



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**20-24. GESTASYONEL HAFTALARDAKİ SAĞLIKLI FETUSLARDA
PRENATAL ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN BEYİN FİSSÜR
DERİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nuran MAMMADOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİMDALİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gökçen ÖRGÜL

KONYA - 2023

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**20-24. GESTASYONEL HAFTALARDAKİ SAĞLIKLI FETUSLARDA
PRENATAL ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN BEYİN FİSSÜR
DERİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nuran MAMMADOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİMDALİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gökçen ÖRGÜL

KONYA - 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez sürecimde, her daim bana yol gösteren, bilgisi, tecrübesi ile her zaman beni destekleyen ve tezime büyük katkıları olan değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gökçen ÖRGÜL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, her zaman desteklerini hissettiğim, bölümümüzün kıymetli hocaları Sayın Prof. Dr. Çetin ÇELİK başta olmak üzere, Prof. Dr. Özlem SEÇİLMİŞ, Prof. Dr. Setenay Arzu YILMAZ, Prof. Dr. Ayşe Gül KEBAPCILAR, Prof. Dr. Aybike Pekin, Doç. Dr. Mustafa Gazi UÇAR, Doç. Dr. Mehmet KULHAN, Doç. Dr. Ersin ÇİNTESUN ve Doç. Dr. Ahmet BİLGİ'ye

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, uzman doktorlarımıza, hemşire, ebe, sekreter ve personellerimize

Anneme, her gün manevi desteğini benden esirgemeyen ablama, kardeşime ve evlatlarının okuması için elinden geleni yapan değerli babama

Sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER:.....	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2.1. Korpus kallozum:	8
2.2.2. Ventriküller:	8
2.2.3. Posterior fossa yapıları:	9
2.2.4. Myelinizasyon:.....	9
2.2.5. Sulkasyon:	9
2.2.6. Sylvian fissür:.....	10
2.2.7. Parietookipital fissür:	11
2.2.8. Calcarin Fissür:.....	11
2.3. Obstetrik Ultrasonografi:.....	11
2.3.1. Obstetride Ultrasonografi Cihazının Kullanım Tarihi.....	12
2.3.2. Obstetrik Ultrasonunografi cihazının kullanım amaçları ve yararları:	13
2.3.3. Teknik Noktalar:.....	13
2.3.3.1. Ultrasonografik Cihaz Probu:	13
2.3.3.2. Görüntü Ayarları:.....	13
2.3.3.3. Fetal Santral Sinir Sisteminin Ultrasonografik İncelenmesi:	14
2.3.3.4. Santral Sinir Sistemi Ultrasonografisi:	14
2.4. Fetal Biyometri:	16
2.4.1. Ultrasonografi ile Fetal Santral Sinir Sistemi Anomalilerinin Tanısı:	17
2.4.2. SSS Ultrasonografik Muayenesinde Rutin Olarak Bakılması Gereken Yapılar:	17
2.5. Kortikal Gelişim Anomalileri:	18
2.5.1. Genetik Faktörler:.....	18
2.5.2. Teratojenik Nedenler:	18
2.5.3. Eşlik Eden Sendromlar:	19
2.6. Kortikal Gelişim Anomalilerinin Sınıflandırılması:	21
2.6.1. Kortikal gelişim anomalileri:.....	21
2.7. Anormal nöronal ve glial proliferasyon sonucu oluşan malformasyonlar:	22
2.7.1. Mikrosefali (oligogirik mikrosefali):.....	22
2.7.2. Mikrolizensefali:.....	23

2.7.3. Balon hücreli fokal kortikal displazi:	23
2.8. Nöronal Migrasyon Anomalileri:	23
2.9.1. Lizenfali Kortikal Migrasyon Anomalileri:.....	24
2.9.1.1. Tip I Lizenfali:.....	24
2.9.1.2. Lizenfali İle İlişkili Genler:	25
2.9.1.3. Tip II lizenfali:	27
2.9.2. Walker-Warburg Sendromu:	27
2.9.3. Kas-Göz-Beyin Hastalığı (Muscle-Eye-Brain Disease):	28
2.9.4. Fukuyama Konjenital Musküler Distrofi (FKMD):	28
2.9.4.1. Heterotopiler:	28
2.9.4.2. Subkortikal Band Heterotopi:	29
2.9.4.3. Subependimal (Periventriküler Nodüler) Heterotopi:	29
2.9.4.4. Fokal Subkortikal Heterotopi:.....	30
2.9.5. Nonlizenfali Kortikal Migrasyon Anomalileri:	30
2.9.5.1. Polimikrogiri (mikrogiri):	30
2.9.5.2. Şizenfali:	31
2.9.5.3. Hemimegalenfenfali:	32
2.9.6. Lokalize Kortikal Migrasyon Anomalileri:	33
2.9.7. Bilateral Perisilvian Sendrom:	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Araştırılmaya Dahil Edilme Kriterleri:.....	34
3.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:	34
3.3. Gerekli Olgu Sayısının Hesaplanması:	35
3.4. Fetusun Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi:.....	35
3.5. Serebral Sulkus Kesitlerinin Elde Edilmesi:	36
3.5.1. İnsula ve Sylvian fissür:	36
3.5.2. Parieto-okspital fissür:.....	37
3.5.3. Calcarian fissür:.....	38
3.6. Çalışma Gruplarının Oluşturulması:	39
3.7. Verilerin Analizi:	39
3.8. Etik Kurul Onayı:	40
3.9. İstatistiksel Analiz:	40
4. BULGULAR	41
SONUÇ	73
KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

SSS	: Santral sinir sistemi
2D	: İki boyutlu
3D	: Üç boyutlu
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SFO	: Silvian fissür operkülizasyonu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
NİCE	: The National Institute for Health and Care Excellence
MHz	: Saniye başına milyon döngü
CSP	: Kavum septum pellucidum
BPD	: Biparietal çap
HC	: Baş çevresi
AC	: Karın çevresi
FL	: Femur uzunluğu
HL	: Humerus uzunluğu
İUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
TS	: Tuberoz skleroz
MEB	: Kas-göz-beyin
EEG	: Elektroensefalogram
MDS	: Miller-Dieker sendromlu
SBH	: Çift korteks
WWS	: Walker-Warburg sendromu
FKMD	: Fukuyama konjenital musküler distrofisi
POMGnT1	: Protein O-mannose β 1,2-Nacetylglucosaminyltransferase

PVNH	: Subepandimal periventriküler heterotopi
FSKH	: Fokal subkortikal heterotopili
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
İSUOG Gynecology	: İnternational Society of Ultrasound in Obstetrics and
SF	: Silvian fissür
POF	: Parieto-okspital fissür
CF	: Calcarian fissür
XLAG	: X'e bağlı geçişli lizensefali
PAFAH	: Trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Beyin veziküllerinin oluşumu.....	4
Şekil 2: Germinal tabakada proliferen olan hücrelerin kortikal tabakadaki lokalizasyonu	6
Şekil 3: Nöronların kortikal tabakaya göçü.....	7
Şekil 4: 24-25. Haftalar arasında fetusa ait patolojik kesit, silvian fissürün sınırlarını oluşturan lateral sulkus (1) ok ile işaretli	11
Şekil 5: (A) Transventriküler kesit; (B) Transtalamik kesit; (C) Transserebellar kesit	15
Şekil 6: Normal ve lizensefalik korteksin şematik görünümü	24
Şekil 7: İnsula ve silvian fissür derinliklerinin ölçümü	37
Şekil 8: Midsaggital kesit ile parieto-oksipital fissür ölçümü	38
Şekil 9: Posterior fossa seviyesindeki calcarian fissür ölçümü.....	39
Şekil 10: Annelerin yaşlarının histogram ile gösterilmesi	41
Şekil 11: Gebelere ait gravide ve parite verilerinin grafikte gösterimi	42
Şekil 12: Gebelik haftası ve fetal cinsiyetin grafik ile gösterilmesi	43
Şekil 13: İnsula, silviyan fissür, pariyeto-oksipital fissür, calcarian fissür, biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi, femur uzunluğu, cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magnaya ait histogram grafiğı.....	48
Şekil 14: Gebelik haftasına göre insula derinliğı	49
Şekil 15: Gebelik haftasına göre silvian fissür derinliğı	50
Şekil 16: Gebelik haftasına göre parieto-oksipital fissür derinliğı	52
Şekil 17: Gebelik haftasına göre calcarian fissür derinliğı	53
Şekil 18: İnsula ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki	54
Şekil 19: Silvian fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki	56
Şekil 20: Parieto-oksipital fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.....	57

Şekil 21: Calcarian fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.....	58
Şekil 22: İnsula ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki	59
Şekil 23: Sylvian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.....	60
Şekil 24: Parieto-oksipital fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki	61
Şekil 25: Calcarian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.....	63
Şekil 26: İnsula, silvian fissür, parieto-oksipital fissür ve calcarian fissür ölçümlerinin erkek ve kız cinsiyetlerde karşılaştırılması	64

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Migrasyon anomalilerine eşlik eden sendromlar	20
Tablo 2: Kortikal gelişim anomalilerinin embriolojik sınıflaması	22
Tablo 3: Annelerin yaş, gravide, parite özellikleri.	41
Tablo 4: Gebelik haftası dağılımı ve fetal cinsiyet oranı	42
Tablo 5: İnsula, silviyan fissür, pariyeto-oksipital fissür, calcarian fissür, biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi, femur uzunluğu, cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna ait ultrasonografik ölçümler.....	44
Tablo 6: İnsula, silviyan fissür, pariyeto-oksipital fissür ve calcarin fissür ölçümlerinin gebelik haftalarına göre minimum ve maksimum değerleri	46
Tablo 7: Fetal insula ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması.	49
Tablo 8: Fetal silvian fissür ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması	50
Tablo 9: Fetal parieto-oksipital fissür ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması	51
Tablo 10: Fetal calcarian fissür ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması	53
Tablo 11: İnsula ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki	54
Tablo 12: Silvian fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki	55
Tablo 13: Parieto-oksipital fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.....	56
Tablo 14: Calcarian fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.....	57
Tablo 15: İnsula ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki	59
Tablo 16: Silvian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.....	60
Tablo 17: Parieto-oksipital fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna	

arasında ilişki	61
Tablo 18: Calcarian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.....	62
Tablo 19: İnsula, silvian fissür, parieto-okspital fissür ve calcarian füssür ölçümlerinin erkek ve kız cinsiyetlerinde karşılaştırılması	64



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan beyninin gelişim aşaması hamilelik süreci boyunca devam eden karmaşık bir süreçten ibarettir. Fetal beyin gelişimi birbirini izleyen ardışık süreçleri içerir. Bu süreç hücre proliferasyonu, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyondan oluşan aşamalardan ibarettir.

İntrauterin gelişim sürecinde fetal beynin görünümü 20. haftadan 35. haftaya kadar olan süreçte düz formdan sulkuslarla donatılmış hale doğru değişim gösterir. Sulkusların gelişimi beyin korteks gelişiminin önemli bir belirteçidir (1).

Fetal korteksin matürasyonunu değerlendirmek mümkündür. Kortikal gelişimi değerlendirmede fetal sulkus gelişiminin prenatal dönemde ultrasonografi ile değerlendirilmesi önemlidir (2).

Kortekste gelişim sürecinde meydana gelen bozukluklar, epilepsi, zeka geriliği, hipotoni ve vücutta kasılmalar gibi ciddi postnatal anormalliklerin sebebi olabilir. Bu yüzden kortikal gelişim bozukluklarında nedenin belirlenmesi, eğer varsa genetik ve kromozomal bozuklukların saptanması, aileye verilecek danışmanlık açısından önemlidir.

Patolojik kortikal gelişim riski olan fetuslarda, radyolojik metodlarla sulkal gelişimin ve nöronal migrasyonun değerlendirilebilmesi, fetal beynin matürasyon defektlerinin saptanmasında, kortikal gelişim anomalilerinin erken tanısında ve prognozun öngörülebilmesinde yardımcı olabilir. Kortikal migrasyon bozukluklarında bazı hastalıkların doğumdan önce teşhisi mümkün olabilir.

Sulkusların gelişimi kortikal matürasyonun önemli bir göstergesi olduğu için, bunların belirli haftalarda gelişim aşamalarını araştırırsak ve sulkus derinliklerinin belirlenen haftalara göre normal değerlerini belirleyebilirsek, normal değerler dışındaki ölçümler saptandığında kortikal gelişim bozukluklarının prenatal tanısının konulabilmesi ve doğum sonrası gerekli olacak önlemlerin alınması açısından fayda sağlayacaktır.

Biz bu çalışmaya 18-35 yaş arası 20-24. gebelik haftasında olan sağlıklı gebelik süreci geçiren gönüllü gebeleri dahil etmeyi planladık. Amacımız bu gebelerin fetuslarında kortikal sulkusların, aynı zamanda sulkus gelişiminin fetusun cinsiyetine göre gelişim aşamalarındaki farklılıkları, biyometrik gelişim ile uyumunu, serebellum, cisterna magna ve ventrikül gelişimi ile korelasyonunu, gebelik haftasına göre gelişim aşamalarını izlemek ve sulkusların amaçladığımız gebelik haftalarında ölçümlemleri yaparak normal değerleri belirlemek olacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

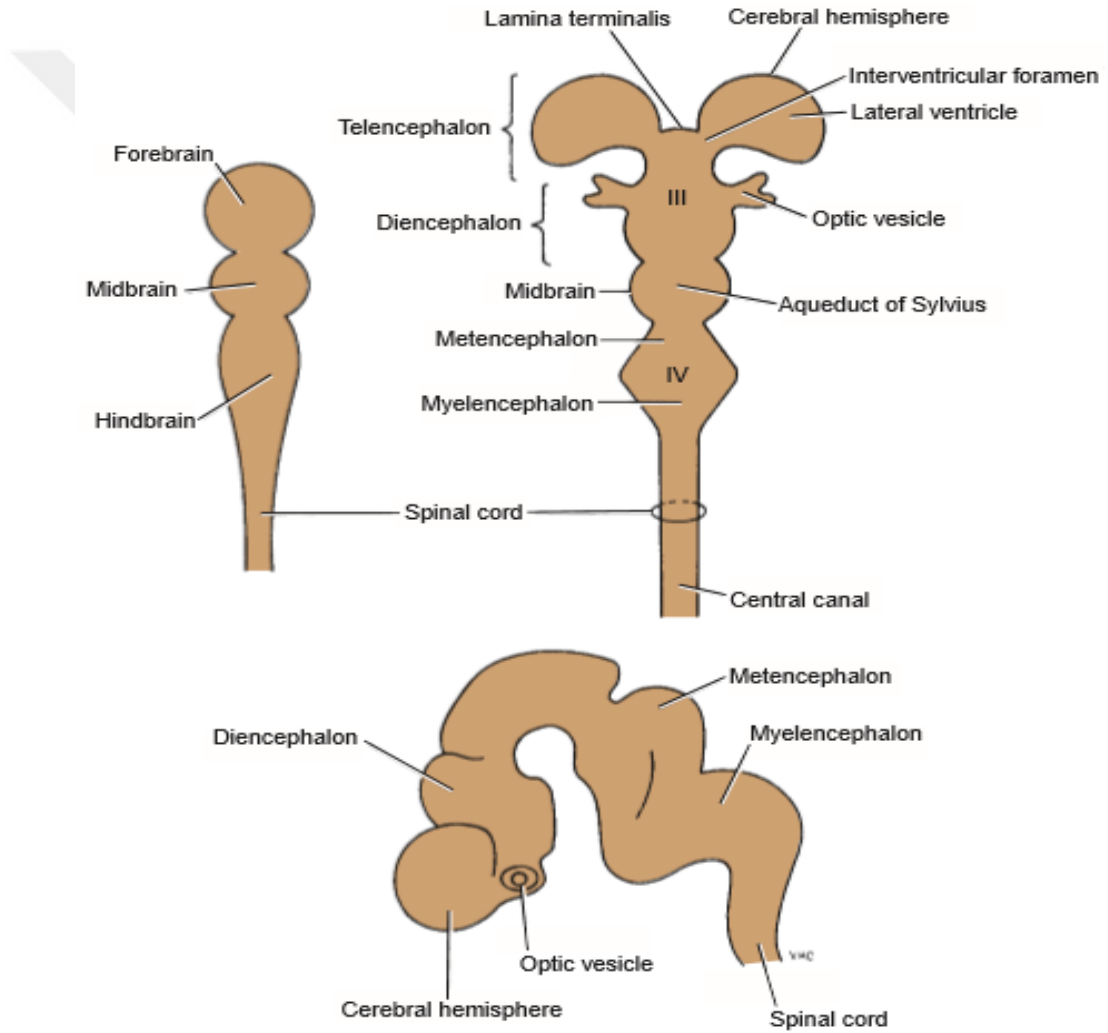
Santral sinir sisteminin (SSS) embriyolojik gelişimi, notokord'un tetikleyici etkisi altında nöral plakayı meydana getiren ektodermin kalınlaşması ile gestasyonel yaşamın üçüncü haftası aralığında başlar. İnsan beyni dört gelişim aşamasından geçerek oluşum sürecini tamamlar:

1. Primer ve sekonder nörulasyon aşaması
2. Ön beyin paterni gelişimi
3. Nöronların proliferasyon ve göç etme aşaması
4. Miyelinasyon

Santral sinir sistemi gestasyonel hayatın 3. haftasında oluşmaya başlar ve bu oluşum en başta kalınlaşmış nöral plak şeklinde belirir. Nöral plak'ın yanları üst kısma doğru kabarak nöral katlantıları oluşturur. Devamında bu katlantılar dahada belirginleşir, orta kısma doğru yaklaşarak nöral tüpü şekillendirmek için birleşme gösterirler. Birleşme aşaması önce servikal kısımdan başlar, devamında kaudal ve sefalik yönlerde ilerleme gösterir. Anterior nöroporun kapanması sırasında nöral tüpün rostral kısmında üç adet serebral kese oluşur. Bu üç adet vezikülden prozensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rombensefalon (arka beyin) gelişir (Şekil 1). Arka beyin, orta beyinden ve servikal spinal korddan mezensefalik ve servikal fleksura ile sınırlandırılır. Ön beyin ise iki parçaya ayrılır: diensefalon (talamus, hipotalamus, globus pallidus) ve telensefalon (serebral yarımküreler, putamen, kaudat nükleus). Optik keseler diensefalondan gelişir. Rombensefalon, iki parçadan ibarettir. Bu iki parça bir sonraki aşamada pons ve serebellumu oluşturacak olan metensefalon ve miyelensefalon olarak bilinir.

Miyelensefalon, medulla oblongatayı oluşturur. İntrauterin gelişiminin otuz-otuz beşinci günlerinde foramen monro kısmında gelişen telensefalik kesecikler, foramen monro ile diensefalik boşluk arasında ilişkiyi sağlamakta. Orta hatta yerleşen lamina terminalis, telensefalik vezikülleri donatan ve gelecekteki germinal tabakayı meydana getirecek ince duvarı birbirine bağlar. Telensefalik kesecikler rostrokaudal-

lateroventral yönlerde gelişim gösterirler. Ventriküler sistem büyümeye devam ederken ventrikül duvarları kapsamında germinal matriks meydana gelir. Germinal matriks, gestasyonel hayatın 7. haftası boyunca nöronal proliferasyonun izlendiği subependimal alanları tanımlamakta. Gestasyonel gelişimin 8. haftasında subependimal bölgedeki nöronal hücreler dış kesime göç ederler. Bu göç etme eylemine migrasyon denir. Korteksin en alt tabakasını (6. tabaka) meydana getirecek hücreler ilk başta, yüzeyel katmanını oluşturacak nöronlar ise daha geç dönemde göç ederler. İstisna dendrit ve aksonlardan oluşan moleküler tabakadır. Bu katmanı oluşturan hücreler beyin korteksine en erken dönemde göçen hücrelerdir. Germinal matriks ise nöronların ve gliaların tümünün kaynağı olmaktadır (3-5).



Şekil 1: Beyin veziküllerinin oluşumu

2.2. Korteksin Embriyolojik Gelişim Aşamaları

Serebral korteksin maturasyonu aşağıdaki basamaklarla gerçekleşir:

1) Proliferasyon: Nöronal öncü hücrelerin germinal zonlarda proliferasyon olarak genç glia ve nöron hücrelerine diferansiyasyon olması

2) Migrasyon: Mitoz sonrası henüz gelişmemiş nöronların ventriküler zondan serebral kortekse göç etmesi

3) Organizasyon: Kortikal laminasyon, sinaptogenez ve programlanmış ölüm ile hücrelerin aksonal ve dendritik uzanımlarla korteks içinde vertikal ve horizontal organizasyonu

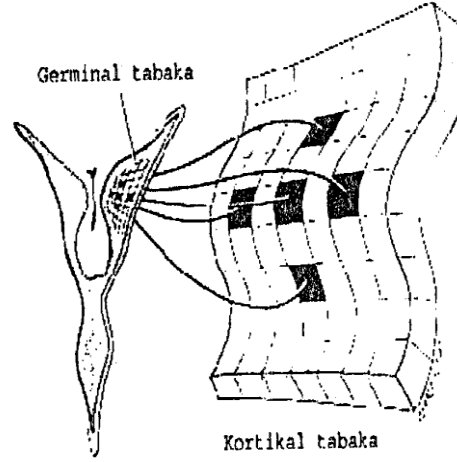
Nöronal proliferasyon: Hücre çoğalması ve gelişimi ön beynin germinal tabakalarında başlar. Proliferatif olaylar gebeliğin ilk 8. hafta ile 16. hafta aralığında olur ve zirve yaptığı dönem 12. hafta ile 16. hafta aralığındadır. Son aşamalarda vasküler yapıların proliferasyonu izlenir ve arterlerin venlerden önce proliferasyon olduğu görülür (6).

Nöronal migrasyon: Nöronal migrasyon ardışık birçok olaydan ibarettir. Çok sayıda sinir hücresi ventriküler ve subventriküler alandaki başlangıç yerlerinden, santral sinir sistemindeki yerleşim göstermesi gereken yerlere doğru ulaşmaya çalışırlar. Bu hareketin gerçekleştiği dönem gebeliğin 12. ve 16. haftaları aralığına denk gelir. Bu mekanizma genetik bozukluklarla birlikte sonradan etki gösteren etmenler ile de farklılığa uğrayabilir (6). Göç aşamalarının gerçekleşebilmesi için bazı ligandlar ve reseptörlerin varlığında gereklidir (6-10).

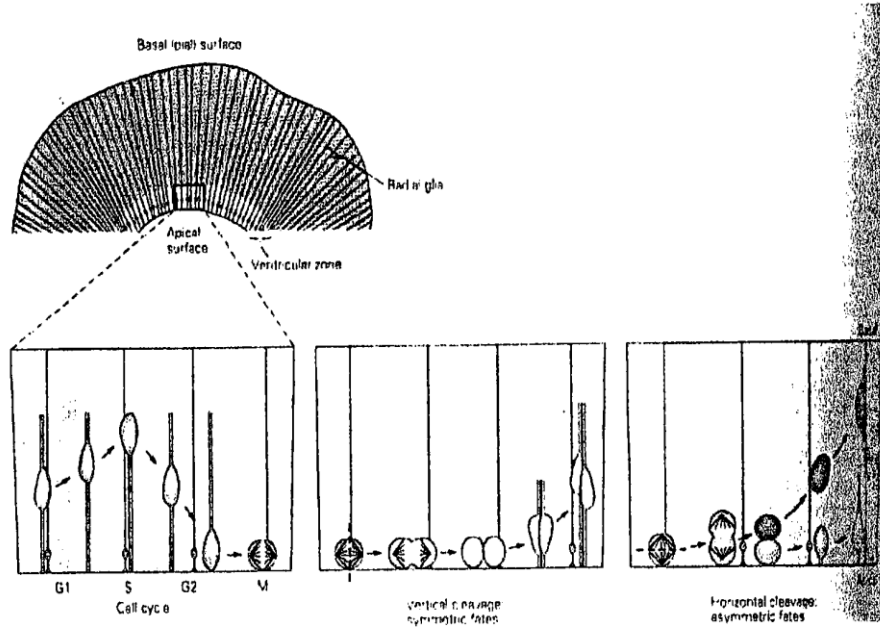
Kortikal nöronal migrasyon iki büyük göç dalgası sonucu gerçekleşir. İlk göç dalgasındaki nöronlar 6. gebelik haftasında oluşurlar ve 7-8. haftada göç ederler. Onuncu haftada bu hücrelerin ilkel kortekste oluşturduğu tabaka ikiye ayrılır. Bir tabaka sonradan I. kortikal tabakaya dönüşecek olan *süperfisyal marginal zon*, diğer tabaka ise, kortekste sinaptik inen ve çıkan bağlantıların sağlanmasında önemli yeri olan *transiyent nöronal tabakalardır* (11-13).

İkinci, daha büyük olan göç dalgası 10. gebelik haftasında ventriküler zondaki genç nöronlar tarafından gerçekleştirilir ve 11. haftada başlar. Bu göç 12-14. haftalarda maksimuma ulaşır ve 16. haftada ventriküler zondaki hücreler bitene kadar devam eder. Migrasyonun dalgalar halinde 25. haftaya kadar devam ettiği bilinmekte (13). Nöronlar korteksteeki gerçek yerlerine ulaştıktan sonra diferansiye olmaya başlarlar. Aksonal ve dendritik oluşumlar yapılanmaya başlar ve başka nöronlarla sinaptik bağlar kurarlar (11).

Beyin korteksini oluşturacak nöronlar, hemisferin tüm katmanı boyunca ependimal yüzeyden piaya kadar özel glial rehberler altında ışınsal olarak ulaşırlar (Şekil 2). Bu glial rehberler 3-10 radial liftten oluşan topluluk halinde bulunurlar. Glial hücrelerin uzun kolları pial membrana uzanarak sonlanır ve ventriküllerin yüzeyi ile pia arasında bir köprü rolünü oynarlar (Şekil 3). Nöron göçü sonlandıktan sonra radial glial liftler gelişimini tamamlamış oligodendrositler, astrositler ve ependimal hücrelere dönüşürler (11, 14).



Şekil 2: Germinal tabakada proliferen olan hücrelerin kortikal tabakadaki lokalizasyonu



Şekil 3: Nöronların kortikal tabakaya göçü

Yapılan çalışmalar beyin korteksinin “içten dışa” doğru oluştuğunu göstermektedir. Erken oluşun ve erken göç aşamasını tamamlayan nöronların daha alt tabakalarda, sonraki aşamada oluşup göç edenlerin ise daha önceden yerleşim göstermiş nöronları aşarak, yüzeyel tabakalarda yerleşim gösterdikleri bildirilmiştir (13, 14).

Migrasyonun gerçek mekanizması tam olarak bilinmese de, nöronların radial glial liflerin yüzeyindeki bazı kimyasal belirleyicilerle etkileşimleri sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Nöronal ve glial glikoproteinlerden olan laminin, sitotaktin, astrotaktin ve NgCAM gelişim süresince glia ve nöron arasındaki etkileşimini sağladığı düşünülür (8, 11).

Nöronlar, serebral kortekste son olması gereken yerlerine ulaştıktan sonra organizasyon süreci başlar. Doğumdan sonra da devam eden bu süreçte nöronlar tabakalar halinde yerleşirler ve diğer nöronlarla sinaptik bağlantılar kurarlar (8, 15, 16). Gestasyonel hayatın 18. haftasından önce ilkel serebral hemisferler düz bir yüzeye (fizyolojik lizensefali) sahiptir. Embriyolojik gelişim aşamasında sulkuslar, özel bir sıraya göre oluşurlar ve gelişim aşamalarında aralarında ilginç bir hiyerarşi vardır. İlk aşamada fissürler görülmeye başlar, sonrasında beynin önemli kısımlarında sulkuslar belirginleşmeye başlar. Fetal beynin sulkus ve giruslarının tam anlamıyla oluşumu 22.

gestasyonel haftadan sonra başlar. On sekizinci gebelik haftasından önce korteksin yüzeyi düz görünümde olup bu durum hatalı lizensefali tanısına neden olabilir. On sekizinci gestasyonel haftadan başlayarak silvian fissür belirginleşmeye başlar. Bu dönemde silvian fissür, serebral yarım kürelerin ventrolateral bölümünde belirginleşmeye başlar. Silvian fissür oluşumunu 24-28. haftalarda sırası ile rolantik, interparietal ve üst temporal sulkuslar izler. Yirmi-yirmi ikinci intrauterin haftalar arasında pariyeto-oksipital, kalkarin ve insular sulkuslar artık belirginleşir. Gestasyonel hayatın yirmi altı-yirmi sekizinci haftaları civarında ise postsantral, süperior frontal, orta temporal sulkuslar belirginleşir. İkincil ve tersiyer sulkusların gelişimi ise son trimesterde, doğuma yakın dönemde izlenir (3, 17).

2.2.1. Korpus kallozum:

Bilateral beyin loblarında bağlantıyı sağlayan önemli bir yapıdır. Korpus kallozum 8-20. gestasyonel haftalar arasında oluşumunu aslında büyük oranda tamamlar. Korpus kallozum 24. haftadan sonra daha belirgin bir hal alır. Yenidoğan korpus kallosumu ince ve düz yüzeyden ibarettir; beyin geliştikçe ve aksonlar miyelinleştikçe, korpus kallozum daha yuvarlak ve katmanlı bir hal alır. Korpus kallozum gebeliğin sonlarına doğru tam şekline ulaşmış olur (4, 5, 17).

2.2.2. Ventriküller:

Normal beyin gelişiminin oluşması için ventrikül duvarı önemlidir. Ventrikül duvarları ventriküler zondan oluşur ve fetal beyin loblarının en içteki tabakasını oluşturur. Germinal matriks gebeliğin erken döneminde kalın bir yapı olarak izlenim gösterir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında germinal matriks inceler ve gebeliğin 3. trimesterinde tamamen çekilir. İntrauterin 25-26. haftalarda germinal matriks tek katmanlı epandimal hücre topluluğu ile yer değiştirir (18, 19).

Lateral ventriküllerin atrium çapları 15-35. gebelik haftaları arasında sabittir. Ventriküllerin atrium çapları normal gelişim gösteren fetuslarda yapılan çalışmalarda aksiyal planda gerçekleştirilen USG ölçümlerinde 5.5 mm ile 7.5 mm aralığında değişim gösterir (20-22).

Gestasyonel 20-24. haftalar arası fizyolojik bir ventrikülomegali izlenir. İntrauterin 6-7. aylarda ventriküller artık küçülmeye başlar. Otuz beş-kırk gestasyonel

haftalar arasında ise ventriküller daha ince bir görünüme kavuşur.

Dördüncü ventrikülü rombonsefalunun içindeki boşluk oluştururken, diensefalunun dip kısmındaki boşluk üçüncü ventrikülü, hemisferler içindeki boş alanlar ise lateral ventrikülleri oluşturmada görevlidir. Orta beyin, 3. ve 4. ventriküllerin bağlantısını sağlar. Ardından mezensefalon küçülerek akuaduktus serebri (Sylvius kanalı) oluşturur. Üçüncü ve lateral ventriküller arasındaki bağlantı foramen interventrikularisler (Monro kanalı) vasıtasıyla gerçekleşir (17).

2.2.3. Posterior fossa yapıları:

İnfratentorial beyin, orta beyin ve rhombensefalondan gelişir (23). Medulla, myelensefalondan gelişir. Serebellum ilk gelişmeye başlayan yapılardandır, aynı zamanda gelişimi en son tamamlanan yapı olarak bilinir. Serebellar yarım küreler ise pons kökenlidir. Beşinci gestasyonel haftada vermis oluşmaya başlar (3-5, 17, 24).

Serebellum ventriküler zon ve rhombik alandan gelişir. Serebellumun orta hattını vermis oluştururken, yanlarında hemisferler yer alır. Purkinje hücreleri ve derin serebellar çekirdeklerin oluşumu ventriküler zon tarafından sağlamaktadır (25, 26). Rhombik kenarların kuyruk parçası pontin çekirdekleri oluştururken, ön parçası ise serebellar granüler hücreleri oluşturur. Serebellum, eksternal marjinal tabakadaki hücreler ile ventriküler zondaki hücrelerden gelişir (27). Gestasyonel gelişimin 20. haftasında serebellar vermis 4. ventrikülü kaplar (28).

2.2.4. Myelinizasyon:

Beyaz cevher miyelinasyonu, nörolojik olgunlaşma için önemlidir. Miyelin, SSS'de olduğu gibi periferik sinir sisteminde de geçirici işlevi görür. Miyelin, oligodendrosit hücresinin bir parçasıdır, protein-lipid ile sarılı bir kılıftan oluşur ve aşağıdan yukarıya, santralden perifere ve kaudalden öne doğru ilerleme gösterir (29).

2.2.5. Sulkasyon:

Sulkusların gelişme mekanizması hala net olarak bilinmese de bu konu hakkında birçok varsayım mevcut. Bunlardan biri beyin yarıklarının oluşması, korteks ge-

lişiminin bir sonucu olduğu(30), korteksin derin ve yüzeyel tabakalarının farklı büyüme gösterdiği (31, 32) veya korteks gelişimi sırasında aksonal ve glial liflerin ınsal dağılımı sırasında gösterdikleri fiziksel gerilim sonucu olduğu düşünülür.

Fetusta sulkusların oluşmaya başlaması uzaysal ve zamansal patern ile organize bir şekilde gerçekleşir. Öncelikle esas (ana) sulkuslar gelişir, bunlar ise sekonder ve tersiyer sulkusların oluşumunu tetikler (33). Patolojik incelemede sulkusların görülmesi fetal yaşı belirlenmesinde en önemli ve güvenilir göstergelerden birisi olarak kabul edilir (34). Sulkusların olgunlaşma aşamasında beynin sağ ve sol lobları arasında uyumsuzluk vardır. Örneğin sol silvian fissür sağ taraftakinden daha uzun bir yapıdadır (35). Genel olarak sulkuslar ilk aşamada düz, sık ve geniş yapılar olarak görülürler. Esas sulkuslar, zamanla aşamalı biçimde derinleşerek ve daralarak sekonder ve tersiyer sulkusların son görünümünü sağlarlar.

2.2.6. Silvian fissür:

Silviyan yarık (Şekil 4) derin ve oldukça belirgin bir fissürdür, beynin yan alt kısmında yer almakta. **İnsula** bu yapının tabanını oluşturur (36). Silvian fissür frontal ve pariyetal lobları temporal lobdan ayırır. İnsula ile beraber fetal beyin matürasyonunun en anlamlı belirteçlerindendir. Erken gebelik haftalarında silvian fossa serebral lobların lateral bölgesinde geniş bir girinti olarak izlenir. Gebeliğin 17. haftalarına doğru silvian fossa (insula) lateral kısımlarda sulkusların gelişmeye başlamasıyla değişime uğrar. İnsula sınırlarının açılması ile temporal, frontal ve parietal operküllerin birleştiği çadır benzeri bir görünüm ortaya çıkar. İnsula üzerini örten korteksle aynı düzeyde genişleyememesi sebebiyle operkül insulanın üstüne doğru büyüme gösterir ve böylelikle silvian fissür oluşur.

İnsan beyninde silvian fissürün yerleştiği kısım konuşma, duyma, somatik duyu, motor fonksiyonlar gibi önemli ve hayati fonksiyonların denetlendiği önemli bir bölgedir (37). Silvian fissür intrauterin dönemde ultrasonografi ile kolaylıkla gözlenebilir. Gebelik haftası ilerledikçe silvian fissür değişime uğrar (35). Silvian fissür oluşumu (SFO) sürecinde 15. hafta civarlarında ilk belirlendiğinde düz bir görünümde iken, ilerleyen gebelik haftaları ile geniş açılı bir görünümde dik açılı bir görünüme bürünür ve 27. haftadan sonra temporal, parietal ve frontal kapakçıkların katlanması takiben silvian fissür açısı tamamen kapanır (35). Bu zamana kadar

yapılan intrauterin dönem ultrasonografik silvian fissür değerlendirmelerinin büyük kısmı bu sebeple subjektif değerlendirmelerdir (35, 38).



Şekil 4: 24-25. Haftalar arasında olan fetusa ait patolojik örnek, silvian fissürün sınırlarını oluşturan lateral sulkus (1) ok ile işaretli.

2.2.7. Parietooksipital fissür:

Parietooksipital fissür, beynin orta yüzünde aşağı ve öne doğru genişleme gösteren, pariyetal ve oksipital lobu birbirinden ayıran, girinti şeklinde bir yapıdır. Pariyetal lob insan vücudunun duysal, özellikle de somatik (dokunmaya dayalı) bilgilerini işler ve değerlendirir. Oksipital lob ise gözlerden gelen görsel verileri işler ve değerlendirir. Parieto-oksipital fissürün asıl bölümü serebral yarımkürelerin orta yüzünde bulunurken, az bir kısmı ise lateral yüzünde yer alır (38).

2.2.8. Calcarin Fissür:

Oksipital lobun iç yüzünde görülür. Parieto-oksipital fissürün iç bölümünden başlar ve oksipital kısıma doğru genişler. Ultrasonografik incelemede tentoriumun hemen üzerinde, her iki oksipital loba paralel koronal kesitlerde görüntülenebilir (38).

2.3. Obstetrik Ultrasonografi:

Ultrasonografi ses dalgalarının dokuya penetrasyon özelliği kullanarak görüntü elde etmeye yarayan bir yöntemdir (39, 40). Prenatal dönemde anneyi ve fetüsü değerlendirme amaçlı bazı tanı testleri mevcuttur. Bu testler içerisinde obstetrik

ultrasonografi önemli yer alır ve klinik pratikte yaygın biçimde kullanılır.

2.3.1. Obstetride Ultrasonografi Cihazının Kullanım Tarihi

Tarihte bilindiği kadarıyla ilk olarak Birinci Dünya Savaşı'nda denizaltıları bulmak için kullanılmaya başlanmıştır (41). Su altındaki mesafeleri ölçme dışında sonraki yıllarda ses dalgaları aynı zamanda tıp alanında da kullanılmaya başlamıştır (42). Tıp Dünyasında ilk Karl Theodore Dussik 1930 yılında insan beyin hücrelerini incelediği çalışmasında ultrasonografiden faydalanmıştır (43). Obstetri alanında ise ilk 1950'li yılların ortalarında İskoçyalı doğum uzmanı Ian Donald ultrasonografi yöntemini kullanmıştır (41, 42, 44). Donald bu yıllarda hastalarından çıkardığı yumurtalık kistleri, myomlar gibi tümörlerin ve büyük et parçalarının üzerinde ultrasonik metal detektör ile bir takım araştırmalar yapmıştır (42). İki yıl geçmesinin ardından Donald ve mühendis arkadaşı Brown dünyadaki ilk tarayıcı prototipli ultrason cihazını geliştirmişler (42). 1958 yılında "The Lancet" dergisinde "Investigation of Abdominal Masses by Pulsed Ultrasound" başlığı altında yayınlanan makale sayesinde ultrasonografinin obstetri ve jinekoloji alanında kullanımı başlamıştır (45). Bu yıllarda ultrasonografi taramada, gebelik takibinin ve jinekolojik patolojilerin görüntülenmesinde önem kazanmıştır (46). Ultrasonografi cihazının gebelik takibinde kullanımına başlarda olumsuz yaklaşılsa da, sonraki dönemlerde obstetride kullanımı açısından ultrasonografik incelemeye dair tüm şüphelerden uzaklaşmış. 1963 yılında Brown ve Donald 'Diasonografi' olarak adlandırdıkları cihazı tanıtmışlar (42, 46). Donald üzüm gebeliğin erken teşhisi, gestasyonel kesenin büyüme aşamalarının değerlendirilmesi ve gebelik komplikasyonlarının erken dönemde araştırılmasında ultrasonografiden faydalanmıştır (46). Grennert ve ark. tarafından 1978 yılında plasenta yerleşim yerini tanımlamada, gebelik yaşının doğru hesaplanmasında, ikiz gebeliklerin teşhisinde kullanımı açısından fayda sağlayacağı bildirilmiştir (46) . İki yıl sonra ise ultrasonografi ile muayene prenatal bakımın ayrılmaz parçası haline gelmiştir (47). Üç boyutlu ultrasonografi ise 1974 yılında Szilard tarafından geliştirmiştir. Modern 3D ultrason 1986 yılında Baba ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (48).

2.3.2. Obstetrik Ultrasonunografi cihazının kullanım amaçları ve yararları:

Obstetrik ultrasonografi cihazı prenatal dönemde tanı ve tarama amacıyla kullanılır. Prenatal dönemde gebelik takibi için ultrasonografi muayenelerinin hangi sıklıkla yapılması tartışmalı konulardandır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerisine göre, fetüste anomali olup olmadığını araştırmak, gebelik yaşını doğru belirlemek, çoğul gebelikleri saptamak amaçlı 24. gebelik haftasından önce ilk ultrasonografi muayenesi yapılmalıdır (49). The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ise anomali taraması için yapılan ultrasonografi muayenesinin gestasyonel dönemin 18-20. haftaları arasında yapılması gerektiği kanatindedir (50). Türkiyede obstetrik ultrasonografi muayenesi için kabul gören tarama aralığı 18-24. haftaları arasındadır (51). Ultrasonografi değerlendirilmesi gebelik yaşına göre değişiklik gösterir (39, 52, 53). Ultrasonografi kullanımı sayesinde birçok anomali ve sendromun antenatal tanısı konabilmektedir (54)

2.3.3. Teknik Noktalar:

2.3.3.1. Ultrasonografik Cihaz Probu:

En düzgün prob ve frekansın seçimi gebenin yağ dokusu kalınlığı, bebeğin prezantasyonu ve kullanılan yaklaşım yolundan etkilenir. Genel olarak hastalarda muayenenin gerçekleştirilebilmesi için 3-5 MHz'lik transabdominal problar yeterlidir. SSS sonografisinin yapılmasında sıklıkla transabdominal muayene yeterli olurken bazı olgularda transvajinal muayene de gerekebilir. 5-10 MHz'lik problarla bu muayene de kolaylıkla yapılabilir (55, 56).

2.3.3.2. Görüntü Ayarları:

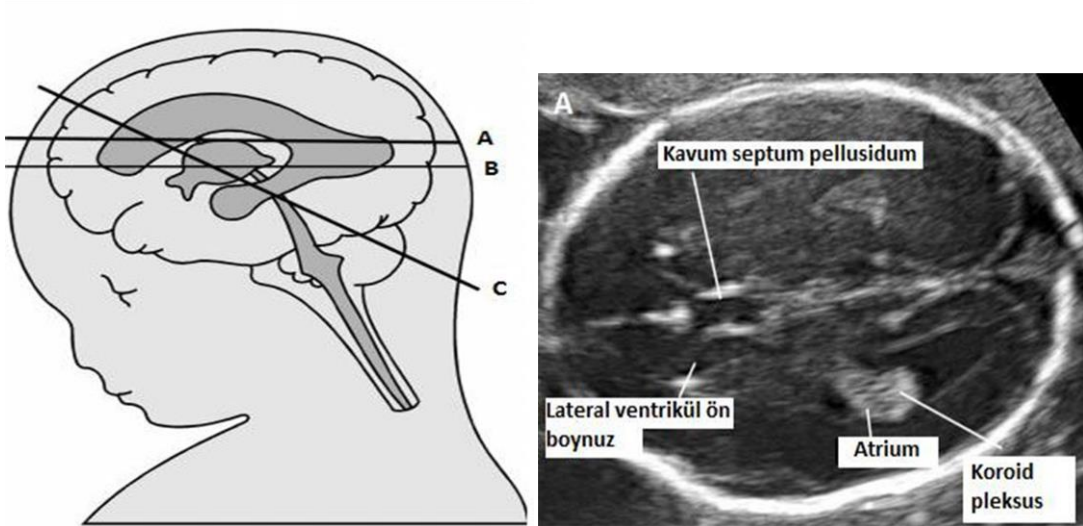
Muayenede esasen iki boyutlu ultrasonografi kullanılır ve sıklıkla gri skala ile yapılır. Gri skala görüntüsü anatomik detayları belirlemede yetersiz kalırsa, harmonik görüntüleme tekniği de kullanılabilir. Renkli Doppler ve power (güç) Doppler fonksiyonları ile de beyin damarlarını detaylı bir biçimde incelemek mümkün olabilir (57).

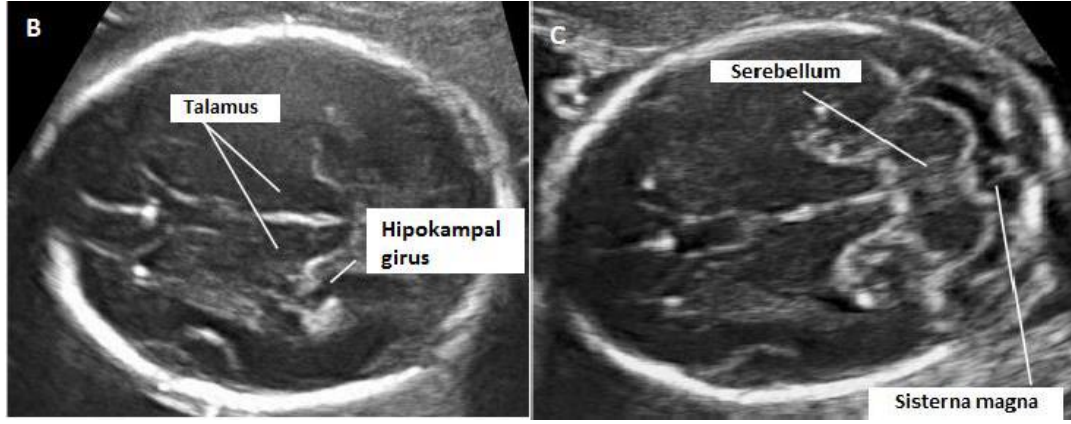
2.3.3.3. Fetal Santral Sinir Sisteminin Ultrasonografik İncelenmesi:

Beyin ve spinal kordun ultrasonografik görünümü gebelik yaşına göre değişkenlik sergiler. SSS'nin gebelik haftalarına göre doğal görünümü iyi bilinirse, anomalileri gözden kaçırmamak da mümkün olabilir. SSS anomalilerinin tanısı için ayrıntılı ultrasonografi ortalama 20 haftalık iken yapılır. Bazı SSS anomalilerinin tanısı ilk trimesterde konulabildiğinden, gebeliğin erken haftalarında yapılan ultrasonografik değerlendirme oldukça önem taşımaktadır. 14-16 gebelik haftalarında, fetal baş kemikleri tam gelişmediği için beyin her açıdan daha ayrıntılı görüntülenebilir. Fetüsün SSS'nin en düzgün şekilde değerlendirilmesi ikinci ve üçüncü trimesterde mümkündür. Gebeliğin ilerleyen haftalarında kafa kemiklerinin ossifikasyonu nedeniyle kafaiçi yapıların görüntülenmesi gittikçe zorlaşır (58).

2.3.3.4. Santral Sinir Sistemi Ultrasonografisi:

Fetüsün baş bölgesinin ve omurgasının değerlendirilmesi SSS ultrasonografisi değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Serebellum, lateral ventriküller, sisterna magna ve kavum septum pellucidum (CSP) muayenede değerlendirilmesi gereken önemli yapılardır. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise kalvaryumun şeklidir. SSS değerlendirilirken transventriküler, transtalamik ve transserebellar kesitler kullanılmalıdır (58) (Şekil 5).





Şekil 5: (A) Transventriküler kesit; (B) Transtalamik kesit; (C) Transserebellar kesit

Transventriküler kesit: Lateral ventriküllerin anterior ve posterior kısmının görüntülenmesini sağlayan bir kesittir (Şekil 5). Lateral ventriküllerin ön kısmı içi sıvı dolu yapılardır. Lateral ventriküller iç kısımda kavum septum pellucidum tarafından birbirlerinden ayrılır. CSP orta hatta sıvı dolu boşluk olarak görülür (58). İkinci trimesterde lateral ventriküllerin iç ve dış kenarları orta hatta paralel olarak görünümündedir (59). Kraniyal malformasyonlar çoğu zaman bilateral olup orta hatta asimetriye neden olur. Bu sebepten, temel muayene yapılırken beyin yapılarında simetrinin varlığına dikkat edilmesi gerekir (58).

Transtalamik kesit: Kalvaryumun orta seviyesinden transvers olarak alınan bir kesittir ve SSS ultrasonografi değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemlerdendir. Rutin olarak ölçülmesi önerilen BPD de bu kesit sayesinde ölçülmekte. Transtalamik kesitin doğru elde edildiğini söylemek için sırasıyla önden arkaya doğru ventriküllerin ön boynuzları, CSP, talamus ve hipokampik oluk aynı düzlemde görüntülenmelidir (60) (Şekil 5). İlerleyen gebelik haftalarında transventriküler kesite kıyasla transtalamik kesitin alınması daha kolaylaşır. Bu sayede daha güvenilir ölçümler elde edilebilir (60).

Transserebellar kesit: Bu kesitte ölçümler alınırken, lateral ventrikülün ön boynuzları, talamus, CSP, serebellum ve sisterna magna belirgin hale gelecek şekilde ultrasonografi probu nazikçe posteriora doğru yer değiştirilerek görüntü elde edilir. Serebellum, kraniyumun arka bölümünde kelebek görünümünde iki lobun, ortada nisbeten daha ekojenik vermiş ile birbirine bağlandığı bir beyin yapısıdır (Şekil 5).

Serebellumun hemen arkasında içi sıvı ile dolu, sisterna magna denen bir diğer beyin yapısı yer almakta. Transserebellar kesitte ölçülen sisterna magnanın genişliği 2- 10 mm arasında ise, normal olarak kabul edilir ve gebeliğin ikinci yarısından itibaren bu ölçüm sabit kalır (58). Vermis 20. haftadan önce dördüncü ventrikülü tamamen örtemeyebilir ve bu bulgu arka fossada anomali açısından şüpheli bulgu oluşturabilir Gebeliğin 20. haftasından sonraki dönemde ise bu görünüm tamamen normal olarak kabul edilmektedir (61).

2.4. Fetal Biyometri:

Gebelik yaşının belirlenmesinde ultrasonografik yöntemler:

Gebeliğin erken döneminde gestasyonel kesenin çapı menstrual yaş hakkında tahmin verir. İlk trimester de ölçülen baş-popo mesafesi ise gebelik haftasını belirlemede en etkin yöntemdir. Bu sebeple, tüm gebelerin ilk 12 hafta içerisinde mutlaka gebelik zamanının teyidi amacıyla değerlendirilmesi önerilir (62).

Biparietal çap (BPD):

Birçok ülkede BPD gebelik haftasının hesaplanması maksadıyla kullanılan önemli parametredir. Doğruluğu 12 ve 28. haftalar arasında daha yüksektir (62).

Baş çevresi (HC):

Baş çevresi intrauterin baş gelişiminin önemli bir göstergesidir. Son adet tarihinin tahmininde en doğru parametrelerden birinin BÇ ölçümünün olduğu belirlenmiştir (62).

Karın çevresi (AC):

KÇ ölçümü, fetal karının transvers aksiyel görüntüsünden kolaylıkla yapılabilir. KÇ ölçümü, diğer temel ultrasonografik ölçümlere kıyasla daha fazla farklılık gösterir. IUGR (intra uterin gelişme geriliği) veya makrozomi (fetal gelişimde aşırı büyüme) gibi gelişim bozuklukları bulunan olgularda KÇ ölçümü gebelik haftasını belirlemede yanlış sonuç verebilir (63).

Femur uzunluğu (FL):

FU ölçümü kolay olduğu için gebelik yaşı hesaplamasında daha çok tercih edilir. Altta yatan iskelet displazileri gibi kemik hastalığı varsa yaş tahmini için kullanılamaz (63).

Humerus uzunluğu (HL):

Humerus kemiği gebeliğin 10. haftasından itibaren ultrasonografide görülmeye başlar. Kemiğin ölçümü diyafizinin iki ucu arasında olan mesafe ölçülerek yapılır. HU'nun ultrasonografik ölçümü, BPÇ ve FU gibi rutin yapılan ölçümlerin sağlıklı olmadığı durumlarda gestasyonel yaş tahmininde kullanılabilir (63).

2.4.1. Ultrasonografi ile Fetal Santral Sinir Sistemi Anomalilerinin Tanısı

Statik ultrasonografiyle antenatal olarak saptanan ilk fetal malformasyon anensefalidir (64). Zamanla spina bifida, hidrocefali ve diğer defektlerin erken tanısında da ultrasonografi kullanılmaya başlamıştır. Bazı anomaliler gebeliğin erken haftalarında, bazıları ise geç dönemde görülebilmelerine karşın, anatomisinin değerlendirilmesinde en uygun zaman gebeliğin 18- 20. haftaları arasındır. Malformasyon açısından yapılan taramalarda gebenin risk durumuda göz önünde bulundurulur. Aile öyküsü pozitif olan, önceki gebeliğinde malformasyon öyküsü olan gebenin ultrasonik muayenesi ile, hiç bir riski olmayan, tarama amacıyla ultrasonografi yapılan hastaya yaklaşım farklı olmalıdır (64).

2.4.2. SSS Ultrasonografik Muayenesinde Rutin Olarak Bakılması Gereken Yapılar:

Lateral ventriküller

Beyincik (serebellum)

Sisterna magna

Kavum septum pellucidum (65).

2.5. Kortikal Gelişim Anomalileri

Serebral korteksin gelişimi proliferasyon, migrasyon, organizasyon aşamalarından ibarettir. Bu aşamalardan her hangi birinde intrauterin gelişim sürecinde etkilenme olursa, kortikal gelişim anomalileri meydana gelebilir. Kortikal gelişim anomalilerinin çoğunun kesin sebebi bilinmiyor. Gelişim aşamasında olan beyine genetik ve dış etkenlerin zarar vermesi sonucu meydana geldiği düşünülür (11, 14, 66, 67).

2.5.1. Genetik Faktörler:

Bazı nöronal migrasyon anomalilerinin genetik orijinli olduğu malum. Tip 1 lizensefali ve Miller-Dieker sendromu birlikteliği bunlardan en iyi tanımlanmış olanıdır (8, 11, 14, 68, 69). Lizensefali dışında 25'ten fazla genetik sendrom tanımlanmıştır (11, 66, 70, 71). Bunlardan X'e bağlı dominant geçiş gösteren iki farklı malformasyon bildirilmiştir:

- 1) Bant heteropi ve X'e bağlı lizensefali
- 2) Bilateral periventriküler nodüler heterotopi

X'e bağlı lizensefalinin erkeklerde klasik lizensefaliye, kızlarda ise daha çok subkortikal bant heterotopiye neden olduğu bildirilmiştir (11, 72, 73). Hastalık ile ilişkili olduğu düşünülen geçişin Xq22.3 kromozomu üzerinden olduğu gösterilmiştir (13). Dobyns ve ark. X'e bağlı lizensefali ve kromozom 17 ile ilişkili lizensefali genlerinin birbirleri ile bağlantılı olduklarını savunmuşlar. Yaptıkları araştırmalar da bu iki gen ürününün migrasyonda görevli diğer bir grup gen üzerinde düzenleyici etkisinin olduğu gösterdi (13).

2.5.2. Teratojenik Nedenler

Migrasyon anomalilerinin sebebi enfeksiyon veya iskemik olaylar olabilir. Bu gibi durumlarda radial glial lifler veya germinal bölge hasara uğrayarak sonrasında destrüktif olaylar gerçekleşir. Endojen ve eksojen toksinler nöronların glial lifler boyunca kemotaksisini inhibe ederek, migrasyon anomalilerine zemin geliştirebilir. Dış etkenler gebeliğin 16. haftasından önce nöronal migrasyon anomalilerine neden olabilir. Bazı araştırmacılar anne karnında geçirilen enfeksiyonlar, özellikle CMV enfeksiyonundan sonra polimikrogiri oluşabildiğini ve 30-34. gebelik haftalar gibi

daha geç dönemde postmigratuvar bir mekanizmanın bu duruma sebep olabileceğinden söz etmektedirler (68, 74, 75).

Girusların oluşum defektleri teratojen etkenin nöronlar üzerine olan direkt etkisi, ya da dolaşım bozukluğu gibi durumlara yol açması sonucu ortaya çıkabilir. İyonize radyasyon ve metilmerkürüyle karşılaşma, karbonmonoksit zehirlenmesi ile nöronal migrasyon defekti, özellikle glionöral heterotopi ve şizensefali arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (11, 76). Feto-maternal kanamalar, ikizden ikize transfüzyon sendromu, gebelik sırasında alkol kullanımı gibi durumlar fetusta hipoksik hasara neden olabilir. Gelişim aşamasındaki beyinde etanol, vitamin A, kokain, organik civa ve ergotaminler gibi toksinlere bağlı hasarlanmalar da kortikal displazilerin gelişiminde önemli rol oynadığı bilinir (11, 74, 77). Plasental perfüzyon yetmezliğine neden olan intrauterin olaylarda ise agiri, pakigiri, polimikrogiri ve bilateral perisilvian displaziler gibi gelişim kusurlarının ortaya çıktığı bildirildi (11, 68, 74, 78).

2.5.3. Eşlik Eden Sendromlar:

Serebral kortikal gelişim anomalileri ile birliktelik gösteren sendromlar mevcuttur (Tablo 1). En iyi bilineni tip 1 lizensefali ile Miller-Dieker sendromu birlikteliğidir. Bu gibi anomalilerin varlığı durumunda belirgin oksiput çıkıntısı, geniş burun kökü, epikantusların görülmesi gibi karakteristik yüz görünümü olur. Mental retardasyon, hipotoni, mikrosefali ve 4 tabakadan ibaret korteks izlenir (79-81).

Tip 2 lizensefali genellikle Dandy-Walker malformasyonu gibi beyin sapı ve serebellumu ilgilendiren anomalilerle birliktelik gösterir. Tip 2 lizensefalide korteksin normaldeki tabakalı yapısı oluşamaz. Bu tip lizensefaliye otozomal resesif geçiş gösteren Walker-Warburg sendromu, Fukuyama konjenital musküler distrofisi ve kas-göz-beyin (MEB) sendromunda rastlanılır (82).

Kortikal gelişim anomalileriyle birlikteliği bildirilen diğer sendromlar Adams-Oliver sendromu ve Seckel sendromudur (82-84). Tuberoz skleroz (TS) kortikal anomaliler arasında yer alan hastalıklardandır. Tuberoz skleroz bir veya birden fazla organı etkileyen bir hastalıktır. Hücrel proliferasyon, diferansiasyon ve organizasyon bozukluğu ile giden bir multisistem hastalığıdır. Tuberoz sklerozun patogenezinde kortikal tuberler ve periventriküler subependimal nodüllerin oluşumuna neden olan nöral ve glial diferansiasyon ile migrasyon anomalilerinin sorumlu olduğu

bildirilmiştir (11, 67).

Aicardi sendromunda kortikal gelişim anomalilerine dahil olan hastalıklardandır. Bu sendrom ağır migrasyon anomalileri, periventriküller ve subkortikal heterotopiler, polimikrogiri, korpus kallozum agenezi ve koroid pleksus kistleri gibi kompleks malformasyonlarla ilişkilidir. Klinik olarak infantil spazmlar, nöbetler ve mental retardasyon gözlenebilmektedir.

Tablo1: Migrasyon anomalilerine eşlik eden sendromlar

Metabolik sendromlar:	Kromozomal sendromlar:
Zellweger sendromu Neonatal adrenolökodistrofi	Trizomi 13
Glutarik asidüri tip II	Trizomi 18
GM2 gangliosidozis	Trizomi 21 4p delesyonu
Nöro-musküler sendromlar:	17p13 delesyonu (Miller-Dieker sendromu)
Walker-Warburg sendromu	İskelet displazileri
Fukuyama konjenital kas distrofisi	Tanatoforik displazi
Kas-göz-beyin hastalığı	Diger SSS displazileri:
Miyotonik distrofi	Aicardi sendromu Joubert sendromu
On boynuz artrogripozis	Idyopatik lizensefali sekansı Hemimegalensefali
Multipl konjenital anomali sendromları:	Nörokutan sendromlar:
Smith-Lemli-Opitz sendromu	İnkontinentia pigmenti Nörofibromatozis tip I İto'nun hipomelanozisi
Potter sendromu	Enfalokraniokutanoz lipomatozis Tuberoz skleroz
Meckel-Gruber sendromu	Epidermal nevus sendromu
Klippel-Trenaunay-Weber sendromu	
Angelman sendromu	
Noonan sendromu	
Ehlers-Danlos sendromu	
Seckel sendromu	
Adams-Oliver sendromu	

2.6. Kortikal Gelişim Anomalilerinin Sınıflandırılması

Kortikal gelişim anomalileri geniş bir çeşitlilik gösterir. Sınıflandırılmaları oldukça güçtür ve literatürde herkes tarafından kabul edilmiş standart bir sınıflandırma sistemi henüz yoktur (9, 11). Bu yüzden radyolojik veya histopatolojik incelemelerde aynı benzerlik gösteren malformasyonlar için nörolog, patolog ve radyologlar tarafından farklı terimler kullanılabilir. Örneğin *nöronal migrasyon hastalıkları*, *nöronal heterotopiler* veya *kortikal displazi* terimleri birbirinin yerine sıklıkla kullanılır (85).

2.6.1. Kortikal gelişim anomalileri:

- 1) Nöronal proliferasyon bozuklukları
- 2) Nöronal migrasyon bozuklukları
- 3) Nöronal organizasyon bozuklukları

şeklinde sınıflandırılır (86). Bazı durumlarda bu bozukluklara sinaptogenez, apoptoz, miyelinizasyon ve gliogenez gibi kortikal gelişimin diğer basamaklarının da eklenmesi, sınıflandırmanın bundan karmaşık olabileceğini göstermekte.

Kortikal gelişim basamakları birbirinden bağımsız değildir (11, 66). Migrasyon ve organizasyon aşamaları prekürsör hücrelerin gelişimine göre gerçekleşir. Bazı kortikal displazi tiplerinde olduğu gibi, anormal olan hücreler ulaşmaları gereken gerçek yerlerine göç edemezler. Hücre proliferasyon anomalileri de sıklıkla pakigiri veya agiri gibi migrasyon anomalileri ile birliktelik gösterir. Buna göre her hasta bireysel olarak değerlendirildiğinde hangi kortikal gelişim basamağına ait bir anomalinin mevcut olduğunun belirlenmesi güçlük yaratabilir. Ayrıca aynı beyinde birden fazla tipte kortikal gelişim anomalisi bir arada saptanabilir. Halen embriyolojik, genetik, nörolojik görüntüleme ve histopatolojik kriterlerin geçerli olduğu birbirinden farklı sınıflandırma sistemleri kullanılır (9). Embriyolojik gelişime dayanan bir sınıflandırma aşağıda verilmiştir:

Tablo 2: Kortikal gelişim anomalilerinin embriolojik sınıflaması

1. Nöronal proliferasyon anomalileri:
Megalensefali
Mikrosefali
2. Nöronal migrasyon anomalileri:
Lizensefali
Pakigiri
Şizensefali
3. Noronal heterotopiler:
Periventriküller (subependimal) heterotopi
Subkortikal heterotopi
Laminer (bant heterotopi)
Nodüler heterotopi

2.7. Anormal nöronal ve glial proliferasyon sonucu oluşan malformasyonlar

Kortikal malformasyonlarla sonuçlanan en erken lezyonlar germinal bölgede hücresel proliferasyon dönemi sırasında başlar. Hücre proliferasyonu prozensefalunun germinal tabakalarında başlar. Nörogenezden evvel öncü hücreler genişler ve bölünme sonucu meydana gelen hücreler sıklıca tekrar katılırlar. Devamında birtakım sinyallerin etkisiyle hücre bölünmesinden çıkan postmitotik hücrelerin bir kısmı nöron veya glia olmak üzere değişime uğrar. Germinal bölgenin proliferasyon potansiyeli bitene kadar büyüme devam eder. Germinal bölgedeki glial prekürsörler, hayatın yarısından fazlasında alttaki serebral duvarın üstünde büyümeye devam ederler (9). Bu aşamada oluşan kortikal malformasyonlar fokal, multifokal ya da generalize olabilir.

2.7.1. Mikrosefali (oligogirik mikrosefali):

Bu hastalarda baş çevresi küçüktür. Frontal lob hipoplazik görünümündedir ve giral yapı diffuz olarak sade formdadır. Beyin yüzeyi düz olarak izlenmez. Normal veya ince korteks yapısı baskındır. Sıklıkla dirençli epilepsi ile ilişkilidir (87).

2.7.2. Mikrolizensefali:

İleri derece mikrosefali vardır. Agiri veya pakigiri mevcut olup, kalın korteksten ibaret bir lizensefali izlenir. Bu malformasyonlar otozomal resesif geçiş gösterir (88). Bu grup malformasyonlar en uç konjenital mikrosefali tipleridir. Eksik nöronal migrasyon dışında mikrolizensefalide anormal nöronal proliferasyon ve artmış hücre ölümü mevcuttur (89).

2.7.3. Balon hücreli fokal kortikal displazi:

Bu anomali tipi izole olabileceği gibi tüberosklerozla beraber de izlenebilir. Balon hücreler germinal bölgedeki anormal hücrelerin proliferasyonundan kaynaklanır (90). Bu malformasyonun karakteristik özelliği balon hücrelerinin olması, kötü farklılaşmış glial elementler ve kortikal tabakalanmanın bozuk olmasıdır (88). Lezyonların yerleşim yeri klinik durumun şeklini belirler. Nöbetler basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetler şeklinde 2-3 yaşından sonra ortaya çıkabilir. Sıklıkla tutulum yerleri olarak frontal lob ve pre-post santral girus olarak bilinir. EEG’de sık ritmik keskin dalga deşarjları veya lokalize subklinik elektrografik iktal deşarjlar mevcuttur (11, 91).

2.8. Nöronal Migrasyon Anomalileri:

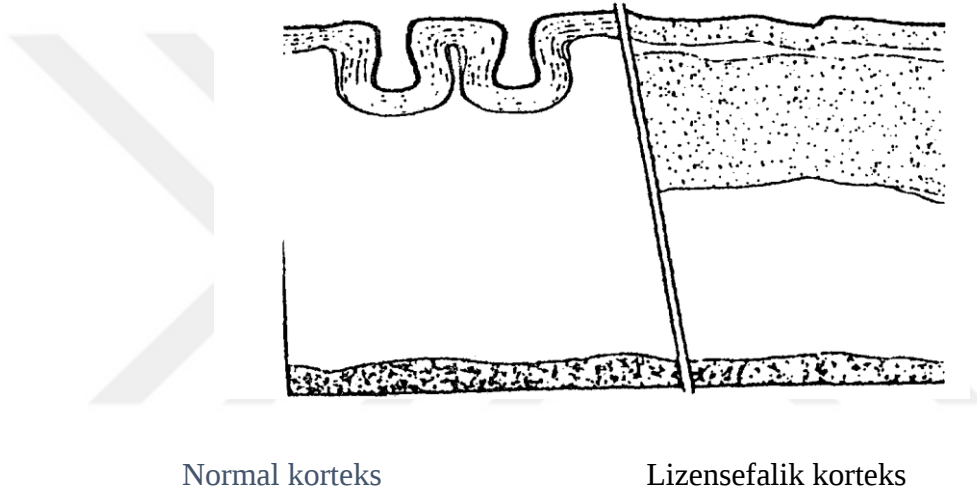
Migrasyon anomalileri etkenin zaman ve şiddetine bağlı olarak heterotopiler, agiri-pakigiri kompleksi (lizensefali), şizensefali, polimikrogiri gibi major anomaliler şeklinde olabileceği gibi, kortikal laminasyon anormalliği yada mikrodisgenesis tipindeki minor anomaliler şeklinde de görülebilir (11, 66, 68, 92). Bu lezyonlar tek taraflı yada çift taraflı olabilir. Ayrıca diffüz, multifokal veya lokalize görünümlü de olabilirler.

2.9. Agiri-Pakigiri Kompleksi:

Agiri kortekste yer alması gereken girusların yokluğu anlamına gelir. Agiri-pakigiri kompleksi, lizensefalide olduğu gibi kortikal sulkusların tam veya kısmi yokluğudur (11, 66, 68, 93).

Pakigiri beynin tümünde veya bazı bölgelerinde sayısı azalmış sulkuslar olarak tanımlanır. Pakigiri aslında agirinin daha hafif bir formudur (93). Hem agiri, hem de pakigiri alanları "dört tabakalı" korteks yapısındadır. Pakigiri histolojik olarak tip I lizensefaliye benzerlik gösterir. 11-13. haftalarda meydana gelen nöronal migrasyon defekti varsa agiri, 13. gebelik haftasından sonra defekt varsa pakigiri meydana gelir (94).

Lizensefali en ağır malformasyon grubunu teşkil eder, hiç girusu bulunmayan "düz beyin" anlamına gelir. Agiri, pakigiri ve lizensefali aynı malformasyonun alt grupları olarak kabul görmekte (11, 66, 92, 95).



Şekil 6: Normal ve lizensefalik korteksin şematik görünümü

2.9.1. Lizensefalik Kortikal Migrasyon Anomalileri:

Lizensefali agiri-pakigiri sınıfındaki en ağır malformasyon olarak bilinir (68, 79, 96). Aşağıdaki tipleri tanımlanmıştır:

2.9.1.1. Tip I Lizensefali:

Klasik lizensefali veya Bielschowsky tipi lizensefali olarak da bilinir. Gebeliğin yaklaşık 10-14. haftalarında anormal nöronal migrasyon sonucu geliştiği düşünülür. Beyin genellikle boyut olarak küçüktür, ventriküller geniş izlenir. Sadece primer giruslar izlenebilir. Sulkuslar olmadığı için damarlar kıvrımlı ve yumak görünümündedir. Bu yapısal durum anjiyografide spesifik bir görünüme yol açarak tanıya yardımcı olur. Korteks kalındır, beyaz cevher ventriküllerin etrafında

ince şerit benzeri bir görünümündedir. Korteks tipik olarak 4 tabakadan ibarettir: hücrelerden fakir yüzeyel tabaka, piramidal hücreleri içeren, hücreden zengin tabaka, hücreden fakir veya tamamen hücre içermeyen üçüncü tabaka ve en altta bulunan ventrikül tabanına kadar uzanabilen ektopik nöronların bulunduğu kalın dördüncü tabakadır (66, 68, 92, 95).

Lizensefalide korteksin spesifik bir görünümü mevcut. Medullada nukleus olivarius ve nucleus dentatus anormalliği oldukça karakteristiktir. Piramidler ya hipoplastiktir ya da hiç gelişim göstermemiştir. Korpus kallozum agenezisi eşlik edebilir (97).

2.9.1.2. Lizensefali ile ilişkili Genler:

İnsanlarda lizensefaliye sebep olduğu düşünülen beş gen loküsü saptandı: Bunlar RELN, LIS1, DCX, 14-3-3ε, ve ARX mutasyonlarıdır (10).

LIS1: LIS1 veya PAFAH1P1 geni kopyalanabilir ilk insan nöronal göç genidir. Trombosit aktive edici faktör asetil hidrolazın (PAFAH) baskılanması serebellar granüle hücrelerin göçünü azaltır. Kromozom 17p13.3’de yerleşen bu gen LIS1 ile ilişkilidir. LIS1 proteini büyük oranda fetus ve yetişkin beyinde eksprese edilir (10, 96). LIS1 mutasyonu olan fetüslerde lizensefalinin en önemli karakteristik özellikleri; çok kalın korteks, arka beyin bölgelerinde ağır giral malformasyon ve korteksde seyrek hücreli tabakanın olmasıdır (98). Beyinde korpus kallozum ve serebellum hafif hipoplazik görünümde olur. Miller-Dieker sendromlu (MDS) hastalarda ilk olarak lizensefali ve 17p13.3 delesyonu arasındaki ilişki varlığı saptanmıştır (10, 99).

14-3-3ε: Bu gen 14-3-3 protein ailesine aittir, kromozom 17p13.3’de üzerinde yerleşmiştir ve nöronal migrasyon için önemli olabileceği görülmüştür (10).

DCX (XLIS): DCX ya da XLIS, X’e bağlı geçiş gösteren lizensefali ve SBH (double cortex) ile ilişkilidir. DCX, kromozom Xq22.3-q23 üzerinde lokalizedir. Lizensefaliye yol açan mekanizma aslında normal X-inaktivasyonu ile açıklanmaktadır. DCX mutasyonlu kromozom devre dışı bırakılırsa, hücre normal hücre gibi davranır ve kortekste normal yerleşim yerine göç etmeye devam eder. DCX mutasyonlu hastalarda çok kalın kortikal tabaka görülmekle beraber, beynin ön lokalizasyonlarında

arka kısımlara kıyasla daha ağır giral malformasyon izlenir. Mutasyonlar erkek çocuklarda birinci derece lizensefali ve agiriye neden olurken, kız çocuklarında diffüz kalın SBH'ye neden olur (10, 96, 98).

RELN: Bu gen 7q22 kromozomda yerleşir. Hücre dışı matriks proteini ile kodlanır ve taşınması Cajal-Retzius hücreleri sayesinde gerçekleşir. Buna dayanarak ventriküler bölgeden göç eden hücrelerin içten-dışa doğru normal yerleşimleri için bu genin gerekli olduğunu düşünülür (7, 10). RELN gen mutasyonu olan hastalarda orta kalınlıkta korteks görülür ve lizensefali rostral beyin bölgelerinde daha belirgindir. Ayrıca bozulmuş hipokampus ile birlikte küçük boyutta bir serebellum izlenir (10).

ARX: Bu gen Xp22.13 kromozom üzerinde lokalizasyon gösterir. ARX spesifik özelliği ön beynin nöronları arasında ve erkek gonadın intertisyumunda eksprese edilmesidir. Ön beyin ve testislerin farklılaşmasında rol oynadığı bilinir. ARX geninde mutasyon olması halinde anormal genitalyalı X'e bağlı geçiş gösteren lizensefali (XLAG) ortaya çıkar. Bazı nadir olgularda sadece korpus kallozum agenezisi, hidrocefali ve anormal genitalya ile birlikte değişik varyantlar da bildirilmiştir (10, 100).

Bu malformasyonun esas karakteristik özellikleri; 5-10 mm kalınlıkta korteks, giral malformasyon, beyaz cevherde anormal sinyal olması ve korpus kallozum agenezisi olarak özetlenebilir (100). XLAG mutasyonlu bebeklerde doğum sonrası nöbetler, hipotalamik fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülen vücut ısısı düzensizlikleri, küçük penis ve inmemiş testis görülür (101).

Lizensefalide klinik bulgular nonspesifiktir ve epilepsi, gelişme geriligi ve motor defisitler görülebilir (11). Lizensefalili hastalarda nöbetler oldukça sıktır. Jeneralize lezyonu olan olgularda daha çok infantil spazmlar ve jeneralize nöbet tipleri görülür. EEG de değişik tipte anormallikler saptanabilir (102, 103). İki karakteristik EEG paterni gösterilmiştir. İlki çok yüksek amplitüdlü bazal ritm ve bazen burstlerle kesintiye uğrayan hızlı beta ritmidir. İkinci patern ise ritmik epileptiform deşarjlardır (102, 103).

2.9.1.3. Tip II lizensefali:

Tip II lizensefalide kortikal tutulum olmasına rağmen beyin yüzeyi her olguda düz değildir. Kaldırımtaşı kompleksi ventrikülomegali, pontoserebellar hipoplazi, beyaz cevherde dismyelinizasyon ve hidrosefali gibi beyin malformasyonlarının bir grubu ile birliktelik gösterebilir. Kaldırım taşı görünümünde korteks, sulkusların olmaması, az olması, polimikrogiri, granül şeklinde yüzey yapısı ve kalın fibrogial kabuklarla karakterizedir (88, 89, 104).

Tip 2 lizensefali ön ve arka segment göz anormallikleri ile birliktelik gösterebilir. Bunlar arasında görme siniri kolobomu, retinal displazi ve retina yırtılmalar sayılabilir (104). Klinik bulgular arasında kas güçsüzlüğü ve kasılmalar yer almaktadır. Nöbetler daha az görülmesine rağmen, daha ağır nöbetler ortaya çıkabilir (7, 79, 89, 105). Tipik EEG bulguları tip I lizensefaliye benzerdir.

Tip II lizensefali aynı zamanda parke taşı lizensefali (cobblestone complex) adlandırılır. Walker -Warburg sendromu (WWS), kas-göz-beyin (KGB, muscle-eye-brain) hastalığı, Fukuyama konjenital musküler distrofisi (FKMD) bu grup içindeki hastalıklardır ve hepsi de otozomal resesif geçiş gösterir (7) .

Tip 2 lizensefali ile ilişkili üç gen bulunmuştur: FKMD, POMGnT1 (Protein O-mannose β 1,2-Nacetylglucosaminyltransferase) ve POMT1. Fukuyama hastalığından sorumlu FKMD geni kromozom 9q31'de kodlanmıştır (89). Bu gen fukitin proteini ile bağlantılıdır (7). KGB hastalığından sorumlu POMGnT1 geni kromozom 1p32-34 üzerinde haritalanmıştır. Hem Fukitin ve hemde POMGnT1 eksikliğinde benzer bulgular ortaya çıkabilir (10). O-mannozil glikan, α -distroglikanın laminin bağlayan ligandıdır. O-mannozilasyonda hata varsa laminin bağlanması bozulur ve sonuç olarak musküler distrofi ve anormal nöronal migrasyon ortaya çıkar (90).

2.9.2. Walker-Warburg Sendromu:

Walker-Warburg sendromu gerçek kaldırım taşı lizensefalisi, retinal anomaliler, konjenital musküler distrofi veya miyopatiyi içerir. Lizensefali geniş ve üst düzeydedir. Hidrosefali mevcut değilse korteks ortalama (7-10 mm) kalınlıktadır. Çoğu olguda ağır ve yaygın beyaz cevher yokluğu, geniş lateral ventriküller ve hidrosefali

vardır. Beyin sapı ağır durumlarda yetersiz gelişir. Oksipital sefalosel görülebilir (8, 79, 89).

2.9.3. Kas-Göz-Beyin Hastalığı (Muscle-Eye-Brain Disease):

Kaldırım taşı kompleksi, kas ve göz anormalliklerinden oluşur. Arka beyin yüzeyinde daha az olmakla, frontal pakigiri ve bazen alt oksipital alanlarda olan agiri mevcuttur. Beyin sapı ve serebellar vermis hafif-orta derecede hipoplaziktir (7, 79, 89).

2.9.4. Fukuyama Konjenital Musküler Distrofi (FKMD):

Kaldırım taşı lizensefalisinin hafif formudur. Zeka geriliği, ilerleyici güçsüzlük, epilepsi, ağır konjenital musküler distrofi, eklem kasılmaları izlenir. Santral sinir sistemi ve göz tutulumu bu grupta daha hafiftir. Beyaz cevher tutulumu da hafiftir. Ventrikül genişlemesi, serebeller polimikrogiri, hipoplazi, serebellar kist, piramidal yol hipoplazisi hafif düzeyde vardır. Beyin sapı sıklıkla etkilenmemiştir (7, 88, 89).

2.9.4.1. Heterotopiler:

Migrasyon anomalilerin en hafif formu nöronal heterotipilerdir. Göç aşamasında duraklama olması üzerine, nöronlar periventriküler germinal tabakada olmaları gereken yerden farklı yerde yerleşirler. Heterotopiler diğer malformasyonlara göre daha hafif kliniğe sahiptirler ve bu yüzden geç tanı alırlar. Başvuru sebeplerinden en sık olanı çocukluk döneminde ortaya çıkan nöbetlerdir. Zeka geriliği bazı olgularda görülür (106) .

Klinik bulgular ve görüntüleme farklılıklarına göre gri cevher heterotopileri üç esas grupta toplanır: (1) Subkortikal band heterotopi (double korteks), (2) subependimal heterotopi (periventriküler nodüler heterotopi), (3) fokal subkortikal heterotopi (107).

2.9.4.2. Subkortikal Band Heterotopi:

Korteksin alt kısmında yerleşir ve gri cevherin simetrik bandı şeklindedir. Beyaz cevherin meydana getirdiği ince banttandır sınırlandırılabilir. Giral yapıların yerini basit sulkuslar almıştır. Kortikal tabaka normal kalınlıktadır ve histopatolojik olarak normal görünümündedir (89). Histolojik incelemede beyaz cevherin ince tabakasının üstünde normal bir korteks yapısı izlenir. Heterotopik band küçük piramidal hücreleri içerir ve beyaz cevher tabakasının hemen altında yerleşir. Ventrikül kapatılır ve beyaz cevherin diğer geniş tabakası heterotopi ile lateral ventrikül arasında uzanır. Bu tablo diffüz kortikal displazi veya “double korteks sendromu” olarak bilinir (108). Hastalığın olduğu olgular fenotip olarak düzgün bir dış görünümüne sahip olur. Klinik bulgular olarak ise nöbetler, orta veya ağır gelişme geriliği, düşük zeka gibi bulgulara rastlanabilir (8, 79, 88). Bu malformasyonda yüzeyel kortikal kat normal olabilir, derin olmayan sulkuslarla birlikte pakigiri izlenir. Genelde tutulum frontoparietal bölgede daha çoktur (8).

2.9.4.3. Subependimal (Periventriküler Nodüler) Heterotopi:

Kortikal gelişim anomalileri içerisinde en fazla karşılaşılan gruplardan biridir. Beyinde gri cevherde nodüller izlenir. Nodüler kitleler ventrikül duvarında yaygın dizilim gösterir ve ventrikül içine uzanabilir. Yuvarlak demet şeklindeki nodüller, myelinli tabakalarıyla birbirinden ayrılır (7, 107, 109).

PVNH tek halde görülebileceği gibi, santral sinir sistemi malformasyonları (örneğin Chiari II malformasyonu, sefalosel, korpus kallozum agenezisi) yada metabolik bozukluklar (Zelweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi) ile birlikte olabilir (88). PVNH’nin en çok görülen klinik bulgusu epilepsidir. Daha çok yirmili yaşlarda görülür

ve tedavisi oldukça zordur (88, 107, 110). Yüzey EEG'sinde çok odaklı anormallikler olabilir. Hastaların büyük kısmında zeka ve motor fonksiyonlar normaldir.

2.9.4.4. Fokal Subkortikal Heterotopi:

Göç etmemiş gri cevher topluluğu korteksin altında birikir (88). Heterotopik kitle tipik olarak ventriküler duvara uzanım gösterir. Korteksin hemen altındaki kitlenin üzerindeki kortikal tabaka ince ve sıkı sulkuslardan ibarettir. Korpus kallozum hastaların büyük oranında ya oluşmamıştır ya da az gelişmiş durumdadır. Bu hastalar kitlenin hacmine ve üstteki korteksin ne kadar etkilendiğine göre farklı düzeyde zeka ve motor gelişim gerilikleri yaşarlar. Eğer SKH kalın ve çift taraflı ise orta ve ağır gelişimsel gerilik ve motor fonksiyon bozukluğu vardır. Kalın unilateral heterotopili hastalarda ise hemipleji ve orta derecede zeka geriliği görülebilir. İnce tek taraflı SKH normal motor işlev ve normal gelişim izlenebilir. Tüm hastalarda tutulum yerine bağlı değişik tipte epilepsi gelişir. Tedavisi zor olan fokal nöbetler sıktır (8, 11).

2.9.5. Nonlensefalik Kortikal Migrasyon Anomalileri:

Bu tip migrasyon defektlerine lensefalinin eşlik etmediği bildirilmiştir.

2.9.5.1. Polimikrogiri (mikrogiri):

Histolojik açıdan kortikal giruslar dar, sıkışık ve anormal kıvrımlı özellik göstermekte. Polimikrogiride aslında nöronlar kortekse ulaşım gösterir. Ancak nöronların kortikal yerleşim yerleri anormaldir ve birçok minimal yarık ortaya çıkar. Olması gereken 6-tabakalı yapı bozulur. Bu migrasyon anomalisinin makroskopik görünümüleri değişkendir. Bazı olgularda beyin yüzeyinde geniş kıvrımlar görülür. Bu durum pakigiri ile benzerdir. Bu iki anomali ayrı olsalar da, benzer klinik ve görüntüleme özellikleri vardır. Bu nedenle iki hastalığın birbirinden ayırt edilmesi oldukça güçlük teşkil eder. Aynı olguda hem polimikrogiri hemde pakigiri alanlarının bulunabileceği de gösterilmiştir. Polimikrogiri tüm korteksi etkileyebilse de sıklıkla arterlerin bulunduğu alanlar ile ilişkili olduğu bildirmiştir (66, 86, 111, 112).

Polimikrogirinin birkaç histolojik tipi tanımlandı. En sık görülen tip "tabakalanmamış" mikrogiridir. Bu tipte moleküler tabaka ile beyaz cevher arasında kıvrımlı tek bir hücre tabakası bulunur. Bu anomalide korpus kallozum agenezi gibi diğer anomalilerde görülebilir. "Klasik dört tabakalı mikrogiri "de ise ilk tabakada küçük piramidal hücreler bulunur ve altında moleküler tabaka yer alır. Bu tabaka, hücreden fakir bir tabaka ile geniş piramidal hücreleri içeren derin tabakadan ayrılır.

Lizensefalilerin genetik geçişli olabilecekleri bilinirken, polimikrogirilerin 20-24. haftalarda nöronal göçtedeki bir patoloji sonucu oluşur ve kazanılmış fetal anomaliler oldukları düşünülür (113, 114). Polimikrogiri multifokal, diffüz, unilateral, veya lokalize olabilir. Diffüz polimikrogiri ve pakigiri formlarını birbirinden ayırt etmek her zaman mümkün değildir. Her ikisi de epilepsi, mental retardasyon ve değişik ağırlıkta nörolojik defisitlerle kendini gösterir (115).

2.9.5.2. Şizensefali:

Şizensefali, serebral hemisferlerde gri cevher hattı ile çevrili yarıkların pial yüzeyden, lateral ventrikülün ependimal yüzeyine uzanmasıyla karakterize yapısal bir beyin anomalisidir. Sulkus kenarları yakın olabilir (kapalı tip veya tip1 şizensefali) veya sınırlar uzak olabilir. Bu durumda beyin omurilik sıvısı (BOS) sulkusları doldurabilir (açık tip veya tip 2 şizensefali).

Annedeki prenatal sorunlar şizensefaliye sebep olabilir. Virüsler (özellikle CMV), iskemik hasarlar, toksik ve genetik sebepler şizensefaliden sorumlu olabilir. Otoimmün trombositopeni, vasküler problemler, plasental kanamalar sonucu meydana gelen fetal hipotansiyon da yine şizensefaliye neden olabilir (116). Şizensefalinin iskemik kortikal zedelenme sonucu hipoperfüzyona sekonder olduğu da düşünülür.

Araştırmalar göstermiştir ki, yarık prefrontal, temporal ve oksipital lobları tutmasının yanı sıra, sıklıkla silvian fissür etrafında lokalizedir (117). Kapalı tip şizensefalide, yarığın duvarları birleşir ve BOS alanı siliktir. Açık tip şizensefalide ise yarıklar arasında ayrışma mevcut olup tamamen BOS ile dolmuştur. Şizensefalinin çift taraflı olması durumunda hidranensefali ile benzerlik gösterebilir (14). Kavum septum pellucidum şizensefalili hastaların çoğunda yoktur (118).

Klinik tablonun şiddeti değişkendir. Şizensefalide zeka geriliği, epileptik nöbetler, motor geriliği ortaya çıkabilir. Sulkusun büyüklüğü, yayılımı ve eşlik eden diğer serebral malformasyonların varlığına bağlı olarak klinik tablonun ağırlığı da değişebilir.

Tek taraflı şizensefali olan hastalar solaklıktan hemiparezi ve spastik parapareziye kadar değişen motor defekte sahiptirler. Küçük yarıklı hastalarda sıklıkla normal zeka gelişimi görülür ve erişkin yaşa kadar tanınamayabilirler. Epilepsi, hastaların büyük çoğunluğunda vardır ve genelde ergenlik döneminde ortaya çıkar.

İki taraflı açık tip şizensefali hastalarında, erken bebeklik döneminde ağır hipotoni ve gelişimsel gerilik vardır. Bu hastalarda sıklıkla spastik dipleji veya tetrapleji, ağır zekâ geriliği gelişir. Dil ve optik anomalilerde gelişebilir. Yenidoğan konvülsiyonları ve infantil spazm sıklıkla gözlenebilir ve vakaların yaklaşık yarısında tedaviye dirençlidir (8, 116, 118). Epileptik hastalarda EEG kayıtları, iki taraflı veya multifokal keskin ve yavaş dalga komplekslerinin varlığını gösterir.

Şizensefalinin tedavisi, eşlik eden klinik tablolarla ilişkilidir. Açık tip şizensefali gelişmişse ventrikülo-peritoneal şantın kullanımı gerekebilir. Fokal tip epilepsi varlığında antiepileptik kullanımı gerekebilir.

2.9.5.3. Hemimegalensefali:

Hemisferlerden birinin genişlemiş olduğu bir malformasyondur. Hafif ve ağır formları görülebilir. Ağır olgularda korteks yapısal olarak oldukça kalındır. Agiripakigiri veya polimikrogiri eşlik edebilir. Mikroskopik incelemede kalınlaşmış korteks içinde diffüz olarak dağılmış dev hücreler ile birlikte, korteks ve subkortikal bölgeye yayılmış astrositler görülür. Büyümüş hemisferde, astrositler başta olmak üzere tüm hücrelerin sayısında artış vardır. Bu nedenle proliferasyon bozukluğu olarak kabul görür. Programlanmış hücre ölümünün yetersizliğine bağlı olduğunu bildiren yazarlar da vardır. Genellikle yaşamın ilk 6 ayında başlayan tedaviye dirençli nöbetler ve ağır gelişme geriliği görülür.

Nöbetler parsiyel veya infantil spazm tipinde olabilir. Dirençli nöbetlerin tedavisinde total veya parsiyel hemisferektominin uygun bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir (11, 15, 68, 119, 120) .

2.9.6. Lokalize Kortikal Migrasyon Anomalileri:

Kortikal tabakanın herhangi bir lokalizasyonunda görülebilir. Daha çok dirençli parsiyel epilepsiye neden olan bu anomaliler beyinde fokal tutulum ile ilişkilidir. Fokal olarak korteks kalınlığının arttığı, girasyonun azaldığı ve gri-beyaz cevher sınırındaki girinti ve çıkıntıların azaldığı gösterilmiştir. Daha önceden kriptojenik veya idiyopatik olarak sınıflandırılan bir çok epileptik bozukluğun aslında lokalize kortikal displazilerden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Epileptogenezin mekanizması tam olarak bilinmese de çalışmalardan elden edilen bulgular dismorfik nöronların bazı eksitatör nörotransmitterlere artmış immunoreaktivite gösterdiklerini ve normalde sadece immatür nöronlarda eksprese olan baz proteinleri eksprese ettiklerini gösterir (71) . Kortikal displazilerin epilepsi cerrahisi için en uygun malformasyon grubu olduğu bilinmekte (72) .

2.9.7. Bilateral Perisylvian Sendrom:

Kalın korteks ile beraber iki taraflı santral rolandik ve sylvian makrogiri tipiktir. Hastalarda dizartri ve disfaji ile giden psödobulbar palsi ve çoğu hastalarda da nöbet mevcuttur. Çoğu olguda jeneralize ve parsiyel nöbetler bildirilmiştir (15, 121-123) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması 1 Şubat 2021 – 30 Kasım 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Perinatoloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılacak veriler prospektif olarak elde edildi.

İkinci trimester fetal anomali taraması amacıyla perinatoloji polikliniğine başvuran tüm gebeler çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerden yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. Rutin olarak baktığımız fetal yapıların değerlendirilmesini takiben çalışmamızda kullanılacak insula, silviyan fissür (SF), pariyeto-okspital fissür (POF) ve calcarin fissür (CF) ölçümlerini elde etmek amacıyla intrakraniyal yapılar detaylı olarak değerlendirildi.

3.1. Araştırılmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-35 yaş arası gebeler
2. Tekil gebelikler
3. 20-24 gebelik haftası arasındaki fetuslar
4. Eşlik eden yapısal anomali saptanmayan fetuslar
5. Annede bilinen ek hastalığın olmaması
6. Tarama testi sonucu yüksek risk grubunda yer almayan gebelikler

3.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. Çalışmaya katılmak için yazılı onam vermeyen gebeler
2. 18 yaş altı ve 35 yaş üstü gebeler
3. 20-24 gebelik haftaları dışında olan gebelikler
4. Annede eşlik eden herhangi bir hastalık olması

5. Fetusta yapısal anomali saptanması
6. Kromozomal yada genetik hastalık açısından risk saptanması
7. Çoğul gebelik
8. Ambigus genitale şüphesi

3.3. Gerekli Olgu Sayısının Hesaplanması:

Örneklem sayısının belirlenmesi için G*POWER 3.1 programı ile power analiz yapıldı. Analizin yapılacağı çalışmamızda etki düzeyi 0,54; α 0,05; Power (1- β) değeri 0,90 alındıktan sonra örneklem sayısı minimum 150 olarak hesaplandı. Elde edilecek verilerin sağlıklı olması açısından her gebelik haftasında en az 40 olgu olacak şekilde olgular eşit olarak dağıtıldı.

3.4. Fetusun Ultrasonografi Ile Değerlendirilmesi:

Öncelikle son adet tarihi ilk trimester ultrasonografisi ile kontrol edilerek gebelik haftası belirlendi. Ardından rutin olarak ölçülmesi önerilen biyometrik ölçümlere geçildi. Baş çevresi (HC), karın çevresi (AC), bipariyetal çap (BPD) ve femur uzunluğu (FL) ölçümünü takiben tahmini fetal ağırlık Headlock II Formülü'ne göre otomatik olarak cihaz tarafından belirlendi. Elde edilen ölçümlerin 5 ve 95 persentil aralığında olduğundan emin olundu. Ardından amniyotik sıvı indeksi hesaplanarak oligohidramnios veya polihidramnios olmadığı teyit edildi.

Fetal cinsiyet tayini için genital bölge uygun pozisyonda incelendi. Penis ve skrotumların görüldüğü olgular erkek, labium majus ve minüslerin görüntülediği olgular ise kız olarak değerlendirildi.

Biyometrik ölçümlerin tamamlanması ve fetusun gebelik haftası ile uyumlu olduğunun teyit edilmesini takiben intrakraniyal anatomi incelemesine geçildi. İlk olarak cerebellum, cisterna magna ve lateral ventrikül ölçümü yapıldı. Ardından da çalışma için belirlenen diğer 4 ölçüme geçildi. Bu amaçla uygun kesitlerin elde

edilmesini takiben insula, SF, POF ve CF ölçümleri yapıldı. Bu yapılara ait ölçülen değerler mm olarak kayıt altına alındı. Fetusa ait diğer yapılar, plasenta, adneksler ve serviks uzunluk ölçümü de yapılarak muayene sonlandırıldı.

Muayene süresince tüm gebeler sırt üstü ya da sol yan pozisyonda yatarak incelendi. Tüm ölçümler *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)* yönergelerinde açıklanan tekniklere uygun olarak gerçekleştirildi (65). Fetusa ait beyin yapıları transventriküler, transtalamik ve transserebellar olmak üzere toplam 3 kesit ile incelendi. Fetusa ait diğer organ taramaları da eş zamanlı 2D ultrasonografi ile yapıldı. Ultrasonografik ölçümler *EPÍQ 5 Diagnostic Ultrasound (Philips; USA)* cihazı ile transabdominal (2-7 MHz) yaklaşımla, C9-2 probu kullanılarak tek bir kişi tarafından yapıldı.

3.5. Serebral Fissür Kesitlerinin Elde Edilmesi:

Transabdominal prob kullanılarak uygun kesitlerin elde edilmesini takiben insula, SF, POF ve CF ölçümleri elde edilerek kayıt altına alındı.

3.5.1. İnsula ve Sylvian fissür:

İnsula ve Sylvian fissür ölçümü yapılırken öncelikle transventriküler aksiyal kesit elde edildi. Elde edilen kesitte cavum sepum pellucidum, atriyum, lateral ventriküllerin arka boynuzları ve koroid pleksusun görüntüde yer almasına dikkat edildi. Düzlemin simetrik olması için beyin orta hattının kalvaryumun her iki kenarından eşit uzaklıkta olmasına özen gösterildi. Elde edilen görüntüden hem insula derinliği hem de SF ölçümü gerçekleştirildi.

İnsula derinliğinin ölçümü için orta hattan insular korteksin üst sınırına doğru dik bir çizgi çizildi. SF'nin derinliği için ise insular korteksten parietal kemiğin iç tabakasına doğru çizilen ve insular ölçüm hattının devamı olan ek bir çizgi (orta hatta dik) çizilerek gerekli ölçümler elde edildi (Şekil 7).



Şekil 7: İnsula ve silvian fissür derinliklerinin ölçümü.

3.5.2. Parieto-okspital fissür:

Öncelikle POF ölçümünü yapabilmek için standart bir düzlemde BPD kesiti elde edildi. Fissürün derinliğini yansıtabilmesi için BPD düzlemine paralel ek bir düzlem elde edildi. Bunun için de ultrasonografi probu kraniyal yönde nazıkçe hareket ettirildi. Üçgen şeklinde bir yapı olarak tüm olgularda POF görüntülendi. Orta hattan fissürün apeksine doğru uzanan dikey bir çizgi çizilerek de POF derinliği ölçüldü (Şekil 8).



Şekil 8: Midsagittal kesit ile parieto-oksipital fissür ölçümü.

3.5.3. Calcarian fissür:

Fetal CF ölçümü gerçekleştirilirken öncelikle cavum septum pellucidum, ön boynuzlar, talamus, cerebellum ve cisterna magnanın izlenebildiği transserebellar düzlem elde edildi. Ardından CF'nin tamamen görüntülenebilmesi amacıyla posterior fossanın koronal görüntüsü elde edildi. Bu amaçla ilk kesit alındıktan sonra prob 90° döndürüldü. Fissürün derinliği, tentoryuma dik bir çizgi veya bitişik gyri'nin en merkezi kısımları arasındaki hayali bir çizgiye dik çizgi çizilerek ölçüldü (Şekil 9).



Şekil 9: Posterior fossa seviyesindeki calcarian fissür ölçümü.

3.6. Çalışma Gruplarının Oluşturulması:

Çalışmaya dahil edilen 20 ve 24. gebelik haftaları arasındaki tüm olgular gebelik haftasına göre 4 gruba ayrıldı. Son adet tarihi ve ilk trimestr ultrasonografisi ile gebelik yaşı teyit edildi. Buna göre 20 ve 20 hafta 6 gün arasındaki olgular Grup A; 21 ve 21 hafta 6 gün arasındaki olgular Grup B; 22 ve 22 hafta 6 gün arasındaki olgular Grup C ve 23 ve 23 hafta 6 gün arasındaki olgular Grup D olarak sınıflandırıldı.

3.7. Verilerin Analizi:

Öncelikle insula, SF, POF ve CF ait veriler tüm çalışma grubunda incelendi. Ardından dört grupta yer alan olgular kendi içerisinde değerlendirilerek, gruplar içerisinde tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Bu sayede her gebelik haftası için normal dağılım araştırılarak gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Sulkus ölçümlerinin diğer fetal ölçümler ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amacıyla korelasyon testleri uygulanmıştır. Biyometrik ölçümler (BPD,

HC, AC ve FL) ve intrakraniyal anatomik yapılar (lateral ventrikül, cerebellum ve cisterna magna) ile sulkus ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Son olarak insula, SF, POF ve CF ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendi.

3.8. Etik Kurul Onayı:

Bu çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022/15 no'lu karar ile onay alınmıştır.

3.9. İstatistiksel Analiz:

Çalışmadaki verilerin normal dağılıp dağılmadığına histogramların görsel değerlendirmesi ve Shapiro-Wilk testi ile karar verildi. Sürekli veriler raporlanırken normal dağıldıysa ortalama ve standard sapma ile, normal dağılmadıysa ortanca ve 25 ve 75 persentil ile raporlandı. Kesikli veriler için ise sayı ve frekans (%) kullanıldı. Normal dağılan sürekli verilerin ikili gruplarda karşılaştırması için Bağımsız T-Testi, normal dağılmayan sürekli verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney-U Testi kullanıldı. İki kesikli verinin arasındaki ilişki için normal dağılan verilerde Pearson korelasyonu, normal dağılmayan veriler için ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı ölçeği olarak 0-0,2 arası değerler çok düşük, 0,2-0,4 arası değerler düşük, 0,4-0,6 arası değerler orta, 0,6-0,8 arası değerler yüksek, 0,8-1,0 arası değerler ise çok yüksek olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler *SPSS versiyon 22,0 (IBM, New York, ABD)* programı kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

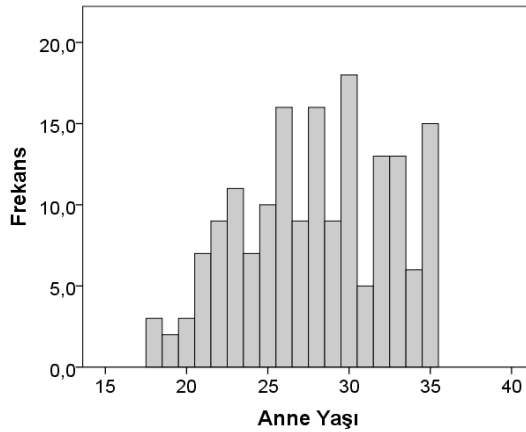
Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde yapılan bu çalışmaya 189 gebe davet edildi. Olgulardan 4'ü (%2,12) hareketli olması, 3'ü (%1,59) gerekli kesitlerin maternal obezite nedeniyle net elde edilememesi ve 2'si (%1,06) fetal cinsiyetin net anlaşılamaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Sulkus sınırlarının net değerlendirilememesi sebebiyle de 20-21 hafta aralığında yer alan 8 (%4,23) fetus çalışmaya dahil edilemedi. Kalan 172 (%91,01) olguda gerekli tüm ölçümler yapılarak çalışma grubu oluşturuldu.

Tablo 3. de gösterildiği üzere ortalama anne yaşı değeri $28 \pm 4,5$; ortalama gebelik sayısı $2,2 \pm 1,3$ ve ortalama parite $0,9 \pm 1,0$ olarak bulundu.

Tablo 3. Annelerin yaş, gravide, parite özellikleri.

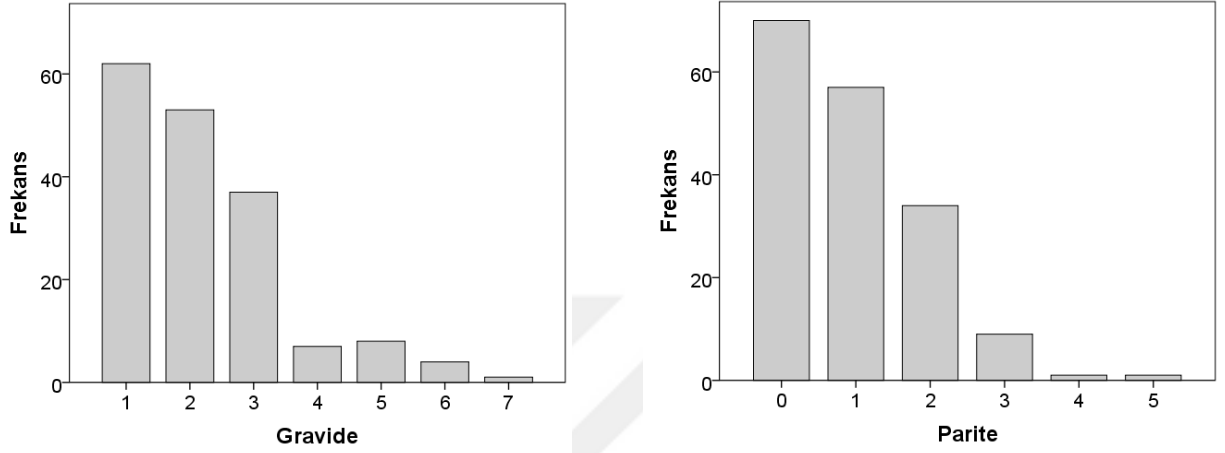
	Ortanca	25 ve 75 persentil	Ortalama	Standard Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	28	25 - 32	27,9	4,5	18	35
Gravide	2	1 - 3	2,2	1,3	1	7
Parite	1	0- 2	0,9	1,0	0	5

Anne yaş aralığının grafiği Şekil 10 ile gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen annelerin yaş aralığının 18 ile 35 arasında değişim gösterdiği saptandı.



Şekil 10: Annelerin yaşlarının histogram ile gösterilmesi.

Obstetrik öyküye ait detaylı analiz sonuçları Şekil 11 ile gösterildi. Toplam gebelik sayısı en az 1 iken en fazla 7 olarak hesaplandı. Parite dağılımı minimum 0 iken maksimum 5 olduğu saptandı.



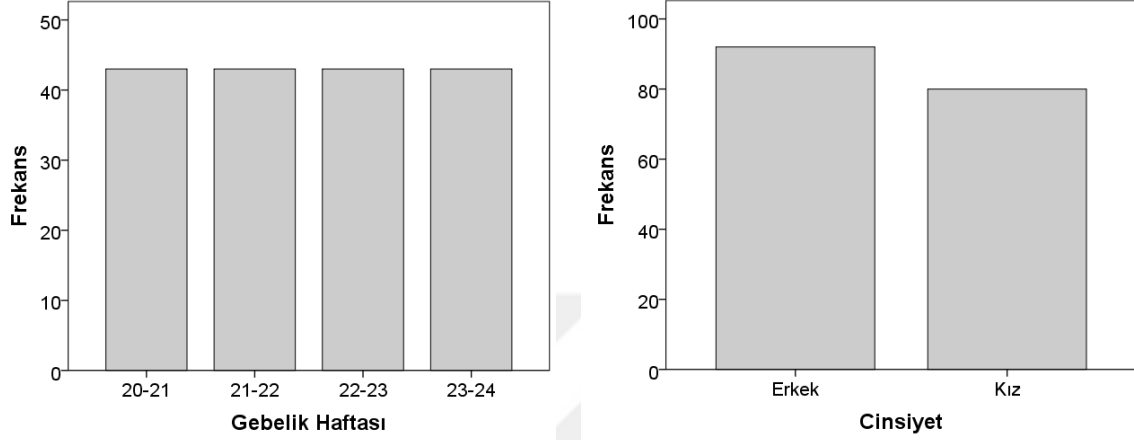
Şekil 11. Gebelere ait gravida ve parite verilerinin grafik gösterimi.

Gebelik haftası dağılımı ve fetal cinsiyete ait veriler Tablo 4’de özetlenmiştir. Olguların 43’ünün (%25,0) gebeliğin 20 ve 20 hafta 6 gün arasında, 43’ünün (%25,0) 21 ve 21 hafta 6 gün arasında, 43’ünün (%25,0) 22 ve 22 hafta 6 gün arasında ve 43’ünün ise (%25,0) 23 ve 23 hafta 6 gün arasında olduğu görüldü. Fetusların cinsiyetleri incelendiğinde 80’inin (%46,5) kız ve kalan 92’sinin (%53,5) erkek olduğu saptandı.

Tablo 4. Gebelik haftası dağılımı ve fetal cinsiyet oranı.

Gebelik Haftası	Hasta Sayısı	Yüzde
Grup A (20-21. hafta)	43	25,0
Grup B (21-22. hafta)	43	25,0
Grup C (22-23. hafta)	43	25,0
Grup D (23-24. hafta)	43	25,0
Cinsiyet		
Kız	80	46,5
Erkek	92	53,5

Gebelik haftalarına göre oluşturulan 4 gruptaki olguların eşit dağılımı Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12. Gebelik haftası ve fetal cinsiyetin grafik ile gösterilmesi

Ultrasonografi ile ölçümü yapılan insula, SF, POF, CF, BPD, HC, AC, FL, cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna ile ilgili veriler Tablo 5. de özetlenmiştir. Fetal ultrasonografi ölçümleri değerlendirildiğinde ortalanca insula derinliği 15,00 mm (25 ve 75 percentil 13,80 mm-16,28 mm), ortalama insula derinliği $14,96 \pm 1,62$ mm (min 11,0 mm – maks 18,9 mm); ortalanca SF derinliği 6,80 mm (25 ve 75 percentil 5,93 mm – 7,88 mm), ortalama SF derinliği $6,96 \pm 1,35$ mm (min 3,6 mm – maks 10,0 mm); ortalanca POF derinliği 1,90 mm (25 ve 75 percentil 1,62 mm – 2,28 mm), ortalama POF derinliği $2,05 \pm 0,66$ mm (min 1,1 mm – maks 5,6 mm) ve ortalanca CF derinliği 2,30 mm (25 ve 75 percentil 2,00 mm – 2,60 mm), ortalama CF derinliği $2,42 \pm 0,68$ mm (min 1,5 mm - 6,1 mm) olarak hesaplandı.

Ortanca BPD 52,00 mm (25 ve 75 percentil 50,00 mm – 57,00 mm), ortalama BPD $53,01 \pm 5,29$ mm (min 43 mm – maks 70 mm); ortalanca HC 194,00 mm (25 ve 75 percentil 184,00 mm – 210,00 mm), ortalama HC $195,94 \pm 17,09$ mm (min 142 mm - maks 230 mm); ortalanca AC 171,00 mm (25 ve 75 percentil 160,00 mm – 185,00 mm), ortalama AC $174,22 \pm 20,49$ mm (min 140 mm- maks 256 mm); ortalanca FL 38,00 mm (25 ve 75 percentil 34,25 mm – 38 mm), ortalama FL $38,30 \pm 4,63$ mm (min 29 mm - maks 50 mm) olarak hesaplandı.

Ortanca cerebellum uzunluğu 23,00 mm (25 ve 75 persentil 21,00 mm – 24,00 mm), ortalama cerebellum uzunluğu $22,85 \pm 2,31$ mm (min 18 mm- maks 31 mm); ortanca lateral ventrikül genişliği 6,20 mm (25 ve 75 persentil 5,60 mm – 6,80 mm), ortalama lateral ventrikül genişliği $6,15 \pm 0,92$ mm (min 4,1 mm- maks 8,7 mm) ve ortanca cisterna magna değeri 6,10 mm (25 ve 75 persentil 5,40 mm – 7,00 mm), ortalama cisterna magna değeri $6,22 \pm 1,13$ mm (min 3,6 mm – maks 8,9 mm) olarak hesaplandı (Tablo 5).

Tablo 5. İnsula, silviyan fissür, pariyeto-okcipital fissür, calcarian fissür, biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi, femur uzunluğu, cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magnaya ait ultrasonografik ölçümler.

Ölçüm	Ortanca	25 ve 75 persentil	Ortalama	Standard Sapma	Minimum – Maksimum
İnsula (mm)	15,0	13,80 - 16,28	14,96	1,62	11,0 – 18,9
Silvian Fissür (mm)	6,80	5,93 – 7,88	6,96	1,35	3,6 – 10,0
Parieto-okcipital Fissür (mm)	1,90	1,62 – 2,28	2,05	0,66	1,1 – 5,6
Calcarian Fissür (mm)	2,30	2,00 – 2,60	2,42	0,68	1,5 – 6,1
Biparietal Çap (mm)	52,00	500,0 – 57,00	53,01	5,29	43 – 70
Kafa Çevresi (mm)	194,00	184,00 – 210,00	195,94	17,09	152 – 230
Karın Çevresi (mm)	171,00	160,00 – 185,00	174,22	20,49	140 – 256
Femur Uzunluğu (mm)	38,00	34,25 – 38	38,30	4,6	29 – 50

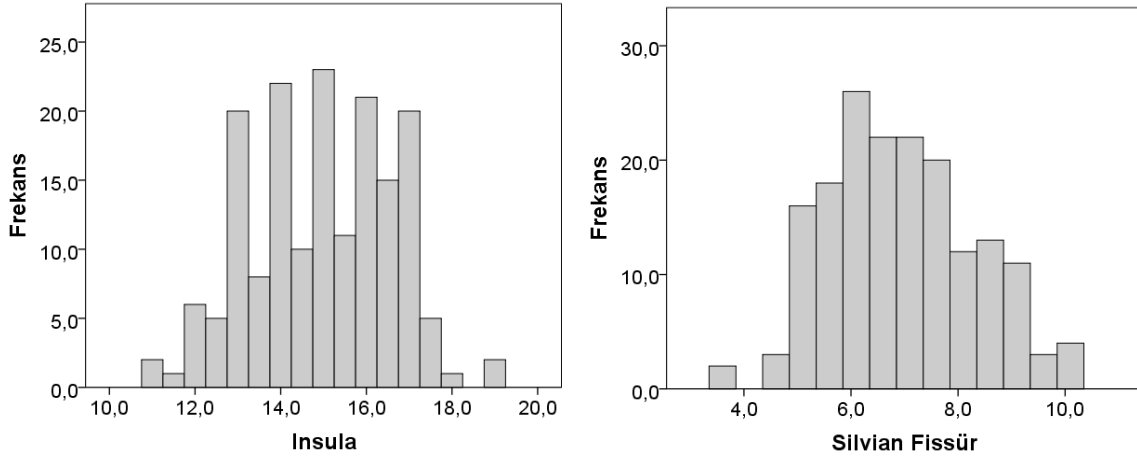
Cerebellum (mm)	23,00	21,00 – 24,00	22,85	2,31	18 – 31
Lateral Ventrikül (mm)	6,20	5,60 – 5,80	6,15	0,92	4,1 – 8,7
Cisterna Magna (mm)	6,10	5,40 – 7,00	6,22	1,13	3,6 – 8,9

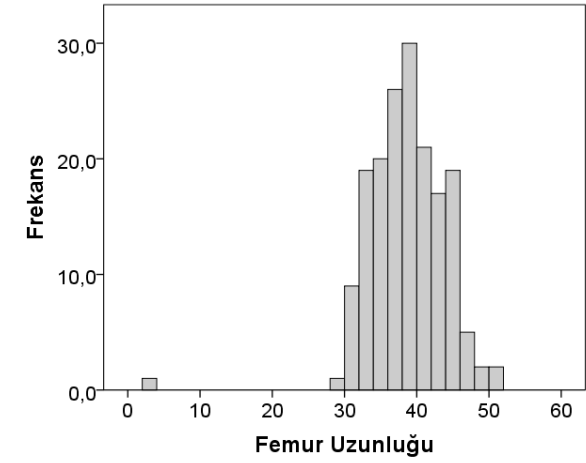
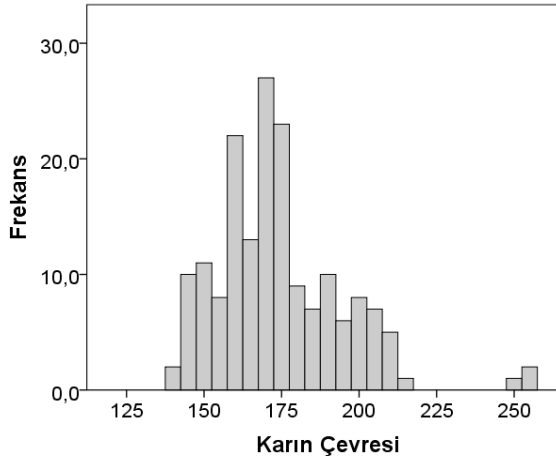
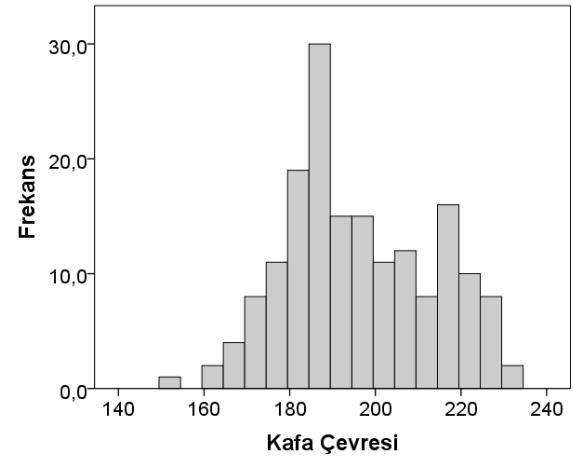
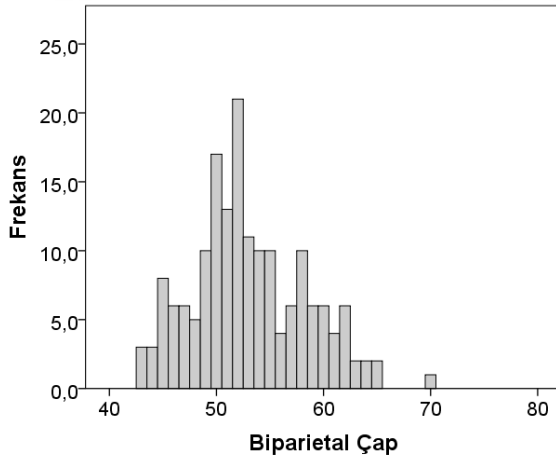
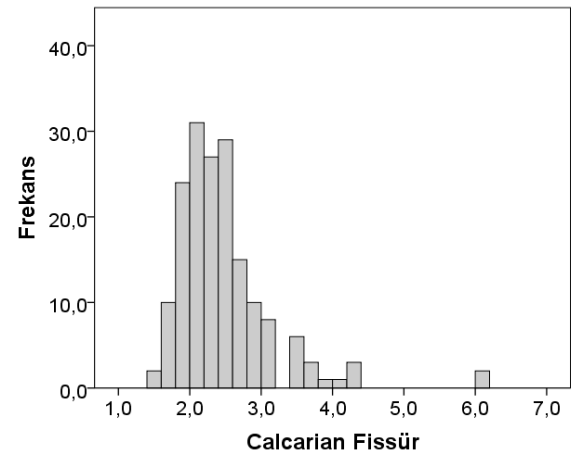
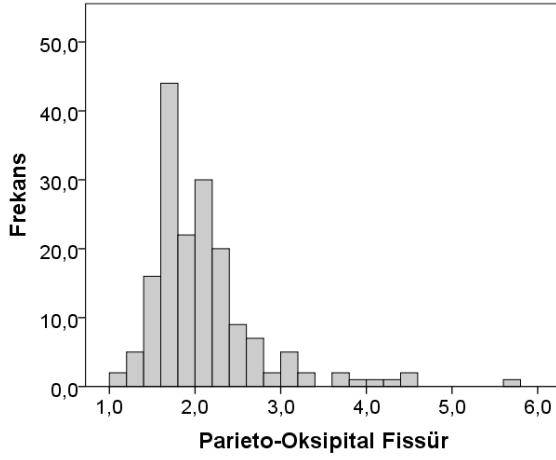
Çalışmada incelenen dört sulkusun gebelik haftalarına göre minimum ve maksimum değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir. Değerler incelendiğinde; 20-21. gebelik haftaları arasında insula minimum 11,0 mm iken maksimum 15,8 mm; SF minimum 3,6 mm iken maksimum 9,7 mm; POF minimum 1,1 mm iken maksimum 4,3 mm ve CF minimum 1,5 mm iken maksimum 4,2 mm olarak hesaplanmıştır. 21-22. gebelik haftaları arasında insula minimum 11,4 mm iken maksimum 16,3 mm; SF minimum 4,4 mm iken maksimum 10,9 mm; POF minimum 1,2 mm iken maksimum 5,6 mm ve CF minimum 1,6 mm iken maksimum 6,1 mm olarak hesaplandı. 22-23. gebelik haftaları arasında insula minimum 13,0 mm iken maksimum 17,9 mm; SF minimum 5,1 mm iken maksimum 10,0 mm; POF minimum 1,5 mm iken maksimum 4,5 mm ve CF minimum 1,8 mm iken maksimum 4,3 mm olarak hesaplandı. 23-24. gebelik haftaları arasında ise insula minimum 14,0 mm iken maksimum 18,9 mm; SF minimum 6,0 mm iken maksimum 10,0 mm, POF minimum 1,5 mm iken maksimum 4,5 mm ve CF minimum 1,8 mm iken maksimum 6,0 mm olarak hesaplandı.

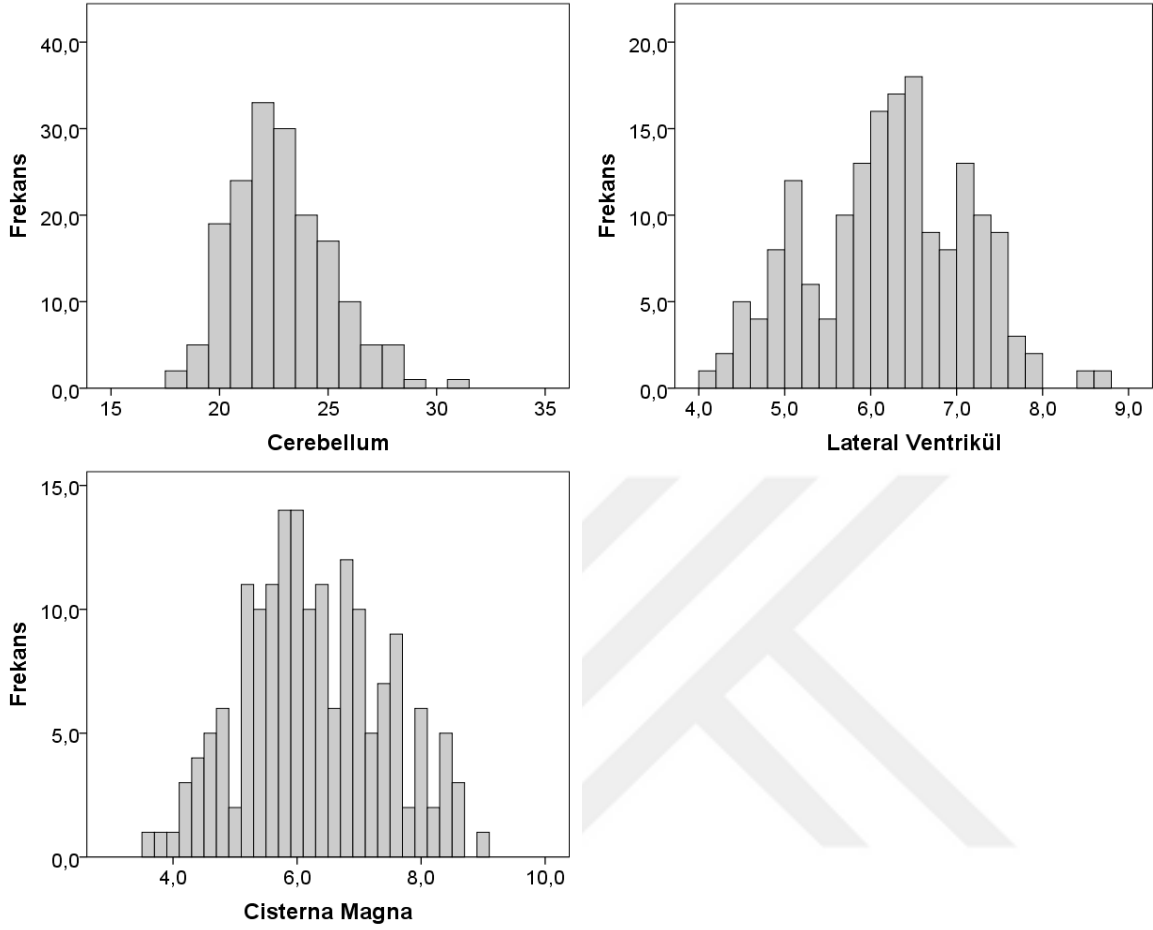
Tablo 6. İnsula, silviyan fissür, pariyeto-okspital fissür ve calcarin fissür ölçümlerinin gebelik haftalarına göre minimum ve maksimum değerleri.

Sulkus	Grup A (20-21. hafta)	Grup B (21-22. hafta)	Grup C (22-23. hafta)	Grup D (23-24. hafta)
İnsula (mm)	11,0 – 15,8	11,4 – 16,3	13,0 – 17,9	14,0 – 18,9
Silvian fissür (mm)	3,6 – 9,7	4,4 – 10,9	5,1 – 10,0	6,0 – 10,0
Parieto-okspial fissür (mm)	1,1 – 4,3	1,2 – 5,6	1,5 – 4,5	1,5 -4,5
Calcarian fissür (mm)	1,5 – 4,2	1,6 – 6,1	1,8 – 4,3	1,8 – 6,0

Biyometrik ölçümler (BPD, HC, FL, AC), intrakraniyal anatomik yapılar (cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna) ve sulkuslara (insula, SF, POF ve CF) ait elde edilen ultrasonografik ölçümlere ait histogram grafikleri Şekil 13 ile gösterildi.







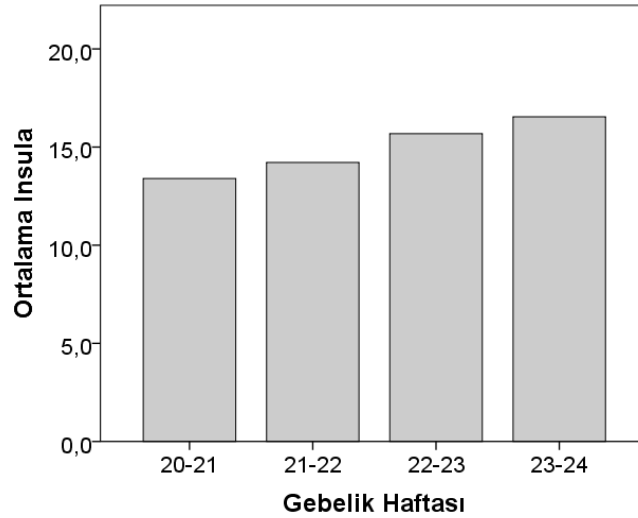
Şekil 13. İnsula, silviyan fissür, pariyeto-okspital fissür, calcarian fissür, biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi, femur uzunluğu, cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna ait histogram grafiği.

Gestasyonel haftaya göre fetal ultrasonografi ile elde edilen insula ölçümlerine ait ANOVA testi sonuçları Tablo 7’de verilmiştir. Buna göre insula ölçümleri 20-21. hafta (ortalama $13,40 \pm 1,14$ mm) ile karşılaştırıldığında, 21-22. hafta (ortalama $14,20 \pm 1,00$ mm), 22-23. hafta (ortalama $15,69 \pm 1,10$ mm) ve 23-24. hafta (ortalama $16,54 \pm 1,05$ mm) ölçümlerinin birbirinden farklı olduğu görüldü ($F(3,170)=74,985$, $p<0,001$). Tukey testi ile posthoc analizde 20-21. haftada insula ölçümünün 21-22. hafta, 22-23. hafta ve 23-24. haftadan düşük olduğu (sırasıyla $p=0,003$; $p<0,001$; $p<0,001$), 21-22. hafta ölçümünün 22-23. hafta ve 23-24. haftadan düşük olduğu ($p<0,001$ ve $p<0,001$) ve 22-23. hafta ölçümünün 23-24. hafta ölçümünden daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo 7. Fetal insula ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması.

		Ortalama farkı	%95 Güven Aralığı	P
Grup A	Grup B	-0,82	-1,42 - -0,22	0,003
	Grup C	-2,29	-2,89 - -1,69	<0,001
	Grup D	-3,14	-3,75 - -2,54	<0,001
Grup B	Grup C	-1,47	-2,07 - -0,87	<0,001
	Grup D	-2,33	-2,93 - -1,73	<0,001
Grup C	Grup D	-0,86	-1,46 - -0,26	<0,001

Artan gebelik haftası ile artan ortalama insula derinliğine ait grafik Şekil 14 ile gösterilmiştir.



Şekil 14. Gebelik haftasına göre insula derinliği.

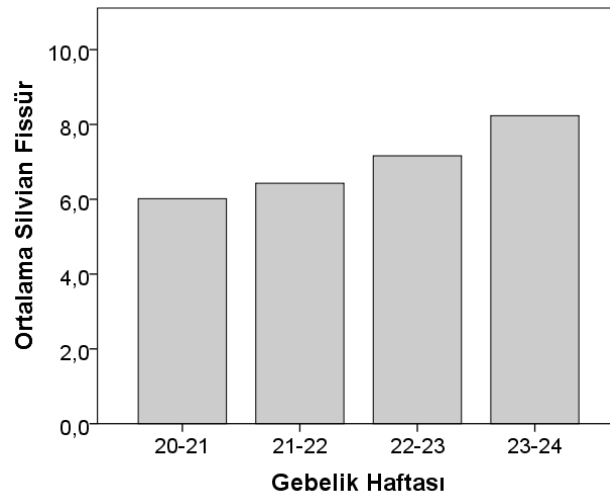
Tablo 8’de gösterildiği üzere SF ölçümlerinin gebelik haftası gruplarında ANOVA testi ile karşılaştırıldığında 20-21. hafta (ortalama $6,02 \pm 1,12$ mm), 21-22. hafta (ortalama $6,43 \pm 1,08$ mm), 22-23. hafta (ortalama $7,16 \pm 1,04$ mm) ve 23-24. hafta (ortalama $8,24 \pm 1,01$ mm) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptandı ($F(3,170)=35,911$, $p<0,001$). Gruplar arasında fark posthoc testlerden Tukey testi ile karşılaştırıldığında SF ölçümlerinin 20-21. hafta ile karşılaştırıldığında 21-22. hafta ile arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,280$), 20-21. haftanın 22-23. hafta ve 23-24 haftadan daha düşük ($p<0,001$ ve $p<0,001$), 21-22. haftanın 22-23. hafta ve 23-24. haftadan daha düşük ($p=0,009$ ve $p<0,001$), 22-23. haftanın ise 23-24. haftadan daha düşük değere sahip olduğu bulundu ($p<0,001$).

Tablo 8. Fetal silviyan fissür ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması.

		Ortalama farkı	%95 Güven Aralığı	P
Grup A	Grup B	-0,41	-1,00 – 0,18	0,280
	Grup C	-1,14	-1,71 - -0,55	<0,001
	Grup D	-2,22	-2,82 - -1,62	<0,001
Grup B	Grup C	-0,73	-1,33 - -0,14	0,009
	Grup D	-1,81	-2,40 - -1,21	<0,001
Grup C	Grup D	-1,07	-1,67 - -0,48	<0,001

Dört gruba ait ortalama SF uzunluk ölçümlerine ait veriler Şekil 15 ile gösterilmiştir.



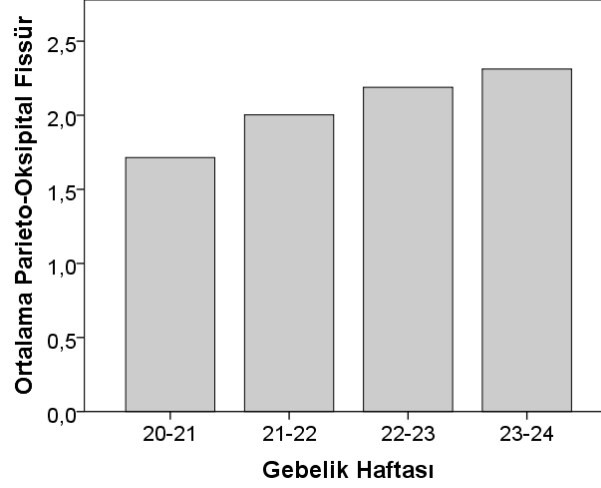
Şekil 15. Gebelik haftasına göre silviyan fissür derinliği.

Fetal POF ölçümlerinin gebelik haftası ANOVA testi ile karşılaştırıldığında 20-21. hafta (ortalama $1,71 \pm 0,53$ mm), 21-22. hafta (ortalama $2,00 \pm 0,73$ mm), 22-23. hafta (ortalama $2,19 \pm 0,55$ mm) ve 23-24. hafta (ortalama $2,31 \pm 0,67$ mm) arasında fark olduğu görüldü ($F(3,170)=7,456$, $p<0.001$). Tablo 9’da gösterildiği üzere gruplar arasındaki fark incelendiğinde 20-21. hafta ölçümü ile 21-22. hafta ölçümü arasında bir fark saptanmazken ($p=0,144$), 20-21. hafta ölçümünün 22-23. hafta ve 23-24. hafta ölçümünden düşük olduğu görüldü ($p=0,003$ ve $p<0,001$), 21-22. hafta ölçümü ile 22-23. hafta ve 23-24. hafta ölçümleri arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,465$ ve $p=0,103$). 22-23. hafta ölçümü ile 23-24. hafta ölçümü arasında da anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,797$).

Tablo 9. Fetal pariyeto-okspital fissür ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması.

		Ortalama farkı	%95 Güven Aralığı	P
Grup A	Grup B	-0,29	-0,64 – 0,06	0,144
	Grup C	-0,48	-0,82 - -0,13	0,003
	Grup D	-0,60	-0,95 - -0,25	<0,001
Grup B	Grup C	-0,19	-0,54 - -0,16	0,465
	Grup D	-0,31	-0,66 – 0,04	0,103
Grup C	Grup D	-0,12	-0,47 – 0,23	0,797

Gebelik haftalarına ait POF ölçümlerinin 4 gruba ait dağılımı Şekil 16 ile gösterilmiştir.



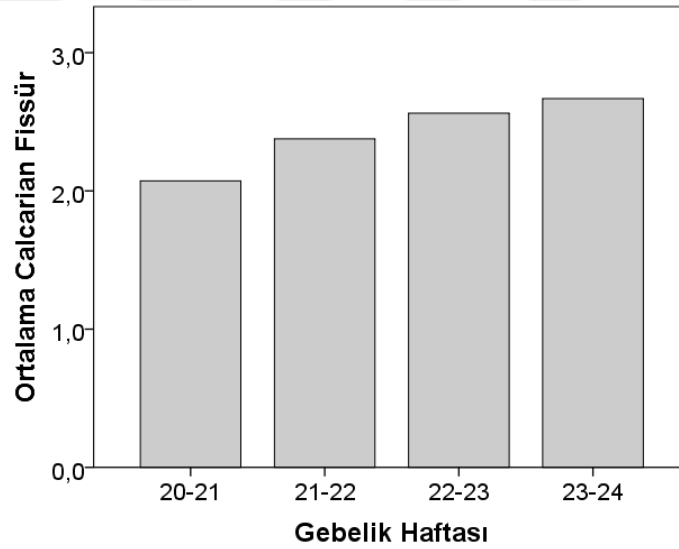
Şekil 16. Gebelik haftasına göre parieto-okspital fissür derinliği.

Calcarin fissür ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılma sonuçları Tablo 10 ile özetlenmektedir. Gebelik haftası gruplarında CF ölçümleri ANOVA testi ile karşılaştırıldığında 20-21. hafta (ortalama $2,07 \pm 0,48$ mm), 21-22. hafta (ortalama $2,38 \pm 0,77$ mm), 22-23. hafta (ortalama $2,56 \pm 0,49$ mm) ve 23-24. hafta (ortalama $2,67 \pm 0,76$ mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($F(3,170)=7,109$, $p<0.001$). Gruplar arasında fark Tukey testi ile incelendiğinde 20-21. hafta ile 21-22. hafta ölçümleri arasında fark olmadığı ($p=0,127$), 20-21. hafta ölçümlerinin 22-23. hafta ile 23-24. hafta ölçümlerinden daha düşük olduğu görüldü ($p=0,003$ ve $p<0,001$). 21-22. hafta ölçümleri ile 22-23. hafta ve 23-24. hafta ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,537$ ve $p=0,158$). 22-23. hafta ile 23-24. hafta ölçümleri arasında da anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,874$).

Tablo 10. Fetal calcarian fissür ölçümlerinin gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması.

		Ortalama farkı	%95 Güven Aralığı	P
Grup A	Grup B	-0,30	-0,66 – 0,06	0,127
	Grup C	-0,49	-0,85 - -0,13	0,003
	Grup D	-0,60	-0,96 - -0,24	<0,001
Grup B	Grup C	-0,19	-0,55 – 0,17	0,537
	Grup D	-0,29	-0,65 – 0,07	0,158
Grup C	Grup D	-0,10	-0,46 – 0,26	0,874

Şekil 17. de CF ile gebelik haftası arasındaki ilişki gösterilmektedir.



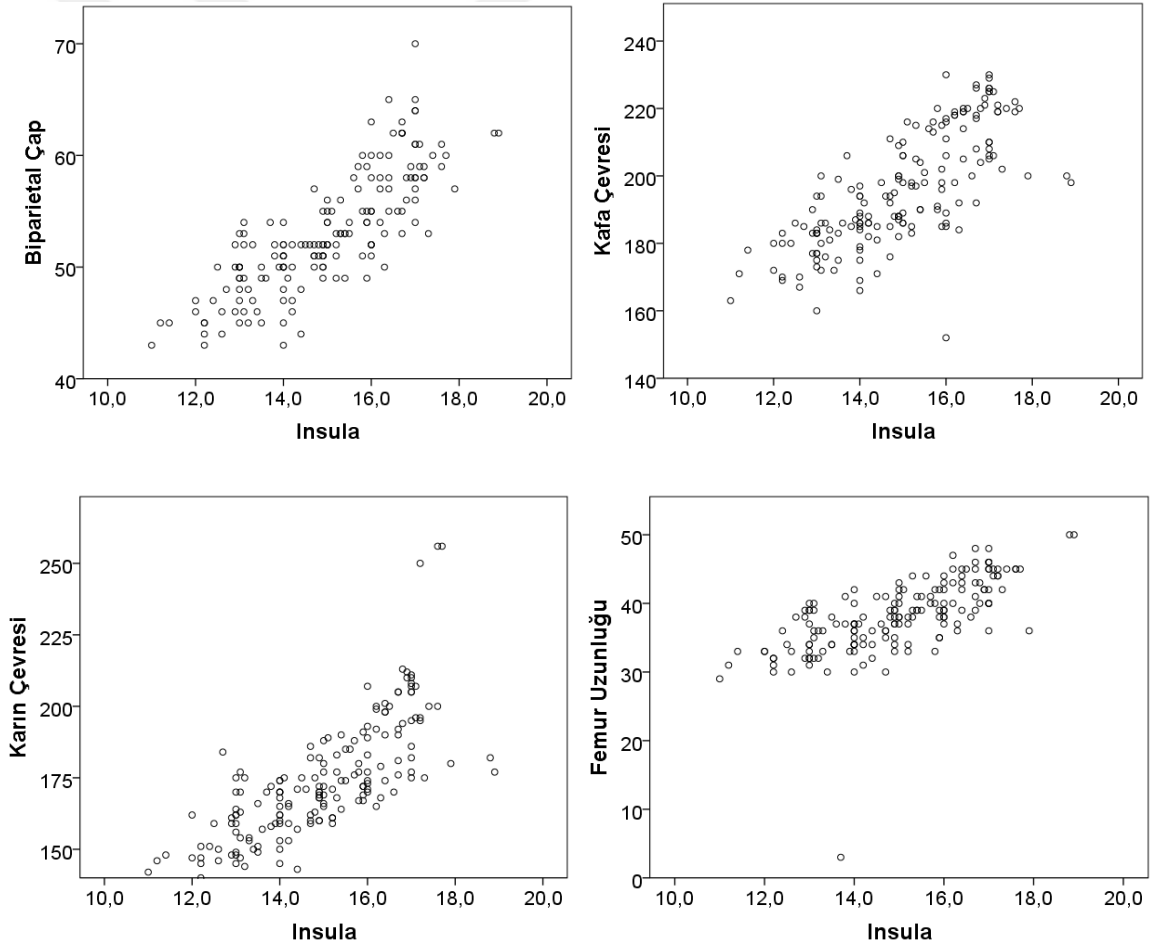
Şekil 17. Gebelik haftasına göre calcarian fissür derinliği.

İnsula ile BPD, HC, AC ve FL arasında ilişki Tablo 11 ile gösterilmiştir. Spearman korelasyonu ile incelendiğinde insula ile BPD arasında çok yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,831$, $p<0.001$), insula ölçümü ve HC arasında yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,788$, $p<0.001$), insula ölçümü ile AC arasında çok yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,803$, $p<0.001$) ve insula ile FL arasında yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,753$, $p<0.001$) olduğu saptandı.

Tablo 11. İnsula ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.

	Korelasyon Katsayısı (ρ)	P
İnsula – Biparietal Çap	0,831	<0.001
İnsula – Kafa Çevresi	0,788	<0.001
İnsula – Karın Çevresi	0,803	<0.001
İnsula – Femur Uzunluğu	0,753	<0.001

Artan BDP, HC, AC ve FL ile insula derinliğinin artmasına ilişkin veriler Şekil 18 ile gösterilmiştir.



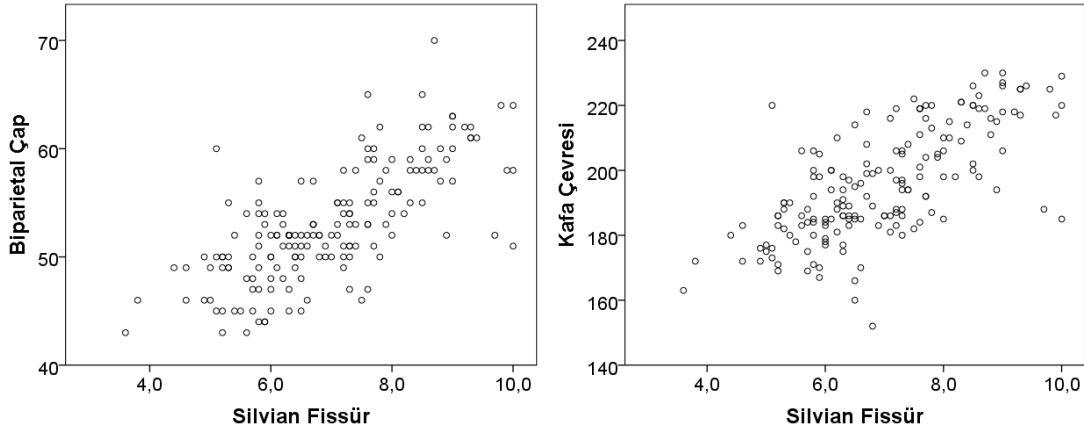
Şekil 18. İnsula ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.

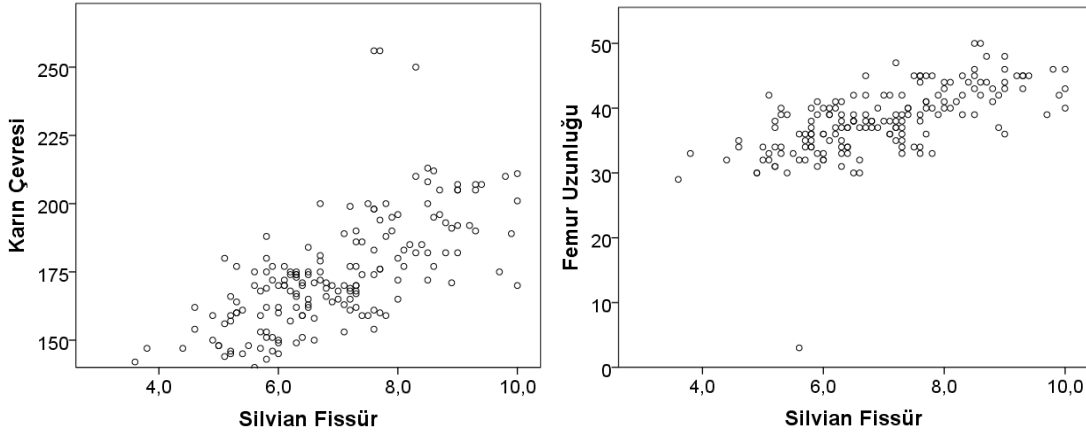
Biyometrik ölçümler ile SF arasındaki ilişki Tablo 12’de gösterilmiştir. Spearman korelasyonu ile incelendiğinde SF ile BPD arasında yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,721$, $p<0,001$), SF ve HC arasında yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,697$, $p<0,001$), SF ve AC arasında yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,712$, $p<0,001$) ve SF ve FL arasında yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,692$, $p<0,001$) olduğu bulundu.

Tablo 12. Silviyan Fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.

	Korelasyon Katsayısı (ρ)	P
Silvian fissür – Biparietal Çap	0,722	<0,001
Silvian fissür – Kafa Çevresi	0,697	<0,001
Silvian fissür – Karın Çevresi	0,712	<0,001
Silvian fissür – Femur Uzunluğu	0,692	<0,001

Silviyan fissür derinliği ile BPD, HC, AC ve FL arasındaki korelasyon grafiği Şekil 19 ile gösterilmiştir.





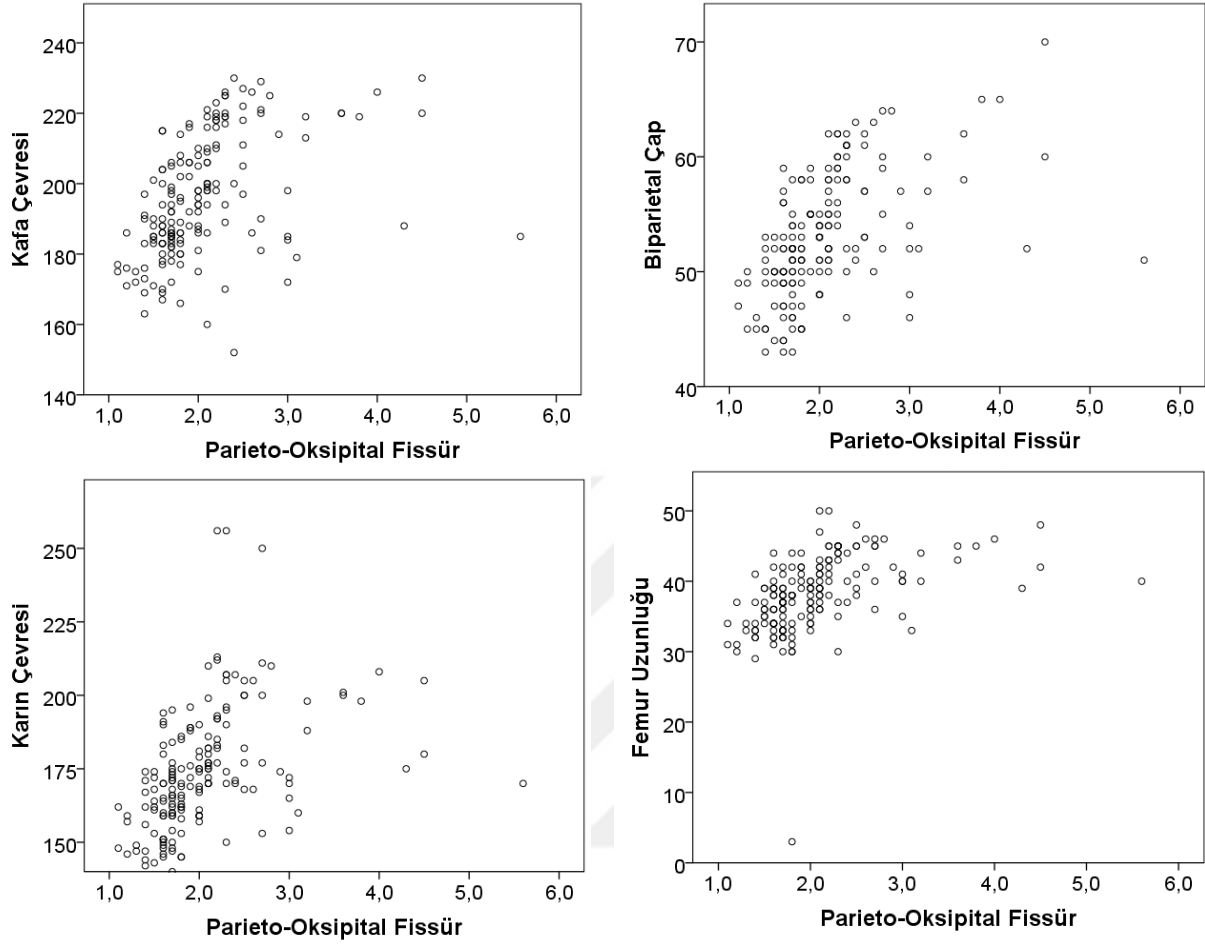
Şekil 19. Silviyan Fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.

Tablo 13. de gösterildiği üzere POF ölçümü ile BPD arasında orta ve anlamlı bir korelasyon ($p=0,603$, $p<0,001$), POF ve HC arasındaki orta ve anlamlı bir korelasyon ($p=0,565$, $p<0,001$), POF ve AC arasında orta ve anlamlı bir korelasyon ($p=0,594$, $p<0,001$) ve POF ve FL arasında orta ve anlamlı bir korelasyon ($p=0,501$, $p<0,001$) olduğu bulundu.

Tablo 13. Pariyeto-okspital fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.

	Korelasyon Katsayısı (ρ)	P
Parieto-okspital fissür – Biparietal Çap	0,603	<0,001
Parieto-okspital fissür – Kafa Çevresi	0,565	<0,001
Parieto-okspital fissür – Karın Çevresi	0,594	<0,001
Parieto-okspital fissür – Femur Uzunluğu	0,501	<0,001

Şekil 20 de biyometrik ölçümler ile POF derinliği arasındaki ilişki gösterilmektedir.



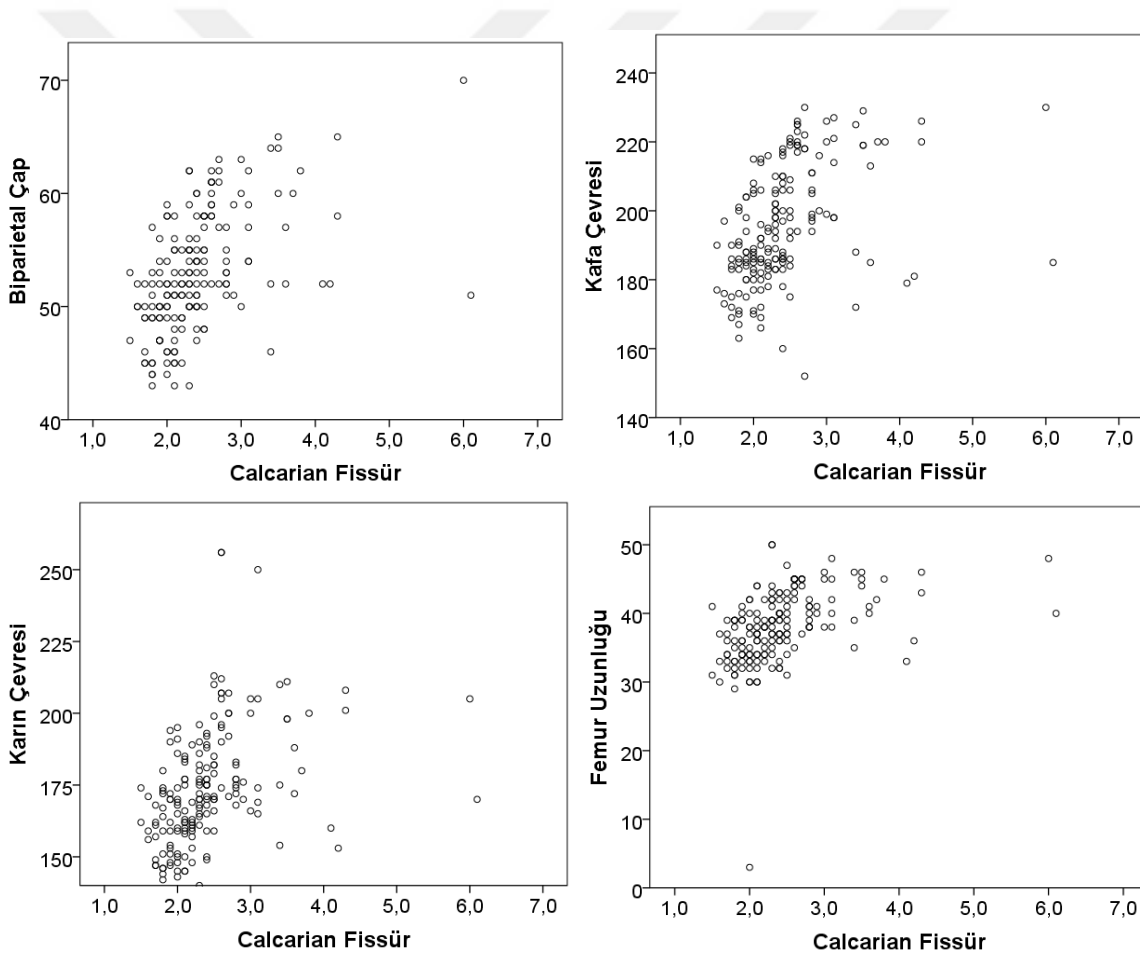
Şekil 20. Pariyeto-okspital fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.

Fetal CF ölçümü ile biyometrik ölçümler arasındaki ilişki Tablo 14. de gösterilmiştir. Spearman korelasyonu ile incelendiğinde CF ile BPD arasında orta ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,502$, $p<0,001$), CF ve HC arasındaki orta ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,430$, $p<0,001$), CF ve AC arasında düşük ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,397$, $p<0,001$) ve CF ile FL arasında orta ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,461$, $p<0,001$) olduğu bulundu.

Tablo 14. Calcarian fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasındaki ilişki.

	Korelasyon Katsayısı (ρ)	P
Calcarian fissür – Biparietal Çap	0,502	<0,001
Calcarian fissür – Kafa Çevresi	0,430	<0,001
Calcarian fissür – Karın Çevresi	0,397	<0,001
Calcarian fissür – Femur Uzunluğu	0,461	<0,001

Calcarian fissür derinliği ile BPD, HC, AC ve FL arasındaki ilişki Şekil 21’de gösterilmiştir.



Şekil 21. Calcarian fissür ile biparietal çap, kafa çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu arasında ilişki.

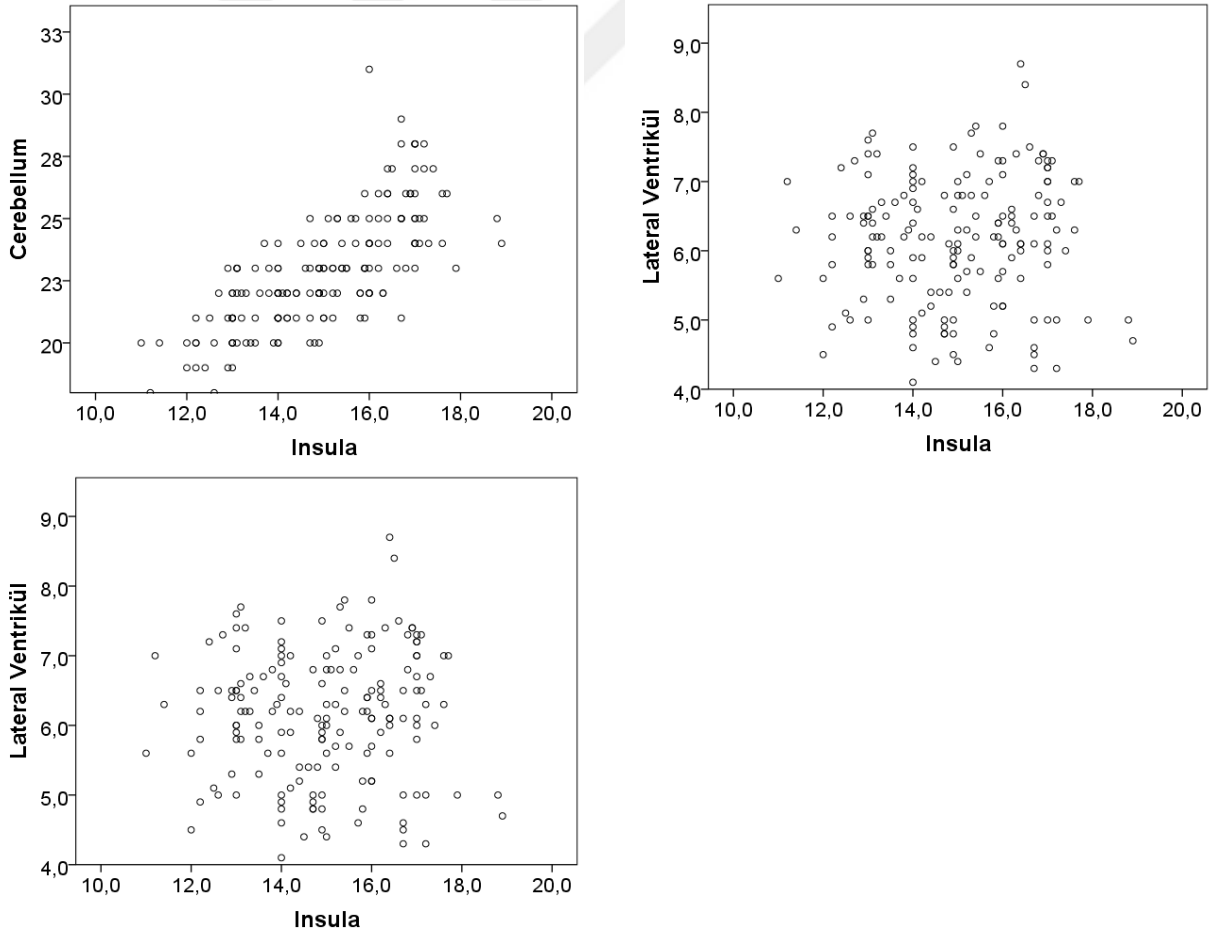
İnsulanın cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna ile olan ilişkisi Tablo 15 ile gösterilmiştir. Spearman korelasyon ile incelendiğinde insula ile cerebellum ölçümü arasında yüksek ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,767$, $p<0,001$), lateral ventrikül

ölçümü ile arasında çok düşük ve anlamsız bir korelasyon ($\rho=0,077$, $p=0,318$), ve cisterna magna ölçümü ile arasında düşük ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,366$, $p<0,001$) olduğu görüldü.

Tablo 15. İnsula ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.

	Korelasyon Katsayısı (ρ)	P
İnsula - Cerebellum	0,767	<0,001
İnsula – Lateral Ventrikül	0,077	0,318
İnsula – Cisterna Magna	0,366	<0,001

İnsula ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişkiye ait grafik Şekil 22 ile gösterilmiştir.



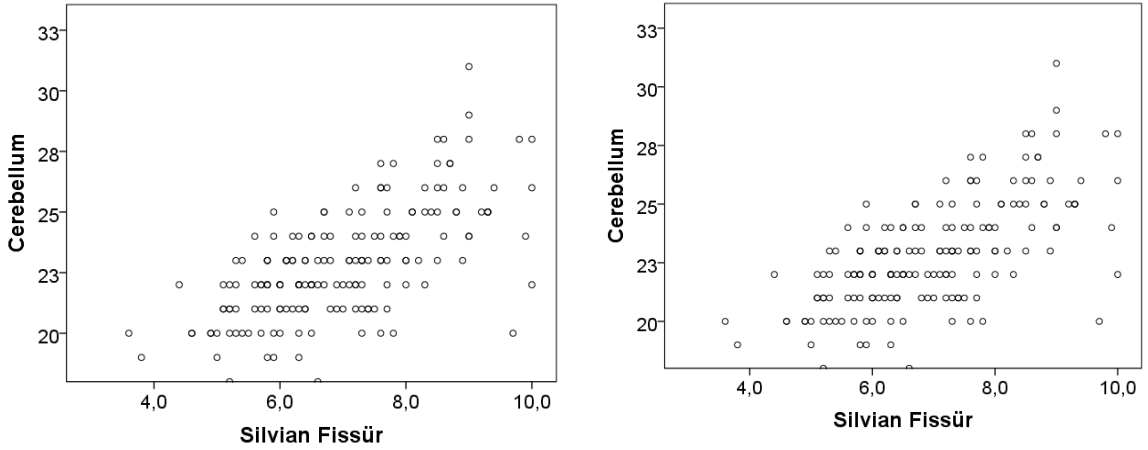
Şekil 22. İnsula ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki

Silviyan fissür ve cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasındaki ilişki Tablo 16 ile gösterilmiştir. Spearman korelasyon ile incelendiğinde SF ile cerebellum ölçümü arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,653$, $p<0,001$), lateral ventrikül ölçümü ile arasında çok düşük ve anlamsız bir korelasyon ($\rho=-0,020$, $p=0,796$), ve cisterna magna ölçümü ile arasında düşük ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,209$, $p=0,006$) olduğu görüldü,

Tablo 16. Silvian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.

	Korelasyon Katsayısı (ρ)	P
Silvian fissür - Cerebellum	0,653	<0,001
Silvian fissür – Lateral Ventrikül	-0,020	0,796
Silvian fissür – Cisterna Magna	0,209	0,006

Silviyan fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki Şekil 23 ile gösterilmiştir.



Şekil 23. Silvian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki

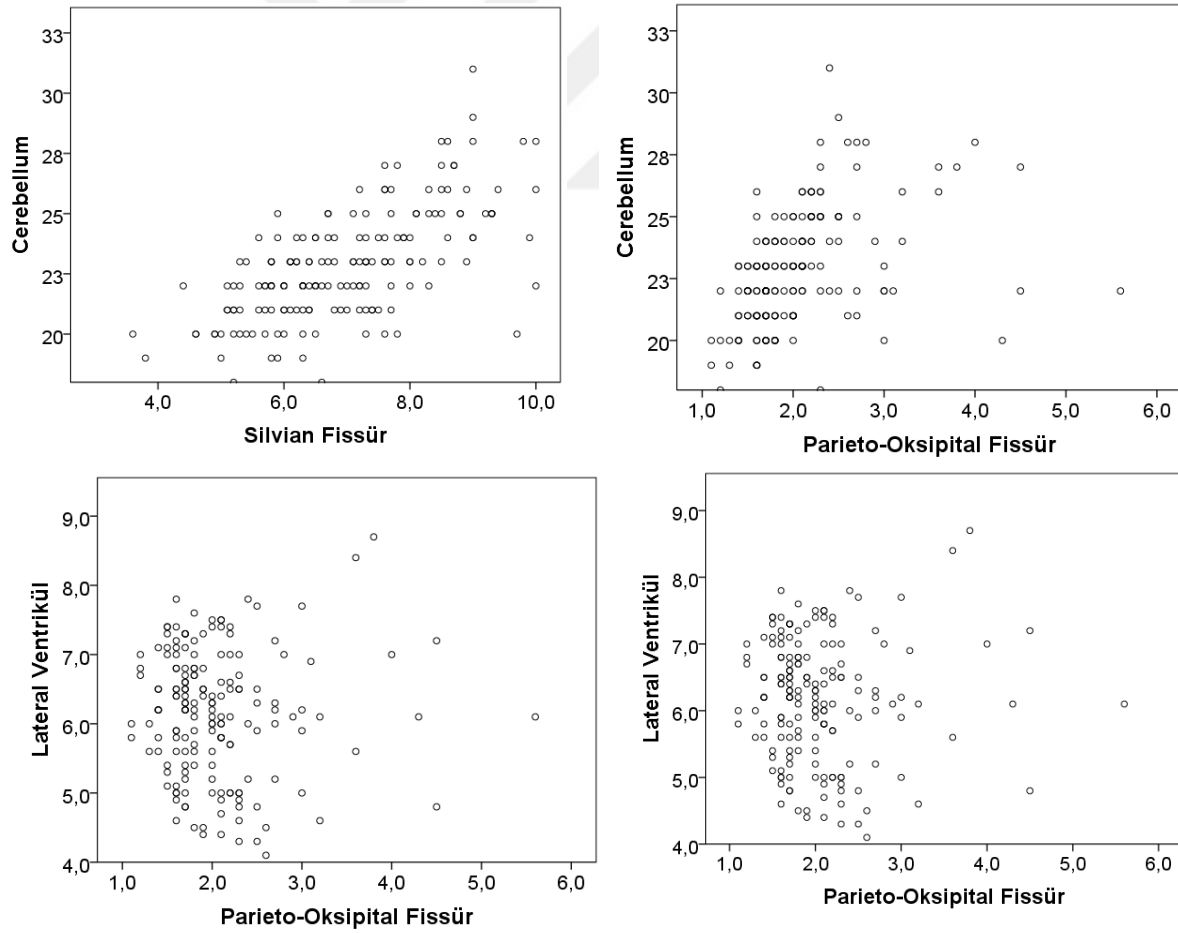
Pariyeto-okspital fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasındaki ilişki Tablo 17 ile gösterilmiştir. Spearman korelasyon ile incelendiğinde POF ile cerebellum ölçümü arasında orta ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,539$, $p<0,001$), lateral ventrikül ölçümü ile arasında çok düşük ve anlamsız bir korelasyon ($\rho=-0,092$, $p=0,228$)

ve cisterna magna ölçümü ile arasında düşük ve anlamlı bir korelasyon ($p=0,153$, $p=0,045$) olduğu görüldü.

Tablo 17. Pariyeto-okspital fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.

	Korelasyon Katsayısı (ρ)	P
Parieto-Oksipital fissür - Cerebellum	0,539	<0,001
Parieto-Oksipital fissür – Lateral Ventrikül	-0,092	0,228
Parieto-Oksipital fissür – Cisterna Magna	0,153	0,045

Cerebellum, lateral ventrikül, cisterna magna ve POF arasında ilişki Şekil 24 ile gösterilmiştir.



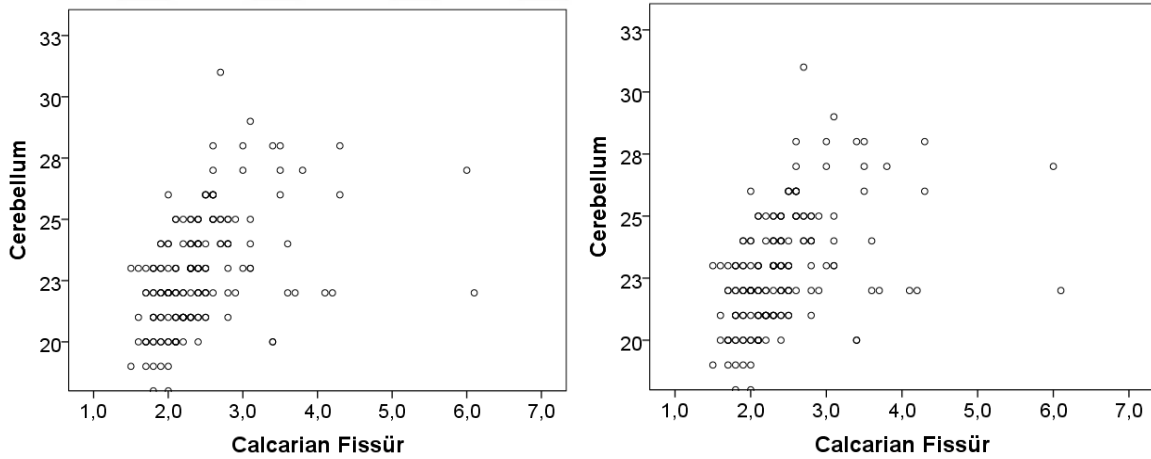
Şekil 24. Parieto-okspital fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.

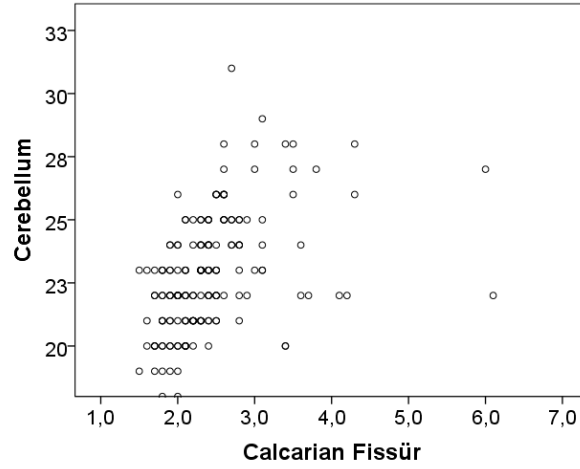
Calcarian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasındaki ilişki Tablo 18. de gösterilmiştir. Spearman korelasyon ile incelendiğinde CF ile cerebellum ölçümü arasında orta ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,539$, $p<0,001$), lateral ventrikül ölçümü ile arasında çok düşük ve anlamsız bir korelasyon ($\rho=-0,027$, $p=0,722$) ve cisterna magna ölçümü ile arasında düşük ve anlamlı bir korelasyon ($\rho=0,198$, $p=0,009$) olduğu görüldü.

Tablo 18. Calcarian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.

	Korelasyon Katsayısı (ρ)	P
Calcarian fissür - Cerebellum	0,539	<0,001
Calcarian fissür – Lateral Ventrikül	-0,027	0,722
Calcarian fissür – Cisterna Magna	0,198	0,009

Calcarian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişkiye ait veriler Şekil 25 ile gösterilmiştir.





Şekil 25. Calcarian fissür ile cerebellum, lateral ventrikül ve cisterna magna arasında ilişki.

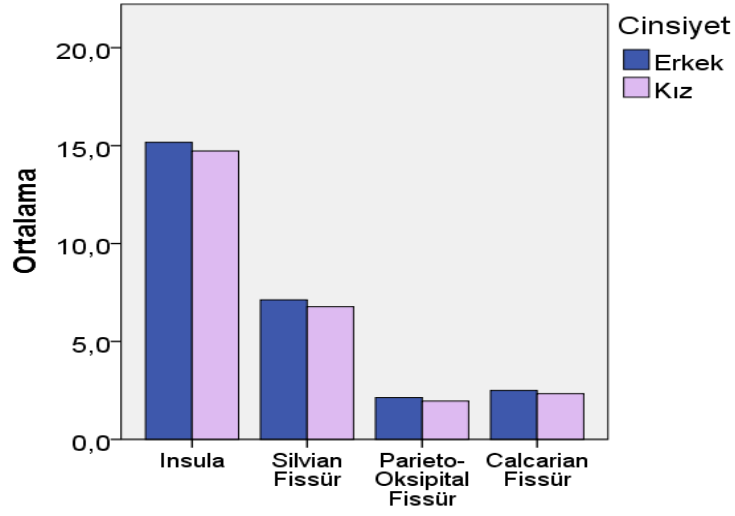
Fetal cinsiyet ve insula, SF, POF ve CF ölçümlerinin karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 19 ile gösterilmiştir. Kız ve erkek cinsiyetleri arasında insula (erkek ortalaması $15,17 \pm 1,59$ mm; kız ortalaması $14,73 \pm 1,65$ mm), SF (erkek ortalaması $7,12 \pm 1,30$ mm; kız ortalaması $6,77 \pm 1,39$ mm), POF (erkek ortalaması $2,14 \pm 0,74$ mm; kız ortalaması $1,96 \pm 0,54$ mm) ve CF (erkek ortalaması $2,50 \pm 0,76$ mm; kız ortalaması $2,33 \pm 0,55$ mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,074$; $p=0,090$; $p=0,081$ ve $p=0,109$).

Tablo 19. İnsula, silviyan fissür, parieto-okspital fissür ve calcarian fissür ölçümlerinin erkek ve kız cinsiyetlerde karşılaştırılması.

Ölçüm	Ortalama (standard sapma)	P
İnsüla		
Erkek	15,17 (1,59)	0,074
Kız	14,73 (1,65)	
Silviyan Fissür		
Erkek	7,12 (1,30)	0,090
Kız	6,77 (1,39)	
Parieto-okspital fissür		

Erkek	2,14 (0,74)	0,081
Kız	1,96 (0,54)	
Calcarian Fissür		
Erkek	2,50 (0,76)	0,109
Kız	2,33 (0,55)	

İnsula, SF, POF ve CF ölçümlerinin fetal cinsiyet ile ilişkisine ait veriler Şekil 26'da gösterilmiştir.



Şekil 26. İnsula, silviyan fissür, parieto-okspital fissür ve calcarian fissür ölçümlerinin erkek ve kız cinsiyetlerde karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Çalışmamız 20-24. gestasyonel haftalardaki fetusların ultrasonografi ile ölçülen serebral fissür derinliklerinin değerlendirilmesini kapsadı. Çalışmamızda sağlıklı fetuslardaki insula, silviyan fissür (SF), pariyeto-okspital fissür (POF) ve calcarin fissüre (CF) ait ölçümleri elde edildi. Bu çalışma sayesinde Türk popülasyonunu yansıtan bir örneklem grubundaki sulkus derinliklerini ölçerek elde ettiğimiz verileri literatür ile paylaştık. Ayrıca biyometrik ölçümler ve diğer intrakraniyal yapılar ile fissür derinlikleri arasındaki korelasyon araştırıldı.

Sulkusların gelişimi beyin korteks gelişiminin önemli bir belirteçidir. Kortikal gelişim sürecinde meydana gelen bozukluklar epilepsi, zeka geriliği, hipotoni ve vücutta kasılmalar gibi ciddi sağlık sorunları ile ilişkili olabilmektedir. Anormal kortikal farklılaşma ve gelişme değişken entelektüel - davranışsal bozukluklara da yol açabilir. Tüm bu sebeplerden dolayı kortikal gelişim bozukluklarının antenatal dönemde fark edilmesi aileye verilecek prenatal danışmanlık açısından oldukça önem taşımaktadır (1, 2).

Nöronal hücre proliferasyonu ve myelinizasyonun gibi beyin gelişim basamakları fetal hayatta ilk trimesterde başlar doğuma kadar devam eder ve hatta doğum sonrasında da bu gelişim devam eder. İkinci trimesterde rutin olarak yapılması önerilen ultrasonografi sayesinde santral sinir sistemi anomalilerin bir kısmının antenatal dönemde tanınması mümkündür(124). Anensefali, serebellar hipoplazi ve hidrosefali gibi bazı anomalilerin ikinci trimester ultrasonografisi ile tanısı mümkündür (26, 125). Serebral korteks anomalilerin tanısı ise en erken ikinci trimester sonunda hatta daha sıklıkla üçüncü trimesterde mümkün olabilmektedir (26).

Fetal sulkus gelişimi ve ventriküler formasyon beyin maturasyonunun önemli göstergeleridir. Fetuslar üzerinde yapılan nöropatolojik çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler her bir serebral sulkusun ortaya çıkış zamanının kendine özgü olduğunu ortaya çıkartmıştır. Bunun yanında sulkusların matürasyonun eşsiz bir hiyerarşi içerisinde ilerlediği de bilinmektedir. Tüm bu sebeplerden ötürü fetal beyin

matürasyonunun değerlendirilebileceği referans aralıkları belirlemek önemlidir. Ancak bu sayede fetal santral sinir sistemi ile ilişkili anomalilerin daha erken dönemde tanı alması mümkün olabilir (3).

Bizim çalışmamızdaki 189 olgudan 4'ü (%2,12) hareketli olması ve 3'ü (%1,59) maternal obezite nedeniyle gerekli kesitlerin net elde edilememesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bizim çalışmamızda fissür sınırlarının net değerlendirilememe oranı %4,23 olarak bulundu. Gerekli ölçümlerin elde edilemediği tüm bu fetuslar 20 ve 20 hafta 6 gün aralığında yer aldı. İnsula, SF, POF ve CF'e ait derinlik ölçümleri 21 hafta üzeri tüm fetuslarda ise başarı ile gerçekleştirildi.

A. Toi ve arkadaşları tarafından Kanada, Mount Sinai Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada 15 ve 30 gebelik haftaları aralığındaki 46 sağlıklı gebe incelenmiştir. Bu çalışmada anatomik olarak erken ortaya çıktığı bilinen sulkuslar (parieto-okspital sulkus, calcarian sulkus, cingulat sulkus, insula ve sylvian fissür) incelenmiştir. Araştırmacılar belirlenen sulkusların ilk kez görüntülenebildiği gebelik haftasını belirlemeyi amaçladılar. Ayrıca fissürlerin tüm fetuslarda vizualize edilebildiği gebelik zamanı da belirlediler. İlk kez 18-19. haftada POF en basit görünümü ile görüntülenebilirken 20-21. haftadan sonra ise tüm fetuslarda POF kesitinin elde edilebildiği bildirilmiştir. İlk kez 18-19. haftalar arasındaki fetuslarda CF en basit hali ile görüntülenebilirken, 21-22. haftalar arasında tüm fetuslarda artık kompleks ve nihai şeklini alarak görüntüleme mümkün hale gelmiştir. Sylvian fissür ilk olarak 17-18. hafta arasında görüntülenirken, 30. haftaya doğru ise daha gelişmiş hali ile görüntüleme mümkün hale gelmiştir. Singulat fissür ilk kez 24-25. haftalarda nokta şeklinde görüntülenebilmiştir. Singulat fissür diğerlerinden farklı olarak ancak 30. haftada nihai geometrik görünümüne kavuşmuş hali ile tespit edilebilmiştir (38).

Sulkus gelişiminin normal sonografik özelliklerinin incelendiği bir başka çalışma 2013 yılında Çin'de yapıldı. Bu çalışmada 18 ve 41. gebelik haftası aralığındaki 746 sağlıklı fetus detaylı olarak incelendi. Araştırmacılar insula, SF, CF ve POF'a ait kesitleri ultrasonografi ile elde etmişler. İnsula ve sylvian fissürlerin değerlendirilmesi için biparietal çap seviyesinde fetal başın standart bir aksiyal

görünümü elde edilerek ölçümler gerçekleştirilmiştir. Parieto-okspital fissür değerlendirilmesi için yine BPD seviyesinde fetal başın standart bir aksiyal kesiti elde edilmiştir. POF üçgen şeklinde görüntülenerek ölçümleri alınmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre SF kesitinin elde edilme oranları 18. gebelik haftasında %29,4 (5/17), 19. haftada %21 (12/57) ve 20. haftada %36,4 (12/33) olarak raporlanmıştır. Tüm fetuslarda 21 ve 22 gebelik haftalarında SF görüntülenebilmiştir. Hiçbir fetusta 18. gebelik haftasında POF kesiti elde edilememiştir. 23. gebelik haftasında ise tüm fetuslarda POF görüntülenebilmiştir. Benzer şekilde hiçbir fetusta 18. gebelik haftasında CF kesiti elde edilememiştir. Tüm fetuslarda 23. gebelik haftasında CF kesiti elde edilebilmiştir (126).

İspanyada yapılan farklı bir çalışmada 19 ve 31 gebelik haftaları arasındaki 180 sağlıklı gebe incelenmiştir. Her gebelik haftası için 15 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada insula, SF, POF ve CF olmak üzere 4 ana fissür incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre insula ve SF kesitlerinin elde edilebilme oranları 19. gebelik haftasında %100 (15/15) olarak bulunmuştur. Parieto-okspital fissür görüntülenme oranı 19. haftada %93,3 (14/15) iken CF için bu oran %6,6 (1/15) olarak bildirilmiştir. Parieto-okspital fissür 20. gebelik haftasından sonra, calcarian fissür ise 24 haftadan sonra bakılan tüm olgularda başarıyla görüntülenebilmiştir (127).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2011-2012 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na rutin antenatal takip için başvuran 15 ve 31. gebelik hafta aralığında olan 332 gebe araştırılmıştır. Araştırmada POF, CF ve singulat sulkusların anatomik olarak en erken görüntülenebilirlikleri, ölçümleri ve bulunan değerlerin gebelik haftası ile korelasyonu incelenmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre parietookspital ve calcarian sulkus en erken 17. gebelik haftasında, singulat sulkus ise en erken 25. gebelik haftasında görüntülenebilmiştir. Araştırmaya dahil edilen sulkusların tam geometrik hali ise 27. gebelik haftası sonrasında tüm olgularda görüntülenebilmiştir (128).

Alonso ve arkadaşları fetal insula derinliğinin gebelik haftası ilerledikçe arttığını saptamışlardır. Gebeliğin 19. Haftasında insula ortalamasının 14,4 mm olduğunu raporlamışlardır (127). Bizde literatüre benzer şekilde, insula'nın 20 ve 24 hafta arası sağlıklı fetuslardaki ortalama derinliğinin $14,96 \pm 1,62$ mm olduğunu saptadık.

Çinde 18 ve 41. gestasyonel hafta aralığında olan gebeleri kapsayan bir çalışmada SF derinliğinin 20. gebelik haftası için ortalama 6,90 mm, 21. gebelik haftası için 7,93 mm, 22. gebelik haftası için 8,95 mm, 23. gebelik haftası için 10,33 mm ve 24. gebelik haftası için ortalama 10,97 mm olduğu bildirilmiştir (126).

Daha önceki yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise 21-32. gebelik haftası aralığında olan 845 gebe araştırılmıştır. Bu çalışma incelendiğinde, SF derinliğinin 21. haftada ortalama 6,76 mm, 22. haftada 7,60 mm, 23. haftada 8,79 mm ve 24. haftada 8,81 mm olduğu gösterilmiştir (129).

Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamıza göre SF ortalama derinliği 20-21. hafta için $6,02 \pm 1,12$ mm, 21-22. hafta için $6,43 \pm 1,08$ mm, 22-23. hafta için $7,16 \pm 1,04$ mm ve 23-24. hafta için ortalama $8,24 \pm 1,01$ mm olarak saptanmıştır.

Daha önceden yapılan ve 18 ile 41 hafta aralığındaki sağlıklı fetusların incelendiği bir çalışmada POF derinliklerine ait veriler bildirilmiştir. Buna göre ortalama POF derinliği 20. gebelik haftası için 1,46 mm, 21. gebelik haftası için 1,90 mm, 22. gebelik haftası için 2,31 mm, 23. gebelik haftası için 3,07 mm ve 24. gebelik haftası için ise 3,56 mm olarak bulunmuştur (126).

Sağlıklı fetusların incelendiği bir başka çalışmada POF derinliği 20. gebelik haftası için ortalama 1,51 mm, 21. gebelik haftası için ortalama 2,14 mm, 22. gebelik haftası için ortalama 2,35 mm, 23. gebelik haftası için ortalama 2,36 mm ve 24. gebelik haftası için ortalama 2,99 mm olarak saptanmıştır (128)

Çalışmamızın sonuçlarına göre ortalama POF derinliği 20-21. hafta için $1,71 \pm 0,53$ mm, 21-22. hafta için $2,00 \pm 0,73$ mm, 22-23. hafta için $2,19 \pm 0,55$ mm ve 23-24. hafta için $2,31 \pm 0,67$ mm olarak saptanmıştır.

Calcarin fissür derinliği Çin’de yapılan bir çalışmada 22. haftada ortalama 1,71 mm, 23. haftada ortalama 2,51 mm ve 24. haftada ortalama 3,37 mm olarak bulunmuştur (126). Bir başka çalışmada ise CF ortalama derinliğinin 20. haftada 1,95 mm, 21. haftada 1,79 mm, 22. haftada 2,06 mm, 23. haftada 1,99 mm ve 24. haftada 2,22 mm olduğu bildirilmiştir (128).

Bizim çalışmamızda 20-21 hafta arası ortalama CF derinliği $2,07 \pm 0,48$ mm, 21-22 hafta aralığında $2,38 \pm 0,77$ mm, 22-23 hafta aralığında $2,56 \pm 0,49$ mm ve 23-24 hafta aralığında $2,67 \pm 0,76$ mm olarak bulunmuştur.

Gebelik haftası ilerledikçe sulkusların şekilleri en basit görünümünden daha kompleks bir hale doğru değişim gösterdiği bilinmektedir (38). Primer fissürlerin gelişimi beyin yüzeyinde küçük bir gamze olarak başlar, daha sonra fissürler V şeklini alır ve derinleşmeye başlar. Fetal beyin gelişiminin bir sonraki aşamasında ise primer fissürlerin dallanmaları ile sekonder ve tersiyer sulkuslar oluşmaya devam eder (130). İlerleyen gebelik haftalarında fetusun büyümesi ve beyin matürasyonunun ilerlemesi ile tüm sulkusların derinlikleri de artar. Özet olarak, ilerleyen gebelik haftası ile tüm fissürlerin derinliği artmaktadır (33).

Plasental, genetik ve maternal bir çok faktör fetusun büyüme paterni üzerine etki göstermektedir. Sağlıklı fetuslarda ilerleyen gebelik haftası ile birlikte tüm biyometrik ölçümlerin arttığı bilinmektedir (131). Literatürde ilk kez bizim çalışmamızda dört ana fissür ile biyometrik ölçümler (BPD, HC, AC, FL) arasındaki korelasyon incelenmiştir. Hem insula hem de SF ile BPD, HC, AC, FL arasında yüksek ve anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Parieto-okspital fissür ile BPD, HC, AC arasında orta ve anlamlı bir korelasyon, FL ile yüksek ve anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Calcarian fissür ile BPD ve HC arasında orta ve anlamlı bir

korelasyon, AC ile düşük ve anlamlı bir korelasyon, FL ile orta ve anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar literatürdeki bilgiler ile birlikte değerlendirildiğinde, insula, SF, POF ve CF derinliklerinin beklenildiği üzere biyometrik ölçümler ile korele olduğu anlaşılmıştır.

Yaşamın ilerleyen dönemlerinde sensorimotor, bilişsel ve kognitif düzenleme ile ilişkilendirilen serebellum, fetal hayatta 12. gebelik haftası gibi erken bir dönemden başlayarak ultrasonografi ile görüntülenebilmektedir (132). Klinik pratikte fetal serebellumun anatomik bütünlüğünü ve transserebellar çapın (TCD) lineer büyümesini değerlendirmek için ultrasonografi sıklıkla kullanılmaktadır (133). Serebellumun büyüme ve matürasyon modellerinin farklı coğrafi bölgelerde benzer olduğu gösterilmiştir. Erkek ve dişi fetüsler arasında TCD ölçümleri arasında fark olmadığı da bildirilmiştir. Gebeliğin başında terme kadar geçen süre boyunca serebellum çapı lineer olarak artmaktadır (134).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar insula, SF, POF ve CF ile cerebellum ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Beyin matürasyonu sürecinde hem fissürlerin hem de cerebellumun lineer bir büyüme paterni göstermesi bu sonuçları açıklamaktadır.

Lateral ventriküller atriyum ve gövde kısımları olan C şekline sahip yapılardır. Lateral ventriküller fetal beynin büyük çoğunu kaplar ve beyin yapılarındaki değişikliklerle yakından ilgililerdir. Lateral ventriküller Monro'nun interventriküler foraminası aracılığıyla üçüncü ventrikül ile de iletişim kurarlar (135). Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte lateral ventrikül hacmi artmaktadır. Ancak, lateral ventrikül genişliği neredeyse tüm gebelik boyunca stabil seyrederek ve 10 mm üzerinde saptanması sıklıkla patolojik olarak kabul edilmektedir (136).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar insula, SF, POF ve CF ile lateral ventrikül ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını göstermektedir. Lateral ventrikül uzunluğu ilerleyen gebelik haftası ile birlikte artmamaktadır. Bu sebeple büyümeye devam eden fissürlerin lateral ventrikül uzunluğu ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür.

Cisterna magna subaraknoid boşluğun bir parçasıdır ve serebellumun arkasında yer alır. Genişlemiş CM sıklıkla patolojiktir ve holoprosensefali, septo-optik displazi, şiz-ensefali, Arnold-Chiari malformasyon tip II, korpus kallosum agenezisi, hidransefali ve trizomi 18 gibi çeşitli merkezi sinir sistemi malformasyonları ile ilişkilidir (137). Daha önceki yıllarda yapılan bir çalışmada 15. ve 24. gebelik haftaları için ortalama CM ölçümünün sırasıyla 3.41 ± 0.82 ve 6.58 ± 1.24 mm olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar CM ilerleyen gebelik haftası ile birlikte büyümeye devam etse de 10 mm üzeri değerler daima patolojik kabul edilmektedir (138).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar insula, SF, POF ve CF ile CM ölçümleri arasında düşük ve anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Serebral matürasyon boyunca hem fissürlerin hem de CM'nin lineer bir büyüme paterni göstermesi bu sonuçları açıklamaktadır.

Pistorius ve ark. normal fetal kortikal gelişimin derecesi ve simetrisini araştırmak amacıyla 250 fetusu incelemişlerdir. Araştırmadan elde ettikleri sonuçlar fetal cinsiyetin BPD, TCD ve corpus callosum uzunluğu üzerine etkisi olmadığını göstermektedir (139). Lateral ventrikül genişliğinin fetal cinsiyet ile ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışma ise Kramer ve ark. tarafından yapılmıştır. Lateral ventrikül genişliğinin erkek fetuslarda kız fetuslara kıyasla bir miktar daha geniş olduğu ($7,1-7,0$ mm) gösterilmiştir. Ancak bu bulgunun klinik öneminin olmadığı da yazarlar tarafından bildirilmiştir (140). Benzer şekilde 184 fetusun değerlendirildiği bir başka çalışmada fetal cinsiyetin TCD ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (141).

Fetal cinsiyetin serebral fissür derinlikleri ile arasındaki ilişki yalnızca iki çalışmada araştırılmıştır. İtalya ve İsviçre'de eş zamanlı gerçekleştirilen bir çalışmada fetal SF ve insular lobun normal değerleri araştırılmıştır. Araştırmacılar fetal cinsiyetin SF ve insula üzerine etki etmediğini raporlamışlardır (142). Alonso ve ark tarafından yapılan bir diğer çalışmada kız ve erkek fetüsler arasında insula ve CF'nin ortalama delta değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Buna karşılık, ortalama SF ve POF derinliklerinin kız fetuslarda erkeklere kıyasla daha küçük olduğu saptanmıştır. Ancak, yazarlar bu farkın çok küçük olduğunu ve bu sonuçların klinik

olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (127).

Çalışmamızda fetal cinsiyet ile insula (erkek ortalaması $15,17 \pm 1,59$ mm; kız ortalaması $14,73 \pm 1,65$ mm), SF (erkek ortalaması $7,12 \pm 1,30$ mm; kız ortalaması $6,77 \pm 1,39$ mm), POF (erkek ortalaması $2,14 \pm 0,74$ mm; kız ortalaması $1,96 \pm 0,54$ mm) ve CF (erkek ortalaması $2,50 \pm 0,76$ mm; kız ortalaması $2,33 \pm 0,55$ mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Alonso ve ark. tarafından bildirilen sonuçlar ile benzerlik taşımaktadır.

Araştırmanın Kısıtlılıkları:

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcut olup, cilt altı yağ dokusu fazla olan bazı hastalarda, ultrasonografi probundan ses dalgaları yeterince derine ulaşamadığı için, sulkusların netliği elde edilemedi ve ölçümler alınamadı. Bir diğer kısıtlılık ise bazı fetusların fazla hareketli olması ve sabit görüntü alınamaması nedeni ile sulkus ölçümlerinin alınamamasıdır.

Çalışma grubunu yalnızca sağlıklı fetuslar oluşturdu. Kortikal matürasyon anomalisi olan fetuslar çalışmaya dahil edilmedi. Sağlıklı olmayan fetüslara ait ölçüm sonuçları çalışmamızda yer almadığı için anormal değerlerin aralığı belirlenemedi.

SONUÇ

Günümüzde modern ultrasonografi cihazları kullanılarak fetal korteksin matürasyonu hakkında detaylı bilgi edinmemiz mümkün olmaktadır. Santral sinir sistemi anomalileri ve bunlara eşlik eden ultrasonografik bulguların varlığında kortikal gelişimin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Kortikal gelişim anomalilerin varlığında aileye verilecek prenatal danışmanlık oldukça önemlidir. Bu fetusların prognozu hakkında ailelerin bilgilendirilmesi ileri dönemde karşılaşılabilecek olası problemlerin antenatal dönemde anlaşılabilmesi yönünden de fayda sağlayacaktır.

Çalışmamızda 20 ve 24 gebelik haftaları arasındaki sağlıklı fetusların serebral fissür ölçümleri elde edildi. Bu amaçla insula, silviyan fissür, pariyeto-okspital fissür ve calcarin fissür derinlikleri ölçüldü. Fetal kortikal gelişim ile yakından ilgili olan bu anatomik yapılara ait normal referans değerler belirlendi.

Çalışmamızda incelenen dört ana fissürün de ilerleyen gebelik haftası ile birlikte büyüdüğü saptandı. Bunun yanı sıra cisterna magna ve cerebellum boyutu ile fissürlerin boyutunun yakın ilişkili olduğu sonucu elde edildi. Fetal cinsiyetin ise insula, silviyan fissür, pariyeto-okspital fissür ve calcarin fissür derinlikleri ile ilişkili olmadığı saptandı.

Sağlıklı fetüslara ait sunduğumuz nomogramların kortikal matürasyon anomalilerin erken dönemde saptanmasında yardımcı olması olasıdır. Elde ettiğimiz referans aralıkları nörosonografi ile ilgilenen klinisyenlere yardımcı olacaktır. Serebral fissür ölçümleri sayesinde gerçek gebelik yaşı ve kortikal matürasyon hakkında ek bilgi elde edilebilmektedir. Daha çok hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalardan elde edilecek ek veriler elde edilene dek bulgularımız dikkatle yorumlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Levine D, Barnes PDJR. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. 1999;210(3):751-8.
2. Tao G, Yew DTJN, Aging. Magnetic resonance imaging of fetal brain abnormalities. 2008;5(1-2):49-55.
3. Beyin gelişimi FSJSBK. Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Mayıs 2006, Ankara.1-9.
4. İlhan EJTMRD. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları. 2008:248-54.
5. Rakic PJCc. Developmental and evolutionary adaptations of cortical radial glia. 2003;13(6):541-9.
6. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. Neurology of the Newborn. 1995:314-69.
7. Pilz D, Stoodley N, Golden JA. Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2002;61(1):1-11.
8. Barkovich AJ, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. American Journal of Neuroradiology. 1992;13(2):423-46.
9. Barkovich A, Kuzniecky R, Jackson G, Guerrini R, Dobyns W. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. Neurology. 2001;57(12):2168-78.
10. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Human molecular genetics. 2003;12(suppl_1):R89-R96.
11. Whiting S, Duchowny M. Topical review: clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. Journal of child neurology. 1999;14(12):759-71.
12. Huttenlocher PR, Taravath S, Mojtahedi S. Periventricular heterotopia and epilepsy. Neurology. 1994;44(1):51-.
13. Dobyns W, Andermann E, Andermann F, Czapansky-Beilman D, Dubeau F, Dulac O, et al. X-linked malformations of neuronal migration. Neurology. 1996;47(2):331-9.
14. Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of neuronal migration anomalies.

American journal of neuroradiology. 1987;8(6):1009-17.

15. Kuzniecky RI. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia*. 1994;35:S44-S56.

16. Volpe J. Neuronal proliferation, migration, organization, and myelination. *Neurology of the Newborn*. 2001:45-99.

17. Sadler TW. *Langman's medical embryology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

18. Bystron I, Blakemore C, Rakic PJNRN. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. 2008;9(2):110-22.

19. Kinoshita Y, Okudera T, Tsuru E, Yokota AJAJoN. Volumetric analysis of the germinal matrix and lateral ventricles performed using MR images of postmortem fetuses. 2001;22(2):382-8.

20. Alagappan R, Browning PD, Laorr A, McGahan JPJR. Distal lateral ventricular atrium: reevaluation of normal range. 1994;193(2):405-8.

21. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RAJR. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. 1988;169(3):711-4.

22. Farrell TA, Hertzberg BS, Kliwer MA, Harris L, Paine SSJR. Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. 1994;193(2):409-11.

23. Basson MA, Echevarria D, Petersen Ahn C, Sudarov A, Joyner AL, Mason IJ, et al. Specific regions within the embryonic midbrain and cerebellum require different levels of FGF signaling during development. 2008.

24. Ruoss K, Lövblad K, Schroth G, Moessinger A, Fusch CJN. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early postnatal MR imaging in preterm and term newborn infants. 2001;32(02):69-74.

25. Sotelo C. Cellular and genetic regulation of the development of the cerebellar system. *Progress in neurobiology*. 2004;72(5):295-339.

26. ten Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, Thijssen H, Renier W. Development and developmental disorders of the human cerebellum. *Journal of neurology*. 2003;250(9):1025-36.

27. Potter EL. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*: Mosby Incorporated; 1997.

28. Adamsbaum C, Moutard ML, André C, Merzoug V, Ferey S, Quéré MP, et al. MRI of the fetal posterior fossa. *Pediatric radiology*. 2005;35(2):124-40.
29. De Angelis LC, Brigati G, Polleri G, Malova M, Parodi A, Minghetti D, et al. Neonatal hypoglycemia and brain vulnerability. 2021;12:634305.
30. Toro R, Burnod Y. A morphogenetic model for the development of cortical convolutions. *Cerebral cortex*. 2005;15(12):1900-13.
31. Hilgetag CC, Barbas H. Developmental mechanics of the primate cerebral cortex. *Anatomy and embryology*. 2005;210(5):411-7.
32. Essen DCv. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*. 1997;385(6614):313-8.
33. Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Gyral development of the human brain. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1977;1(1):86-93.
34. Doğan S. Ventrikülomegali saptanan ve fetal beyin MRG ile incelenen fetuslarda normal serebral sulkal gelişimin ventrikülomegali olmayan olgularla karşılaştırılması ve ventrikülomegalinin sebep olabileceği sulkus gelişim geriliğinin fetal beyin MRG ile saptanması: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
35. Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(1):44-9.
36. Türe U, Yaşargil DC, Al-Mefty O, Yaşargil MG. Topographic anatomy of the insular region. *Journal of neurosurgery*. 1999;90(4):720-33.
37. Chen C-Y, Zimmerman RA, Faro S, Parrish B, Wang Z, Bilaniuk LT, et al. MR of the cerebral operculum: abnormal opercular formation in infants and children. *American journal of neuroradiology*. 1996;17(7):1303-11.
38. Toi A, Lister W, Fong K. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;24(7):706-15.
39. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 16. baskı. Ankara, Akademisyen Kitabevi. 2020.
40. Alp N, Ertem G. Fetal Sağlığın Değerlendirilmesi ve Tarama Testleri. Edit: Sevil Ü, Ertem G, Perinatoloji ve Bakım Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri S.

2016;373:408.

41. Oakley A. The history of ultrasonography in obstetrics. *Birth*. 1986;13(1):8-13.
42. Woo J. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. *History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002;3:1-25.
43. Christian E, Yu C, Apuzzo ML. Focused ultrasound: relevant history and prospects for the addition of mechanical energy to the neurosurgical armamentarium. *World Neurosurgery*. 2014;82(3-4):354-65.
44. Wagner M. Ultrasound: More Harm than Good? *Midwifery Today*. 1999:28-30.
45. Donald I, Macvicar J, Brown T. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *The Lancet*. 1958;271(7032):1188-95.
46. Campbell S. A short history of sonography in obstetrics and gynaecology. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2013;5(3):213.
47. Campbell S, Little D. Clinical potential of real-time ultrasound. *Real-time Ultrasound in Obstetrics* Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1980.
48. Kurjak A. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology: JP Medical Ltd; 2017.
49. Organization WH. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience: World Health Organization; 2016.
50. CG62 N. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. London; 2008.
51. Bakanlığı TS. Doğum öncesi bakım yönetim rehberi. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı. 2014.
52. Hemşireler CA. ebeler için kadın sağlığı ve hastalıkları öğrenim rehberi. 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2013:404-11.
53. Eti Aslan F, Karadağ Arlı Ş. Ağrı değerlendirilmesi ve klinik karar verme. İçinde: Sağlığın Değerlendirilmesi ve Klinik Karar Verme, Eti Aslan F(Ed), Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara. 2017:103-36.
54. Ekelin M, Svalenius EC, Dykes AK. Developing the PEER-U scale to measure parents' expectations, experiences and reactions to routine ultrasound examinations during pregnancy. *Journal of Reproductive and infant Psychology*. 2008;26(3):211-28.
55. Timor-Tritsch I, Monteagudo A. Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound in*

Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1996;8(1):42-7.

56. Malinger G, Katz A, Zakut H. Transvaginal fetal neurosonography. Supratentorial structures. *Isr J Obstet Gynecol.* 1993;4(1-5).

57. Van den Wijngaard J, Groenenberg I, Wladimiroff J, Hop W. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 1989;96(7):845-9.

58. Filly RA, Cardoza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ. Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine sonogram. *Radiology.* 1989;172(2):403-8.

59. Pilu G, Sandri F, Perolo A, Pittalis M, Grisolia G, Cocchi G, et al. Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum: a survey of 35 cases. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1993;3(5):318-29.

60. Shepard M, Filly RA. A standardized plane for biparietal diameter measurement. *Journal of Ultrasound in medicine.* 1982;1(4):145-50.

61. Bromley B, Nadel AS, Pauker S, Estroff JA, Benacerraf BR. Closure of the cerebellar vermis: evaluation with second trimester US. *Radiology.* 1994;193(3):761-3.

62. Yorgunlar B, Mihmanlı V, Kılıçkaya A, Mirza T, Erşen B, Yücel D, et al. On sekiz-yirmi dört gebelik haftaları arasında fetal humerus uzunluğu nomogramının araştırılması. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* 2014.

63. Birge Ö, Bakır MS. Fetal Biometry: Is it Same in African Population? Are There Racial Differences? *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni.* 2020;58(5).

64. Chervenak F, Isaacson G, Campbell S. Anomalies of the cranium and its contents. *Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology.* 1993:825-52.

65. Obstetrics ISoUi, Committee GE. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2007;29(1):109-16.

66. Lammens M. Neuronal migration disorders in man. *European Journal of Morphology.* 2000;38(5):327-33.

67. Jacobson R. Congenital structural defects. *Pediatric neurology.* 1989;1:347-50.

68. Golden J. Cell migration and cerebral cortical development. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2001;27(1):22-8.
69. Dobyns WB, Elias E, Newlin A, Pagon R, Ledbetter D. Causal heterogeneity in isolated lissencephaly. *Neurology*. 1992;42(7):1375-.
70. Pinard J, Motte J, Chiron C, Brian R, Andermann E, Dulac O. Subcortical laminar heterotopia and lissencephaly in two families: a single X linked dominant gene. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(8):914-20.
71. Kerfoot C, Vinters HV, Mathern GW. Cerebral cortical dysplasia: giant neurons show potential for increased excitation and axonal plasticity. *Developmental neuroscience*. 1999;21(3-5):260-70.
72. Palmini A, Andermann F, Aicardi J, Dulac O, Chaves F, Ponsot G, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology*. 1991;41(10):1656-.
73. Ricci S, Cusmai R, Fariello G, Fusco L, Vigeveno F. Double cortex: a neuronal migration anomaly as a possible cause of Lennox-Gastaut syndrome. *Archives of neurology*. 1992;49(1):61-4.
74. Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR, Zimmerman RA. Lissencephaly-pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *Journal of child neurology*. 1991;6(2):109-14.
75. Lee SK, Choe G, Hong KS, Nam HW, Kim JY, Chung CK, et al. Neuroimaging findings of cortical dyslamination with cytomegaly. *Epilepsia*. 2001;42(7):850-6.
76. Kakita A, Wakabayashi K, Su M, Piao Y-S, Takahashi H. Experimentally induced leptomenigeal glioneuronal heterotopia and underlying cortical dysplasia of the lateral limbic area in rats treated transplacentally with methylmercury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2001;60(8):768-77.
77. Barth P. Diseases of neuronal migration. *Can ad. J Neurol Sci*. 1987;14:1-16.
78. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. the CBPS Multicenter Collaborative Study. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet*. 1993;341:608-12.
79. Dobyns WB, Truwit C. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics*. 1995;26(03):132-47.
80. Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter DH. Lissencephaly: a human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *Jama*. 1993;270(23):2838-42.

81. Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformation: Elsevier Health Sciences; 2013.
82. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *American journal of medical genetics*. 1989;32(2):195-210.
83. Savarirayan R, Thompson EM, Abbott KJ, Moore MH. Cerebral cortical dysplasia and digital constriction rings in Adams-Oliver syndrome. *American journal of medical genetics*. 1999;86(1):15-9.
84. Capovilla G, Lorenzetti ME, Montagnini A, Borgatti R, Piccinelli P, Giordano L, et al. Seckel's syndrome and malformations of cortical development: report of three new cases and review of the literature. *Journal of child neurology*. 2001;16(5):382-6.
85. Raymond A, Fish D, Stevens J, Sisodiya S, Alsanjari N, Shorvon S. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(10):1195-202.
86. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker L, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*. 1996;27(02):59-63.
87. Barkovich A, Ferriero DM, Barr R, Gressens P, Dobyns W, Truwit CL, et al. Microlissencephaly: a heterogeneous malformation of cortical development. *Neuropediatrics*. 1998;29(03):113-9.
88. Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain and Development*. 2001;23(1):2-11.
89. Dobyns W. Lissencephaly: the clinical and molecular genetic basis of diffuse malformations of neuronal migration. *Disorders of neuronal migration*. 2003:24-57.
90. Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Developmental cell*. 2001;1(5):717-24.
91. Barkovich AJ, Koch TK, Carrol CL. The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1991;30(2):139-46.
92. Guerrini R. Diffuse and localized dysplasias of cerebral cortex: clinical presentation, outcome, and proposal for a morphologic MRI classification based on a study of 90 patients. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. 1996.

93. Aicardi J. The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations. *Brain and Development*. 1991;13(1):1-8.
94. Robain O. Introduction to the pathology of cerebral cortical dysplasias. *Dysplasia of cerebral cortex and epilepsy*. 1996.
95. Garcia CA, Dunn D, Trevor R. The lissencephaly (agyria) syndrome in siblings: computerized tomographic and neuropathologic findings. *Archives of Neurology*. 1978;35(9):608-11.
96. Dobyns W, Truwit C, Ross M, Matsumoto N, Pilz D, Ledbetter D, et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology*. 1999;53(2):270-.
97. Gastaut H, Pinsard N, Raybaud C, Aicardi J, Zifkin B. Lissencephaly (agyria-pachygyria): clinical findings and serial EEG studies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1987;29(2):167-80.
98. Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S, Mills P, Gleeson JG, Allen KM, et al. LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Human molecular genetics*. 1998;7(13):2029-37.
99. Dobyns W, Curry C, Hoyme H, Turlington L, Ledbetter D. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *American journal of human genetics*. 1991;48(3):584.
100. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M, et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nature genetics*. 2002;32(3):359-69.
101. Uyanik G, Aigner L, Martin P, Groß C, Neumann D, Marschner-Schäfer H, et al. ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. *Neurology*. 2003;61(2):232-5.
102. Mori K, Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Fukuda K, Endo S, et al. Serial EEG and sleep polygraphic studies on lissencephaly (agyria-pachygyria). *Brain and Development*. 1994;16(5):365-73.
103. Quirk J, Kendall B, Kingsley D, Boyd S, Pitt M. EEG features of cortical dysplasia in children. *Neuropediatrics*. 1993;24(04):193-9.
104. Nabi NU, Mezer E, Blaser SI, Levin AA, Buncic JR. Ocular findings in lissencephaly. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2003;7(3):178-84.

105. Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *American journal of medical genetics*. 2001;106(2):160-73.
106. Güngör S, Yalnızoğlu D, Topçu M, Doçenti PY, Doçenti P, Profesörü P. Kortikal gelişimsel malformasyonlar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2007;50:210-25.
107. Leventer R, Dobyns W. Periventricular gray matter heterotopias: a heterogeneous group of malformations of cortical development. *Disorders of neuronal migration*. 2003:72-82.
108. Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, Hufnagel A, Campos MG, Solymosi L, et al. Gangliogliomas: clinical, radiological, and histopathological findings in 51 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(12):1497-502.
109. Blaser SI, Jay V. Disorders of cortical formation: radiologic-pathologic correlation. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2002;13(1):41-62, viii.
110. Poussaint TY, Fox JW, Dobyns WB, Radtke R, Scheffer IE, Berkovic SF, et al. Periventricular nodular heterotopia in patients with filamin-1 gene mutations: neuroimaging findings. *Pediatric radiology*. 2000;30(11):748-55.
111. Sebire G, Goutieres F, Tardieu M, Landrieu P, Aicardi J. Extensive macrogyri or no visible gyri: distinct clinical, electroencephalographic, and genetic features according to different imaging patterns. *Neurology*. 1995;45(6):1105-11.
112. Ferrie C, Jackson G, Giannakodimos S, Panayiotopoulos C. Posterior agyria-pachygyria with polymicrogyria: evidence for an inherited neuronal migration disorder. *Neurology*. 1995;45(1):150-3.
113. Goodlin R, Heidrick W, Papenfuss H, Kubitz R. Fetal malformations associated with maternal hypoxia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;149(2):228-9.
114. Abe T, Singer RJ, Marks MP, Kojima K, Watanabe M, Uchida M, et al. Arterial vascular abnormality accompanying cerebral cortical dysplasia. *American journal of neuroradiology*. 1997;18(1):144-6.
115. Raybaud C. High-definition magnetic resonance imaging identification of cortical dysplasias: micropolygyria versus lissencephaly. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. 1996:131-43.
116. Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology*. 1997;48(5):1427-34.
117. Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *American journal of medical*

genetics Part A. 2005;137(2):181-9.

118. Denis D, Chateil J-F, Brun M, Brissaud O, Lacombe D, Fontan D, et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain and Development*. 2000;22(8):475-83.

119. Bonioli E, Palmieri A, Bellini C. Surgical vs. medical treatment of seizures in hemimegalencephaly. *Brain and Development*. 1994;16(2):169.

120. Griffiths P, Welch R, Gardner-Medwin D, Gholkar A, McAllister V. The radiological features of hemimegalencephaly including three cases associated with proteus syndrome. *Neuropediatrics*. 1994;25(03):140-4.

121. Barkovich AJ, Hevner R, Guerrini R. Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *American Journal of Neuroradiology*. 1999;20(10):1814-21.

122. Kuzniecky R, Berkovic S, Andermann F, Melanson D, Olivier A, Robitaille Y. Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*. 1988;23(4):317-25.

123. Marchal G, Andermann F, Tampieri D, Robitaille Y, Melanson D, Sinclair B, et al. Generalized cortical dysplasia manifested by diffusely thick cerebral cortex. *Archives of neurology*. 1989;46(4):430-4.

124. Bayar Ü, Başaran M, Usal D, Özcan O, Kalaycı M. Prenatal diagnosis and management of congenital abnormalities of central nervous system. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2006;12(3):202-8.

125. Yinon Y, Katorza E, Nassie D, Ben-Meir E, Gindes L, Hoffmann C, et al. Late diagnosis of fetal central nervous system anomalies following a normal second trimester anatomy scan. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33(10):929-34.

126. Chen X, Li S-L, Luo G-Y, Norwitz ER, Ouyang S-Y, Wen H-X, et al. Ultrasonographic characteristics of cortical sulcus development in the human fetus between 18 and 41 weeks of gestation. *Chinese Medical Journal*. 2017;130(08):920-8.

127. Alonso I, Borenstein M, Grant G, Narbona I, Azumendi G. Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2010;36(6):693-9.

128. ARSLAN B, YÜKSEL MA, TÜTEN A, ÖNCÜL M, MADAZLI R. Fetal Serebral Sulkusların Prenatal Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2014;24(3):147-52.

129. Pingping X, Dirong Z, Yu S, Fengbei K, Chunxiao Y, Ying S, et al. Evaluation of the depth and width of normal fetal Sylvian fissure by trans-cerebellar section.

130. Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Pantazi S, Blaser S. Prenatal US and MR imaging findings of lissencephaly: review of fetal cerebral sulcal development. *Radiographics*. 2006;26(2):389-405.
131. Degani S. Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations. *Obstetrical & gynecological survey*. 2001;56(3):159-67.
132. Goldstein I, Reece EA, Pilu G, Bovicelli L, Hobbins JC. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;156(5):1065-9.
133. Koning IV, Tielemans MJ, Hoebeek FE, Ecury-Goossen GM, Reiss IK, Steegers-Theunissen RP, et al. Impacts on prenatal development of the human cerebellum: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(20):2461-8.
134. Rodriguez-Sibaja MJ, Villar J, Ohuma EO, Napolitano R, Heyl S, Carvalho M, et al. Fetal cerebellar growth and Sylvian fissure maturation: international standards from Fetal Growth Longitudinal Study of INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2021;57(4):614-23.
135. Scelsi C, Rahim T, Morris J, Kramer G, Gilbert B, Forseen S. The lateral ventricles: a detailed review of anatomy, development, and anatomic variations. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(4):566-72.
136. Li Z, Xu F, Zhang Z, Lin X, Teng G, Zang F, et al. Morphologic evolution and coordinated development of the fetal lateral ventricles in the second and third trimesters. *American Journal of Neuroradiology*. 2019;40(4):718-25.
137. Serhatlioglu S, Kocakoc E, Kiris A, Sapmaz E, Boztosun Y, Bozgeyik Z. Sonographic measurement of the fetal cerebellum, cisterna magna, and cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Journal of clinical ultrasound*. 2003;31(4):194-200.
138. Arısoy R, Yayla M. Nomogram of fetal cisterna magna width at 15-24th gestational weeks. *Perinatal Journal*. 2010;18(3):72-8--8.
139. Pistorius L, Stoutenbeek P, Groenendaal F, De Vries L, Manten G, Mulder E, et al. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two-and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2010;36(6):700-8.
140. Kramer RL, Yaron Y, Johnson MP, Evans MI, Treadwell MC, Wolf HM. Differences in measurements of the atria of the lateral ventricle: does gender matter?

Fetal diagnosis and therapy. 1997;12(5):304-5.

141. Holanda-Filho JA, Souza AI, Souza ASR, Figueroa JN, Ferreira ALCG, Cabral-Filho JE. Fetal transverse cerebellar diameter measured by ultrasound does not differ between genders. Archives of gynecology and obstetrics. 2011;284:299-302.

142. Spinelli M, Sica C, Ghezzi F, Cromi A, Surbek D, Raio L. Nomograms of the fetal Sylvian fissure and insular lobe throughout gestation: a multicentric, ultrasonographic cross-sectional study. Fetal diagnosis and therapy. 2019;45(5):325-31.



ÖZET

20-24. GESTASYONEL HAFTALARDAKİ SAĞLIKLI FETUSLARDA PRENATAL ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN BEYİN FİSSÜR DERİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, Dr. Nuran MAMMADOVA, Uzmanlık Tezi, Konya, 2023.

Amaç: Gebeliğin 20 ve 24 haftaları arasındaki sağlıklı fetuslarda prenatal ultrasonografi ile ölçülen insula, silviyan fissür (SF), pariyeto-okspital fissür (POF) ve calcarin fissür (CF) için normal referans aralıkları oluşturulması amaçlandı. Ayrıca, fissür ölçümlerinin diğer fetal ölçümler ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

Yöntem: İkinci trimesterdeki toplam 186 fetus transabdominal ultrasonografi ile değerlendirildi. Tüm ölçümler tek bir klinisyen tarafından elde edildi. Öncelikle tüm çalışma grubunda ardından dört alt grupta (Grup A: 20-20 hafta 6 gün, Grup B: 21-21 hafta 6 gün, Grup C: 22 - 22 hafta 6, Grup D: 23- 23 hafta 6 gün) yer alan olgular kendi içerisinde değerlendirilerek gruplar içerisinde tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Biyometrik ölçümler (BPD: Biparietal çap, HC: Baş çevresi, AC: Karın çevresi, FL: Femur uzunluğu) ve intrakraniyal anatomik yapılar (lateral ventrikül, cerebellum ve cisterna magna) ile sulkus ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca cinsiyet ile insula, SF, POF ve CF arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Sulkus sınırlarının net değerlendirilememesi sebebiyle 20-21 hafta aralığında yer alan 8 (%4,23) fetus çalışmaya dahil edilemedi. 21 hafta üstü tüm fetuslarda ise ölçümler elde edilebildi. Hem tüm fetuslarda hem de alt gruplarda insula, SF, POF ve CF için referans aralıkları elde edildi. İlerleyen gebelik haftası ile birlikte fissürlerin de büyüdüğü saptandı. Serebellum ve cisterna magna ile tüm fissür derinlikleri arasında bir korelasyon olduğu saptandı. Fetal cinsiyet ve lateral ventrikül uzunluğu ile fissürler arasında ise bir korelasyon olmadığı saptandı.

Sonuç: Sağlıklı fetuslara ait sunduğumuz nomogramların kortikal matürasyon anomalilerin erken dönemde saptanmasında yardımcı olması olasıdır. Elde ettiğimiz referans aralıkları nörosonografi ile ilgilenen klinisyenlere yardımcı olacaktır. Daha çok hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalardan elde edilecek ek veriler faydalı olacaktır.

ABSTRACT

EVALUATION OF BRAIN FISSURE DEPTH MEASURED BY PRE-NATAL ULTRASONOGRAPHY IN HEALTHY FETUS IN 20-24. GESTATIONAL WEEKS, Nuran MAMMADOVA, MD., Dissertation, Konya, 2023.

Aim: As measured by prenatal ultrasonography in healthy fetuses between 20 and 24 weeks of pregnancy normal for insula, sylvian fissure (SF), parieto-occipital fissure (POF), and calcarin fissure (CF) it is aimed to establish reference ranges. In addition, it was investigated whether fissure measurements were related to other fetal measurements.

Method: A total of 186 fetuses in the second trimester were evaluated by trans-abdominal ultrasonography. All measurements were obtained by a single clinician. First of all, in the whole study group, then in four subgroups (Group A: 20-20 weeks 6 days, Group B: 21-21 weeks 6 days, Group C: 22- 22 weeks 6, Group D: 23- 23 weeks 6 days). The cases were evaluated within themselves and descriptive statistics were made within the groups. Biometric measurements (BPD: Biparietal diameter, HC: Head circumference, AC: Abdominal circumference, FL: Femur length) and intracranial anatomical structures (lateral ventricle, cerebellum and cisterna magna) and sulcus measurements were investigated. In addition, the relationship between gender and insula, SF, POF and CF was examined.

Results: Eight (4.23%) fetuses between 20-21 weeks could not be included in the study because the sulcus borders could not be evaluated clearly. Reference ranges were obtained for the insula, SF, POF, and CF in both all fetuses and subgroups. It was found that the fissures enlarged with the advancing gestational week. It was determined that there was a correlation between the cerebellum and cisterna magna and all fissure depths. There was no correlation between fetal sex, lateral ventricle length and fissures.

Conclusion: It is possible that the nomograms we presented for healthy fetuses may help in the early detection of cortical maturation anomalies. The reference ranges we obtained will be helpful to clinicians interested in neurosonography. Additional data to be obtained from new studies with a larger number of patients will be useful.