bunlar, genlerdeki mutasyon çalışmaları ve kromozom üzerindeki bölgelerin haritalama uygulamaları için yapılan bağlantı analizlerinde kullanılabilirler. SNP'lerin avantajı çok sayıda olmaları ve jel elektroforezine gerek olmadan oligonükleotid hibridizasyon çözümlemesiyle yazdırılabilir olmalarıdır. Oligonükleotid hibridizasyon çözümlemesi için iki yöntem mevcuttur; DNA çip ve DASH.

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

E. Dinamik allel-spesifik hibridizasyon (DASH): Bu teknikte, hibridizasyon solüsyon içerisinde gerçekleştirilir. Hibridizasyon, sadece çift sarmallı DNA'ya bağlanan ve hibridizasyon üzerinde bir sinyal yayan floresan işaretleyici tarafından saptanır. Başlangıçta hibridizasyon, uyumsuz hibridlerin oluşmasına izin verecek şartlarda gerçekleşir, bu dönemde, hangi SNP allelinin DNA tarafından tutulduğu dikkate alınmadan oligonükleotidler ve test DNA hibridize olur. Tam hibridlerle

karşılaştırıldığında daha az kararlı olan birbirine uymayan hibridler, ısı arttırılarak kırılır. Test DNA içerisinde hangi allelin bulunduğu, hibridizasyon bağımlı floresan sinyallerinin kaybolduğu ısıya göre belirlenir. Günümüzde, SNP'ler, konjenital katarakt, miyopi, Marfan sendromu ve glokom gibi pek çok göz hastalıklarının moleküler genetik analizleri için kullanılır (166).

2.7.2. NONİNVAZİV YÖNTEMLER

Nöral tüp defektlerinin tespiti

- Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin ölçümü

Down Sendromu tespiti

- Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin ölçümü
- Maternal konjuge olmamış estriol ölçümü (Down sendromu tanısı için)
- Maternal serum β -HCG ölçümü (Down sendromu tanısı için)

Anne kanından fetal hücrelerin ayrıştırılması

Fetal görüntüleme

- Ultrasonografi
- Fetal Ekokardiyografi
- Radyografi
- MRG (177)

2.7.2.1. Nöral tüp defektlerinin (NTD) tespiti

Aşağıdaki durumlar mevcutsa NTD testleri önerilir:

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

Maternal serum alfa-fetoprotein düzeyi ölçümü: Alfa-fetoprotein (AFP) yolk sac ve daha sonra fetal karaciğer tarafından üretilir. Fetal idrar ile amniyon sıvısına, buradan

da anne kanına ulaşır. Açık nöral tüp defektlerinde ve abdominal duvar defektlerinde, AFP hızla amniyotik sıvıya geçer. Ayrıca gestasyonel yaş, gestasyonel diyabet, ikiz gebelik, kanama ile komplike gebelik, intrauterin gelişme geriliği durumlarında da AFP düzeyleri artar. Maternal AFP testinin en sensitif olduğu zaman 16-18. gebelik haftaları arasındır (166).

2.7.2.2. Down Sendromu tespiti

A. Maternal Konjuge Olmamış Estriol Ölçümü: Fetal adrenal bezlerin ürettiği dehidroepiandrosteron plasentada estriole metabolize olur. Estriol maternal dolaşıma katılır ve maternal böbrek aracılığıyla idrarla ya da maternal karaciğer aracılığıyla safra yolu ile atılır. Üçüncü trimesterde estriol düzeylerinin düşük olması Down sendromu ve anensefali ile birlikte adrenal hiperplazinin göstergesidir (166).

B. Maternal Serum Beta-Human Koryonik Gonadotropin (β -HCG) Ölçümü: Konsepsiyon ve gelişen embriyonun implantasyonunu takiben, trofoblastlar, gebeliğin göstergesi olan β -HCG'yi üretirler. İkinci trimesterin ortalarından sonlarına doğru, β -HCG düzeylerinde artma ile birlikte maternal serum AFP düzeyinde düşme Down sendromunu düşündürür. Ayrıca β -HCG düzeylerinin beklenilenden düşük olması abortus ya da ektopik gebeliğin göstergesidir. β -HCG düzeylerinin beklenilenden yüksek olması ise trofoblastik hastalıklara işaret eder. Mol hidatiformda ise β -HCG düzeylerinde yükselme mevcutken ultrasonografik olarak fetusun izlenemez (166).

2.7.2.3. Anne Kanından Fetal Hücrelerin Ayrıştırılması

Fetal kan hücreleri, anne sirkülasyonuna plasental villuslar ile geçiş gösterir. Bu hücreler yaklaşık olarak 18. gestasyon haftasında toplanabilmesine rağmen 12. gestasyon haftasında da başarılı bir şekilde toplandığına dair çalışmalar vardır (Orlandi,1990). Elde edilen fetal hücreler, floresan in situ hibridizasyon, DNA analizleri, PCR incelemelerinde kullanılır (166).

2.7.2.4. Fetal görüntüleme

A. Ultrasonografi: Ultrasonografi fetal santral sinir sistemi anomalilerinin değerlendirilmesinde standart bir tetkiktir (107). Elektrik impulsları, ultrason dalgalarını üretmek için bir ultrason transduserindeki pizeoelektrik kristallerini hareket ettirir. Birleştirici ajan olarak suda çözülebilen jel cilde sürüldükten sonra ultrason dalgaları farklı yoğunluklardaki dokular arası yüzeylere ulaşınca kadar doku tabakaları arasında ilerler. Bu ara yüzeyler, ses dalgalarının transdüsere geri yansıtılmasına yol açarlar, transdüserde yansıyan bu enerjiyi piezo-elektrik kristalleri elektrik impulslarına dönüştürür. Bu impulslar daha sonra her bir impulsun geriye yansımasının aldığı zamana ve transdüser sıralamasında alındığı yere dayanılarak bir ekrana taşınır. Sıvılar ultrason dalgalarını yansıtmaz bu nedenle ekranda görüntü oluşturamazlar, siyah renkte görünürler, kemiğe çarpan ses dalgaları yüksek hız derecesinde yansır ve parlak bir görüntü oluşturur, beyaz renkte görünür, ara yoğunluktaki dokular ses dalgalarını ara hızda yansıtırlar, gri renkte görülürler (140).

Radyasyon içermeyen, ultrases kullanılan, ucuz, yaygın, real time incelemeye olanak sağlayan ancak kullanıcı bağımlı bir görüntüleme yöntemidir. Bebeğe ve anneye zararı bulunmayan bu tetkik prenatal tanı yöntemi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Üniversitemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde uygulanmakta olan gebelik takibi protokolüne göre; 18-23 gebelik haftasına ulaşan her gebeye, rutin olarak, fetal anomali açısından ultrasonografi eşliğinde santral sinir sistemi taraması yapılmaktadır.

Ultrasonografik tarama sırasında standart bir şekilde, fetal başın bütünlüğü ve şekli, serebral ventriküler sistem, koroid pleksus, mezensefalon, posterior fossa (serebellum ve sisterna magna) değerlendirilir; baş çevresi ve biparietal çap ölçümleri; lateral ventrikül anterior ve posterior horn ölçümleri, nukal kalınlık ölçümü yapılır; aksiyel, koronal ve sagittal planlarda omurga incelenir.

Ancak nöronal migrasyon anomalileri, iskemik lezyonlar, beyaz cevher hastalıkları gibi tanısı zor hastalıklar yanında oligohidroamniyos ve mikrosefali gibi durumların varlığında tanı güçlüğü bulunması nedeniyle ultrasonografi tetkikinin bazı kısıtlamaları mevcuttur (169).

Ayrıca ileri hafta gebeliklerde posterior fossanın değerlendirilmesinde ve maternal barsak gazları, maternal obezite, fetal başın anne pelvisine desensusu bulunması halinde, ultrasonografi, teknik olarak yetersiz kalmaktadır (82, 56).

B. Fetal Ekokardiyografi: Fetal ekokardiyografi 15. gebelik haftası ve sonrasında uygulanır. Rutin ultrasonografide ekstrakardiak malformasyon tespit edildiğinde, kardiyak defekt ile ilişkili genetik hastalık veya fetal kromozom anomalisinden şüphelenildiğinde, potansiyel teratojenlere maruz kalındığında, aile hikayesinde konjenital kalp hastalığı bulunması halinde, maternal diyabet, fenilketonüri gibi fetal kalp hastalığına yol açabilecek durumlarda fetal kardiyak defekt araştırılması açısından endikedir (166).

C. Radyografi: 10. gebelik haftasından sonra fetal iskelet sistemi radyografi ile gösterilebilir. Radyografinin fetus üzerine zararlarından dolayı nadiren kullanılır (166).

D. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG, elektromanyetik alan içerisinde vücuttaki protonların radyofrekans dalgalarıyla etkileşimi sonucunda oluşan enerji ile görüntü elde edilmesidir. Radyasyon içermemesi, çok planda kesitsel görüntü elde edilmesi, çok iyi kontrast rezolüsyonu ve özellikle yumuşak doku patolojilerinin gösterilmesindeki üstünlükleri avantajları arasındadır.

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

2.8. MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME FİZİĞİ

2.8.1. GENEL BİLGİLER:

MR, ilk olarak 1946 yılında Bloch ve Purcell tarafından tanımlanan; temel fizik prensipleri BT'den çok önce belirlenen ve geliştirilen bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, tıbbi pratikte ilk kullanımı ilk kez 1973 yılında Lauterbur ile gerçekleştirilmiştir. 1980 yılında Hawkens, MR'nin çok düzlemde (multiplanar) görüntü alabilme özelliğini ortaya çıkarmış ve ilk lezyonu tanımlamıştır. 1984 yılında

MR’da ilk defa kontrast madde (Gadolinyum) kullanılmıştır. 1986 yılından itibaren ise hızlı görüntüleme yöntemleri kullanıma girmiştir.

MR, diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak fizyolojik olarak vücutta bulunan Hidrojen atomlarının uyarılması ve bu atomların uyarım öncesi stabil durumlarına dönmeleri esnasında çeşitli düzeylerde fiziksel özelliklerinin kontrol edilmesi ve belirlenen noktalarda sinyal kayıtları alınması yoluyla dokuların anatomik ve fizyolojik özelliklerinin görüntülenebildiği ileri düzey bir görüntüleme yöntemidir. Fizik temellerinden kaynaklanan ayrıcalıklı özellikleri sayesinde vücudun tüm organlarının görüntülenmesinde kullanılabilmektedir. MR’a özgü bazı teknik özelliklerin temel olarak bilinmesi ve kullanılan terminolojinin anlaşılması, bu tetkik yönteminden en üst düzeyde yararlanabilmek için gereklidir.

2.8.2. MRG’NİN ÇALIŞMA PRENSİBİ:

MR, genel olarak ifade edilecek olursa güçlü bir manyetik alanda, bu alan ile etkileşime girebilen atomların çekirdeklerindeki protonlara aktarılan bir enerjinin tekrar geri salınımı sırasında elde edilen bilgilerin kullanılması yoluyla görüntü oluşturan bir tekniktir. Buradaki temel fizik ilke; manyetik alandan etkilenecek bazı fiziksel özellikleri değişen atom parçacıklarının sahip oldukları manyetik vektörlerin birbirleri ve manyetik alanın kendisi ile etkileşimlerine dayanmaktadır (135).

Bilindiği gibi hareketle yönü değişen (+) yüklü elektrik akımları kendi çevrelerinde bir manyetik alan oluşturmaktadır. Hidrojen atomu, çekirdeğinde sadece bir proton içeren, dolayısı ile (+) elektrik yüklü bir yapıdır. Normalde bu protonlar da kendi çevrelerinde dönmektedirler ve dolayısı ile bu (+) elektrik akımının yönü sürekli değişmektedir. İşte protonlar bu nedenle çevrelerinde bir manyetik alana sahiptirler (dolayısı ile bunları küçük birer mıknatıs çubuğu olarak düşünebiliriz).

MR’ın fizik özelliklerinin anlaşılabilmesi için öncelikle atomlar hakkında bazı temel bilgilerin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Atomlar çekirdek ve bu çekirdek çevresinde dönen elektronlardan oluşmaktadırlar. Çekirdek yapısı içerisinde nükleon adı verilen proton ve nötronlar bulunmaktadır. Bu nükleonlar, kendi eksenleri etrafında sürekli dönüş hareketi göstermektedirler. Bu dönüş hareketine spin hareketi adı verilmektedir. Nükleonlar çift sayıda olduklarında birbirlerinin dönüş hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterdiklerinden doğal manyetizasyonları (manyetik

dipol hareketleri) yoktur. MR’da sadece manyetik dipol özellikleri olan atomlardan görüntü elde edilebilmektedir. Bu tip özelliğe sahip olan ve biyolojik dokularda bulunan atomlar da Hidrojen (tek proton), Karbon (6 proton-7 nötron), Sodyum (11 proton-12 nötron) ve Fosfor (15 proton-16 nötron)’dur. Hidrojen atomunun çekirdeğinde sadece bir proton bulunmaktadır. Bu nedenle Hidrojen çekirdeği proton ile özdeşleştirebilir. Hidrojen atomu tüm vücutta bol miktarda bulunur (su ve yağ dokularında) ve diğer çekirdeklere göre sahip olduğu net manyetizasyon alanı daha yüksek olduğundan MR incelemede iyi bir sinyal kaynağıdır. Bu nedenle, günümüzde rutin MR sistemleri görüntüleme verilerini Hidrojen atomlarından elde etmektedirler. Diğer bir deyişle “proton görüntüleme” si yapmaktadırlar.

2.8.3. MR GÖRÜNTÜSÜNÜN ELDE EDİLMESİ:

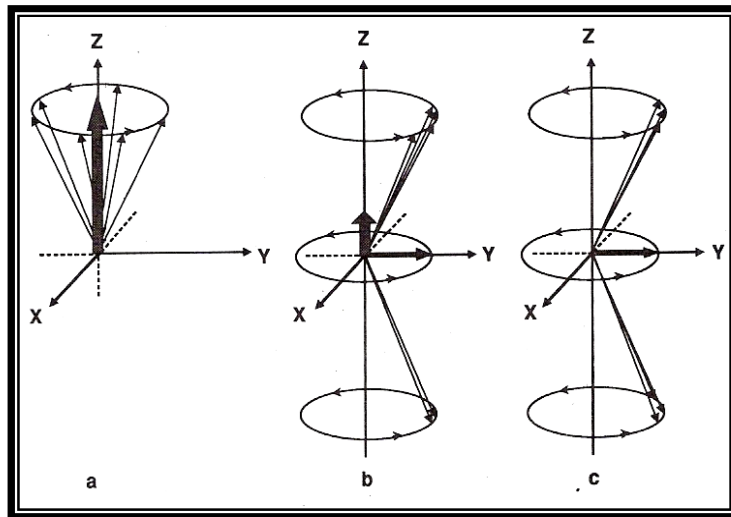
Kesitsel görüntü oluşturan tüm tıbbi tetkik yöntemleri, kullandıkları bir enerji sisteminin dokulardaki soğurulma ya da yansımaları sonucunda elde olunan verilerden yararlanmaktadır. MR’da da temel prensip budur. Burada, kuvvetli bir manyetik alan içerisinde (MR cihazı) bu alanla etkileşime giren manyetik alan gücüne sahip yapıların (protonlar) bu alana entegre bir şekilde çalışan ve kontrollü olarak yaydığı sinyaller ile enerji seviyelerini değiştirecek bir uyaran (radyo dalgası) ile etkileşimleri ve aldıkları bu enerjiyi (radyo dalgası ile transfer edilen) geri verişleri sırasında yine çeşitli düzeylerde kontrollü olarak toplanan verilerin görüntüye dönüştürülmesi söz konusudur.

Normalde dokular içerisinde rastlantısal olarak farklı yönlerde salınım gösteren protonlar, kuvvetli manyetik alana sahip bir manyetik alan içerisinde manyetik alanın yönüne göre paralel ve antiparalel dizilim gösterirler. Bu protonlardan manyetik alana paralel yönelim gösterenlerin sayısı, antiparalel yönelim gösterenlerin sayısından bir miktar daha fazladır. Sonuç olarak, manyetik alan yönüne paralel yönde net manyetizasyon vektörü oluşur.

Bu vektör sabit manyetik alanımızla aynı yöndedir ve longitudinal düzlemindedir. Bundan dolayı buna “longitudinal manyetizasyon” adı verilir (Şekil 6). Sinyal yani görüntü oluşturmak için kullanılan vektör işte budur. Bu longitudinal manyetizasyon, dış manyetik alanla aynı yönde olduğu için direkt olarak ölçülemez. Bu manyetik alanının ölçülebilmesi için, yönünün değiştirilmesi gerekmektedir ve bu işlem de radyofrekans (RF) dalgalarıyla gerçekleştirilir.

Manyetik alana paralel olarak yerleşmiş vektörden sinyal almak mümkün olmadığından bu manyetizasyon vektörünün eksternal bir uyarıcı yardımı ile enerji düzeyinin değiştirilmesi gereklidir. Bu uyarıcı, bir radyofrekans darbesidir (RF puls). Bu RF dalgasının protonlarla enerji etkileşimine girebilmesi için protonlarla aynı frekansta olması gerekmektedir. Sadece RF darbesinin ve protonların frekanslarının eşit olması durumunda protonlar bu darbeden enerji emebilirler. RF darbesine maruz kalan bu protonların bazıları enerji emerek düşük enerji seviyesinden yüksek enerji seviyesine çıkarlar ve dolayısı ile antiparalel konuma gelirler. Bu etki sonucunda longitudinal manyetizasyon azalır.

RF dalgasının ikinci bir etkisi daha olmaktadır. Sabit manyetik alanımız içinde bulunan protonlar aslında üç boyutlu uzaysal düzlemde düşündüğümüzde, bu manyetik alana dik planda olan transvers düzlemde de vektörel bir manyetik alana sahiptirler. Kendi çevrelerinde yaptıkları dönüş hareketinden kaynaklanan bu ikinci manyetik vektör “transvers manyetizasyon” olarak adlandırılır (Şekil 6). Görüntü elde etmek amacıyla kullandığımız verilerde, longitudinal manyetizasyonun yanı sıra transvers manyetizasyon da kullanılmaktadır.



Şekil 6. Z ekseninde görülen longitudinal manyetizasyona dik oluşan Y eksenindeki transvers manyetizasyon

RF dalgası kesik kesik verilmektedir. Yani bir dalga gönderilmekte ardından beklenmekte ve tekrar dalga gönderilerek bu işlem sürekli yapılmaktadır. RF darbesi ile

enerji düzeyi yükselen protonlar, RF darbesinin kesilmesi ile birlikte önceki düşük enerjili konumlarına yavaş yavaş geri dönmeye başlarlar. Bu sırada longitudinal manyetizasyon tekrar oluşur ve protonların faz uyumu kaybolarak transvers düzlemde “in phase” olan protonlar yavaş yavaş “out of phase” olurlar. Bu olaylar devam ederken net vektöryel büyüklük her an değişime uğrar ve free induction decay denilen (FID; indüksiyonun serbest bir şekilde azalması) vektöryel değişim süreci içerisinde protonlardan alıcı sarmallarda sinyal toplanır. Alternatif akıma dönüştürülen bu sinyaller bilgisayar sistemleri yardımı ile görüntüye çevrilir. Eksternal manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63’ünün tekrar oluşması için gereken süreye T1 relaksasyon zamanı, yine eksternal manyetizasyona dik yönde protonların faz uyumu ile oluşmuş olan transvers manyetizasyonun %37 seviyesine inmesi için gereken süre de T2 relaksasyon zamanı olarak bilinmektedir. T2* relaksasyon zamanı ise T2 relaksasyon zamanının gradiyent eko (GRE) serilerdeki karşılığıdır.

Longitudinal ve transvers relaksasyon birbirlerinden bağımsız fakat eş zamanlı olarak gerçekleşen olaylardır. Dokuların T1 zamanı, T2 zamanlarından daha uzundur. T1 ve T2 relaksasyon süreleri de her bir doku için farklılıklar gösterir. Örneğin suyun T1 ve T2 relaksasyon süreleri uzun, yağın ise T1 ve T2 relaksasyon süreleri kısadır. Tablo 8’de bazı dokuların 1,5 Tesla (T) sabit manyetik alan ortamında T1 ve T2 relaksasyon zamanları verilmiştir . Dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanları görüntü karakteristiklerini etkileyen önemli faktörlerdendir.

Tablo 8. 1,5 T sabit manyetik alan ortamında bazı dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanları

DOKU	T1 (ms)	T2 (ms)
Kan	1200	360
Kas	880	45
Miyokard	880	75
Akciğer	820	140
Yağ	260	110

2.8.4. MR GÖRÜNTÜSÜNÜN SİNYAL KAYNAĞI; MR SİNYALİ:

Longitudinal manyetizasyon ve transvers manyetizasyon, büyüklükleri ve yönleri olan kuvvetler oldukları için birer vektör olarak tanımlanabilirler. Birbirlerinden farklı yönlere sahip longitudinal manyetizasyon ve transvers manyetizasyon vektörleri toplandığında (vektörel toplam) ortaya çıkan bileşke vektörünün yönü bu 2 bileşenin büyüklüklerine ve yönlerine bağlı olarak değişkenlik gösterecektir. Bu bileşke vektör, bir dokunun toplam “manyetik moment”ini temsil eder. Unutulmaması gereken; bu bileşke manyetik vektörün de bir spin hareketi yaptığıdır (yani kendi çevresinde dönmektedir). RF dalgasının kesilmesinden sonra bu toplam vektör transvers düzlemde longitudinal manyetizasyon eksenine doğrultusunda salınım yaptığı eski konumuna dönerken, yönü ve büyüklüğü değişen spiral benzeri bir hareket yapar. Devamlı olarak hareket eden ve yönü değişen bileşke manyetik vektör, bir alternatif elektrik akımı oluşturur, işte bu elektrik akımı MR sinyalinin kaynağıdır.

2.8.5. TR (TEKRARLAMA ZAMANI) VE TE (EKO ZAMANI) ZAMANLARI:

TR ve TE zamanları; bir MR incelemesinde tetkiki yapan tarafından seçilen ve elde edilecek görüntünün niteliğini önemli ölçüde belirleyen parametrelerdendir. Bu nedenle yapılacak incelemenin ve elde edilmesi umulan görüntünün özellikleri bakımından bu iki parametre iyi anlaşılmalıdır. Örnek olarak T1 relaksasyon zamanları farklı iki doku uzun TR’li seriler ile birbirinden ayrılmayabilir. Fakat kısa TR’li serilerdeki farklı sinyal intensiteleri ile gösterilebilir. Kısa TR değerleri ve T2 etkisinden de arındırılması için kısa TE değerleri kullanan seriler T1 ağırlıklı seriler olarak adlandırılır. TR değeri dokuların T1 relaksasyon zamanlarını tamamlamaya izin verecek şekilde uzun tutulduğunda (TE değeri kısa olmak kaydıyla) dokunun proton içeriği önem kazanır ve proton içeriği yüksek dokulardan daha çok sinyal alınır. Temel olarak bu tip seriler (uzun TR, kısa TE) proton dansite ağırlıklı (PDA) seriler olarak bilinirler. TR ve TE zamanları uzun olan seriler ise T2 ağırlıklı serilerdir.

Genel olarak MR görüntülemesinde kısa TE zamanı 30 ms’den daha kısa, uzun TE zamanı da 80 ms’den daha uzun seçilen değerler; kısa TR zamanı 500 ms’den daha kısa, uzun TR zamanı da 1500 ms’den daha uzun seçilen değerlerdir. Tablo 9’de farklı dokuların yapısal özellikleri nedeniyle bu üç görüntüleme serisinde hangi sinyal

yoğunluğunda göründükleri sunulmuştur.

Tablo 9. Dokuların ve bazı patolojik yapıların farklı MR tetkik görüntü özellikleri

DOKU	T1 Ağırlıklı	T2 Ağırlıklı
Yağ	Hiperintens	Hafif hiperintens
Kas	Hafif hiperintens	Hipointens
Sinir (Myelinize)	Hafif hiperintens	Hafif hiperintens
Tendon	Hipointens	Hipointens
Kortikal kemik	Hipointens	Hipointens
İnflamasyon	Hipointens	Hiperintens
Kist	Hipointens	Hiperintens
Solid tümör	Hafif Hipointens	Genellikle hiperintens
Fibrozis	Hipointens	Hipointens
Yağlı infiltrasyon	Hafif Hipointens	Hafif Hiperintens
Akut hematoma	Hiperintens	Hipointens
Subakut hematoma	Hafif hiperintens	Hafif hiperintens
Kronik hematoma	Hafif Hipointens	Hiperintens

2.8.6. MRG'DE KESİT ALINMASI VE İMAJ OLUŞTURULMASI:

Bu yöntem dahilinde sırası ile aşağıdaki işlemler gerçekleştirilir:

1. Vücut inceleme için magnet içerisine uygun şekilde yerleştirilir.
2. Kesit alınması istenen düzleme dik yönde bir gradient uygulanarak vücut üzerindeki manyetik alan her bölgede farklı olacak şekilde kontrollü olarak değiştirilir.
3. RF sarmalları kullanılarak kesit selektif eksitasyon ile sadece kesit planındaki protonların uyarılması sağlanır.
4. Uyarım kesildikten sonra bu protonlardan gelen sinyaller toplanır.
5. Toplanan ham sinyaller daha önceden belirlenmiş frekans ve faz eksenlerine yerleştirilerek Fourier Transformasyon ile görüntüye çevrilir.

2.8.7. MRG'DE KULLANILAN İNCELEME SERİLERİ:

Görüntü elde etmede dört temel seri kullanılmaktadır.

A- Saturation recovery/parsiyel saturasyon: Sadece 90° pulslar uygulanarak PDA ya da T1 ağırlıklı görüntüler elde edilir.

B- Spin eko (SE) serisi: 90° ve 180° pulslar ardıl olarak kullanılarak görüntü oluşturulur. İlk önce spinler, kesit seçici özellikli 90° RF pulsu ile aktive edilir. Daha sonra TE/2 zamanında yine kesit seçici özellikli 180° RF pulsu ile faz uyumlarını kaybetmiş protonların tekrar faz uyumu içerisinde salınım yapması sağlanmaktadır. Daha sonra oluşan MR sinyali bir okuma gradiyenti eşliğinde analizlenir. TR ve TE değerleri değiştirilerek serinin T1 ve T2 ağırlıklı olması sağlanabilmektedir. SE görüntülemenin önemli bir özelliği hızlı akım özelliği olan kanın bu serilerde siyah görülmesidir. Bu etki 90° ve 180° pulslarının kesit seçici özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Erken dönemde 90° pulsu ile belli bir kesitteki protonlar uyarılır ve 180° RF pulsu da kesit seçici özellikte olduğundan dolayı sadece o uyarılmış protonların aynı kesit içerisinde kalanlarından sinyal alınması sağlanır. Damar içerisinde bulunan uyarılmış protonlar kesiti terk ettiğinden dolayı damar içerisinden sinyal alınmaz ve bu nedenle damar içi siyah olarak görüntülenir. SE görüntülemenin özelliklerinin arasında azalmış manyetik duyarlılık artefaktları da bulunmaktadır.

C- Inversion recovery görüntüleme: T1 ağırlığının artırılmasını ve dolayısıyla dokunun anatomik detayının daha belirgin bir şekilde gösterilmesini sağlayan serilerdir. Yapı olarak SE serilere benzemekle birlikte ilk 90° puls öncesi 180° pulsunun uygulanması nedeniyle farklılık göstermektedir. Bu uygulamada protonlar longitudinal manyetizasyonlarını kazanana dek ortamda transvers manyetizasyon bulunmaz ve bu nedenle seri temel olarak T1A olur (135).

D- Gradiyent eko serisi: GRE incelemede SE'da uygulanan 180 derece RF puls kullanılmayıp 90 dereceden küçük açıda olmak üzere tek RF pulsu kullanılmaktadır. 90 dereceden küçük açılardaki RF pulsları arasındaki süre TR olarak bilinir ve bu seride çok kısa TR değerleri kullanılmaktadır. Bu kadar kısa süre içerisinde birçok dokuda longitudinal relaksasyon oluşmadığından birkaç RF puls sonra dokular satüre olacak; yani ortamda longitudinal manyetizasyon kalmayacak ve buna bağlı olarak da RF pulsları ile sinyal elde edilemeyecek veya çok az bir amplitüde sinyal kaydı yapılabilecektir. Bunu önlemek için "Flip Angle" (FA) 90 yerine daha düşük

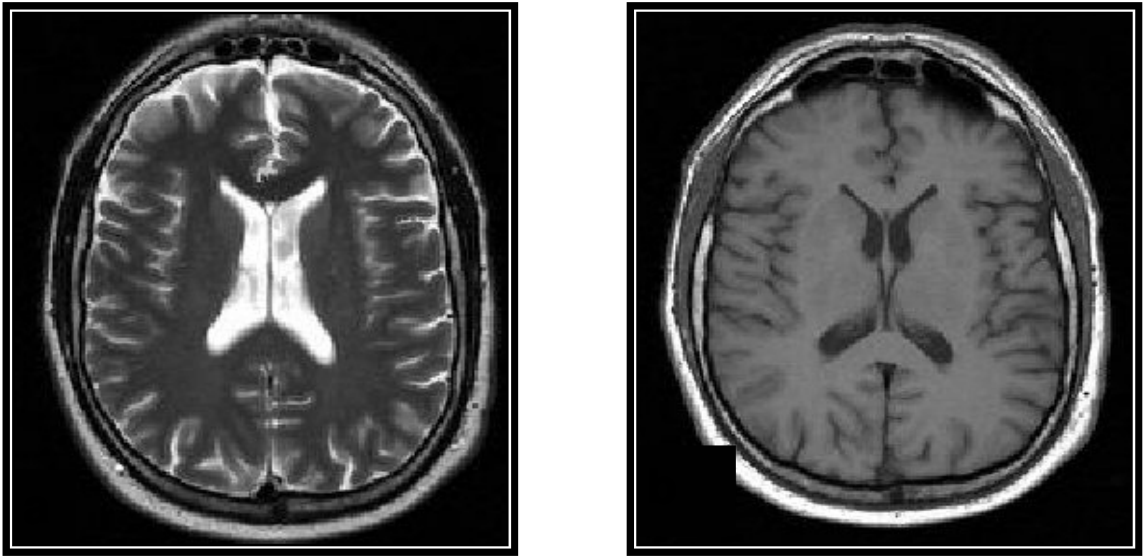
derecelerde ayarlanır; bu durumda dokuda her zaman için longitudinal manyetizasyon kalacaktır ve sonraki RF pulslar ile dokudan sinyal elde edilebilecektir. Kısa TR değerleri ile çalışılabildiğinden görüntüleme süresi de kısalmaktadır. GRE seride kullanılan kısa TR süresinde birçok dokuda transvers relaksasyon tamamlanamaz, dolayısıyla ortamda longitudinal manyetizasyon ile birlikte hemen her zaman bir transvers manyetizasyonda olacaktır. İşte oluşan bu duruma “steady state free precession (SSFP)” denmektedir ve bu durum GRE’da çok önemlidir.

Eğer T1 ağırlıklı görüntüler elde etmek istiyorsak, SE’da olduğu gibi dokuların T1 sürelerinin farklı olmasından faydalanmak zorundayız; dolayısıyla steady-state konumuna ulaşmak avantajlı değildir (çünkü bu konumda dokuların T2 sürelerinin farklı olması ön plana çıkmaktadır). Bu konumdan kurtulmak için ortamda mevcut olan manyetizasyonu protonlar arasında faz şifti oluşturarak ortadan kaldıran bir gradiyent kullanabiliriz. Kullanılan bu gradiyente “spoiler gradient”, bu yöntemin kullanıldığı GRE serisine de “FLASH (fast low angle shot)” veya “Spoiled Flash “ denmektedir. SE incelemede kullanılan 180° pulslar yerine gradiyent çeviriciler konulması sayesinde görüntüleme süresi daha da kısaltılmıştır. Bu seride RF pulsları arasında transvers manyetizasyon etkili biçimde “de-phase” oluyorsa; kısa TR ve 30-60 derece gibi FA açıları ile T1 ağırlıklı görüntüler elde edilebilmektedir. Bu teknikte T2 ve T2* etkisinden kurtulmak için, TE mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Elde edilecek görüntünün T1 ağırlığı FA 90 dereceye yaklaştıkça artacaktır. Bu serilerde serinin T1 ve T2 ağırlıklı olması FA ve TE değerlerine bağımlılık göstermektedir. GRE seriler değişik firmalarda üretilen cihazlarda değişik isimler almaktadır. MPGR, GFE, FFE, STAGE ve FLASH bunlardan birkaçıdır (135).

2.8.8. HIZLI GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ:

Konvansiyonel SE serilerde tetkik sürelerinin uzun olması MR incelemelerinde BT’ye nazaran bazı olumsuzlukların oluşmasına ve BT ile bir nefes tutma süresi içerisinde kolaylıkla görüntülenebilen bazı dokuların MR ile görüntülenememesine yol açmıştır. Bu nedenle 1980’li yılların ikinci yarısı başlarından itibaren MR’da hızlı görüntüleme serilerinde geliştirme çalışmaları başlamıştır (135). Görüntüleme süresini kısaltmaya yönelik uygulamaların tümü üç ana başlık altında toplanabilir:

1. K-alanının daha hızlı oluşturulması
2. Daha kısa sürede görüntü elde etmeye yönelik hızlı görüntüleme sekansları (Fast-GRE, Fast-SE, EPI (ekoplanar görüntüleme) gibi)
3. Sinyal gürültü oranı ve görüntüleme hızını arttırmaya yönelik bobin (coil) teknikleri (Phase array coil, paralel görüntüleme uygulamaları). Şekil 7’de aksiyel planda T1 ve T2 ağırlıklı normal beyin MR görüntüleri verilmiştir.



Şekil 7. Bazal gangliyonlar düzeyinden geçen normal sınırlarda a) T1 ağırlıklı ve b) T2 ağırlıklı beyin MR görüntüleri

2.8.9. FETAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

2.8.9.1. Fetal MRG’de Kullanılan Sekanslar

A. T2 Ağırlıklı Sekanslar: Çok hızlı görüntüleme teknikleri, spin eko kaynaklı Half-Fourier acquisition single shot turbo spin-echo (HASTE) ve gradyent eko kaynaklı steady state free precession (trueFISP ya da TRUFI) sekanları tercih edilen puls sekanlarıdır. Her iki puls sekansı da ağır T2 görüntülerdir. Vücut sıvıları ve organlar arasında (örn. fetal BOS ve beyin, amniyotik sıvı ve fetal vücut yüzeyi arasında) yüksek sinyal kontrastı sağlarlar. Kortikal sulkuslar ile gyruslar arasındaki yüksek kontrast özelliği MRG’yi diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstün kılar (65).

TRUFI ile hızlı görüntüleme tekniği, çok iyi bir doku kontrastı ile T2 ağırlıklı görüntüler elde edilir. 3D sekans olarak tasarlandığında 1,6 mm kalınlığında aralıksız

kesitler sağlar. Reforme görüntülerdeki detayları tanımlamak için günümüzde kesit kalınlığı hala çok kalındır. SSFP sekansı iyi bir doku kontrastı sağlamakla birlikte relatif olarak geniş FOV nedeniyle erken gebelik haftalarında küçük detayların izlenmesini engelleyebilir (25).

HASTE, 2B (iki boyutlu) veri kazandırır (65). Daha küçük bir FOV (en az 170 mm), ve yüksek doku kontrastına izin vermesi nedeniyle günümüzde fetal beyin anatomisini görüntülemek için en iyi sekans olarak düşünülmektedir. Yine de ileri hafta fetuslarda (>35 h) iyi bir doku kontrastı elde edebilmek için bazı parametrelerin değiştirilmesi gerekmektedir. Fetal bedeni görüntülemek için daha kısa TE değeri önerilebilir. Uzun TE ile (> 250 msn.) daha fazla kontrast sağlanır, bu durum özellikle akciğerde kistik lezyonların değerlendirilmesine yardım eder (25). Her bir kesit için 1,5-2 sn. tarama süresi ile tüm beyini incelemek 30-40 sn sürer. Bu kadar kısa sürede bile fetusta, özellikle hareket etmek için çok fazla alan bulunan 2. trimesterde, hareket görülebilir. Hemen tekrar pozisyonu değiştirmeden yapılan incelemede genellikle hareketsiz görüntüler elde edilebilir. Yine de 2B verilerde düşük uzaysal çözünürlük etkileri görülür. 2B verilerden volümetrik rekonstrüksiyon sağlanabilir ancak görüntü kalitesi yeterli olmaz ve uygulama zamanı alıcıdır. 3B FISP ile 3B (üç boyutlu) görüntü elde edilmesi bir alternatif olabilir. Burada da uzun tarama zamanı ve hareket artefaktları kısıtlayıcıdır (65).

B. T1 Ağırlıklı Görüntüleme: Yağ baskılı yada bakılamasız çok çeşitli T1 ağırlıklı sekanslar fetal görüntülemelerde kullanılmıştır. Günümüzde fast low angle shot sekansı (FLASH) ya da fast spoiled gradient recalled sekansı (FSPGR) en sık kullanılandır. Anneye nefes tutturularak ya da sedasyon ile yüksek kalitede görüntüler elde edilebilir. T1 ağırlıklı sekanslar fetal intrakraniyal lipom, hemoraji ya da kalsifikasyondan şüphelenildiğinde özellikle uygulanmalıdır. T1 ağırlıklı sekanslarda fetal beyine ait bilgiler yaşa bağlıdır. Yaklaşık 24. gestasyon haftasında T2 ağırlıklı görüntülere göre çok az ek bilgi sağlar. Başka bir kısıtlayıcı faktör ise düşük uzaysal çözünürlüktür. İlerleyen gestasyon haftalarında daha fazla detay ortaya çıkar, kortikal tabaka, beyin kökü, bazal gangliyonlarda T1 hiperintensite artar. Bu hiperintensiteler hücre myelinasyonunu yansıtır ancak yoğunluk konusu hala tartışmalıdır. (25)

C. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG): Eko planar görüntülemeye bağlı difüzyon ağırlıklı sekanslar 20 sn.'den daha kısa sürede elde edilebilir ve günümüzde giderek

kullanımı artmaktadır. DAG, hipoksik iskemik beyin lezyonlarına yüksek duyarlılığı nedeniyle fetal beyin görüntülemenin tamamlayıcısıdır,. Difüzyon anizotropi premyelinasyon yapılarının ayırd edici özelliği olmasına nedeniyle myelinize olmayan korpus kallozum liflerini tanımlamak için kullanılabilir. ADC değerindeki değişikliklerin prenatal beyin maturasyonuna paralel olduğu gösterilmiştir (153). Mikroskopik yapıya bağlı olarak, diş ve böbrek anizotropik özelliktedirler ve DAG’de görülebilirler. DAG kistik lezyonların karakterizasyonunu sağlayabilir. 22 gestasyon haftasından daha küçük fetusların tüm vücudu ve plasenta hiperintens olarak izlenir. Ancak daha ileri haftalarda plasentanın hiperintens görülmesi normal değildir.

D. Ekoplanar Sekanslar: Ekoplanar görüntüleme (EPI), milisaniyelerde görüntü elde eder, böylece konvansiyonel MRG’de bulunan hareket artefaktlarının üstesinden gelir. EPI, volümetrik ölçümlerde kullanılır. Kardiyak hareketli görüntüler sağlar. T2 ağırlıklı sekanslarda izlenemeyen hepatik hematopoeze ait fizyolojik değişiklikler gösterilebilir. 27. gestasyon haftasından önce fetal iskeleti gösteren tek MRG sekansıdır. Kemik yapıları hipointens ve epifiz kartilajı hiperintens olarak izlenir. Ancak daha ileri haftalarda kemik ve komşu kas yapıları ayırmak güç olabilir. Gradyent eko EPI görüntülerinin manyetik duyarlılık farklarına olan hassasiyeti, eski kanama alanlarının ve plasenta patolojilerinin saptanmasında oldukça yararlıdır. Damarlar hipointens olarak izlenir. EPI kullanımını sınırlayan faktörler düşük uzaysal çözünürlük ve düşük yumuşak doku kontrastıdır.

E. FLAIR Sekansı: Farklı parametrelerle FLAIR sekansı fetal beyin incelenmesinde ek bilgiler sağlar, ayrıca hemorajiye duyarlıdır.

F. Dinamik Sekanslar: 4-6 frame/sn ve değişen kesit kalınlığı ile dinamik SSFP sekansı fetal vücut hareketlerinin değerlendirilmesine izin verir. Ayrıca yutma, peristaltik dalgalar ve diyafram hareketleri gibi intrafetal hareket de gösterilebilir. Ekstremit malformasyonları gösterilmesine olanak sağlar. Günümüzde geniş FOV nedeniyle kullanımı büyük fetüslerle sınırlı olmasına rağmen gelecekte fetal kardiyak MRG’nin temelini oluşturacaktır.

G. Kalın Dilim T2 Ağırlıklı sekanslar: İntrauterin içeriğin 3B izlenimini sağlar ve bir saniyeden daha kısa sürede tarama yapar.

H. Yeni Uygulamalar: Son yıllarda in utero MR spektroskopisi başarı ile uygulanmıştır. Ayrıca fonksiyonel MRG uygulamaları yayınlanmıştır (25).

Kullanılan hızlı MRG sekanslarının adları değişik ticari firmalarda farklılıklar göstermekle birlikte aynı özellikleri temsil etmektedirler. Bu sekanslar Tablo 10 'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Ticari firmalara göre MRG sekansları

	Siemens	GE	Philips	Toshiba	Hitachi
Single shot SE	HASTE	SSFSE	Single shot TSE	FASE	Single Shot FSE
Steady state free precession	TrueFISP	FIESTA	Balanced FFE	True SSFP	BASG
Incoherent GRE tekniği	FLASH	FSPGR	T1 FFE	Field Echo	GRE

2.8.9.2. Fetal Manyetik Rezonans Görüntüleme Güvenliği:

İn-utero MRG'nin başlangıç çalışmalarında fetüs sedatize ya da paralize edilerek T1 ağırlıklı sekanslar kullanıldı. Hızlı MR tekniklerinde kullanılan sekans T2 ağırlıklıdır. Fetusun elektromanyetik radyasyona maruziyetinin zararlı olduğuna dair bir kanıt bulunmamasına rağmen (8,34), bugünkü yaklaşım, ilk trimestirda MRG'den kaçınmak, 2,5T'dan daha düşük manyetik alan gücü kullanmak, ve spesifik absorbsiyon oranını (specific absorbtion rate, SAR) mümkün olan en az değerde tutmak yönündedir. Gadolinyumun plasentadan geçmesi, amniyotik sıvıya resirkülasyonu ve yarı ömrünün artması nedenleriyle intravenöz kontrast madde uygulaması önerilmemektedir. SAR anne vücudunun yüzeyinde maksimumdur, bu nedenle amniyotik sıvının etkili ısı dağıtımına bağlı olarak fetal risk minimumdur. SSFSE (single-shot fast spin echo) sekansında gürültü düzeyi hemen hemen 100 desibel olduğu için akustik gürültü ile ilgili bir endişe yoktur. Anne için kulak koruması sağlanabilir ancak fetus için bu mümkün değildir. Takip çalışmalarında yayınlanmış hiçbir etki bulunmamasına rağmen

bunu kanıtlamak için daha geniş sayıda yapılmış ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (94, 123, 34, 8). Hayvan deneyleri; tekrarlayan statik ya da dalgalanan manyetik alanın, maruz kalma zamanının uzamasının ya da in utero yüksek alan gücüne (4,7T) maruz kalmanın zararlı etkileri olduğunu ortaya atsa da ikna edici değildir. Bu çalışmalar klinik ayarlarında, ikinci ya da üçüncü trimestırda tek ya da tekrarlayan in utero incelemedeki olayları tam olarak yansıtmamaktadır. Esas mesele intrauterin büyüme geriliği olup olmadığını saptanmaktır. Ek olarak, hızlı sekanslardaki gürültü işitme hasarına yol açma potansiyeline sahiptir ancak amniyotik sıvı akustik gürültüyü 30-50 dB kadar azaltabilir. Kok ve ark.'nın (2004) in utero üçüncü trimestırda görüntüleme yapılan çocukların prospektif takip çalışmasında, bir ile üç yaşları arasında 35 çocuk ve sekiz ve dokuz yaşlarında 9 çocuk değerlendirilmiştir. Tüm çocuklara in utero 1,5T MRG uygulanmış, bazı çocuklara T2 ağırlıklı sekansın yanında PRESS ve STEAM spektroskopi sekansları da eklenmiştir. Postnatal üçüncü ayda detaylı nörolojik muayene ve takip yapılmıştır. İkisi dışında tüm olgular normal olarak değerlendirilmiş. Bu iki olguda anomalilerin MRG ile ilişkili olup olmadığına dair kesin bir sonuca varılamamış. İşitme ile ilgili hiçbir problem saptanmamış (94). Bu çalışmada hiçbir zararlı etki saptanmamasına rağmen, MRG tekniğinin güvenliği tam olarak asla değerlendirilemez. Özellikle reproduktif organların etkilenip etkilenmediğinin değerlendirilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüz bilgisiyle, manyetik alan gücünün 1,5 T'da ve tarama zamanının mümkün olan en kısa sürede tutulması, düşük SAR ve birinci trimestırda taramadan sakınılması önerilebilir. Medikal cihaz firmaları; gönderen klinisyenin, MRG radyologunun ve hastanın birlikte kar zarar hesabı ile tarama zamanını kararlaştırmasını önermektedirler. Gebe kadınlar önerilen en az değerlerin üzerindeki düzeylere (ör. 2,5T üzeri manyetik alan gücü) maruz kalmamalıdır (62).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Nisan 2006-Temmuz 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ultrasonografi ile tarama sonucunda tespit edilen fetal santral sinir sistemi ve ilişkili anomalilerin doğrulanması, ayırıcı tanı, ultrasonografi tetkikinin açıklayıcı olmadığı durumların (özellikle posteriyor fossa değerlendirilmesi, oligohidroamniyoz) ve ek patolojilerin değerlendirilmesi, ultrasonografi tetkiki ile izlenmesinde zorluk olan obez gebelerin veya ileri hafta gebeliklerin takibi amacıyla veya hikayesinde daha önceki gebeliklerinde fetal santral sinir sistemi anomalisi bulunan 61 gebeye (61 fetus), Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda fetal MRG tetkiki uygulandı.

MRG'nin fetuse zararı bulunduğu dair bir kanıt bulunmamasına rağmen organogenezis esnasında manyetik alana maruz kalınmaması için gebelik yaşı 18 hafta 32ve altı olan kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Fetal hareketler nedeniyle optimal görüntü elde edilemeyen ve ek çekimi kabul etmeyen gebeler ile MRG tetkikini tolere edemeyen gebeler çalışmaya alınmadı. Bir gebe ileri gebelik haftası ve klostrofobi nedeniyle MRG tetkikini tolere edemedi, bir gebe fetal hareketler nedeniyle optimal olmayan çekimin tekrarlanmasını kabul etmedi.

Çalışmaya dahil edilen 61 gebenin tümüne hem prenatal US hem de fetal MRG tetkiki yapıldı. İki olguda gebeliğin 18. haftaya ulaşması için US tetkikinden 15 gün ve 1 ay sonra MRG uygulandı. Geriye kalan 59 olguda MRG tetkiki US'yi takiben bir hafta içerisinde gerçekleştirildi. Beş gebede, fetal hareketlere bağlı yoğun artefaktlar oluşması nedeniyle, tetkik yarım bırakıldı, yaklaşık üç saat sonra tetkik tekrarlandı.

Ventrikülomegali derecesi, US'de olduğu gibi lateral ventrikülün atriyumunda en büyük genişlikten ölçülerek hesaplandı. Tanı, bu ölçümün 10 mm ve üzeri olması ile konuldu, 10-15 mm arasında ise hafif ventrikülomegali, 15 mm'nin üzerinde ise ve 3 mm'den fazla kortikal kalınlık bulunuyorsa orta dereceli ventrikülomegali ve 3 mm'den az kortikal kalınlıkla birlikte ise şiddetli ventrikülomegali olarak değerlendirildi.

Üç gebeye fetal MRG'den bir ay sonra takip fetal MRG tetkiki uygulandı. Olguların 9'una patolojik inceleme yapıldı. Bunlardan 5'inde kafa boşluğu otolitik

olduğu için değerlendirme yapılamadı. Üç olgu postnatal MRG ile, bir olgu cerrahi ile, bir olgu fizik muayene ile doğrulandı.

3.2. HASTA HAZIRLIĞI

Gebelere, incelemeye alınmadan önce tetkik hakkında bilgilendirici açıklamalar yapıldı. Konuşularak gebelerin tetkike yönelik korku ve endişelerinin giderilmesine çalışıldı. MRG için kontrendikasyonları olup olmadığı sorgulandı ve tüm gebelerden yazılı onam alındı. T1 ağırlıklı görüntüler için gerekli solunum manevraları gebelere anlatıldı ve kısa bir deneme yapmaları sağlandı.

3.3. ÇEKİM TEKNİĞİ

Tüm incelemeler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda transabdominal görüntüleme 3,5 MHz transduser kullanılarak ALOKA SSD 3000 ultrasonografi sistemi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 1,5T alan gücünde manyetik rezonans sistemi (Siemens Magnetom Symphony; Erlangen Germany) ve 6 kanallı body coil ile yapıldı. US tetkiki prenatal US konusunda tecrübeli iki kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından uygulandı. MR görüntüleri iki radyolog tarafından değerlendirildi. Bölüm 3.1'de bahsedilen 2 olgu dışında, fetal MRG incelemesi, US tetkikinden sonraki bir hafta içinde gerçekleştirildi. Çekimler supin pozisyonunda yapıldı. Bir gebe supin pozisyonunu tolere edemediği için lateral dekübit pozisyonunda görüntü elde edildi. MRG tetkiki, T2 ağırlıklı sekanslarda; TRUFI sekansında (True FISP = fast imaging with steady state precession) (TR=4,7; TE=2,3; FA=58°, A2, FoV= 250x250, Matrix=460x512, kesit kalınlığı=3-4 mm, 6 kanallı body coil), HASTE sekansında (TR=1100; TE=119; FA=150°; A2, FoV=100, Matrix=218x256, 6 kanallı body coil) uygulandı. HASTE sekansında, 180° yerine 150° flip angle tercih etme sebebimiz, radyofrekans gücünün depolanma miktarını azaltmaktır. Böylece tüm vücut spesifik absorbsiyon oranı mümkün olan en düşük seviyede tutuldu. TRUFI sekansı nispeten daha düşük spesifik absorbsiyon oranına sahip olması nedeniyle özellikle fetal pozisyonu belirlemek için yapılan referans çekimlerde kullanıldı.

T1 ağırlıklı sekans olarak nefes tutturmalı FLASH (fast low angle shot) (TR=108; TE=4,76; FA=70°; A2,FoV=500, Matrix=192x256, 6 kanallı body coil)

uygulandı. Gap olmaksızın birbiri ardına kesitler alındı. Fetal boyuta göre kesit sayısı 20-30 arasında elde edildi. İleri gestasyon haftasında olan gebelerde kesit kalınlığı 4 mm, diğerlerinde 3 mm tercih edildi. Benzer şekilde FoV değeri wrap around artefaktından kaçınmak için fetus boyutuna ve annenin abdomen yapısına göre ayarlandı. Faz yönü annenin aortundan kaynaklanan pulsasyon artefaktını önlemek için kraniokaudal yönde seçildi. Fetal pozisyon gestasyon haftasına göre değişmesi nedeniyle fetal pozisyonu belirlemek ve beyne yönelik planları ortaya koyabilmek için, anne abdomenine göre koronal, gerekirse sagittal veya aksiyel planlarda –en az iki planda olmak üzere-TRUFI sekansında referans görüntüler elde edildi. Fetal SSS’e yönelik görüntüler T2 ağırlıklı sekanslarda aksiyel, koronal ve sagittal olmak üzere üç planda, T1 ağırlık görüntüler sagittal planda elde edildi. Fetal ekstrakranyal anatomiye görüntülemek için ek olarak aksiyel planda kesitler alındı.

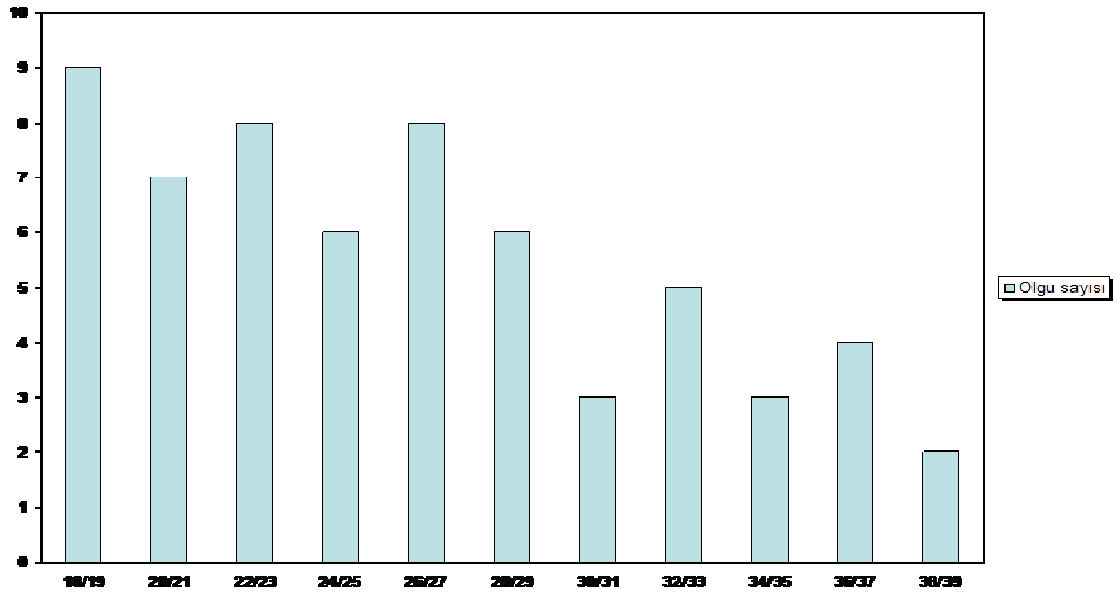
İnceleme süresi TRUFI sekansında 27 sn., HASTE sekansında 28 sn., FLASH sekansında 42 sn idi. Çekim süresi anomaliye göre değişmekle birlikte toplam 15-35 dk arasında sürdü. Anneye ve fetüse kontrast madde ya da sedatizasyon uygulanmadı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 61 gebe ve 61 fetusun tümüne hem US hem de MRG tetkiki uygulandı. Çalışmaya alınan kadınların yaşları 17-38 yıl arasında değişmekte idi (ortalama 25 yaş, medyan 24 yaş). Gebelik haftaları 18 ile 38+3 gestasyon haftaları (ortalama 26h) arasında idi. Gestasyon haftalarının dağılım tablosu ve grafisi Tablo 11’da özetlenmiştir. Fetal yaş son menstruasyon tarihine göre belirlendi.

Tablo 11. Gestasyon haftalarına göre iki haftalık aralıklarla olguların dağılım tablo ve grafisi

Gestasyon (hafta)	18/ 19	20/ 21	22/ 23	24/ 25	26/ 27	28/ 29	30/ 31	32/ 33	34/ 35	36/ 37	38/ 39
Olgu sayısı	9	7	8	6	8	6	3	5	3	4	2



Gestasyon haftası

Fetal MRG tetkikinin en sık endikasyonu izole ya da diğer anomaliler ile birlikte görülen ventrikülomegali ($n=31$) idi. Çalışmamızda fetal MRG; izole ventrikülomegali ($n=25$), nöral tüp defekti şüphesi ($n=10$), holoprosensefali ($n=4$), araknoid kist ($n=4$), megasisterna magna ($n=3$), kavum septum pellucidum yokluğu ve korpus kallozum agenezisi şüphesi ($n=2$), dolikosefali ($n=2$), vermis agenezisi şüphesi ($n=2$), kifoskolyoz ($n=2$), teratom ($n=2$), serebellar hipoplazi ($n=1$), tuberoskleroz şüphesi ($n=1$), koroid pleksus kisti ($n=1$), posteriyor fossa kisti ($n=1$) endikasyonları nedeniyle uygulandı. Ayrıca bir gebeye, prenatal US bulguları normal olmasına rağmen, önceki gebeliğine bağlı fetal anomali riski bulunduğu için MRG tetkiki yapıldı.

Fetal MRG, 27 olguda (%42,26) ek bulgu tespit etti. 27 olgunun 9'unda (%33,33) ek anomali tespit etmesinin yanında tanıda değişikliğe yol açtı. US'de tespit edilemeyen, kolposefali ($n=9$), korpus kallozum agenezisi/hipogenezisi ($n=14$), ventrikül içi hemoraji ($n=1$), akuadukt stenozu ($n=5$), hidrosefali ($n=1$), Chiari tip II malformasyonu ($n=3$), iskemik alan ($n=1$), interhemisferik kist ($n=4$), posteriyor fossa hipoplazisi ($n=6$), serebellar hipoplazi ($n=8$), Dandy- Walker varyantı ($n=2$), poreensefali ($n=1$), sulkal gelişim anomalisi ($n=1$), fasiyal teratom ($n=1$), serebral atrofi ($n=1$) tespit etti.

MRG, 21 olguda (%34,42) tanıyı değiştirdi. Vermis hipoplazisi, dolikosefali, sınırda ventrikülomegali, megasisterna magna ön tanılı dört olguda MRG normal olarak değerlendirdi. Dandy-Walker varyantı ön tanılı bir olguda posteriyor fossadaki kistik lezyonun araknoid kiste ait olduğunu gösterdi. Sınırda ventrikülomegali ve korpus kallozum agenezisi şüphesi bulunan bir olguda sol lateral ventrikülün sağa göre asimetrik geniş, korpus kallozumun ise normal olduğunu ortaya koydu. Posteriyor fossası US'de net değerlendirilemeyen ve serebellar agenezi şüphesi bulunan bir olguda serebellumun varlığını gösterdi. Lumbosakral meningesel şüphesi bulunan bir olguda MRG'de bu lokalizasyonda cilt altı ödeme bağlı görünüm dikkati çekti. İzole ventrikülomegali ön tanılı 8 olguda oksipital hornların asimetrik geniş olması nedeniyle kolposefali tanısı konuldu. İzole ventrikülomegali öntanılı bir olguda hidrosefali tespit edildi.

Olguların 22'inde (%36,06) fetal MRG, US'de konulan ön tanıyı destekledi, ek anomali saptamadı ancak daha fazla anatomik detay göstermesi nedeniyle anomalilerin daha iyi anlaşılmasını sağladı. Bu olgular; izole ventrikülomegali ($n=6$), nöral tüp

defekti ($n=5$), araknoid kist ($n=2$), holoprosensefali ($n=2$), kifoskolyoz ($n=1$), teratom ($n=1$), dolikosefali ($n=1$), vermis agenezisi ($n=1$), megasisterna magna ($n=1$), kavum septum pellucidum agenezisi ile birlikte ventrikülomegali ($n=1$), normal ($n=1$) idi. MRG, bu olgulardan birinde US'de tespit edilen holoprosensefalinin sınıflandırmasını sağlarken, iki olguda da teratomun uzanımını daha iyi ortaya koydu. Üç olguda US'de izlenen ventrikülomegalinin asimetric olarak tek taraflı olduğunu gösterdi. US'de ensefalosel ve içerisinde şüpheli nöral yapılar olarak değerlendirilen bir olguda ise MRG kese içerisindeki nöral yapıların varlığını kesin olarak gösterdi.

US'de kraniyal patoloji izlenmemesine rağmen kardiyak ventriküldeki miksekoik lezyonlar nedeniyle tuberoskleroz şüphesi bulunan bir olguda (37. h) fetal MRG'de intrakraniyal patoloji tespit edilemedi. Ancak postnatal 8. ayda yapılan kontrastlı MRG tetkikinde, tuberoskleroz ile uyumlu olarak lateral ventrikül duvarında nodüler kontrastlanan lezyonlar ve frontoparyetal bölgede kortikal tuberler izlendi.

Çalışmamızın prenatal US ve MRG bulguları Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Prenatal US ve MRG bulguları

Olgu	Fetal Yaş (hafta)	US Bulguları	MRG Bulguları (US'ye ek bulgular)	Takip
1 GŞ	19	İzole VM	KK hipoplazisi AS	DM
2 SY	33	Asimetrik VM KK parsiyel agenezisi şüphesi	KK normal Oksipital iskemik alan	DM
3 YU	26	İzole hafif VM	AS	DM
4 ÇA	29	İzole Hafif VM KSP yokluğu KK agenezisi şüphesi	Serebellar hipoplazi Vermis agenezisi KK agenezisi KSP yokluğu. Cavum vergae. 3. ventrikül kistik dilate 4. ventrikül hafif dilate	1380 gr ex E Patoloji; kafa boşluğu otolitik
5 NS	18	İzole Şiddetli VM	Bilateral porencefali KK parsiyel agenezisi Serebral atrofi	600gr ex E
6 ŞS	28	İzole Hafif VM	Serebellar hipoplazi Vermis hipoplazisi KK hipoplazisi	DM
7 ŞÇ	35	Şiddetli VM Lomber meningesel şüphesi	Lomber meningesel Posterior fossa hipoplazik Serebellar hipoplazi 3. ventrikül dilatasyonu, ACM tip II	Cerrahi ile doğrulandı
8 *CD	35	Torakolomber meningomyelosel Orta derecede.VM	Sulkal gelişim anomalisi Kolposefali, KK parsiyel agenezisi ACM tip II,	2800 gr E

9 SA	22	Oksipital ensefalosel şüphesi	Oksipital ensefalosel Solda siddetli VM	310 gr ex K
10 SA	25	Sınırdan VM Oksipital ensefalosel	AS Sol temporal AK	310 gr ex E
11 HY	27	KSP yokluğu Kolposefali KK agenezisi şüphesi	Posterior fossa hipoplazik KK agenezi,	Canlı doğum takipsiz
12 NG	24	Sağ koroid pleksus kisti KSP geniş	Bilateral koroid pleksus kistleri Sınırdan VM KSP normal	490 g ex K Patoloji; kafa boşluğu otolitik
13 ŞG	26	Kifoskolyoz şüphesi	Kifoskolyoz Mikrognati	DM
14 Hİ	21	Holoprosensefali	Alobar holoprosensefali Posteriyor fossa hipoplazik Serebellum hipoplazik ve displazik Oksipital loblar dismorfik	690 gr ex K
15 DN	32	Holoprosensefali Dandy Walker sendromu	Semilobar holoprosensefali Mikrosefali Dorsal interhemisferik kist Dandy Walker varyantı KK parsiyel agenezisi	1900 gr ex K
16 MK	28	Sol AK Şizensefali	İnterhemisferik kist Serebellar displazi Vermis hipoplazisi Dandy Walker varyant KK parsiyel agenezisi Falks intakt	Postnatal MRG ile doğrulandı
17 AY	38	AK	İnterhemisferik kist, KK parsiyel agenezisi	3540 gr E canlı doğum
18 MS	21	İntrakranial kitle	Supratentorial teratom VM Nazal teratom	Patoloji; intrakranyal ve üst dudak ve burun arasında 2 adet kitle 1 immatür teratom Postmortem BT; nazal kitle içinde hiperdens diş

19 *BK	21	İzole sınırda VM	Kolposefali İnterhemisferik kist KK parsiyel agenezisi	DM
20 *ZÖ	27	İzole hafif VM	Kolposefali, KSP yokluğu KK parsiyel agenezisi	Takip fetal MRG ile doğrulandı
21 *SÖ	24	İzole orta dereceli VM	Meningosel Serebellar hipoplazi Post fossa hipoplazik İnterhemisferik kist Kolposefali, KK agenezisi Beyin parankimi displazik	Patoloji; kafa boşluğu otolitik
22 *SE	23	İzole Sınırdan VM	Kolposefali KK parsiyel agenezi	DM
23 *NK	20	İzole Hafif VM	Hidrocefali	Cerrahi ile doğrulandı
24 *GT	28	İzole şiddetli VM	Kolposefali, KK parsiyel agenezisi KSP yokluğu Posterior fossa hipoplazik	Asiste doğum
25 *RD	28	İzole Orta dereceli VM	KK parsiyel agenezisi Kolposefali Koroid pleksuslar hiperplazik (hemoraji +kalsifikasyon) Beyin sapı hipoplazik Serebellar hipoplazi	DM
26 *SK	26	Hafif VM, Talamus izlenmedi 3. ventrikül dilate Mikrocefali	3. ventrikül normal Kolposefali Post fossa hipoplazik Serebellar hipoplazi Quadrigeminal sisterna geniş KK parsiyel agenezisi	DM

27 *SA	30	Orta dereceli VM Post fossa hipoplazisi 3. ventrikül dilate Lomber spina bifida şüphesi	Kolposefali, ACM tip II Lumbosakral cilt altında şüpheli kistik genişleme	Postpartum 1. günde ex
28 *DG	36	Şüpheli vermis patolojisi	Normal	DM
29 *NÖ	23	Dolikosefali	Normal	DM
30 *AG	35	DWV	AK	DM
31 *AÖŞ	25	Sınırdan VM KK parsiyel agenezisi şüphesi	Asimetrik sol ventriküler dilatasyon KK normal	DM
32 *GD	29	Hafif VM 3 ve 4. ventriküller belirgin geniş	Galen veni anevrizması Hafif VM 3. ve 4. ventriküller normal Tüm dural venöz sinuslerde dilatasyon	DM
33 *NAA	18	İzole sınırdan VM Bir önceki düşük nedeniyle kontrol	Normal	3490 gr K Klinik takibi; nörolojik bozukluk yok
34 *NY	26	Megasisterna magna	Normal	DM
35 *ÖS	33	Megasisterna magna Dolikosefali serebellar agenezi şüphesi	Mega sisterna magna Serebellum normal	DM
36 *FT	18	Hafif VM lumbosakral bileşkede hemivertebral/meningomyelosel şüphesi	Ventriküller normal Fetal cilt altı ödem	Patoloji; kafa boşluğu otolitik cilt altı fluktuasyon veren sıvı
37 *BT	23	İzole VM	Kolposefali	DM
38 *SY	32	izole VM	kolposefali	DM
39 *MFG	23	Hafif VM KSP yokluğu	Kolposefali KSP yokluğu KK parsiyel agenezisi	Postnatal MRG ile doğrulandı

40 **ED	38	Araknoid Kist	İnterhemisferik Kist	DM
41 **ST	24	Holoprosensefali	Alobar holoprosensefali,	Patoloji; kafa boşluğu otolitik, midfasiyel kapanma defektleri
42 **FÜ	18	Holoprosensefali	Alobar holoprosensefali	280 gr ex E
43 **SŞ	37	Asimetrik ileri VM	Asimetrik ileri VM	DM
44 **HU	30	İzole hafif VM	İzole hafif sol VM	DM
45 **NY	18	İzole hafif VM	İzole hafif VM	Patoloji ile doğrulandı
46 **GŞ	21	İzole hafif VM	İzole hafif VM	DM
47 **ATD	22	İzole hafif VM	İzole hafif sol VM	Takip fetal MRG ile doğrulandı
48 **SÇ	24	İzole hafif VM	İzole hafif VM	DM
49 **FD	22	Normal (önceki gebeliğe bağlı risk)	Normal	DM
50 **FT	18	Skolyoz şüphesi	Şüpheli skolyoz	DM
51 **İÖ	23	Sakrokoksigeal teratom	Sakrokoksigeal teratom	Takip fetal MRG ile doğrulandı Patoloji; matür kistik teratom
52 **SS	26	Dolikosefali	Dolikosefali	DM
53 **ZÇ	32	Vermis agenezisi	İnferior vermis agenezisi	DM
54 **EK	26	Megasisterna magna	Megasisterna magna	GM1 Gangliosidoz Beyin MRG planlandı ancak genel durum bozukluğu nedeniyle çekilemedi

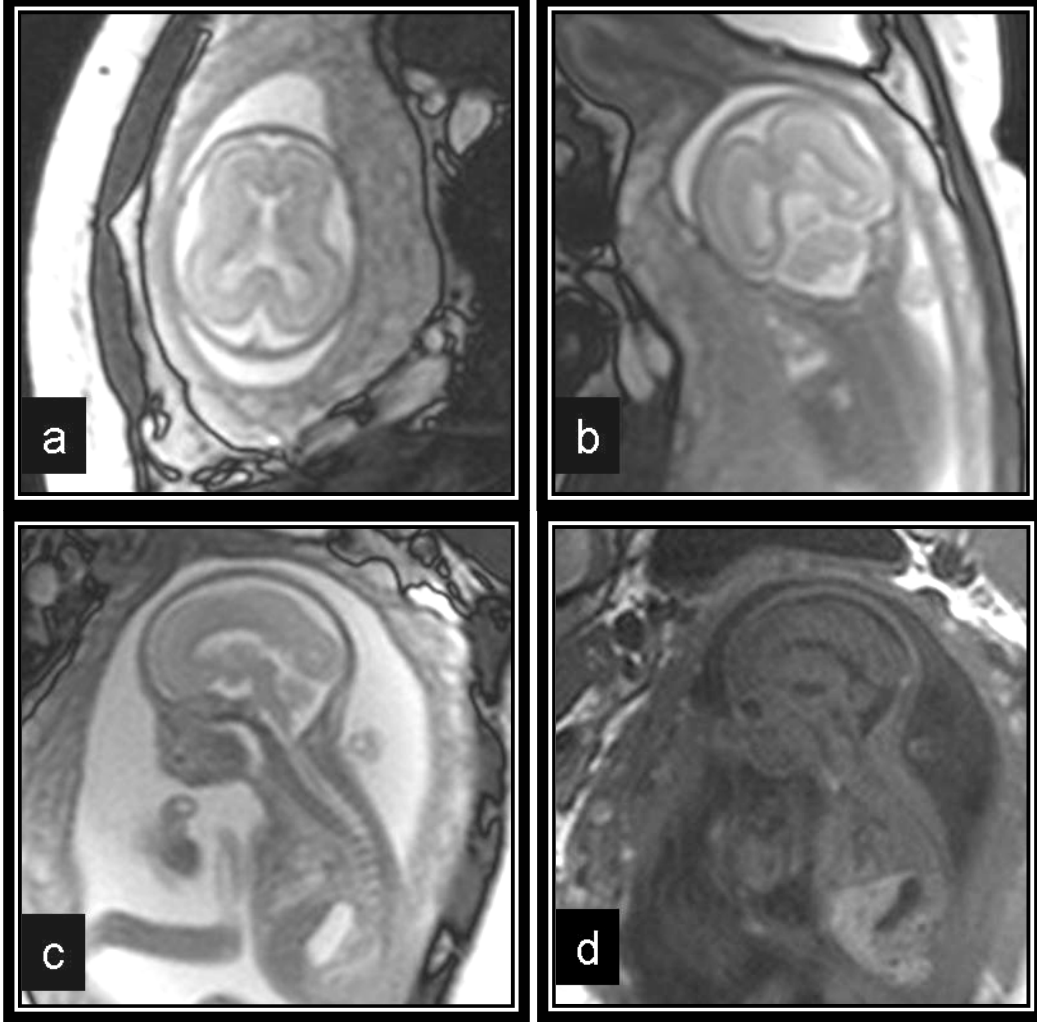
55 **AY	31	Torakal meningoel	Torakal meningoel	DM
56 **AK	19	Ensefalosel	Paryetal ensefalosel	470 gr ex K
57 **FA	21	Sakral meningoel	Sakral meningoel	DM
58 **AK	20	Anensefali Kifoskolyoz	Anensefali Her iki orbita intakt Kiforotokolyoz	Patoloji; anensefali, servikotorakal bölgede defekt
59 **SK	18	Oksipital ensefalosel Kese içerisinde şüpheli serebellar doku	Oksipitoservikal ensefalosel kesesi Kese içerisinde nöral yapılar	80 gr ex fetus
60 **GB	37	AK	İnterhemisferik Kist	takipsiz
61** AB	37	Kardiyak rabdomyosarkom Tuberoskleroz şüphesi Beyin normal	Normal	Postnatal kontrastlı MRG; subependimal nodüller ve kortikal tuberler

ACM= Arnold-Chiari malformasyonu, DM= Dış merkez, DWM= Dandy Walker malformasyonu, DWV= Dandy Walker varyantı, AK=araknoid kist, AS=aquadukt stenozu, KK=korpus kallozum, KSP=kavum septum pellucidum, VM=ventrikülomegali

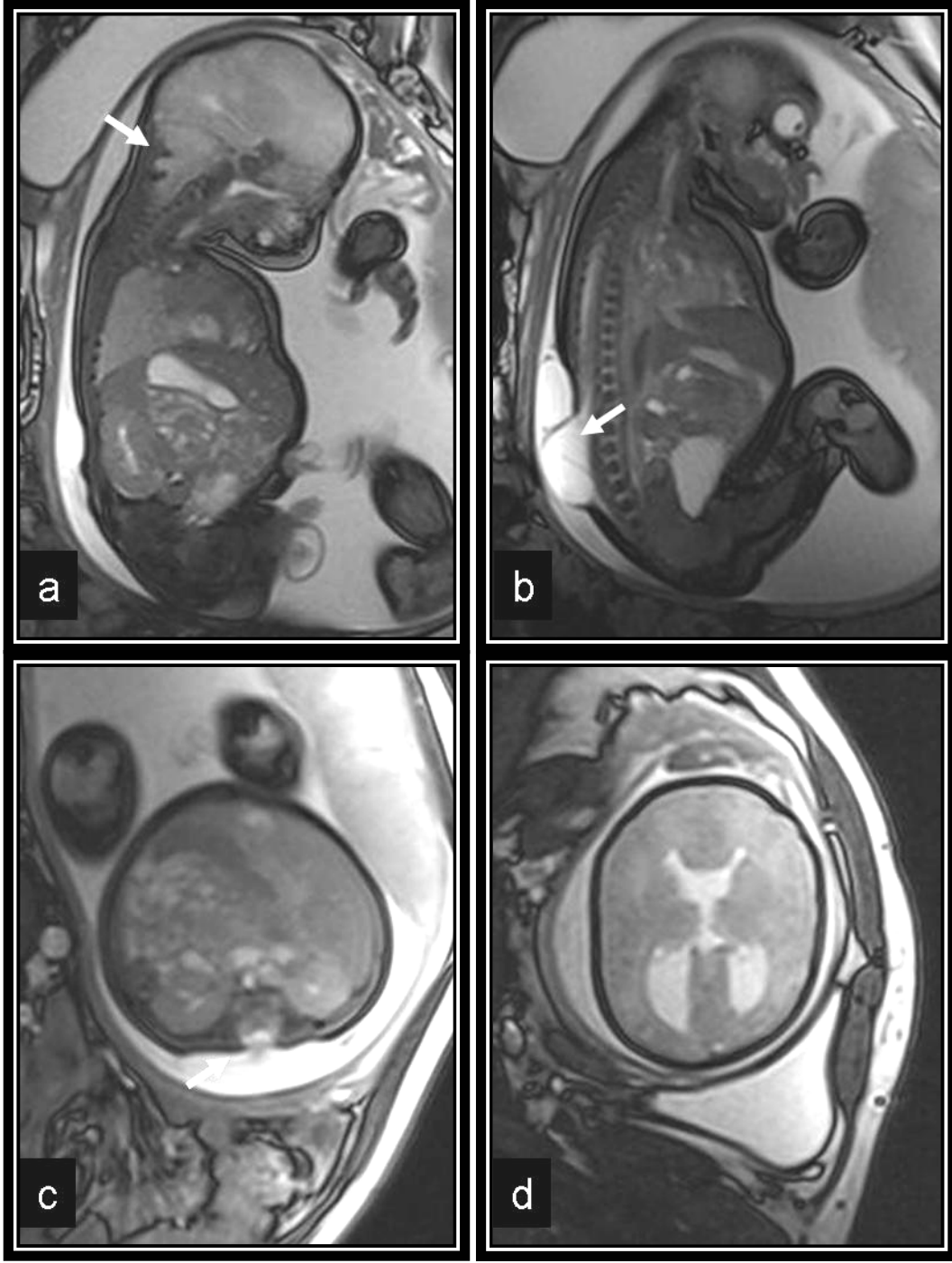
* Fetal MRG ile tanısı değişen olgular

** MRG ve US'nin uyumlu olduğu olgular

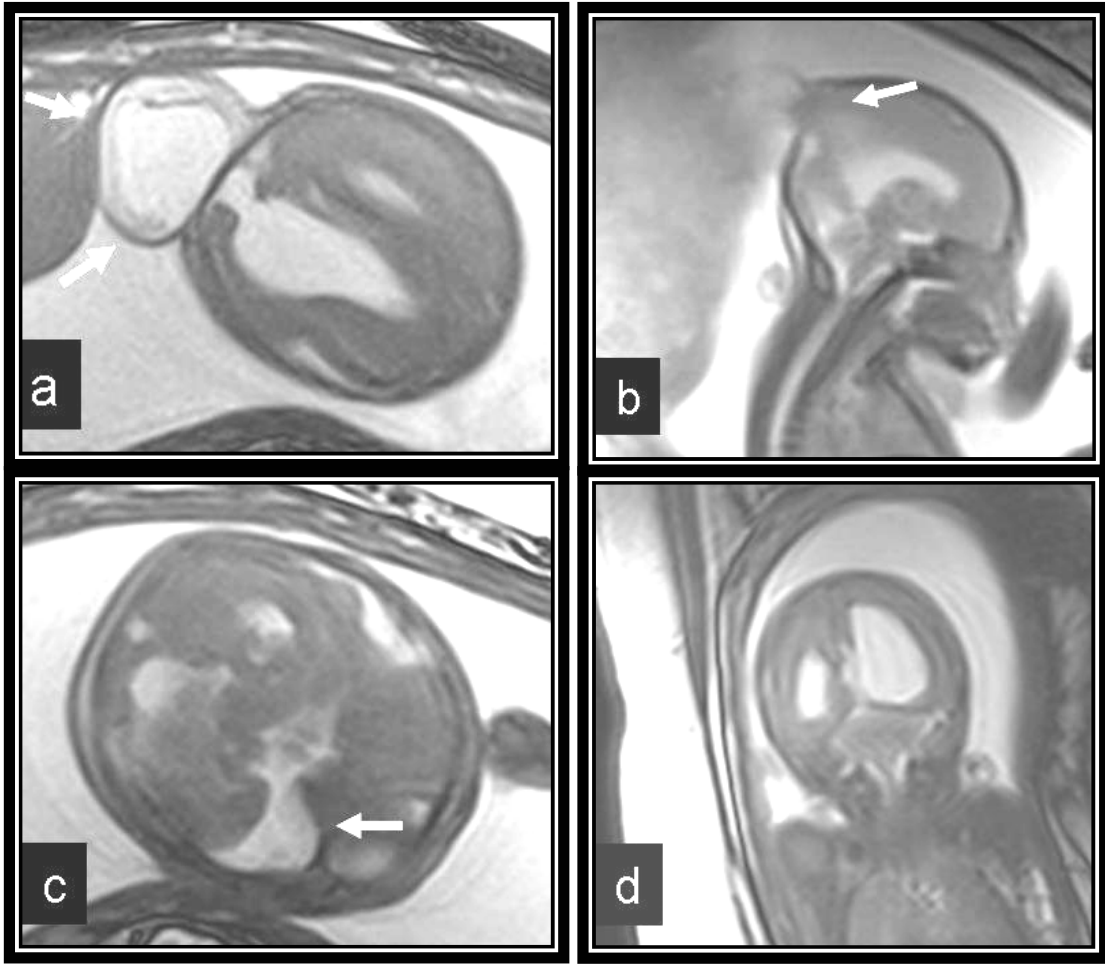
4.1. OLGU ÖRNEKLERİ



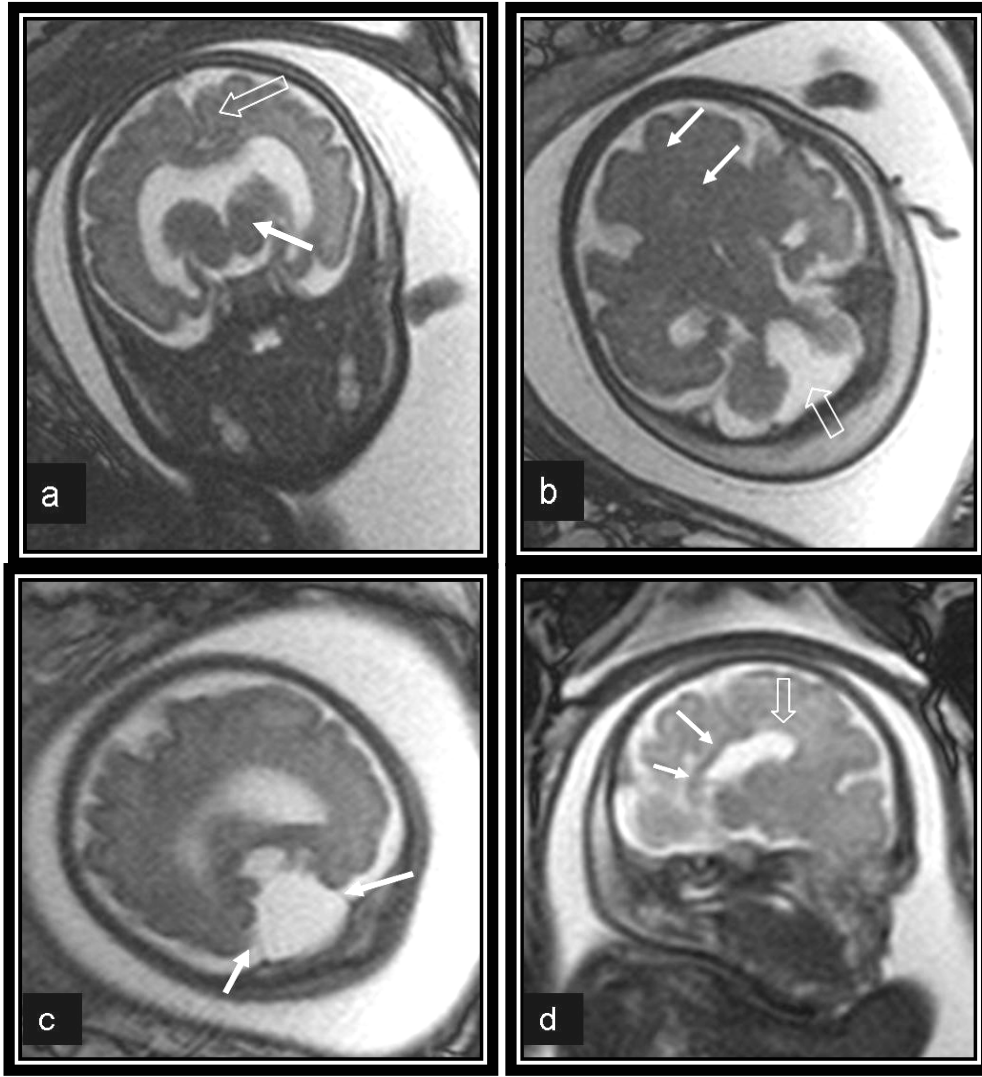
Şekil 6. Normal fetal MRG (olgu 49). 22. gh fetusun TRUFI sekansında (a) T2A aksiyel, (b) T2A koronal, (c) T2A sagittal (d) FLASH sekansında T1A görüntüleri



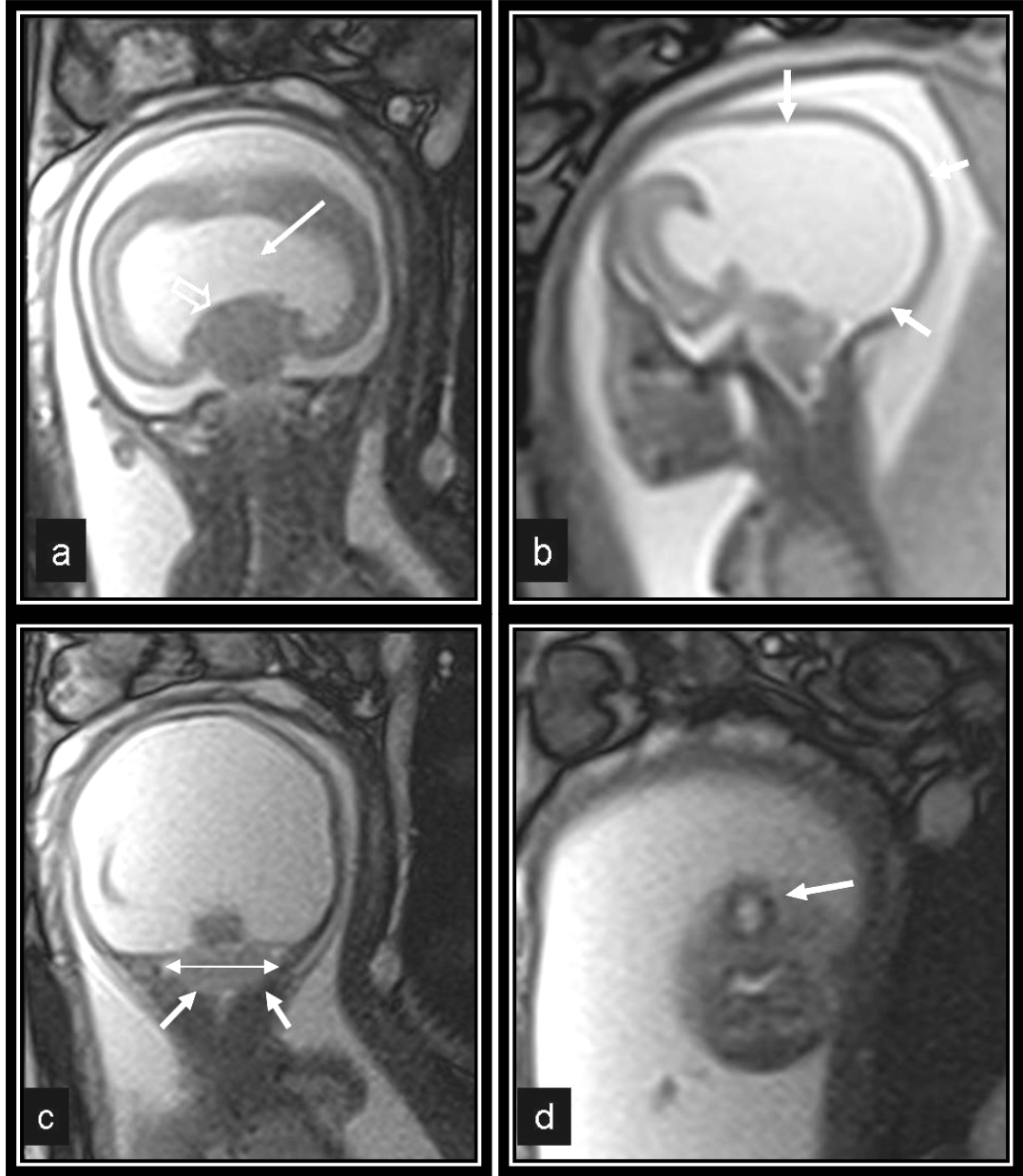
Şekil 7. Arnold Chairi Malformasyonu (olgu 8). 35. gh fetusta TRUFI sekansında T2A görüntülerde (a) sagittal planda serebellumun foramen magnuma indantasyon gösterdiği (ok), (b) sagittal planda torakolomber seviyede vertebra posteriyor elemanlarında defekt, cilt altında içerisinde nöral yapıların uzandığı meningomyelosel kesesi, (ok), (c) aksiyel planda posteriyorda defekt ve kese içerisine uzanan nöral yapılar (ok), (d) aksiyel planda bazal gangliyonlar seviyesinden geçen kesitte kolposefali, sulkal gelişimin yaş ile uyumlu olmadığı izlenmektedir



Şekil 8. Ensefalosel (Olgu 9). 25. gh fetusta TRUFİ sekansında T2A MRG görüntülerinde(a) aksiyel planda parietookspital bölgede ensefalosel kesesi (ok), lateral ventrikülde dilatasyon ve konfigürasyonunda bozulma, (b) sagittal planda kraniyal defekt ve defekkten uzanan nöral yapılar (ok), (c) temporal bölgede anteriyorda bası etkisi bulunan araknoid kist (ok), (d) lateral ventrikülde asimetric genişleme ve serebellumun normal olduğu görülmektedir



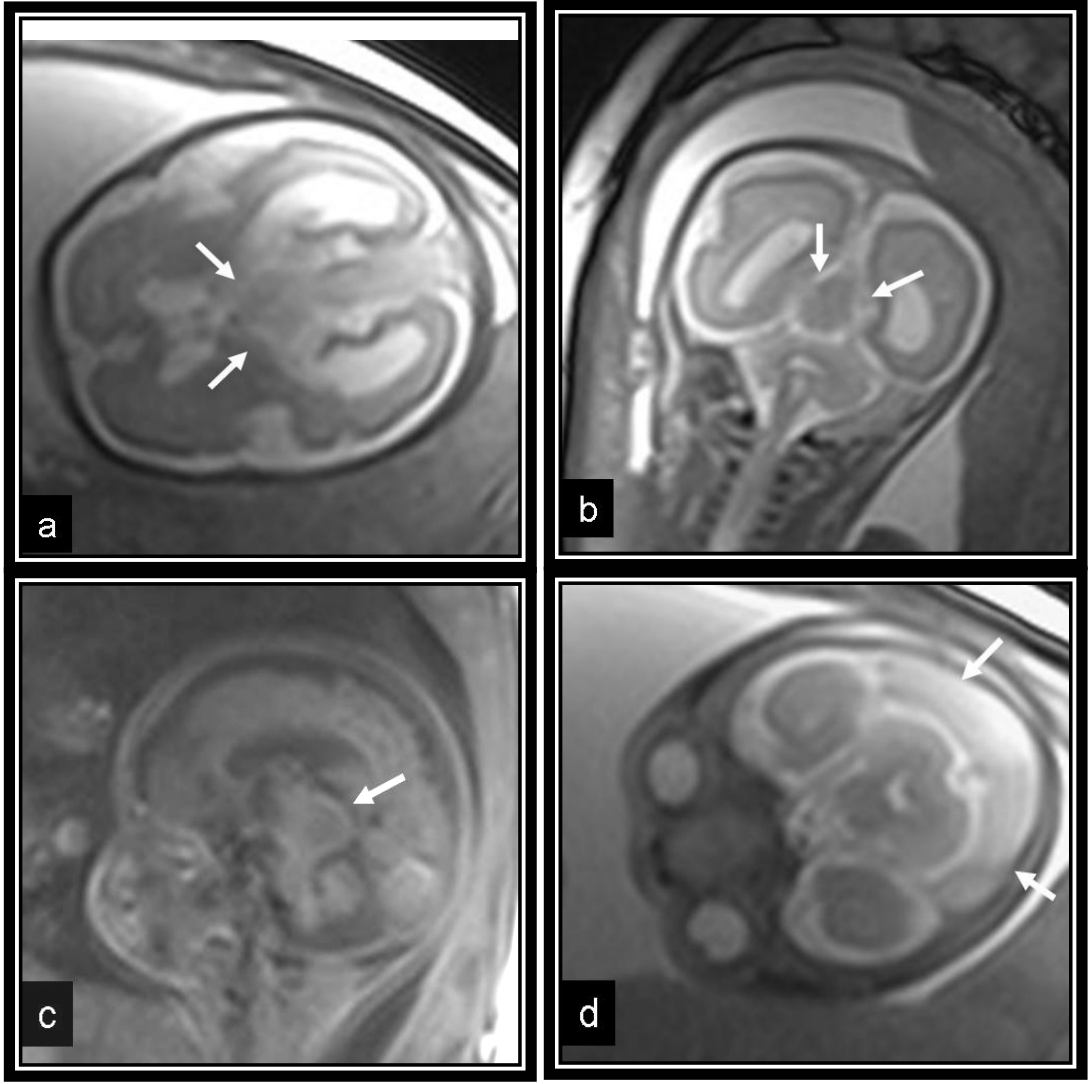
Şekil 9. Semilobar holoprosensefali (olgu 15). 32. gh fetusta HASTE sekansında T2A görüntülerde (a) T2A koronal planda monovenriküler görünüm, talamusalarda parsiyel füzyon (ok) olup parietal bölgede interhemisferik fissür (boş ok) intaktır, (b) T2A aksiyel planda frontal loblarda füzyon (oklar) olup falks izlenmemektedir. Posterior fossada Dandy Walker varyantı görülmektedir (boş ok). (c) T2A koronal MRG’de dorsal interhemisferik kist (ok) mevcuttur. (d) T2A aksiyel MRG’de korpus kallozum posteriorda izlenirken (ok) anteriorda görülmemektedir (boş ok)



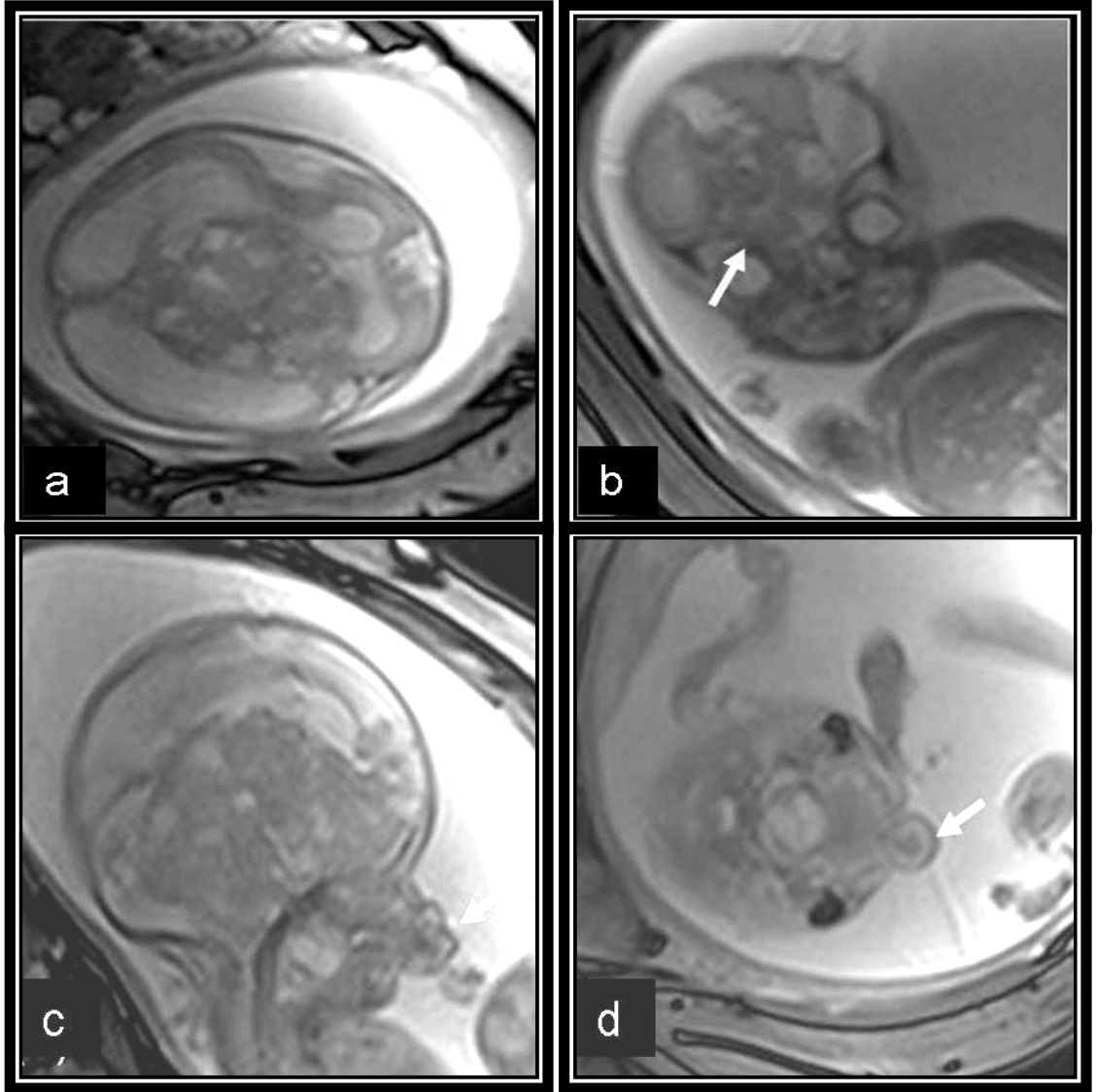
Şekil 10. Alobar holoprosensefali (Olgu 14). 21. gh fetusta TRUFI sekansından T2A görüntülerde (a) koronal planda beyin orta hatta monoventriküler görünüm (ok), talamustlarda füzyon (boş ok) görülmekte, falks izlenmemektedir. (b) Sagittal planda dorsal geniş kist ve oksipital loplarda dismorfik parsiyel malformasyon görülmektedir (ok). (c) Koronal planda serebellar displazi ve posterior fossa hipoplazisi (ok), serebellar ölçüm (çift yönlü ok), (b) koronal yüz kesitinde tek nostril (ok) izlenmektedir



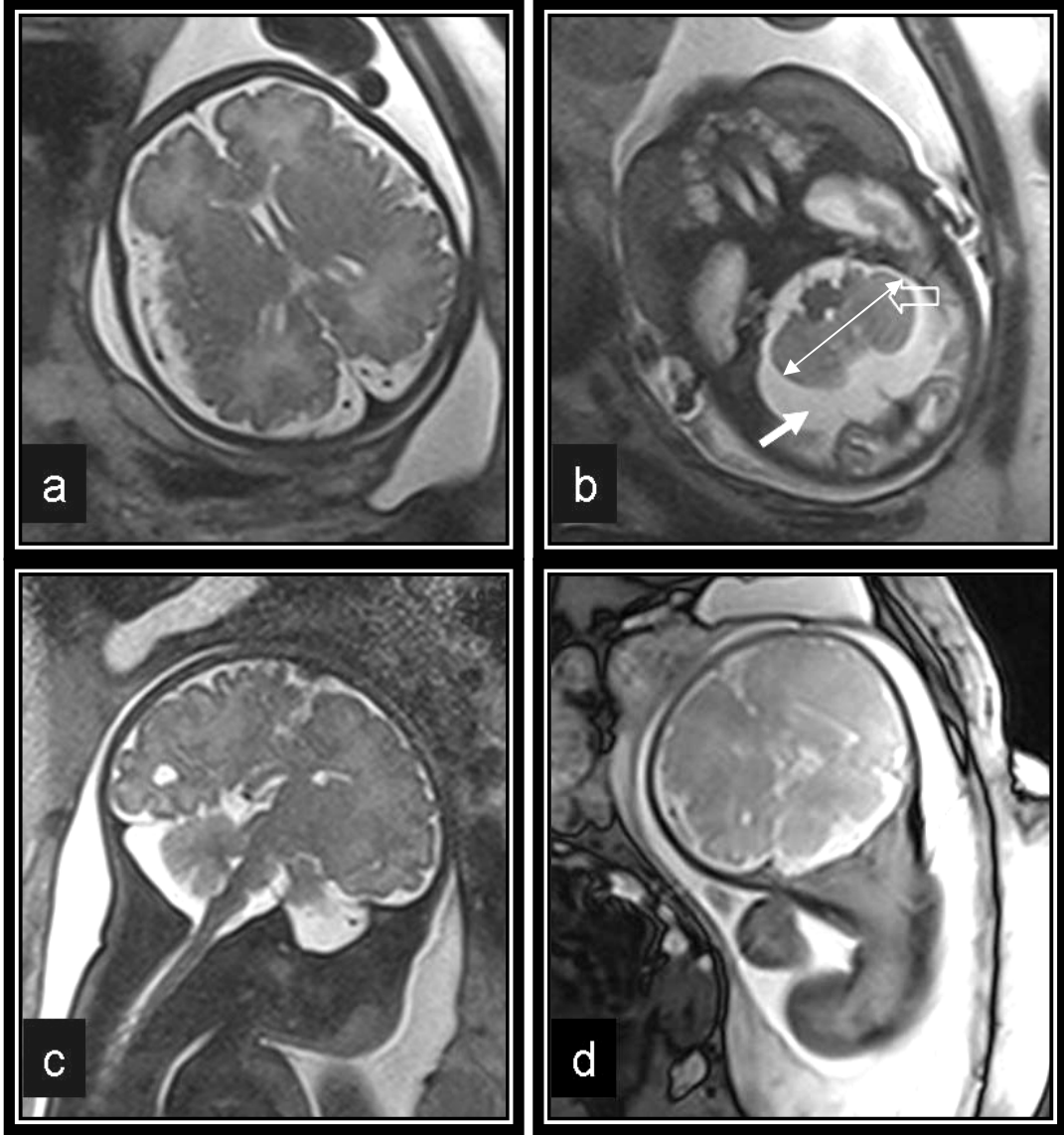
Şekil 11. İnterhemisferik kist (Olgu 40). 38. gh fetusta TRUFİ sekansında T2A görüntülerde (a) aksiyel planda sağ oksipitoparietal bölgede parankimal bası bulguları oluşturan hiperintens interhemisferik kist, (b) koronal plandalateral ventrikülde perifere yer değiştirme ve bası bulguları, (c) sagittal planda interhemisferik kist, (d) sagittal planda T1A FLASH sekansında hipointens kist izlenmektedir



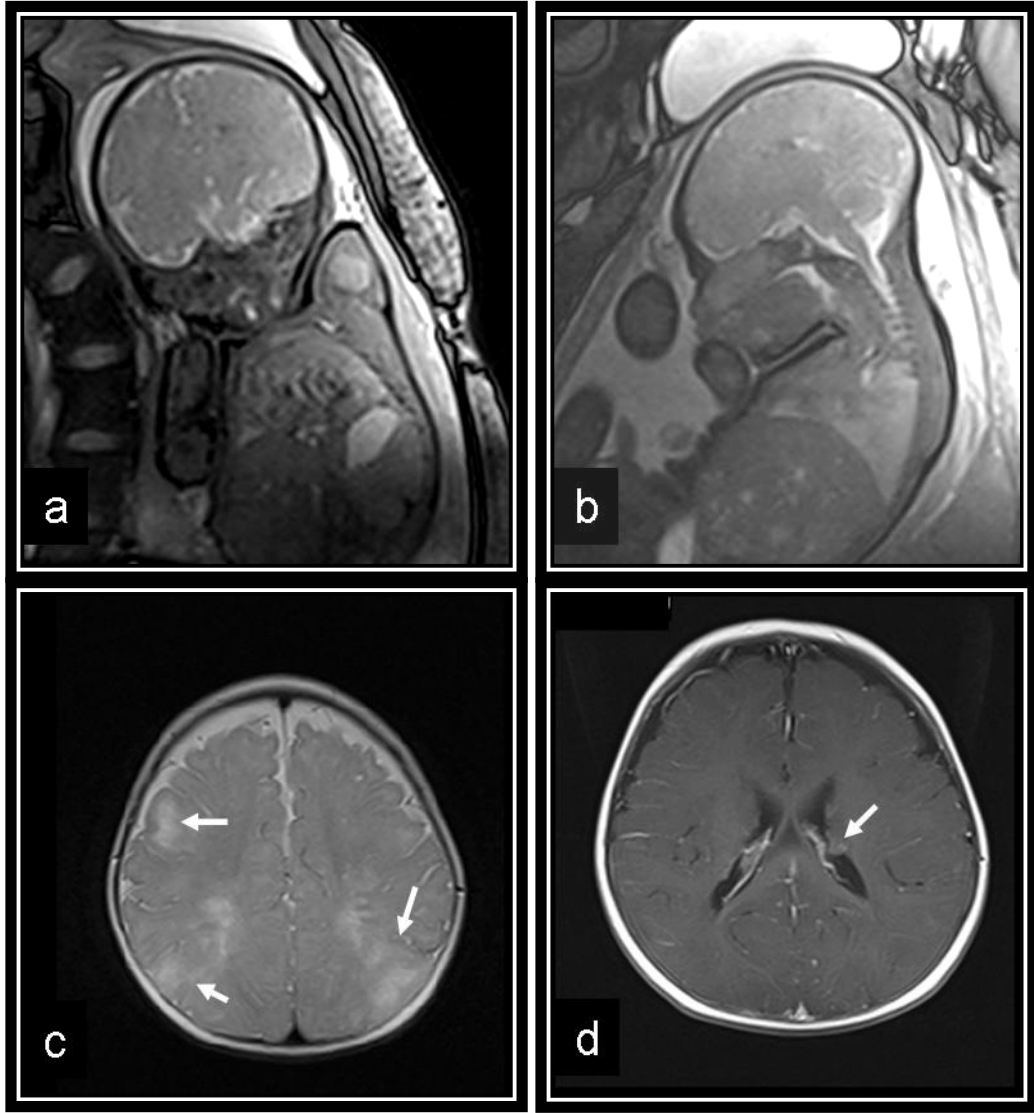
Şekil 12. Galen ven anevrizması (Olgu 32). 29. gh fetusta (a) TRUFI sekansında T2A aksiyel planda orta hatta BOS'a göre hipointens, düz sinüs ile ilişkili (b) T2A koronal planda orta hatta genişlemiş vasküler yapı izlenmekte (oklar), (c) FLASH sekansında T1A görüntüde sagittal planda düz sinüs ile ilişkili genişlemiş vasküler yapının BOS'a göre hiperintens olduğu (ok) görülmektedir. (d) T2A TRUFI sekansında aksiyel planda transvers sinüslerde genişleme (oklar) dikkati çekmektedir



Şekil 13. İntrakraniyal Teratom (Olgu 18). 21. gh fetusta TRUFİ sekansında T2A görüntülerde (a) supratentoriyal yerleşimli, orta hatta, lobule konturlu, solid ve kistik komponentler içeren, geniş kitle ve lateral ventriküllerde genişleme izlenmekte, (b) koronal planda kitlenin nazofarenks ve sağ nazal kaviteye uzanımı görülmekte (ok), (c) sagittal ve (d) aksiyel planlarda nazal bölgede içerisinde hipointens fokal alan bulunan kitle izlenmektedir (ok). Histopatolojik olarak immatür teratom tanısı konuldu



Şekil 14. Megacisterna Magna (Olgu 35). İleri gestasyon haftası nedeniyle US'de serebellum ve posteriyor fossası değerlendirilemeyen, serebellar ageneziden şüphelenilen 33. gh fetusta HASTE sekansında T2A görüntülerde (a) korona radiata düzeyinden geçen kesitte sulkal gelişimin ve lateral ventriküllerin normal olduğu, (b) aksiyel planda serebellum ve vermisin intakt olduğu (boş ok), serebellar ölçüm (çift yönlü ok), sisterna magnanın geniş olduğu (ok) izlenmektedir, (c) sagittal planda HASTE sekansında ve (d) koronal planda TRUF1 sekansında posteriyor fossa yapıları açık bir şekilde görülmektedir



Şekil 15. Tuberoskleroz (Olgu 61). US'de serabral patoloji tespit edilmeyen ancak kardiyak miksekoik lezyonlar nedeniyle tuberosklerozdan şüphelenilen 37. gh fetus, fetal MRG ile de normal olarak değerlendirildi. TRUFİ sekansında (a) koronal, (b) sagittal T2A görüntüler izlenmektedir. Postnatal 8. ayda yapılan MRG'de (c) aksiyel T2A görüntüde sentrum semiovale düzeyinde frontopariyetal subkortikal yerleşimli yamalı tarzda hiperintens lezyonlar izlenmekte, (d) aksiyel kontrastlı T1A görüntüde sol lateral ventrikül duvarında hafif kontrastlanan subependimal nodül görülmektedir

5. TARTIŞMA

Konjenital anomaliler hem perinatal dönemde hem de hayatın sonraki dönemlerinde mortalite ve morbiditenin önemli sebepleri arasındadır. SSS anomalilerinin tahmini insidansı 100 doğumda birdir (82). Bu nedenle etyolojik faktörlere karşı önlem alınması yanında gebeliğin ve tedavinin yönlendirilebilmesi için prenatal tanı öncelik taşımaktadır. SSS anomalilerini değerlendirmek için ilk kullanılacak görüntüleme yöntemi US'dir. US'nin, ucuz yaygın, gebeye ve fetusa bilinen bir zararı olmayan, kolay uygulanabilir bir tetkik olmasına ek olarak gebenin tolere edebileceği bir pozisyonda inceleme yapılmasına izin vermesi avantajları arasındadır. Ancak fetal SSS'nin US ile değerlendirilmesi; birçok anomalinin nonspesifik görünümde bulunması, reverberasyon artefaktına bağlı transdusere yakın taraftaki beyin kesimlerinin değerlendirilmesini ve geç gestasyon haftalarında osifikasyon nedeniyle posteriyor fossanın görüntülenmesini zorlaştıran teknik faktörler, görüntülenmesi zor parankimal anomaliler gibi nedenlerle kısıtlıdır (105, 110).

MRG'nin radyasyon içermemesi, çok planda kesitsel görüntü elde edilebilmesi, çok iyi kontrast rezolüsyonu ve özellikle yumuşak doku patolojilerinin gösterilmesindeki üstünlükleri avantajları arasındadır. US'den farklı olarak amniyotik sıvı volümünden, maternal obeziteden, fetal kafa kemiklerinden ve maternal kemik pelvikten bağımsız olarak görüntü elde eder. MRG'nin hareketsiz atomlara duyarsız kalması, sabit ferromanyetik objelerin (örn. implant) artefakt oluşturması, respiratuar, kardiyak, peristaltik hareketlere duyarlı olması, pediatrik hasta grubunda anestezi gerektirmesi, klostrofobi etkisi göstermesi, pahalı olması, her zaman kolayca bulunamaması, ileri gebelik haftalarında pozisyona bağlı vena kava kompresyon sendromu gelişebilmesi ve tetkik süresinin uzun sürmesi dezavantajlarıdır (177). Hep birlikte düşünüldüğünde MRG'nin tarama yöntemi olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmalar fetal SSS anomalilerinin tanısında MRG'nin giderek artan önemini ortaya koymaktadır (74, 101, 118, 186, 191).

Fetal MRG' de tetkik süresini belirleyen etkenler fetus sayısı, malformasyonun komplike olması, koilin repozisyonuna gerek olması ve fetal hareketler olarak sıralanabilir. Fetal MRG tetkik süresi minimum 15 dakika olup çoğul gebeliklerde bir

saate kadar uzayabilmektedir (ortalama 30-45 dakika). (24). Benzer şekilde çalışmamızda en kısa tetkik süresi 15 dakika idi (maksimum 40 dakika). Çalışmamızda çoğul gebelik olgusu mevcut değildi ve koilin repozisyonuna ihtiyaç olmadı. Tetkik süremizin uzamasının en önemli sebepleri fetal hareket ve ek çekimlere gerek duyulması nedeniyle komplike malformasyonlardı.

Hareket, MRG’de tetkik süresini uzattığı gibi görüntü kalitesini de etkileyen en önemli etkidir. Bunlar maternal ya da fetal kaynaklı olabilir. Maternal kaynaklı hareketin büyük oranda sebebi solunum ve buna bağlı diyafragma hareketleridir. Fetal baş, maternal diyafragmaya yakın olduğunda (makat gelişi) solunumla birlikte fetusun pozisyonu değişebilir. Özellikle T1 ağırlıklı sekanslarda nefes tutturmalı olarak görüntü elde edilmelidir. Çalışmamızda; maternal aorta nedeniyle oluşabilecek pulsasyon artefaktı, faz yönünün kraniyokaudal yönde seçilmesiyle azaltılmıştır. Fetal hareketler a) fetal gövde hareketleri, b) fetal ekstremiteler hareketleri, c) internal fetal hareketler (kalp atışı, yutkunma, 30. gestasyon haftasından sonra solunum hareketleri) olarak izlenebilir. Genellikle b ve c grubu hareketler görüntü kalitesini etkilemez. Gövde hareketleri fetusun bulunduğu ortama göre değişebilir. Örneğin polihidroamniyozda fetal hareket artar (24).

MRG ile yapılan ilk çalışmalarda, bu hareket artefaktları fetal morfolojinin değerlendirilmesini kısıtlamaktaydı (86). Daha sonra geliştirilen Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo görüntüleme ile T2 ağırlıklı imajlar, maternal ve fetal hareket artefaktlarının elimine edilmesine katkıda bulunmuştur (106). Yine de özellikle 18-20 haftalar arasında fetal hareketlilik aşırı olabilmektedir. Levine ve ark. (2003) da 20. gebelik haftasından önce incelenecek bölgenin küçük boyutlarda olmasına ve fetal harekete bağlı olarak MRG’nin zorluklarından bahsetmişlerdir (110). Çalışmamızda, bu durum, görüntü kalitesinin bozulduğu sekansın tekrar edilmesi, yeterli gelmez ise tetkike ara verilmesi, gebe ile tekrar konuşulması ve birkaç saat sonra çekime devam edilmesi ile aşılmaya çalışıldı. Annenin kendisini rahat ve güvende hissettiğinde fetal hareketlerin de tetkik kalitesini bozmayacak oranda olduğu gözlemlendi. Ancak bu bulgunun bilimsel verilerle desteklenmesi için kapsamlı araştırma yapılması gerekmektedir.

Fetusu hareketsiz görüntülemek için hızlı single shot sekanslar gereklidir. Fetal MRG’de T2 ağırlıklı single shot sekansların dayanak noktası TRUFI ya da HASTE’dir.

Her ikisi de ağır T2 ağırlıklı sekanslar olup edinim zamanı 400 msn.den daha azdır (83, 47). Alternatif olarak RARE sekansı da kullanılabilir (47). Fetal beyaz cevher postnatal beyinden daha fazla su içerdiği için uzun TE değerleri, T2 kontrastın artmasının yanında gri-beyaz cevher ayrımının daha iyi yapılmasını sağlar. 30 haftadan ileri dönemlerde fetal baş büyüdüğü için daha fazla kesit sayısına ihtiyaç doğar, bu da inceleme süresinin artmasına yol açar. Büyük fetuslarda TE değeri azaltılıp en kısa TR değeri kullanılması inceleme süresini kısaltmanın yanında iyi bir kontrast da sağlar. Özellikle ileri gebelik haftalarında TRUFI sekansı da intrakranyal yapıları değerlendirmek için oldukça iyi bir kontrast sağlar, ancak geniş FOV nedeniyle küçük fetuslarda kullanımı kısıtlı olabilir (142) Eşit görüntüleme şartları altında, HASTE'ye göre TRUFI sekansında SAR değeri anlamlı derecede düşüktür. Chung ve ark. (2000) bu nedenle fetusun maruz kalacağı manyetik alanın TRUFI sekansı ile daha az olacağını belirtmişlerdir (32). Ayrıca Ertl-Wagner ve ark. (2002) gözlemsel olarak, hem SSS hem de SSS dışı uygulamalarda görüntü kalitesi açısından HASTE ile karşılaştırıldığında TRUFI sekansının daha üstün olduğunu düşündüklerini açıklamışlardır (47). Günümüzde TRUFI sekansı ile yapılan birçok çalışma bulunmasına rağmen (47, 65,115), HASTE sekansı daha yaygın olarak kullanılmakta ve fetal SSS görüntülemesi için daha iyi bir kontrast çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle günümüzde en uygun sekans olarak önerilmektedir (25, 74, 83, 101, 102, 175, 193). Bizim gözlemimiz ise hareketli fetuslarda TRUFI sekansı ile nispeten daha kaliteli görüntüler elde edildiği yönündedir. Ancak HASTE sekansı ile sinyal/gürültü oranı daha yüksek olmakta ve fetal dokular ile anomaliler daha iyi ortaya konmaktadır.

T1 ağırlıklı sekans olarak FLASH önerilmektedir. Uzun TR değeri bulunması nedeniyle T1 ağırlıklı görüntüler fetal harekete daha duyarlı olup görüntü kalitesi düşüktür. Ancak ek olarak elde edilecek T1 ağırlıklı bilgiler, bazı olgularda problem çözümü olabilmektedir.

Fetal MRG'de SSS anomalilerinin tanısı ile ilgili oldukça fazla sayıda yayın mevcuttur. Değişik endikasyonlar için yapılan çalışmalar göstermiştir ki olguların yaklaşık %50'sinde sonografik olarak gizli kalan anomaliler fetal MRG ile saptanabilir (59, 105, 107). Sonografik olarak gözden kaçan anomaliler gelişimsel ya da destrüktif lezyonlar olabilir. Bunlar korpus kallozum agenezisi, sulkasyon anomalisi, periventriküler nodüler heterotopi, serebellar displazi, periventriküler lökomalazi,

porensfali, multikistik ensefalomalazi, germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanama olarak sayılabilir (107, 165, 191). Fetal MRG ile; anomali yokluğunun onaylanması, sonografik olarak tespit edilen anomalinin gösterilmesi, US'de izlenmeyen ek anomalilerin saptanması gibi sonuçlar elde edilerek olguların yaklaşık yarısında gebeliğin yönetimi değiştirilmiştir (35, 165).

Literatürde saptayabildiğimiz en geniş kapsamlı yayın Sonigo ve ark. (1998) 400 fetal MRG tetkiki yaptıkları çalışmadır (169). Levine ve ark. (1999) 90 fetusa, Simon ve ark. (2000) 73 fetusa, Whitby ve ark. (2004) 100 fetusa SSS anomalisi şüphesi ile prenatal MRI incelemesi yapmışlardır (107, 165, 191). Büyük gruplu bu dört çalışmanın hepsinin ulaştığı sonuca göre fetal MRG, tanıya US'de elde edilemeyen değerli bilgiler eklemektedir.

Sonigo ve ark. (1998) US'de KK agenezisi şüphesi bulunan fetusların %66'sında MRG ile ek anomaliler tespit etmiştir. Fetal MRG'nin US'nin yetersiz, sınırlı ve şüphede kaldığı olgularda faydalı olacağını, özellikle iskemi, hemoraji ve nöronal migrasyon bozukluklarının tanısına katkı sağladığını, ventrikülomegali, korpus kallozum ve posteriyor fossa anomalilerinin karakterizasyonuna yardımcı olduğunu belirtmişlerdir (169).

Levine ve ark. (1999) US ile anormal bulguları olan fetusların %40'ında fetal MRG'nin tanıyı değiştirdiğini belirtmişlerdir. Ek olarak ultrasonografide tespit edilmeyen parsiyel ya da komplet korpus kallozum agenezisi (n=11), porensfali (n=6), hemoraji (n=5), tethered kord (n=3), kortikal gyral anomali (n=2), kortikal kleft (n=2), midbrain anomalileri (n=2), parsiyel ve komplet septum pellucidum agenezisi (n=3) ve birer adet holoprosensefali, serebellar hipoplazi, subependimal ve kortikal tuberler, vasküler malformasyon ve vermian kist MRG'de ile göstermişlerdir (107).

Simon ve ark. (2000) fetal MRG'nin heterotopi, korpus kallozum ve posteriyor fossa anomalilerini saptamada US'ye göre daha değerli olduğunu ve kusursuz bir anatomik bilgi sağladığını belirtmişlerdir. Olguların %46'sında gebeliğin yönlendirilmesini değiştirdiklerini iddia etmişlerdir (165).

Whitby ve ark. (2004) fetal MRG ile 100 olgunun 19'unda ek anomali tespit etmiş, 29 olguda da tanıyı değiştirmişlerdir. 52 olguda ise US ile MRG aynı bulguları göstermiştir. Henüz tam kanıtlanmamış bir tetkik olan fetal MRG verilerinin

kullanımıyla ilgili etik endişelere rağmen klinik uygulamalarda MRG'nin bir rolü olduğunu savunmuşlardır (191).

Bu çalışmaların aksine, Malinger ve ark. (2004), 41 hastalık serilerinde fetal MRG bulgularını referans US yerine nörosonografi ile karşılaştırdıklarında, fetal MRG'in üstünlüğünün bulunmadığını ileri sürmüşlerdir. Diğer çalışmalara göre farklı bir sonuç elde etmiş olmalarını, nörosonografi uzmanının alanında deneyimli olmasına, bulgularını pediatrik nörolog ve genetik uzmanı ile birlikte yorumlamasına, çalışmalarının başlangıcında nörosonografi uzmanı ile nöroradyolog arasında tecrübe farkı bulunmasına ve US ile MRG'nin birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmesine bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda fetal MRG, 61 olgunun 21'inde tanıyı değiştirirken, 27'sinde US'de saptanamayan ek anomaliler tespit etti. Fetuserde saptanan ek anomalilerin çoğu multipl idi. MRG özellikle ventrikülomegalinin karakterize edilmesinde, posteriyor fossa lezyonlarının ve serebellumun değerlendirilmesinde, korpus kallozum ve sulkal gelişim anomalilerinin gösterilmesinde yararlı bilgiler sağladı. Ayrıca porencefali ve hemoraji gibi destrüktif lezyonları da gösterdi. US ve MRG'nin tanıda hem fikir olduğu olgularda ($n=22$) ise lezyonların uzanımlarını, çevre ile ilişkilerini US'ye göre çok daha iyi bir anatomik detay ile gösterdi.

Diğer pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da en sık fetal MRG endikasyonu ventrikülomegali ($n=31$) idi (107). Ventrikülomegali izlendiğinde, bunun sebebini ve eşlik eden anomalileri tanımlamak oldukça önemlidir. Çünkü eşlik eden anomali insidansı %75-80 gibi oldukça yüksek oranlardadır (125). Levine ve ark. (2002) 100 normal ve 94 SSS anomalisi şüphesi bulunan fetusu dahil ettikleri çalışmalarında, fetal ventrikülleri değerlendirmek için US ve MRG bulgularına göre bir sınıflandırma yapmışlardır (109). Buna göre ventriküllerin morfolojik özellikleri a) normal, b) primitif fetal ventriküler görünüm (frontal hornlar ile kıyaslandığında oksipital hornlarda hafif, orantısız genişleme olarak tanımlanır), c) kolposefali (frontal hornlara göre oksipital hornlarda orantısız genişleme ve ventriküler morfolojide bozulmadır, bu örüntüde frontal hornların normal ya da normal olmayan yönelimi eşlik edebilir) d) Kolposefali olmadan frontal hornların anormal yönelmesi (örn. paralel), e) açılı görünüm (lateral ventriküllerin oksipital ve frontal kenarının keskin açılı olmasıdır) (nöral tüp defektleri ile ilişkilidir), f) birleşmiş frontal hornlar (frontal hornlar arasında

septal dokunun az olması ya da hiç bulunmaması, devamlı ve düz bir görünümde olmasıdır, korpus kallozum intaktır, ventrikülün diğer kesimleri normaldir, g) ventriküler sistemin genişlemesi, h) ventriküler morfolojiyi değerlendirmek için intrakranyal anatomi çok bozuk, olarak olarak sıralanabilir. Ventriküler morfolojinin, özellikle kolposefali ve primitif ventriküler görünümün, US'ye göre MRG'de daha net ortaya konduğunu savunmuşlardır (109). Bizim çalışmamızda da, US'de saptanan 21 izole ventrikülomegali olgusunun 16'sında fetal MRG'de farklı sonuçlar elde edildi. Bunlardan, 8'inde kolposefali, 2'sinde hidrosefali, 2'sinde akuadukt stenozu, 3'ünde asimetrik ventriküler dilatasyon tespit edildi. Bir olgu normal olarak değerlendirildi. Ayrıca bu 21 olgunun 12'sinde ek anomaliler gösterildi. Ek anomalilerin çoğu multipldi. Eşlik eden anomaliler; en sık korpus kallozum hipogenezisi/agenezisi (n=8) ile serebellum, vermis, beyin sapı ve posteriyor fossa hipoplazileri (n=6) ile olmak üzere, birer adet meningosel, porensesefali, interhemisferik kist, koroid pleksus hemorajisi idi. US'de sadece bir olguda kolposefali ön tanısı konuldu ve kavum septum pellucidum izlenmediği için korpus kallozum agenezisi şüphesi ile fetal MRG uygulandı. MRG bu bulgulara ek olarak posteriyor fossa hipoplazisini gösterdi. US'nin kolposefali ve posteriyor fossa patolojilerini göstermedeki sınırlılığı, daha önce bahsedilmiş olan teknik kısıtlamalara bağlı bulunmaktadır. Fetal MRG özellikle ventrikülomegalinin karakterizasyonunda, sebebinin ortaya konmasında, ek anomalilerin tespitinde, gebeliğin ve tedavinin planlanmasında oldukça katkıda bulundu.

Korpus kallozumun gelişimsel anomalileri; agenezi, hipogenezi (ya da parsiyel agenezi), disgenezi, hipoplazi ve destrüksiyonudur. Korpus kallozum agenezisinin tam insidansı bilinmemekle birlikte genel popülasyonda tahmini görülme oranı %0,3-0,7'dir (5). Otopsilerde korpus kallozum agenezisi bulunan hastaların %85'ine SSS anomalileri, %62'sine SSS dışı anomaliler eşlik etmektedir (67). Korpus kallozum anomalilerinin US ile gösterilmesi özellikle ileri gebelik haftalarında güç olabilir (61). US ile karşılaştırıldığında fetal MRG'nin, kollozal agenezi saptanmasındaki duyarlılığı çok daha yüksektir (169). Sonografik olarak saptanamayan ek beyin anomalileri, fetal MRG'de olgularının yaklaşık %63'ünde tespit edilebilir (60). Saptanan ek anomaliler nedeniyle fetal MRG, korpus kallozum agenezisi olgularının %25'inde spesifik bir hastalık ya da sendrom tanısı konulmasına, gebeliğin prognozuna ve yeni gebeliklerde tekrarlama riskinin değerlendirilmesine öncülük etmektedir (60). Bizim çalışmamızda,

fetal MRG ile korpus kallozum agenezisi/hipogenezisi saptanan 14 olgunun 12'si US'de gösterilememiştir. US'de ventrikülomegali nedeniyle korpus kallozum agenezisinden şüphelenilen 2 olgu ise fetal MRG tarafından doğrulandı. US'de izlenemeyen korpus kallozum parsiyel agenezisili 2 olguda hem US hem de fetal MRG'de saptanan holoprosensefali eşlik ediyordu. 14 olgunun 12'inde fetal MRG'de multipl ek anomaliler saptandı. Bunlar posteriyor fossa veya serebellum hipoplazisi, ($n=7$), Dandy-Walker varyantı ($n=2$), sulkal gelişim anomalisi ($n=1$), kolposefali ($n=5$), Chiari malformasyonu ($n=3$), beyin sapı hipoplazisi ($n=1$), vermis agenezisi ($n=1$), hidrosefali ($n=1$), interhemisferik kist ($n=3$), idi. Fetal MRG, korpus kallozum patolojilerini göstermenin yanında eşlik anomalileri saptamakta oldukça faydalı oldu.

Fetal MRG ile değerlendirilen posteriyor fossa anomalileri, Dandy-Walker malformasyonu, Dandy-Walker varyantı, megasisterna magna, araknoid kist, Blake'in poş kisti, serebellar displazi, serebellar hipoplazi, serebellar hemoraji, Walker-Warburg sendromu ve Chiari tip II malformasyonlarıdır (3, 41, 96, 105, 169). US, şiddetli Dandy-Walker malformasyonunu kolayca tanımlayabilmesine rağmen, vermis hipoplazisinin hafif şekillerini megasisterna magna ya da araknoid kistten ayırmada sınırlı kalır. Özellikle üçüncü trimestırda kafatasının osifikasyonu posteriyor fossanın sonografik değerlendirmesini kısıtlar. Fetal MRG bu olgularda vermis şekli ve boyutunun belirlenmesinde önemli bir tanısal rol oynar. Fetal MRG posteriyor fossa kisti ile 4. ventrikül ilişkisini göstermede de oldukça yararlıdır. Böylece Dandy-Walker varyantı ile megasisterna magna ayırıcı tanısına katkıda bulunur. Fetusun prognozunu belirleyecek olan Dandy-Walker malformasyonuna eşlik eden serebral anomalileri de saptar. Bununla birlikte serebellar hemisferler ve beyin sapı da değerlendirilebilir. US'de posteriyor fossada ekojenite olarak görülen posteriyor fossa hemorajilerini de T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens sinyallerle izlenen kanamanın varlığını ve ekstraaksiyel ya da intraaksiyel olup olmadığını ortaya koyar (61). Bizim çalışmamızda fetal MRG ile US'de saptanamayan Chiari tip II malformasyonu ($n=3$) posteriyor fossa hipoplazisi ($n=6$), serebellar hipoplazi ($n=8$), Dandy-Walker varyantı ($n=3$) tespit edildi. US'de vermis agenezisinden şüphelenilen 2 olgudan birisini fetal MRG normal olarak değerlendirirken, diğesinde ise vermisin intakt olduğunu ve posteriyor fossadaki kistik genişlemenin serebelluma hafif bası bulgularıyla birlikte araknoid kiste ait olduğunu gösterdi. Bir olguda US'de şüpheli

serebellar agenezi, şüpheli megasisterna magna ön tanılarıyla çekilen MRG’de, serebellumun varlığı gösterildi, posteriyor fossadaki genişlemenin megasisterna magnaya bağlı olduğu saptandı. US’de vermiş agenezisi ve megasisterna magna’dan şüphelenilen 2 farklı olguda ise fetal MRG anomalileri doğruladı.

Genel olarak Chiari II ve myelomenigosel defektleri US ile kolayca tespit edilebilir. Maternal obezite, oligohidroamniyoz, fetal başın aşağı yerleşimi veya fetal vertebral kolonun anneye göre posteriyorda yerleştiği durumlar gibi US incelemesi kısıtlandığında fetal MRG tamamlayıcı olmaktadır. Ayrıca fetal MRG, myelomenigosel ve Chiari tip II malformasyonuna eşlik eden korpus kallozum agenezisi/hipogenezisi, periventriküler nodüler heterotopi, serebellar displazi, syringomyeli ve diastematomyelinin tanımlanmasında, hindbrain herniasyonu derecesinin ve hidrosefali varlığının değerlendirilmesinde büyük katkılar sağlar. Günümüzde National Institutes of Health çok merkezli olarak myelomenigoselin prenatal tedavisinin prognozda nasıl bir rol oynayacağını incelemektedir. Eğer fetal cerrahinin uzun dönem yararlılığı gösterilirse, fetal MRG etkilenmiş fetuslarda rutin bir inceleme olacaktır. Fetal MRG ile diastomatomyeli ve segmental spinal disgenesi gibi US’de gözlenemeyen spinal kemik anomalileri de tespit edilebilmektedir (61). Çalışmamızda nöral tüp defekti ön tanısıyla 10 fetusa MRG tetkiki yapıldı. US’de şüpheli lumbosakral menigosel olarak değerlendirilen bir olguda fetal MRG bu lokalizasyonda cilt altı ödemi olduğunu gösterdi. Aynı olguda US’de hemivertebradan şüphelenilmişti. Ancak fetal MRG ile hemivertebra değerlendirmesi yapılamadı. Bunun nedeni bu kadar küçük bir yapıyı değerlendirebilmek için 3 mm kesit kalınlığından daha ince kesitlere ihtiyaç duyulması olabilir. Ancak daha ince kesitlerde de sinyal/gürültü oranı azalacağı için görüntü kalitesi oldukça bozulacaktır. Levine (2001), küçük myelomenigosel kesesinin duvarının MRG ile görüntülenmesindeki zorluktan bahsetmiş bunun kese içerisindeki BOS ile çevredeki amniyotik sıvının parsiyel volümlerinin ortalamasının alınmasıyla görüntü oluşturulmasına bağlamıştır (101). Güncel çalışmalarda bu sorun, 3D ultra hızlı spin eko sekanslarıyla aşılmaya çalışılmıştır. Herman-Sucharska ve ark. (2009) 3D T2 ağırlıklı görüntülerle çok iyi doku rezolüsyonu sağlandığını, vertebral kanalın, menigosel ve myelomenigoselin MRG için problem olmaktan çıktığını belirtmişlerdir (74). Diğer bir şüpheli ensefalosel olgusunda fetal MRG, defekti ortaya koydu ve ek olarak kese içerisine doğru uzanan

serebral doku nedeniyle sol lateral ventrikülde asimetrik genişleme olduğunu tespit etti. Fetal MRG bunların haricinde 4 olguda da multipl ek anomaliler saptadı. Bunlar, posteriyor fossa hipoplazisi, serebellar hipoplazi, Chiari tip II malformasyonu, 3. ventrikülde genişleme, sulkal gelişim anomalisi, kolposefali, korpus kallozum parsiyel agenezisi, araknoid kisti.

Fetal MRG’de vertebral kanal ile birlikte vertebral kolon ve anomalileri de ortaya konabilmektedir. Wang ve ark. (2006) 10 hemivertebral ile 1 skolyoz olgusu, Levine ve ark. (1999 ve 2003) yaptıkları iki ayrı çalışmada birer skolyoz olgusu tanımlamışlardır. Çalışmamızda kifoskolyoz ön tanısıyla fetal MRG yapılan 2 olguda kifoskolyoz doğrulanırken bir olguda ek olarak yüzde mikrognatı tespit edildi. US’de skolyozdan şüphelenilen bir olguda ise, MRG’de orta torakal düzeyde şüpheli skolyoz görünümü mevcuttu ancak fizyolojik olup olmadığı net olarak değerlendirilemedi.

Holoprosensefali, intrauterin erken gelişim döneminde prosensefalonun farklılaşma ve ayrışma bozukluğudur. Relatif olarak nadir görülmesine rağmen, beyin ve yüz anomalilerinin birlikte bulunduğu en sık anomalidir. Alobar, semilobar ve lobar olmak üzere 3 grupta incelenir. En ağır formu alobar holoprosensefalidir. US ve MRG holoprosensefalinin alobar formunu kolayca gösterebilmesine rağmen, US ile semilobar ve lobar tiplerin prenatal tanısı zordur, bazen sadece hidrocefali olarak değerlendirilir. Bu olgularda MRG tanıya yardımcı ek bilgiler sağlar (74). US’de holoprosensefali ön tanısıyla 4 olguya fetal MRG tetkiki uygulandı. Olguların 3’üne fetal MRG ile alobar holoprosensefali, diğerine talamuslarda ve frontal loblarda tam olmayan füzyon nedeniyle semilobar holoprosensefali tanısı konuldu. Alobar holoprosensefalili olguların 2’sinde US ile MRG bulguları aynıydı. Bir olguda ise MRG’de ek olarak serebellum ve posteriyor fossada hipoplazi ve oksipital loblarda dismorfizm dikkati çekti. Semilobar holoprosensefalili olguda US ve MRG posteriyor fossada Dandy-Walker varyantını gösterdi ancak MRG’de ek olarak dorsal interhemisferik kist ve korpus kallozum hipoplazisi izlendi. Fetusta ek olarak bilateral masif plevral efüzyon ve cilt altı ödemi mevcuttu. US ile holoprosensefali tanıları tam olarak kondu. Fetal MRG ise holoprosensefalinin sınıflandırılmasında ve ek patolojilerin gösterilmesine faydalı oldu.

İki olguda teratom şüphesiyle fetal MRG yapıldı. US’de sakrokoksigeal teratom ön tanılı bir olguda MRG sakrokoksigeal bölgede spinal kanala ve mesane anterior

komşuluğundan pelvise uzanan, solid alanlar da içeren kistik ağırlıklı semisolid oluşum izlendi. Teratom tip II olarak değerlendirildi. Diğer olguda US'de intrakraniyal teratom ön tanısı konulmuştu. MRG'de beyin orta hatta kistik ve solid komponentleri bulunan, nazofarenks ve sağ nazal kaviteye uzanan geniş kitle izlendi. Kitle basısına sekonder lateral ventriküllerde dilatasyon ve periferik yer değişikliği dikkati çekti. US'ye ek olarak nazal bölgede daha 2 cm çaplı benzer karakterde, içerisinde diğ ile uyumlu sinyalsiz alan bulunan yuvarlak ikinci bir kitle tespit edildi. İmmatür teratom tanısı patoloji ile kanıtlandı. Her iki olguda da US ve MRG lezyon varlığını gösterdi. Ancak MRG teratomun uzanımı, pelvis ve organlarla ilişkileri ile anatomik detayı daha iyi gösterdi. Teratom en sık görülen konjenital beyin tümörü olmasına rağmen (84) ekstrakraniyal uzanımı oldukça nadirdir (52). Aileleri bilgilendirmek ve obstetrik yaklaşımı belirlemek için intrakraniyal teratomun prenatal tanısı önemlidir. Prenatal US genellikle intrakraniyal tümörlerin erken tanısını sağlayabilir ancak 3. trimestıra kadar intrakraniyal tümörlerin ayırıcı tanısı oldukça zor hatta bezen imkansız olabilir. Fetal hareket artefaktlarının göz ardı edilebildiği hızlı MRG tanısı kesinleştirmeye yardım etmektedir (30).

Çalışmamızda bir olguda, ileri gebelik haftasında (37. h) olmasına rağmen, tuberosklerozun intraserebral bulgusu olan subependimal nodüller fetal MRG'de gösterilememiştir. Postnatal 8. ayda yapılan kontrastlı MRG tetkikinde, tuberoskleroz ile uyumlu olarak lateral ventrikül duvarında nodüller kontrastlanan lezyonlar ve frontoparyetal bölgede kortikal tuberler izlendi. Subependimal nodüller, T2 ağırlıklı sekanslarda, birbirine dik en az iki planda, periventriküler hipointens, ventriküler duvarda düzensizliğe yol açan, milimetrik nodüller olarak izlenebilir. Nodüllerin düşük intensitede görülme sebebi kalsifikasyona bağlı manyetik duyarlılık artefaktı ya da hareketli su konsantrasyonunda azalma olabilir (108). Sharp ve Robertson 1983 yılında 28. gestasyon haftası gibi erken bir dönemde bir fetusta subependimal nodülleri otopside saptamışlardır (163). Sonigo ve ark. (1996), sedasyon ve T1 ağırlıklı sekans kullanarak üçüncü trimestirdaki bir gebede subependimal nodülleri MRG ile göstermişlerdir (168). Levine ve ark. (2000), US'de kardiyak iki adet rabdomyom saptanan ve tuberoskleroz ön tanılı bir fetusa 21. ve 32. gestasyon haftalarında fetal MRG uygulamışlardır. Nodüllerin gösterilebilmesi için oldukça erken olan 21. gestasyon haftasında periventriküler bir adet hipointens şüpheli nodül izlemişler ancak

bunun artefaktan ayrıtı edilemediğini belirtmişlerdir. Annenin gebeliğe devam etme kararı vermesi üzerine, takip fetal US'de intrakardiyak rabdomyom sayısında ve aynı dönemde yapılan fetal MRG'de nodül sayısında artış bulunduğunu ve postnatal MRG'de de benzer bulgular izlendiğini kaydetmişlerdir. Aynı yayınlarında 24. gestasyon haftasında ikinci bir tuberoskleroz olgusu sunmuşlardır. US'de ancak üçüncü trimestırda görülebilen nodüllerin MRG ile çok daha erken dönemlerde tespit edilebileceğini göstermişlerdir (108). Bizim olgumuz çalışmanın başlangıç zamanlarına rastlamaktaydı. Yanlış negatif sonuç tecrübe eksikliğimize bağlı olabilir. Ancak retrospektif olarak tekrar değerlendirdiğimizde, şüpheli bir adet periventriküler hipointens nodüler görünüm izlense de ventrikül kalibrasyonun oldukça ince olması nedeniyle ventrikül duvarı veya artefaktan ayrımı yapılamadı ve olgu normal olarak değerlendirdi.

Çalışmamızda prenatal değerlendirme için günümüzdeki klinik standart yöntem olan antenatal US tetkikine karşılık fetal MRG tetkikinin etkinliğini araştırdık. US'nin ötesinde çok daha fazla bilgiye ulaştık. Ancak elde ettiğimiz bilgilerin doğruluğunu kanıtlayacak otopsi ya da postnatal MRG tetkiki tüm olgulara uygulanamadı. Fetal MRG bulguları toplam 12 olguda (%19,67) değişik modaliteler ile doğrulandı. Çalışmamızda olguların 17'si termine edildi. Termine edilen tüm olgulara otopsi yapılamadı. Olguların ancak 9'una patolojik inceleme yapıldı. Bunlardan 5'inde kafa boşluğu otolitik olduğu için değerlendirilemedi. Dört olguda patoloji sonucu fetal MRG ile uyumlu idi. Bunların dışında 3 olgu bir ay sonra yapılan takip fetal MRG ile, 3 olgu postnatal MRG ile, bir olgu cerrahi ile ve bir olgu fizik muayene ile doğrulandı.

6. SONUÇLAR

Fetal MRG, US'de SSS anomalisi saptanan yada şüphelenilen olguların % 44,26'sında ek anomali tespit etmiş, % 34.42'sinde bulgularıyla tanıyı ve böylece gebeliğin yönlendirilmesini bizim çalışmamızda değiştirmiştir. Ancak çalışmamızdaki kısıtlamalar nedeniyle, SSS anomalilerinde fetal MRG'nin rolünü tam olarak değerlendirebilmek için patoloji, genetik, pediatrik nöroloji ve pediatrik cerrahi ile birlikte daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Fetal MRG, prenataloji için pek çok değerli katkıda bulunma potansiyeline sahiptir. Normal beyin gelişiminin in vivo değerlendirilmesi için ideal bir tetkiktir. Aynı anda pek çok incelemeye izin verecek kayıtlar sağlar. Normal gelişim süreçlerinin ve zamanlamalarına ait bilgilerin artmasıyla, klinik olarak anlamlı ancak erken dönemlerde saklı kalan gelişimsel bozuklukların saptanmasına yardımcı olur.

Konjenital anomalilerin değerlendirilmesinde MRG'nin en önemli faydalarından bir tanesi de tanısal güveni arttırmasıdır. Klinisyenin daha spesifik bir tanı ile hastasını daha iyi bilgilendirmesini, daha iyi gebeliği yönlendirmesini ve tedavi planlamasını sağlar. Klinisyenlerin MRG'ye yönlendirdikleri her hastada, daha çok bilgi ile karar vermelerine ve daha önceden olmayan bir güven oluşmasına katkıda bulunur.

US, ucuz ve eş zamanlı olması nedeniyle fetusu değerlendirmek için tarama yöntemi olmayı devam ettirmektedir. Fetal SSS anomalisi varlığında fetal MRG, US'nin çok daha ötesinde bilgiler kazandırmaktadır. Bu bilgilerle gebeliklerin yönlendirilmesine hatta in utero tedavi planlamasına önemli katkılarda bulunmaktadır. Teknolojik gelişmeler doğrultusunda geliştirilen 3D fast spin eko sekanslar ile çok daha kaliteli görüntüler elde edilecektir. Yine çalışmaları devam eden difüzyon görüntüleme, difüzyon tensor görüntüleme, MR spektroskopi, MR anjiyografi ile US'de problemli olan olguların değerlendirilmesi ve anomalilerin daha iyi anlaşılması sonucu prenatal tedavi seçenekleri ön plana çıkacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Aaronson OS, Hernanz-Schulman M, Bruner JP, Reed GW, Tulipan NB. Myelomeningocele: prenatal evaluation—comparison between transabdominal US and MR imaging. *Radiology* 2003; 227:839–43
2. Abrams SL, Filly RA. Congenital vertebral malformations: prenatal diagnosis using ultrasonography. *Radiology* 1985; 155:762
3. Adamsbaum C, Moutard ML, Andre C, Merzoug V, Ferey S, Quere MP, Lewin F, Fallet-Bianco C. MRI of the fetal posterior fossa. *Pediatr Neurol* 2005; 35:124–40
4. Aicardi J. The agyria–pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations. *Brain Dev* 1991; 13:1–8
5. Aicardi J, Chevrie JJ, Baraton J. Agenesis of the corpus callosum. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of Clinical Neurology, Revised Series*, Vol. 6. New York: Elsevier Science, 1987, pp 149–73
6. Antonarakis SE. Diagnosis of genetic disorders at the DNA level. *N Engl J Med* 1989; 320(3):153–63
7. Avni FE, Guibaud L, Robert Y, Segers V, Ziereisen F, Delaet MH, Metens T. MR imaging of fetal sacrococcygeal teratoma: diagnosis and assessment. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:179–83
8. Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, Gowland PA, Mansfield P. A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:32–3
9. Baldoli C, Righini A, Parazzini C, Scotti G, Triulzi F. Demonstration of acute ischemic lesions in the fetal brain by diffusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2002; 52:243–6
10. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000a; 21:1099–1109
11. Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000b; 251–381
12. Barkovich AJ, Koch TK, Carrol CL. The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 30:139–46

13. Barkovich AJ, Kjos BO. Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992a; 13:95–103
14. Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992b; 182:493–9
15. Barkovich AJ, Simon EM, Walsh CA. Callosal agenesis with cyst: a better understanding and new classification. *Neurology* 2001; 56:220–227
16. Barnes PD. Neuroimaging and the timing of fetal and neonatal brain injury. *J Perinatol* 2001; 21:44–60
17. Bartelmez GW. The subdivisions of the neural folds in man. *J Comp Neurol* 1923; 35:231–47
18. Barth PG. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:1–16
19. Bass JL, Breningstall GN, Swaiman KF. Echocardiographic incidence of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Am J Cardiol* 1985; 55:1379–82
20. Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, Solona C, Benirschke K, Berry C, Coen R, Resnik R. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1230–6
21. Benda CE. Microcephaly. *Am J Psychiatry* 1940; 97:1135–46
22. Bergquist H. The formation of neuromeres in homo. *Acta Soc Med Ups* 1952; 57:23–32
23. Biri A, Onan A, Korucuoğlu Ü, Taner Z, Tıraş B, Himmetoğlu Ö. Bir üniversite hastanesinde konjenital malformasyonların görülme sıklığı ve dağılımı. *Perinatoloji Dergisi* 2005; 13(2):1-5
24. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004; 113(4):957–68
25. Brugger PC, Stuhr F, Lindner C, Prayer D. Methods of fetal MR: beyond T2-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2006; 57:172-81
26. Bui T, Daire JL, Chalard F, Zaccaria I, Alberti C, Elmaleh M, Garel C, Luton D, Blanc N, Sebag G. Microstructural development of human brain assessed in utero by diffusion tensor imaging. *Pediatr Radiol* 2006; 36:1133–40

27. Buyse ML. Birth Defects Encyclopedia. Blackwell Science, Cambridge, MA, 1990
28. Canapicchi R, Cioni G, Strigini FA, Abbruzzese A, Bartalena L, Lencioni G. Prenatal diagnosis of periventricular hemorrhage by fetal brain magnetic resonance imaging. *Childs Nerv Syst* 1998; 14(12):689–92
29. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; 169:711–4
30. Chien Y, Tsao P, Lee W, et al. Congenital intracranial teratoma. *Pediatr Neurol* 2000; 22:72–4
31. Chuileannain FN, Woodrow N, de Crespigny L. Prenatal diagnosis and management of sacrococcygeal teratoma. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; 39:497–501
32. Chung HW, Chen CY, Zimmerman RA, Lee KW, Lee KW, Lee CC, Chin SC. T2-weighted fast MR imaging with True FISP versus HASTE: comparative efficacy in the evaluation of normal fetal brain function. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:1375–80
33. Churchill AJ, Hanson IM, Markham AF. Prenatal diagnosis of aniridia. *Ophthalmology* 2000; 107:1153-6
34. Clements H, Duncan KR, Fielding K, Gowland PA, Johnson IR, Baker PN. Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age. *Br J Radiol* 2000; 73:190–4
35. Coakley FV, Glenn O, Qayyum A, Barkovich AJ, Goldstein R, Filly RA. Fetal MRI: A developing technique for the developing patient. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:243–52
36. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III L, Wenstrom KD. Williams Obstetric. 22nd Ed. Mc Graw Hill Companies Inc. <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=46>, 2005, Bölüm 2
37. Czeizel AE. First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology* 1997; 55(5):299–305

38. Daffos F, Forestier F, MacAlesse J. Fetal curarization for prenatal magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn* 1988; 8:311-4
39. De Crespigny LC, Robinson HP, Ross AW, Quinn M. Curarisation of fetus for intrauterin procedures. *Lancet* 1985; 1(8438):1164
40. Denis D, Maugey-Laulom B, Carles D, Pedespan JM, Brun M, Chateil JF. Prenatal diagnosis of schizencephaly by fetal magnetic resonance imaging. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:354-9
41. d'Ercole C, Girard N, Boubli L, Potier A, Chagnon C, Raybaud C, Blanc B. Prenatal diagnosis of fetal cerebral abnormalities by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50:177-84
42. d'Ercole C, Girard N, Cravello L, Boubli L, Potier A, Raybaud C, Blanc B. Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenatal Diagn* 1998; 18:247-53
43. d'Ercole C, Shojai R, Desbriere R, Chau C, Bretelle F, Piechon L, Boubli L. Prenatal screening: invasive diagnostic approaches. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:444-7
44. Donkelaar HJT, Lammens M, Hori A. *Clinical Neuroembryology Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System*. 1st Ed.. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006
45. Drotar D, Baskiewicz A, Irvin N, Kennell J, Klaus M. The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation: a hypothetical model. *Pediatrics* 1975; 56:710-7
46. Emamian SA, Bulas DI, Vezina GL, Dubovsky EC, Cogan P. Fetal MRI evaluation of an intracranial mass: in utero evolution of hemorrhage. *Pediatr Radiol* 2002; 32:593-7
47. Ertl-Wagner B, Lienemann A, Strauss A, Reiser MF. Fetal magnetic resonance imaging: indications, technique, anatomical consideration and a review of fetal abnormalities. *Eur Radiol* 2002; 12:1931-40
48. European Perinatal Health Report 1 by the Euro-Peristat Project in Collaboration with SCPE, EUROCAT & EURONEOSTAT, 2008, www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROPERISTAT-Report.pdf erişim: 12.05.09

49. Fenton BW, Lin CS, Macedonia C, Schellinger D, Ascher S. The fetus at term: in utero volume-selected proton MR spectroscopy with a breath-hold technique—a feasibility study. *Radiology* 2001; 219: 563–566
50. Folkerth RD, McLaughlin ME, Levine D. Organizing posterior fossa hematomas simulating developmental cysts on prenatal imaging: report of 3 cases. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1233–40
51. Foster MA, Knight CH, Rimmington JE, Mallard JR. Fetal imaging by nuclear magnetic resonance: a study goats. *Radiology* 1983; 149:193–5
52. Fratkin JD, Morrison JC. Massive congenital intracranial teratoma with skull rupture at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:226-8
53. Fukui K, Morioka T, Nishio S, Mihara F, Nakayama H, Tsukimori K, Fukui M. Fetal germinal matrix and intraventricular haemorrhage diagnosed by MRI. *Neuroradiology* 2001; 43:68–72
54. Fusch C, Ozdoba C, Kuhn P, Dürig P, Remonda L, Müller C, Kaiser G, Schroth G, Moessinger AC. Perinatal ultrasonography and magnetic resonance imaging findings in congenital hydrocephalus associated with fetal intraventricular hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:512–8
55. Fusi L, McParland P, Fisk N, Nikolini U, Wigglesworth J. Acute twin–twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78:517–20
56. Gerard N. Fetal MR imaging. *Eur Radiol* 2002; 12:1869–71
57. Girard N, Raybaud C, Dercole C, Boubli L, Chau C, Cahen S, Potier A, Gamberre M. In vivo MRI of the fetal brain. *Neuroradiology* 1993; 35:431–6
58. Girard N, Rayboud C, Gambarelli D, Figarella-Branger D. Fetal brain MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:19-56
59. Glenn O, Goldstein R, Li K, Young SJ, Norton ME, Busse RF, Goldberg JD, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging of the fetal brain in the evaluation of sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. In: *Proceedings of the American Society of Neuroradiology 41st Annual Meeting, Washington, DC, Apr 26–May 2, 2003*
60. Glenn OA, Goldstein RB, Li KC, Young SJ, Norton ME, Busse RF, Goldberg JD, Barkovich AJ. Fetal MRI in the evaluation of fetuses referred for sonographically

- suspected abnormalities of the corpus callosum. *J Ultrasound Med*. 2005; 24:791-804
- 61.** Glenn OA, Barkovich J. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis: part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(9):1807-14
 - 62.** Griffiths PD, Paley MNJ, Whitby EH. *Imaging the Central Nervous System of the Fetus and Neonate*, First Edition, Ed(s), Taylor and Francis Group, New York, 2006
 - 63.** Gross RW, Clatworthy HW Jr, Meeker IA Jr. Sacrococcygeal teratomas in infants and children; a report of 40 cases. *Surg Gynecol Obstet* 1951; 92:341–54
 - 64.** Gulrajani M, David K, Sy W, Braithwaite A. Prenatal diagnosis of a neurenteric cyst by magnetic resonance imaging. *Am J Perinatol* 1993; 10:304–6
 - 65.** Guo WY, Wong TT. Screening of fetal CNS anomalies by MR imaging. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:410–4
 - 66.** Gupta JK, Cave M, Lilford RJ, Farrell TA, Irving HC, Mason G, Hau CM. Clinical significance of fetal choroid plexus cysts. *Lancet* 1995a; 346:724–9
 - 67.** Gupta JK, Lilford RJ. Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 1995b; 15:301–12
 - 68.** Guthkelch AN. Diastematomyelia with median septum. *Brain* 1974; 97:729–42
 - 69.** Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J* 1992;327(13):905-9
 - 70.** Harrison LA, Pretorius DH, Budorick NE. Abnormal spinal curvature in the fetus. *J Ultrasound Med* 1992; 11:473–9
 - 71.** Hashimoto I, Tada K, Nakatsuka M, Nakata T, Inoue N, Takata M, Kudo T, Joja I. Fetal hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage diagnosed by ultrasonography and in utero fast magnetic resonance imaging. A case report. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14:248–53
 - 72.** Hata K, Hata T, Kitao M. Antenatal diagnosis of sacrococcygeal teratoma facilitated by combined use of Doppler sonography and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:1115–6

73. Heerschap A, Kok RD, van den Berg PP. Antenatal proton MR spectroscopy of the human brain in vivo. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 418–421.
74. Herman-Sucharska I, Bekiesińska-Figatowska M, Urbanik A. Fetal central nervous system malformations on MR images. *Brain Dev* 2009; 31:185-99
75. Higginbottom MC, Jones KL, Hall BD, Smith DW. The amniotic band disruption complex: timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects. *J Pediatr* 1979; 95:544–9
76. His W. Die Formentwicklung des menschlichen Vorderhirns vom Ende des ersten bis zum Beginn des dritten Monats. *Abh Kon Sachs Ges Wiss Math Phys Kl* 1889; 15:673–736
77. Hobbs CA, Cleves MA, Simmons CJ. Genetic epidemiology and congenital malformations: from the chromosome to the crib. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(4):315–20
78. Hochstetter F. Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns, II. Teil, 3. Lieferung. Die Entwicklung des Mittel- und Rautenhirns. Deuticke, Vienna, 1929
79. Hoffman HJ, Taecholarn C, Hendrick EB, Humphreys RP. Management of lipomyelomeningoceles. Experience at the hospital for sick children, Toronto. *J Neurosurg* 1985; 62:1–8
80. Holmes LB. Current concepts in genetics. Congenital malformations. *N Engl J Med* 1976; 295(4):204–7
81. Hubbard AM, Harty MP, States LJ. A new tool for prenatal diagnosis: ultrafast fetal MRI. *Semin Perinatol* 1999; 23(6):437-47
82. Huisman TA, Wissner J, Martin E, Kubik-Huch R, Marincek B. Fetal magnetic resonance imaging of the central nervous system: a pictorial essay. *Eur Radiol* 2002(a); 12(8):1952-61
83. Huisman TA, Martin E, Kubik-Huch R, Marincek B. Fetal magnetic resonance imaging of the brain: technical considerations and normal brain development. *Eur Radiol* 2002(b); 12(8):1941-51.
84. Ishikawa T, Yasuhara A, Kobayashi Y: Neonatal intracerebral teratoma. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31:496-9

85. Jardri R, Pins D, Houfflin-Debauge V, Chaffiotte C, Rocourt N, Pruvo JP, Steinling M, Delion P, Thomas P. Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation: a functional MRI study. *Neuroimage* 2008; 42(1):10-8
86. Johnson IR, Symonds EM, Kean DM, Worthington BS, Broughton Pipkin F, Hawkes RC, Gyngell M. Imaging the pregnant human uterus with nuclear magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:1136–9
87. Junqueira, LC, Carneiro J. *Temel Histoloji*, (Çeviri Editörleri: Y. Aytekin, S. Solakoğlu), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2006, s 512
88. Kanev PM, Lemire RJ, Loeser JD, Berger MS. Management and long-term follow-up review of children with lipomyelomeningocele, 1952–1987. *J Neurosurg* 1990; 73:48–52
89. Kanfo JH. Use of bezodiazepines during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic considerations. *Drugs* 1992; 23:354-80
90. Kim SY, McGahan JP, Boggan JE, McGrew W. Prenatal diagnosis of lipomyelomeningocele. *J Ultrasound Med* 2000; 19:801–5
91. Kim TH, Joh JH, Kim MY, Kim YM, Han KS. Fetal pericallosal lipoma: US and MR findings. *Korean J Radiol* 2002; 3:140–3
92. Kok RD, van den Bergh AJ, Heerschap A, Nijland R, van den Berg PP. Metabolic information from the human fetal brain obtained with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1011–1015
93. Kok RD, van den Berg PP, van den Bergh AJ, Nijland R, Heerschap A. Maturation of the human fetal brain as observed by ¹H MR spectroscopy. *Magn ResonMed* 2002; 48: 611–616
94. Kok RD, de Vries MM, Heerschap A, van den Berg PP. Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. *Magn Reson Imaging* 2004; 22:851–4
95. Komarniski CA, Cyr DR, Mack LA, Weinberger E. Prenatal diagnosis of schizencephaly. *J Ultrasound Med* 1990; 9:305–7.
96. Kubik-Huch RA, Huisman TAGM, Wisser J, Gattstein-Aalame N, Debatin JF, Seifert B, Ladd ME. Ultrafast MR imaging of the fetus. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1599–606

97. Kumar P, Burton BK. Congenital Malformations Evidence-Based Evaluation and Management. 1st ed. McGraw Hill Companies, New York, 2008
98. Laifer-Narin S, Budorick NE, Simpson LL, Platt LD. Fetal magnetic resonance imaging: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:151–6
99. Larroche JC, Droulle P, Delezoide AL, Narcy F, Nessmann C. Brain damage in monozygous twins. *Biol Neonate* 1990; 57:261–78
100. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr* 1987; 110(4):531–7
101. Levine D. Ultrasound versus magnetic resonance imaging in fetal evaluation. *Top Magn Reson Imaging* 2001; 12:25–38
102. Levine D. Fetal magnetic resonance imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15:85–94
103. Levine D. Atlas of Fetal MRI. 1st ed. Taylor&Francis Group, New York, 2005
104. Levine D, Hatabu H, Gaa J, Atkinson MW, Edelman RR. Fetal anatomy revealed with MR sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167(4):905-8
105. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Li W, Edelman RR. Fetal central nervous system anomalies: MR imaging augments sonographic diagnosis. *Radiology* 1997; 204:635–42
106. Levine D, Barnes PD, Sher S, Semelka RC, Li W, McArdle CR, Worawattanakul S, Edelman RR. Fetal fast MR imaging: reproducibility, technical quality, and conspicuity of anatomy. *Radiology* 1998; 206(2):549-54
107. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Abbott J, Mehta T, Edelman RR. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1999; 94(6):1011–9
108. Levine D, Barnes PB, Korf B, Edelman RR. Tuberous sclerosis in the fetus: second-trimester diagnosis of subependymal tubers with ultrafast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:1067–9
109. Levine D, Trop I, Mehta TS, Barnes PD. MR imaging appearance of fetal cerebral ventricular morphology. *Radiology* 2002; 223:652–60
110. Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology* 2003; 229:51–61

111. Lumsden A and Krumlauf AR. Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 1996; 274:1109–15
112. Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, Ben-Aroya Z, Kidron D, Lerman-Sagie T. Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23:333-40
113. Manganaro L, Perrone A, Savelli S, Di Maurizio M, Maggi C, Ballesio L, Porfiri LM, De Felice C, Marinoni E, Marini M. Evaluation of normal brain development by prenatal MR imaging. *Radiol Med (Torino)* 2007; 112: 444–455
114. Mangels KJ, Tulipan N, Tsao LY, Alorcon J, Bruner JP. Fetal MRI in the evaluation of intrauterine myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32:124–31
115. Marden FA, Wippold FJ II, Perry A. Fast magnetic resonance imaging in steady-state precession (true FISP) in the prenatal diagnosis of a congenital brain teratoma. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27:427–30
116. McLean S. Congenital Anomalies. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 839–58
117. McLendon RE, Provenzale J. Glioneuronal tumors of the central nervous system. *Brain Tumor Pathol.* 2002;19(2):51-58
118. Messing-Jünger AM, Röhrig A, Stressig R, Schaper J, Turowski B, Blondin D. Fetal MRI of the central nervous system: clinical relevance. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25:165-71
119. Morof DF, Levine D, Stringer KF, Grable I, Folkerth R. Congenital glioblastoma multiforme: prenatal diagnosis on the basis of sonography and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1369–1375
120. Muller F, O’Rahilly R. The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12. *Anat Embryol (Berl)* 1987; 176:413–30
121. Müller F, O’Rahilly R. The timing and sequence of appearance of neuromeres and their derivatives in staged human embryos. *Acta Anat (Basel)* 1997; 158:83–99
122. Müller F, O’Rahilly R. The human brain at stages 21–23, with particular reference to the cerebral cortical plate and to the development of the cerebellum. *Anat Embryol (Berl)* 1990; 182:375–400

123. Myers C, Duncan KR, Gowland PA, Johnson IR, Baker PN. Failure to detect intrauterine growth restriction following in utero exposure to MRI. *Br J Radiol* 1998; 71:549–51
124. Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med* 1989; 320(1):19–23
125. Nicolaides KH, Berry S, Snijders RJ, Thorpe-Beeston JG, Gosden C. Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5:5-14
126. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:800–3
127. Nieuwenhuys R. Morphogenesis and general structure. In: Nieuwenhuys R, ten Donkelaar HJ, Nicholson C. *The Central Nervous System of Vertebrates*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998, pp 159–228
128. Oğul E. *Temel ve Klinik Nöroloji*, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa 2006, s 381
129. Oh Y, Rassner UA, Frias AE Jr, Kennedy AM. The fetal posterior fossa: clinical correlation of findings on prenatal ultrasound and fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q* 2007; 23:203-10
130. Okamura K, Murotsuki J, Tanigawara S, Uehara S, Yajima A. Funipuncture for evaluation of hematologic and coagulation indices in the surviving twin following co-twin's death. *Obstet Gynecol* 1994; 83:975–8
131. Okamura M, Kurauchi O, Itakura A, et al. Fetal sacrococcygeal teratoma visualized by ultra-fast T2 weighted magnetic resonance imaging. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65:191–3
132. Opitz JM, Wilson GN, Gilbert-Barness E. Abnormalities of blastogenesis, organogenesis, and phenogenesis. In: Gilbert-Barness E (ed) *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. Mosby, St. Louis, 1997, pp 65–105
133. O'rahilly R ve Müller F. *The Embryonic Human Brain: An Atlas of Developmental Stages*. Third Edition. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken NJ, 2006

134. Oya N, Suzuki Y, Tanemura M, Kojima K, Kajiura S, Murakami I, Yamashita N, Suzumori K. Detection of skin over cysts with Spina bifida may be useful not only for preventing neurological damage during labor but also for predicting fetal prognosis. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15:156–9
135. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998
136. Ozduman K, Pober BR, Barnes P, Copel JA, Ogle AE, Duncan CC, Ment LR. Fetal stroke. *Pediatr Neurol* 2004; 30:151–62
137. Öge AE. Nöroloji, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004; s 730
138. Parnavelas JG. The origin and migration of cortical neurones: New vistas. *Trends Neurosci* 2000; 23:126–131
139. Pierre-Kahn A, Hanlo P, Sonigo P, Parisot D, McConnell RS. The contribution of prenatal diagnosis to the understanding of malformative intracranial cysts: state of the art. *Childs Nerv Syst* 2000; 16:619–26
140. Pistorius LR, Hellmann PM, Visser GH, Malinger G, Prayer D. Fetal neuroimaging: ultrasound, MRI, or both?. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:733-45
141. Pooh RK, Maeda K, Pooh K. An Atlas of Fetal Nervous System Disease Diagnosis and Management. Tayler&Francis e-Library, www.eBookstore.tandf.co.uk. 2005; 2003 published The Parthenon Publishing Group London, UK, erişim 29.01.2009, pg4-5
142. Prayer D, Brugger PC, Prayer L. Fetal MRI: techniques and protocols. *Pediatr Radiol* 2004; 34:685–93
143. Prayer D, Kasprian G, Krampl E, Ulm B, Witzani L, Prayer L, Brugger PC. MRI of normal fetal brain development. *Eur J Radiol* 2006; 57: 199–216
144. Probst FP. Congenital defects of the corpus callosum. Morphology and encephalographic appearances. *Acta Radiol Suppl* 1973; 331:1–152
145. Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal magnetic resonance imaging enhances fetal diagnosis. *J Pediatr Surg* 1998; 33:553–8
146. Rakic P, Sidman RL. Telencephalic origin of pulvinar neurons in the fetal human brain. *Z Anat Entw Gesch* 1969; 129:53–82

147. Ramirez M, Wilkins I, Kramer L, Slopis J, Taylor SL. Prenatal diagnosis of unilateral megalencephaly by real-time ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1384–5
148. Ren T, Anderson A, Shen WB, Huang H, Plachez C, Zhang J, Mori S, Kinsman SL, Richards LJ. Imaging, anatomical, and molecular analysis of callosal formation in the developing human fetal brain. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 191–204
149. Revel MP, Pons JC, Lelaidier C, Fournet P, Vial M, Musset D, Labrune M, Frydman R. Magnetic resonance imaging of the fetus: a study of 20 cases performed without curarization. *Prenat Diagn* 1993; 13:775–99
150. Rich P, Jones R, Britton J, Foote S, Thilaganathan B. MRI of the foetal brain. *Clin Radiol* 2007; 62(4):303-13
151. Richmond S, Atkins J. A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital malformation over 16 years. *BJOG*. Oct 2005;112(10):1349–57
152. Rickert CH. Neuropathology and prognosis of foetal brain tumours. *Acta Neuropathol* 1999; 98:567–576
153. Righini A, Bianchini E, Parazzini C, Gementi P, Ramenghi L, Baldoli C, Nicolini U, Mosca F, Triulzi F. Apparent diffusion coefficient determination in normal fetal brain: a prenatal MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 799–804
154. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Stoutenbeek P, van der Grond J. Lactate in the foetal brain: detection and implications. *Acta Paediatr* 2004; 93: 937–40
155. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* Sep 2000; 54(9):660–6.
156. Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, Pashayan H, LOuin C, Shapiro S. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 309:1281-5
157. Rubenstein JR and Beachy PA. Patterning of the embryonic forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8:18–26
158. Saitsu H, Yamada S, Uwabe C, Ishibashi M, Shiota K. Development of the posterior neural tube in human embryos. *Anat Embryol (Berl)* 2004; 209:107–17

159. Schachenmayr W, Friede RL. Fine structure of arachnoid cysts. *J Neuropathol Exp Neurol* 1979; 38:434–46
160. Seeds JW, Jones FD. Lipomyelomeningocele: prenatal diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1986; 67:34S–37S
161. Serrien DJ, Nirkko AC, Wiesendanger M. Role of the corpus callosum in bimanual coordination: a comparison of patients with congenital and acquired callosal damage. *Eur J Neurosci* 2001; 14:1897–905
162. Shakudo M, Inoue Y, Mochizuki K, Manabe T, Mura K, Matsu R, Oda J, Yamada R. Fast MR imaging and ultrafast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Osaka City Med J* 2001; 47:127–35
163. Sharp D, Robertson DM. Tuberous sclerosis in an infant of 28 weeks gestational age. *Can J Neurol Sci* 1983; 10:59-62
164. Sidman RL, Rakic P. Development of the human central nervous system. In: Haymaker W, Adams RD (eds) *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Thomas, Springfield, IL, 1982, pp 3–145
165. Simon EM, Goldstein RB, Coakley FV, Filly RA, Broderick KC, Musci TJ, Barkovich AJ. Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1688–98
166. Singh D, Kumar V, Singh JR. Prenatal Diagnosis for Congenital Malformations and Genetic Disorders. <http://emedicine.medscape.com/article/1200683-overview> erişim: 13.05.09
167. Smith FW, Adam AH, Phillips WDP. NMR imaging in pregnancy. *Lancet* 1983; 1:61-2
168. Sonigo P, Elmaleh A, Fermont L, Delezoïde AL, Mirlesse V, Brunelle F. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol*. 1996;26:1-4
169. Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, Delezoide AL, Brunelle FO. MR imaging of fetal cerebral anomalies. *Pediatr Radiol* 1998; 28:212-22
170. Soussotte C, Maugey-Laulom B, Carles D, Diard F. Contribution of transvaginal ultrasonography and fetal cerebral MRI in a case of congenital cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15:219–23
171. Stroustrup Smith A, Grable I, Levine D. Case 66: caudal regression syndrome in the fetus of a diabetic mother. *Radiology* 2004; 230:229–33

172. Szymonowicz W, Preston H, Yu VY. The surviving monozygotic twin. *Arch Dis Child* 1986; 61:454–8
173. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomî, ODTÜ Yayıncılık, Ankara, 2007; s. 326
174. Trop I, Levine D. Hemorrhage during pregnancy: sonography and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:607–15
175. Tsuchiya K, Katase S, Seki T, Mizutani Y, Hachiya J. Short communication: MR imaging of fetal brain abnormalities using a HASTE sequence. *Br J Radiol* 1996; 69(823):668-70
176. Tunçbilek E. Results of the Turkish congenital malformation survey. *Turk J Pediatr* 1999 Jul-Sep; 41(3):287-97
177. Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi Eğitim Sempozyumları 2004-2005, Temel Radyoloji Fiziği, İnan Basım, Mayıs 2005, s 203
178. Twickler D, Budorick N, Pretorius D, Grafe M, Currarino G. Caudal regression versus sirenomelia: sonographic clues. *J Ultrasound Med* 1993; 12:323–30
179. van der Knaap MS, Valk J. Classification of congenital abnormalities of the CNS. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9:315-26
180. van der Voorn JP, Pouwels PJ, Hart AA, Serrarens J, Willemsen MA, Kremer HP, Barkhof F, van der Knaap MS. Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy. *Radiology* 2006; 241: 510–517
181. Van Regemorter N, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E, Flament-Durand J, Perlmutter-Cremer N, Rodesch F. Congenital malformations in 10,000 consecutive births in a university hospital: need for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Pediatr*. 1984; 104:386–90
182. Vergani P, Strobelt N, Locatelli A, Paterlini G, Tagliabue P, Parravicini E, Ghidini A. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:536–43
183. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 2nd Ed. Saunders, Philadelphia, PA, 1987
184. von Baer KE. *Über die Entwicklungsgeschichte der Thiere, Beobachtung und Reflexion*. Borntrager, Königsberg, 1828
185. Wagenvoort AM, Bekker MN, Go AT, Wandenbussche FP, van Buchem MA, Valk J, van Vugt JM. Ultrafast scan magnetic resonance in prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15:364–72

186. Wang GB, Shan RQ, Ma YX, Shi H, Chen LG, Liu W, Qiu XL, Wei YL, Guo L, Qu L, Li HH. Fetal central nervous system anomalies: comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis. *Chin Med J (Engl)*. 2006; 119:1272-7
187. Warf BC, Scott RM, Barnes PD, Hendren WH 3rd. Tethered spinal cord in patients with anorectal and urogenital malformations. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19:25-30
188. Weinreb JC, Lowe TW, Cohen JM, Kurtler M. Human fetal anatomy: MR imaging. *Radiology* 1985; 157:715-20
189. Weinreb JC, Lowe TW, Santos-Ramos R, Cunningham FG, Parkey R. Magnetic resonance imaging in obstetric diagnosis. *Radiology* 1985;154(1):157-61
190. Whitby E, Paley MN, Davies N, Sprigg A, Griffiths PG. Ultrafast magnetic resonance imaging of central nervous system abnormalities in utero in the second and third trimester of pregnancy: comparison with ultrasound. *BJOG* 2001; 108:519-26
191. Whitby EH, Paley MN, Sprigg A, Rutter S, Davies NP, Wilkinson ID, Griffiths PD. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging in 100 singleton pregnancies with suspected brain abnormalities. *BJOG* 2004;111:784-92
192. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle: I. Clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neuro* 1946; 5:116-30
193. Yamashita Y, Namimoto T, Abe Y, Takahashi M, Iwamasa J, Miyazaki K, Okamura H. MR imaging of the fetus by a HASTE sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(2):513-9
194. Yeh SY, Paul RH, Cordero L, Hon EH. A study of diazepam during labor. *Obstet Gynecol* 1974; 43:363-374
195. Yuh WT, Nguyen HD, Fisher DJ. MR of fetal central nervous system abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:459-64
196. Yunis JJ, Ramsay N. Retinoblastoma and subband deletion of chromosome 13. *Am J Dis Child* 1978; 132(2):161-3