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

MİKROSEFALİ OLGULARIMIZDA

ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat Keskin

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meral Özmen)

İstanbul -2008

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Türkan Ertuğrul olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Meral Özmen'e,

Verilerin toplanmasında yardımcı olan sayın Doç. Dr. Burak Tatlı'ya,

Bu süreçte her an yanımda olan aileme, eşime ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Murat Keskin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ	3
MİKROSEFALİ	16
MİKROSEFALİ SINIFLAMASI	18
PRİMER MİKROSEFALİ	20
SEKONDER MİKROSEFALİ	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZGEÇMİŞ	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Konu	Sayfa No
Şekil 1	Nöral plak ve nöral tüpün oluşumu	4
Şekil 2	Spinal kordun birbirini izleyen iki evresini gösteren şekil	6
Şekil 3	Sinir sistemi hücrelerinin gelişimi	7
Şekil 4	İlkel beyin vezikülleri	10
Şekil 5	Primer mikrosefali dağılımı	29
Şekil 6	Kromozomal bozukluk veya genetik sendromlu olguların dağılımı	31
Şekil 7	Sekonder mikrosefali dağılımı	32
Şekil 8	Prenatal mikrosefali nedenleri	33
Şekil 9	Perinatal mikrosefali nedenleri	34
Şekil 10	Postnatal mikrosefali nedenleri	35
Şekil 11	Hastaların gelişimsel gerilik dereceleri	36

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Konu	Sayfa No
Tablo 1	MSS anomalilerinin embriyolojik gelişimlerine göre sınıflandırılması	16
Tablo 2.1	Primer mikrosefali nedenleri	19
Tablo 2.2	Sekonder mikrosefali nedenleri	20
Tablo 3	Gelişimsel serebral anomalili olguların dağılımı	30
Tablo 4	Mikrosefalili olguların gelişimsel gerilik derecelerine göre sınıflandırılması	37
Tablo 5	Eşlik eden nörolojik semptom ve bulgular	38
Tablo 6	Mikrosefali olgularının dağılımı	44

KISALTMALAR

SD:	Standart deviasyon
OFC:	Oksipito-frontal çap
HSV:	Herpes simpleks virus
CMV:	Sitomegalovirus
VZV:	Varisella zoster virus
HIV:	İnsan immun yetmezlik virusu
SGA:	Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı bebek
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
BT:	Bilgisayarlı tomografi
USG:	Ultrasonografi
EEG:	Elektroensefalogram
PEM:	Protein-enerji malnütrisyonu
DGTT-II:	Denver Gelişimsel Tarama testi-II

ÖZET

MİKROSEFALİ OLGULARIMIZDA ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Mikrosefali nörolojik sisteme ilişkin bulguların ve zeka geriliğinin eşlik edebileceği, yaş ve cinsiyete göre baş çevresinin 3. persantil veya -2 SD altında olmasıyla karakterize, etiyolojide pek çok faktörün rol oynadığı klinik bir bulgudur. Genellikle baş çevresinin küçük olması ile daha küçük beyin volümü ve orta dereceden ağıra kadar değişen mental gerilik arasında ilişki bulunmaktadır.

Mikrosefali, gebelik dönemindeki beyin gelişim bozukluklarının eşlik ettiği primer mikrosefali ile beyin gelişiminin normal olduğu, ancak çevresel faktörlerin etkisiyle beyin gelişiminin durakladığı sekonder mikrosefali olmak üzere iki alt grupta değerlendirilir.

Mikrosefalinin çok çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Çok az bir bölümü postnatal dönemde, büyük bir bölümü ise prenatal dönemde oluşan hasara bağlı olarak gelişmektedir. Primer mikrosefalide tek gen defektleri gibi genetik nedenler ve kromozom anomalileri rol oynarken, sekonder mikrosefalide çevresel faktörler mikrosefali gelişimine neden olabilir.

Mikrosefali ile ilgili verilerin bilinmesi, prognozu önemli derecede etkileyecek ve prenatal danışmanlık olanağı sağlayacaktır. Bu nedenle nöroloji polikliniğine başvuran hastalar arasında mikrosefaliye neden olan etiyolojik faktörler ile klinik ve laboratuvar bulgularının araştırılması çalışmamızın esasını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniği'ne 2003 Ocak ile 2004 Aralık arasındaki 2 yıllık dönem içerisinde başvuran toplam 4308 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Tarama sırasında başvuran hastaların baş çevresi ölçümleri göz önüne alınarak mikrosefali varlığı araştırıldı.

Bulunan mikrosefali tanılı dosyalarda, hastanın yaşı, cinsiyeti, doğum baş çevresi, tartısı ve boyu gibi demografik özellikler ile doğum sırasında patolojik durum varlığı gibi

hastaya ilişkin özellikler dışında prenatal dönemde annenin olası ilaç ve/veya toksik madde alımı, radyasyona maruz kalması, eşlik eden kardiyovasküler hastalık, diyabet, vb sistemik hastalık varlığı, intrauterin enfeksiyon ve düşük tehdidi varlığı gibi anneye ilişkin özellikler değerlendirildi. Ayrıca hastanın başvuru sırasındaki baş çevresi, tartısı, boyu, eşlik eden sendromik stigmatları, nörolojik muayene bulguları, Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT-II) ile psikomotor gelişimi ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek mikrosefali etiyolojisi araştırıldı.

Olguların her biri DGTT-II esas alınarak psikomotor gelişim geriliği varlığı ve derecesi açısından da değerlendirmeye alındı. DGTT-II'de yer alan kişisel sosyal, kaba motor, ince motor ve dil gelişim düzeyleri esas alınarak hafif, orta ve ağır gerilik olmak üzere üç grupta değerlendirildi. 4 parametrenin kronolojik yaşa göre gelişimsel gerilik yüzdesi hesaplandı. Gerilik yüzdesi %0-33 arasındaki değerler hafif; %33-66 arasındaki değerler orta ve %66 ve üzerindeki değerler ise ağır gerilik olarak kabul edildi.

Çalışma sonucunda 257 hastada mikrosefali saptandı; ancak 198 olguda etiyolojik değerlendirme yapılabildi. Mikrosefalili olguların %48.4'ü primer mikrosefali, %51.6'sı ise sekonder mikrosefali grubunda yer almaktaydı. DGTT-II sonuçları tamamlanan 114 olgunun 20'sinde (%17.8) hafif; 44'ünde (%39.2) orta; 50'sinde ise (%44.6) ağır derecede mental gerilik saptandı.

Sonuç olarak mikrosefali etiyolojide pek çok faktörün rol oynadığı klinik bir bulgudur. Mikrosefalinin erken dönemde saptanması ve neden olan faktörün ortaya çıkarılması, ileride oluşabilecek sorunların erkenden önlenmesi açısından önemlidir.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ETIOLOGY OF MICROCEPHALY

Microcephaly is the clinical finding of head circumference less than the 3rd percentile or -2 SD according to age and sex. Abnormal neurologic findings and mental retardation may accompany and there are many etiologic factors. There usually is a relationship between small head circumference and small brain volume and moderate to severe mental retardation.

Microcephaly is evaluated under two categories: primary and secondary microcephaly. In primary microcephaly, intrauterine disorders of brain development are found. In secondary microcephaly, brain development is normal at first but is inhibited by environmental factors.

Microcephaly has many causes. The majority of causes occur during the prenatal period whereas a minority take place during the postnatal period. Single gene defects and chromosomal abnormalities cause primary microcephaly. Secondary microcephaly is due to environmental factors.

Knowledge of clinical data will affect prognosis and allow prenatal counseling of microcephaly. For this reason, we aimed to investigate etiologic causes and clinical and laboratory findings in microcephalic patients presenting to our neurology outpatient clinic.

In this study, records of 4308 patients who had presented to the Pediatric Neurology Unit of Istanbul University Istanbul Medical Faculty Pediatrics Department between January 2003 and December 2004 were retrospectively evaluated. The presence of microcephaly was noted taking into account the head circumferences of the patients.

Age, sex, head circumference, weight and height at birth, presence of any pathologic condition during birth, prenatal maternal causes such as exposure to drugs, toxic chemicals or radiation, accompanying cardiovascular diseases, diabetes and other systemic diseases, intrauterine infection and abortus incipiens were noted. The head circumference, weight, height, accompanying syndromic stigmata, findings of neurologic examination, Denver

Developmental Screening Test (DDST-II), psychomotor development and laboratory results at the time of presentation were also noted.

Each of the cases were evaluated for retardation in psychomotor development using DDST-II. Retardation was grouped as mild, moderate and severe according to the development of personal social, gross and fine motor and language skills tested with DDST-II. The percentage of retardation of the four paramenters according to age were calculated. Retardation of 0-33% was evaluated as mild, 33-66% moderate and over 66% as severe.

257 patients were identified to have microcephaly. Etiologic research was possible in 198. 48.4% of the cases were grouped as primary microcephaly and 51.6% were grouped as secondary. The results of DDST-II evaluation of 114 cases revealed 20 cases (17.8%) of mild, 44 cases (39.2%) of moderate and 50 cases (44.6%) of severe mental retardation.

In conclusion, microcephaly is a clinical finding which can be caused by many factors. Early identification of microcephaly is important in determination of etiology and prevention of further consequences.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mikrosefali nörolojik sisteme ilişkin bulguların ve zeka geriliğinin eşlik edebileceği, yaş ve cinsiyete göre baş çevresinin 3. persantil veya -2 SD altında olmasıyla karakterize, etiyolojide pek çok faktörün rol oynadığı klinik bir bulgudur. Genellikle baş çevresinin küçük olması ile daha küçük beyin volümü ve orta dereceden ağıra kadar değişen mental gerilik arasında ilişki bulunmaktadır. Ancak yapılan birçok çalışmada baş çevresiyle zeka geriliği arasında mutlak bir ilişki kanıtlanamamıştır (1).

Mikrosefali, gebelik dönemindeki beyin gelişim bozukluklarının eşlik ettiği primer mikrosefali ile beyin gelişiminin normal olduğu ancak çevresel faktörlerin etkisiyle beyin gelişiminin durakladığı sekonder mikrosefali olmak üzere iki alt grupta değerlendirilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda primer mikrosefalinin nörogenez sırasında olabilecek defektler nedeni ile nöron sayısında azalma; sekonder mikrosefalinin ise dendritik bağlantılarda ve sinaptik ilişkilerde bozulma ile karakterize olduğu saptanmıştır (1).

Mikrosefali sıklığının yapılan bazı çalışmalarda 6250-8500 doğumda bir gözlendiği, ancak spontan abortuslar ve in utero ölü fetuslar göz önüne alındığında sıklığın daha da yükseldiği gözlenmiştir (2). İsveç'te yapılan bir başka çalışmada ise mikrosefali insidansının tüm canlı doğumlarda 12/10000 oranında olduğu saptanmıştır (1,3).

Mikrosefali doğumsal defektler, çeşitli çevresel veya enfeksiyöz faktörler ile farklı kromozom anomalilerine (Down sendromu, Seckel sendromu, Cri du Chat sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, Rett sendromu, Trizomi 13, Trizomi 18, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Cornelia de Lange sendromu) eşlik edebilir. Annenin gebelik döneminde sigara ve alkol kullanımı ile radyasyon alması; diyabetes mellitus ve fenilketonüri gibi anneye özgü hastalıklar beyin gelişim geriliğine dolayısıyla baş çevresi küçüklüğüne neden olabilir. Herpes simpleks virus (HSV), sifiliz, insan immun yetmezlik virusu (HIV), rubella, toksoplazma gondii ve sitomegalovirüs (CMV) gibi enfeksiyöz etkenler mikrosefali gelişiminde rol oynayabilir. Ayrıca özellikle primer mikrosefali gelişiminde genetik faktörlerin rolü de belirgindir (2-8).

Mikrosefalide baş ve beyin gelişimi yetersiz olmasına karşın, yüz gelişimi normaldir. Beyindeki nöronal gelişim genellikle 24. haftada tamamlanmasına karşın, dendritik bağlantılar ve miyelinizasyon doğumdan sonra tamamlanmaktadır. Mikrosefalik olgularda beynin %55'ini oluşturan korteks, primer mikrosefalili olgularda daha ağır olmak üzere ciddi şekilde etkilenmektedir. Sonuçta mental gerilik ve öğrenme güçlüğü ortaya çıkar (3,5,9,10,11).

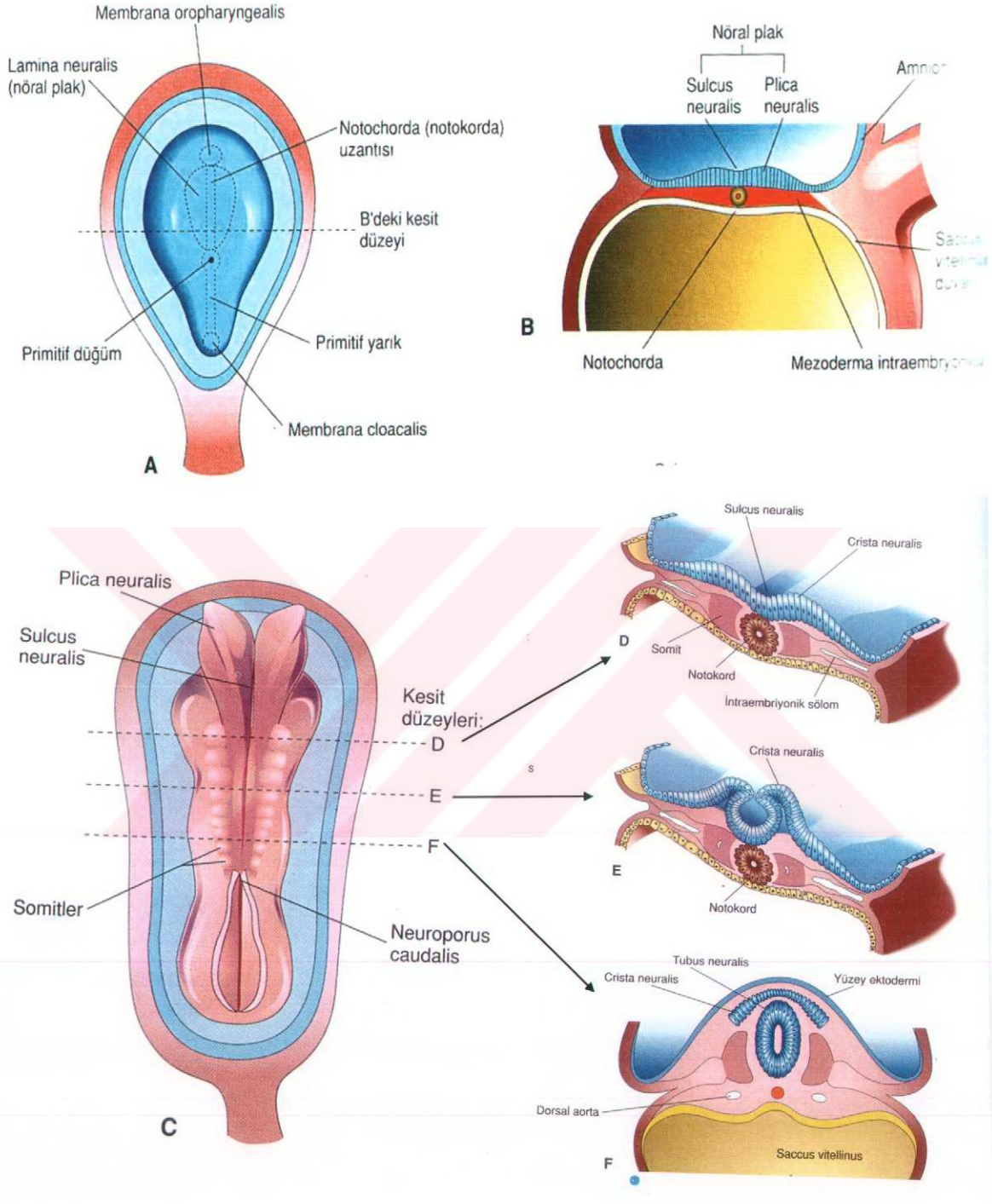
Mikrosefali ile ilgili verilerin bilinmesi prognozu önemli derecede etkileyecek ve prenatal danışmanlık olanağı sağlayacaktır. Bu nedenle çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran mikrosefalili olguların mikrosefaliye neden olan etiyolojik faktörler ile klinik bulgularının araştırılması çalışmamızın esasını oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Embriyo dönemi olarak kabul edilen 3.-8. haftalarda germ yapraklarından biri olan ektodermden sinir sisteminin oluşmaya başlaması notokortun etkisi altındadır. Notokort embriyonun sırt bölümünden başlayarak kuyruğa doğru uzanan bir grup hücrenin oluşturduğu ipsi veya çubuk biçiminde basit bir iskelet görünümündedir. Yaptığı uyarı işlevi ile sinir borusunun oluşumunda rol oynar. Üçüncü haftanın başında germ yaprağı sefalik bölgede geniş, kaudal bölgede yassı dar bir disk şeklindedir. Nodus primitivusun önünde ve orta çizgi üzerindeki ektoderm kalınlaşarak nöral plak oluşur. Nöral plak, başlangıçta çok sıra oluşturan nöroepitel hücrelerden ibarettir. Farklı görünüşteki bu hücreler, ektodermin izoprizmatik biçimli diğer hücrelerinden daha yukarı doğru yükselmiştir. Üçüncü haftanın sonlarına doğru, nöral plağın kenarları yükselerek kabarır ve orta çizgiye doğru yükselerek nöral oluğu oluşturur. Bu katlantılar daha sonra birbirine doğru yaklaşarak orta hatta birbirleriyle kaynaşırlar. Bu kaynaşma gelecekte boynun oluşacağı, dördüncü somit bölgesinden başlar, sefalik ve kaudal yönde devam eder. Böylece nöral kanal oluşur. Nöral kanal önceleri anterior nöropor aracılığı ile sefalik uçtan, posterior nöropor adı verilen açıklıktan da kaudal uçtan amnios boşluğu ile ilişkilidir. Anterior nöropor yirmi beşinci günde (on sekiz-yirmi somitik evre) ve posterior nöropor ise yirmi yedinci günde kapanır (yirmi beşinci somitik evre). Nöroporların kapanması ile nörilasyon tamamlanmış olur. Normal koşullarda dördüncü haftanın sonunda nöral boru, oluştuğu ektodermden tam olarak ayrılır (2) (Şekil 1).

Bu aşamada nöral boru iki bölümden oluşur:
Enseden kuyruğa kadar uzanan silindirik bölüm: ***Medulla spinalis***
Gelişmekte olan nörokranium içinde kalan bölüm: ***Beyin***

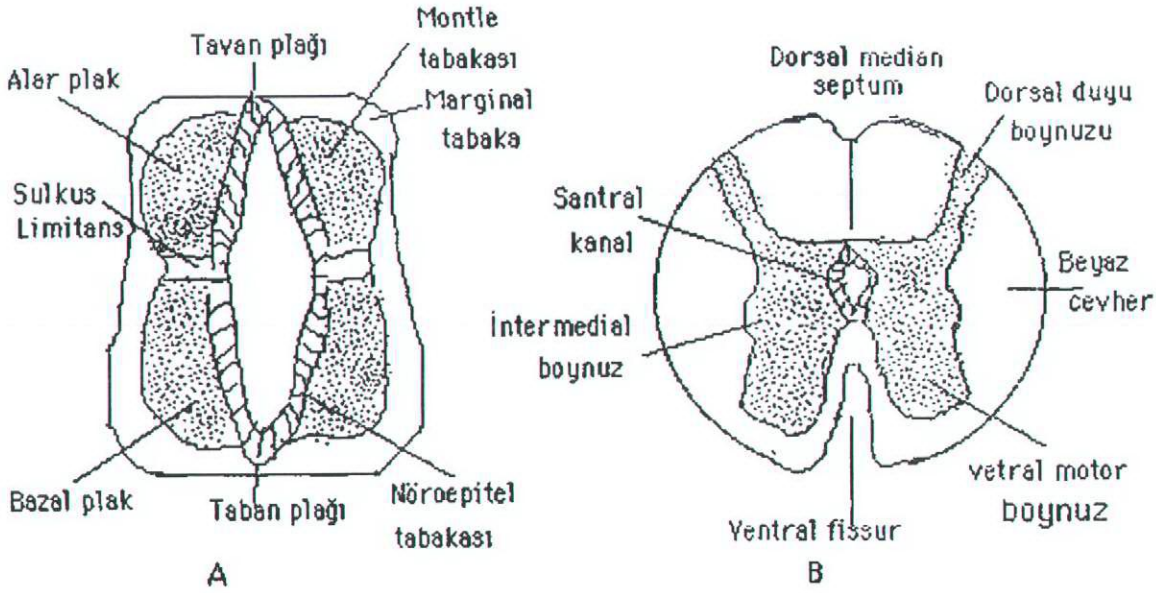


Şekil 1: Nöral plak ve nöral tüpün oluşumu

2.1.1. Histolojik Farklılaşma

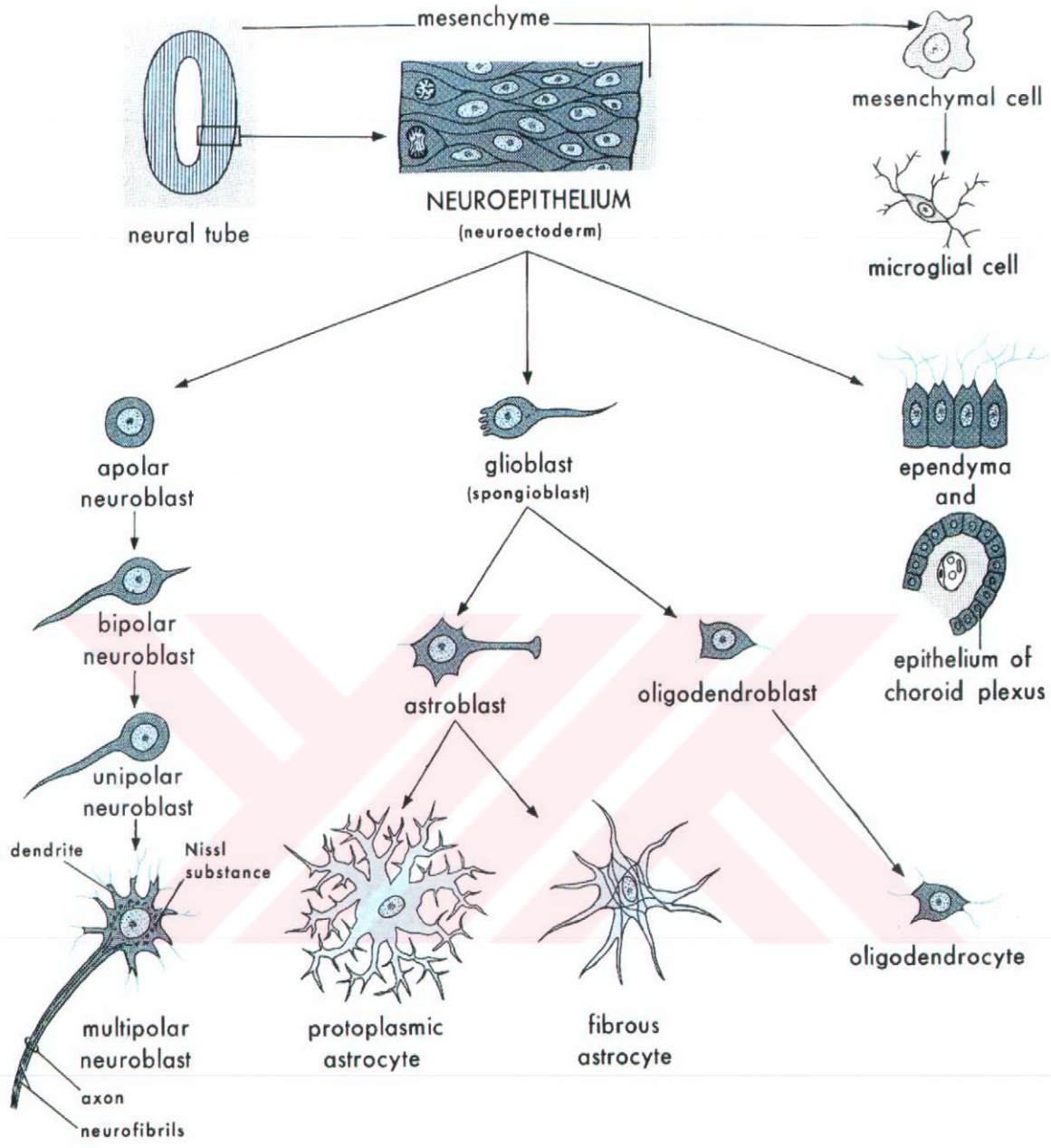
Nöral borudan medulla spinalis gelişirken buradaki nöroepitel hücrelerinin farklılaşmasından iki ana hücre oluşur. 10-18. haftalarda nöronal, 15. haftadan önce glial proliferasyon başlar ve postpartum dönemde devam eder. Farklılaştıktan sonra bölünmeyen nöron ve prolifere olma yeteneğine sahip glia hücrelerinin bulunduğu sinir sisteminin %75-80'i sıvıdır. Bunun %60'ı intrasellüler yerleşimlidir (2).

Nöroblastlar olarak da tanımlanan ilkel sinir hücreleri, sadece nöroepitelyal hücrelerin bölünmesi sonucu ortaya çıkar. Başlangıçta, lümene doğru uzanan santral çıkıntıları (geçici dentrit) varken, manto katmanına göç ettiklerinde bu çıkıntı kaybolur ve nöroblastlar geçici bir süre için yuvarlak bir şekil alarak apolar nöroblastları oluştururlar. Farklılaşmanın daha ileri aşamalarında hücrenin her iki tarafında yeni sitoplazmik çıkıntılar belirir ve bipolar nöroblastlar ortaya çıkar. Çıkıntının biri çok uzayarak ilk akson taslağını yaparken, diğeri çatallanarak dendritleri yapar. Artık bu haliyle multipolar nöroblast adını alır ve gelişmesine devam ederek erişkin sinir hücresi veya diğer bir ifadeyle nöron haline gelir. Hücre nöroblast haline geldikten sonra bölünme yeteneğini kaybeder. Bazal plaktaki nöronların aksonları, marginal zonu delerek kordun ventral tarafında yüzeysel hale gelirler. Spinal sinirlerin ventral motor kökü olarak bilinen bu aksonlar, spinal korddan kaslara motor uyarıları taşırlar. Alar plakta yer alan dorsal duyu boynuzundaki nöronların aksonları ise, ventral boynuzdakilerden farklı davranış göstererek, kordun marginal katmanına penetre olurlar ve daha aşağı veya yukarı düzeylere ulaşan asosiyasyon nöronlarını oluştururlar (2) (Şekil 2).



ŞEKİL 2:Spinal kordun birbirini izleyen iki evresini gösteren şekil
(Ventral motor ve dorsal duyu köklerinin ve intermedial kolonun oluşumu)

Glioblastlar sinir sisteminin koruyucu hücreleridir. Nöroblastların oluşması tamamlandıktan sonra, nöroepitelden glioblastların gelişmesi başlar. Bu hücrelerin çoğu zona nüklearise, bir kısmı da zona marginalise göç eder. Zona nükleariste glioblastların bir bölümü kalın, kısa ve çok sayıda uzantıları olan protoplazmik astrositleri, bir bölümü de uzun, ince ve az sayıda uzantılı fibröz astrositleri yaparlar. Zona marginalisteki hücreler ise oligodendriogliaları yaparlar. Oligodendriogliaların kökeni henüz aydınlatılamamıştır. Bazı yazarlar glioblastlardan geliştiğini, bazıları ise mezenkimden köken aldığını ileri sürmektedirler. Bu hücreler zona marginaliste çıkan ve inen aksonların miyelinini yaparlar. Embriyolojik gelişimin ikinci yarısında, üçüncü bir destek hücresi tipi olan mikroglia hücresi ortaya çıkar. Mezenşim kökenli olan bu hücre, yüksek fagositik özellik taşır. Nöroblast ve glioblastların gelişmesi tamamlandıktan sonra bir bölüm nöroepitel hücrelerinden de ependim hücreleri gelişir (2) (Şekil 3).



Şekil 3: Sinir sistemi hücrelerinin gelişimi

2.1.2. Sinir Liflerinin Miyelinleşmesi

Başlangıçta miyelinsiz olan periferik sinir sisteminin miyelinizasyonu schwann hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Nöral krestten kökenini alan bu hücreler, perifere doğru göç edip aksonların etrafında üst üste sarılarak önce neurilemi oluşturur. Daha sonra aynı hücreler neurilem altında, aksonlar etrafında devamlı olarak spiral biçimde dolanan miyelin kılıfını yaparlar. Medulla spinalis ve beyindeki sinir liflerinin miyelini ise oligodendrioglia

hücreleri tarafından yapılır. Miyelinleşme embriyonal dönemde dördüncü ayda başlar. Miyelinleşmede ana ilke organizmada ilk işleve başlayacak sinirlerin öncelikle miyelinleşmesidir. Ancak bazı sinirlerde örneğin pramidal yolları oluşturan sinir liflerinde olduğu gibi miyelinleşme, doğumdan sonra 1-2 yaşına kadar devam etmektedir. Bu yüzden erişkinlerde sinir liflerinin miyelin bozulmalarında görülen Babinski refleksinin yeni doğanda görülmesi piramidal yollarda miyelinleşmenin henüz tamamlanmadığının işaretidir (2).

2.1.3. Nöral Krest Hücreleri

Nöral plağın invaginasyonu sırasında, nöral oluğun her iki kenarı boyunca birer hücre grubu ortaya çıkar. Ektoderm kaynaklı olup, nöral krest hücreleri olarak bilinen bu hücreler, nöral tüp ve yüzeyel ektoderm arasında geçici bir ara bölge oluştururlar. Bu ara bölge porensefalondan kaudal somitler düzeyine kadar uzanır ve her iki tarafta nöral tüpün dorsolateral yüzüne doğru migrasyon gösterir. Bu bölgede, spinal ve kranial sinirlerin (5., 7., 9., 10.) dorsal kök ganglionlarını ya da sensoryal ganglionlarını oluşturur (2).

Spinal ganglionların yapısında bulunan nöroblastlarda değişiklik başlar. Bu değişiklik sonucu hücrelerden iki uzantı çıkar, biri merkeze, diğeri nöral borunun arka köküne gider. Bu uzantılar ya pars alaristeki hücrelerde sonlanır ya da zona marginalise geçerek beyine doğru yükselir. Uzantıların tümü spinal sinirlerin duysal bölümünü yapar ve medulla spinalisin arka köküne gider. Perifere giden diğer uzantı ise ön boynuz motor hücrelerinin aksonları ile karışarak periferik spinal sinirlerin bir bölümünü oluşturur (2).

Nöral krest hücreleri, duyu ganglionlarını oluşturmanın ötesinde, sempatik nöroblastlara, schwann hücrelerine, pigment hücrelerine, odontoblastlara, meninkslere ve brankial arkların mezenşimine doğru da farklılaşırlar. Kranial bölgedeki nöral krest hücrelerinin zarara uğratılması, damak yarıklarını da içeren fasyal anomalilere yol açar (2).

2.1.4. Medulla Spinalis

Nöral borunun farklılaşması ile üçüncü aydan itibaren medulla spinalis, embriyo boyunca koksigial omurlara kadar uzanır. Omurga gün geçtikçe nöral borudan daha fazla büyür. Bu yüzden medulla spinalisin alt ucunun başlangıçtaki yeri de devamlı değişir. Önce birinci sakral omurga hizasında iken doğumda boyu daha da kısalır ve üçüncü bel omuruna

kadar gelir. Yetişkinde medulla spinalis ikinci lumbal omurga hizasında sonlanır. Bu noktanın altında medulla spinalis sadece filum terminale internumdan ibaret ince bir uzantı halindedir. Medulla spinalisin alt ucundan aşağı doğru inen sinir lifleri de kauda equinayı yaparlar (2).

2.1.5. Beyin

Nöral tüpün arka bölümünden medulla spinalis gelişirken ön bölümünden de beyin gelişir. Başlangıçta bir bütün halinde olan bu ön bölümden kısa bir süre içinde, primer beyin vezikülleri adı verilen üç dilatasyon gözlenir (2).

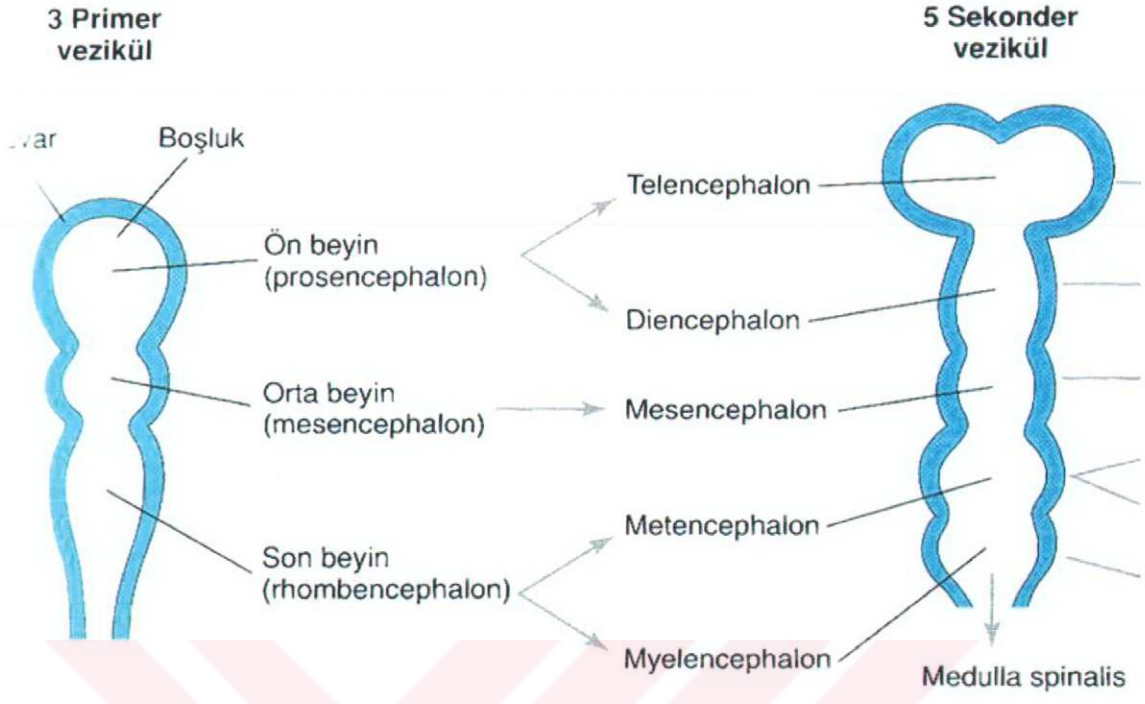
1. **Prozensefalon (Önbeyin/ Forebrain)**
2. **Mezensefalon (Ortabeyin/ Midbrain)**
3. **Rombensefalon (Arkabeyin/Hindbrain)**

Yine sefalik uçta, birincisi rombensefalonla spinal kordun birleşim yerindeki servikal fleksur, ikincisi de mezensefalon bölgesinde yer alan sefalik fleksur olmak üzere iki adet fleksura göze çarpar. Embriyo beş haftalık olduğunda, prozensefalon iki ayrı bölümden oluşmaya başlar (2).

a. Telensefalon (Uçbeyin/ Endbrain)
b. Diensefalon

Mezensefalon ve rombensefalon arasında, bu iki yapıyı birbirinden ayıran rombensefalik istmus denilen derin bir yarık bulunur. Bu dönemde rombensefalon da iki bölümden oluşur (2) (Şekil 4).

a. Metensefalon
b. Myelensefalon



Şekil 4: İlkel beyin vezikülleri

Bu iki bölüm arasındaki sınırı daha sonra pontin fleksur oluşturur. Spinal kordun lümeni konumundaki santral kanal beyin veziküllerinin lümenleri ile devamlılık gösterir. Rombensefalon boşluğu dördüncü ventrikül adını alırken, diensefalon boşluğu üçüncü ventrikül ve beyin hemisferleri içindeki boşluklar da lateral ventriküller olarak adlandırılır. Üçüncü ve dördüncü ventriküller birbirlerine mezensefalonun lümeni aracılığı ile bağlanırlar. Daha sonra giderek daralan bu kanal aquaduktus serebri adını alır. Lateral ventriküllerin üçüncü ventrikül ile bağlantısını foramen Monro sağlar. Motor ve duyu alanlarını temsil eden bazal ve alar plaklar, beyin veziküllerinin çoğunda, orta çizginin her iki tarafında bulunur. Motor ve duyu alanlarını birbirinden ayıran sulkus limitansa rombensefalon ve mezensefalonda rastlanır (2).

2.1.5.1. Telensefalon

Beyin veziküllerinin en rostralinde yerleşmiş olan telensefalon parçasından bir orta bölüm ile her iki yanda primer beyin hemisferleri ortaya çıkar. Hemisferlerin giderek büyümesi sonunda iç bölümlerinde bir boşluk ortaya çıkarak lateral ventriküller oluşur. Aynı zamanda bu boşlukların diensefalonun üçüncü ventrikülle birleşmesini sağlayan foramen

interventrikülare (monro aralığı) ortaya çıkar. Serebral hemisferler, beşinci haftanın başında, porensefalonun yan duvarlarının bilateral invaginasyonu şeklinde ortaya çıkmaya başlar. İkinci ayın ortalarında hemisferlerin bazal bölümünün boyutlarında büyüme gözlenmeye başlar. Bu bölge lateral ventrikülün lümeni içine ve aynı zamanda foramen monronun tabanına doğru kabarıklık gösterir. Transvers kesitlerde bu bölge strialar halinde görüldüğü için korpus striatum adı ile anılır. Sağ ve sol hemisferler birbirinden ayrı olarak geliştiğinden, aralarında orta çizgi üzerinde bir derinleşme ile fissura interhemisferika meydana gelir. Bu yarık içindeki mezenkimden falks serebri gelişir. Hemisferler kalınlaşıp korteks ve palliumu yaparken, diensefalonun üst bölümünde kalan ve foramen monronun üst kenarını oluşturan kısımda, nöroblastlar gelişmediğinden, sadece ependim hücrelerinin bulunduğu bu bölge oldukça ince kalır. Buradaki hemisfer duvarı, üzeri vasküler mezenşimle kaplı tek sıralı ependimal hücrelerden oluşur ve ependim hücreleri ile vasküler mezenşim birlikte koroid pleksusu meydana getirir. Üstü mezenşim ile örtülü olan bu bölgeden gelişen koroid pleksus yan ventrikül içine doğru büyür. Hemisfer duvarı, koroidal fissurun üzerinde kalınlaşarak hipokampusu ortaya çıkarır. Olfaktor işlevi olan bu yapı, yavaş bir biçimde lateral ventrikül içine doğru kabarıklık gösterir. Hemisferler daha da gelişerek, metensefalon sefalik parçası, mezensefalon ve diensefalonun lateral yüzünü örtmeye başlar. Hemisfer duvarının bir parçası olan korpus striatum arkaya doğru büyüyerek iki parçaya ayrılır (2).

a. Kaudat nükleus (Dorsomedial bölüm)

b. Lentiform nükleus (Ventrolateral bölüm)

Bu ayrım hemisfer korteksine giden ya da buradan gelen sinir liflerinin korpus striatum içinden geçmesi sonucu oluşur. Bu lif demeti internal kapsül adı ile anılır (2).

Serebral hemisferlerin anterior, dorsal ve inferior bölgelere doğru büyümesi ile frontal, temporal ve oksipital loplar ortaya çıkar. Korpus striatumun üzerini örten bölge büyümeye devam etmez. Frontal ve temporal loplar arasında kalan bir bölge daha basık kalır ve insula olarak adlandırılır. Daha sonra bu bölgenin üzeri gelişen diğer loplar tarafından kaplanır. Doğumdan kısa süre önce hemisferlerin üst yüzünün hızla gelişmesi ile giruslar ortaya çıkar (2).

Serebral korteks palliumdan gelişir. Pallium başlıca iki bölgeye ayrılarak incelenir (2).

a. Pleo veya Arkipallium: Korpus striatum lateraline yerleşmiştir.

b. Neopallium: Neopalliumdaki nöroepitelyal hücrelerden oluşan nöroblastlar subpial bir yerleşim göstermek üzere migrasyona uğrarlar ve tam olgunlaşmamış nöronlara dönüşürler. Yeni oluşmuş nöroblast katmanları, eski nöroblast katmanlarının içinden geçerek subpial bölgeye göç ederler. Böylece eski nöroblastlar kortekste daha derin bölgelere yerleşirken, yüzeyde genç nöroblastlar gözlenir. Doğum sırasında korteks değişken katmanlı bir görünümdedir. Motor kortekste çok sayıda piramidal hücre bulunurken, duyu alanları ise granüler hücrelerden zengindir (2).

2.1.5.2. Komissürler

Komissür olarak adlandırılan birkaç sinir demeti, sağ ve sol hemisferi birbirine bağlarlar. En erken ortaya çıkan demet anterior komissürdür. Bu komissür olfaktor bulbus ve bir hemisferin koku ile ilgili bölümlerini, karşı hemisfere bağlama işlevini yürütür. İkinci olarak hipokampal komissür veya forniks komissürü oluşur. Lifleri hipokampustan kaynaklanır ve diensefalonun tavan plağı yakınlarında lamina terminalise katılarak koroid fissurun hemen dışında arkus oluşturarak hipotalamus ve mamiller cisme uzanır. En önemli kommissür korpus kallozumdur. Sağ ve sol serebral korteksin koku ile ilgili alanları dışındaki bölümlerini birbirine bağlar. Lamina terminaliste gelişen bu üç yapı yanı sıra, üç komissür daha ortaya çıkar. Bunların ikisi posterior ve habenular komissur adını taşır ve pineal bez sapının alt kısmı ve rostraline yerleşir. Üçüncüsü optik kiazmadır (2).

2.1.5.3. Diensefalon

Porensefalonun orta bölümünü oluşturan diensefalonda nöral borunun tavan plağı ve pars alaris varlığını sürdürürken, taban plağı ve pars bazalis kaybolur. Diensefalonun arkası üstten serebral epifiz ve alttan mamiller cisim ile önde optik kiazma, foramina monro ve telensefalonun bir bölümü olan lamina terminalis ile sınırlıdır. Diensefalonun tavan plağı, tek sıralı ependim hücreleri ve bunların üzerini örten vasküler mezenkimden meydana gelir. Bu iki yapı bir araya gelerek üçüncü ventrikülün koroid pleksusunu oluşturur. En kaudal kısımda pineal bez veya epifiz olarak bilinen yapı ortaya çıkar. Pineal cisim orta hatta epitelyal kalınlaşma şeklinde iken, yedinci haftada bir çıkıntı halini alır ve mezensefalon tavanında solid bir organ haline dönüşür. Işık ve karanlığın endokrin ve davranış ritmini etkilemesinde rol alan bir merkezdir. Pars alaris diensefalonun hem yan bölümlerini, hem tabanını yapar. Pars alaris ince bir olukla ikiye ayrılarak arkada talamus, önde hipotalamus oluşur. Daha

sonra da sağ ve sol talamuslar birleşir. Diensefalondan, orta çizginin sağ ve solunda ve hipotalamusun ventral dış yüzü hizasında optik vezikül çıkarak göz taslakları oluşur. Diensefalon tabanından çıkan infundibulum ise hipofizin arka lobunu yapar (2).

Hipofiz

Hipofiz veya pitüiter bez birbirinden tümüyle farklı iki bölümden oluşur (2).

a. Rathke Kesesi: Bukkofarengial membranın önünde meydana gelen ektodermal cepten oluşur.

b. İnfundibulum: Diensefalonun aşağı doğru uzantısıdır. Embriyo yaklaşık üç haftalık iken, rathke kesesi stomodeumun bir invaginasyonu şeklinde belirir, dorsale infundibuluma doğru büyümeye başlar. İkinci ayın sonunda oral kavite ile bağlantısını tümüyle koparark infundibulum ile birleşir (2).

2.1.5.4. Mezensefalon

Mezensefalon beyin veziküllerinin en ilkel olanıdır. Her bazal plak, göz kaslarını innerve eden okulomotor ve troklear sinirlerin örneğini oluşturdukları bir medial somatik efferent grup ve pupillanın sfinkter kaslarını innerve eden Edinger-Westphal nukleusunu içeren genel viseral efferent grup olmak üzere iki grup motor nükleus içerir. Her bazal plağın marginal katmanı genişleyerek krus serebrileri oluşturur. Bunlar korteksten gelen sinirlerin pons ve medulla spinalise geçişini sağlar. Pars alaris ise daha az kabararak üst yüzden, ön ve arka kollikulus ve korpora quadrigeminayı yapar. Arka kollikuluslar işitme refleksinin sinaps yaptığı bir ara istasyon görevini üstlenirken, ön kollikuluslar vizuel uyarıların bir korelasyon ve refleks merkezi olma işlevini yerine getirirler. Mezensefalonun lümeni daralarak aquaduktus serebriyi oluşturur. Bu kanal önde üçüncü ventriküle arkada ise dördüncü ventriküle kadar uzanır (2).

2.1.5.5. Metensefalon

İstmus rhombensefali ve pons kıvrımı arasında gelişir. Bazal ve alar plaklara sahiptir. Metensefalondan, postür ve hareket koordinasyonunu sağlayan serebellum ve spinal kord ile serebral ve serebellar korteks arasında uzanan sinir liflerinin bir araya toplandığı pons oluşur. Metensefalonun bazal plağında, abdusens sinirinin nukleusunu oluşturan medial somatik efferent grup, birinci ve ikinci brankial arkusların kaslarını innerve eden trigeminal ve fasyal

sinirlerin nukleuslarını içeren visseral efferent grup ve aksonları aracılığı ile submandibular ve sublingual tükrük bezlerini innerve eden genel visseral efferent grup olmak üzere üç grup motor nöron bulunur. Metensefalon bazal plağının marginal katmanı genişleyerek, serebral ve serebellar korteks ile spinal kord arasında bağlantı sağlayan liflere köprü görevi gördüğü için bu bölüme pons adı verilmiştir. Metensefalonun alar plağı ise, trigeminal sinir nöronlarını ve vestibulokoklear kompleksin küçük bir bölümünü içeren lateral yerleşimli bir somatik afferent grup, özel viseral afferent grup ve genel viseral afferent grup olmak üzere üç grup duyu nükleusu içerir (2).

Serebellum:

Alar plakların dorsolateral bölümleri mediale doğru bükülerek rombik dudakları oluşturur. Rombik dudaklar mezensefalonun altında orta çizgiye doğru birbirine yaklaşırlar. Pontin fleksurun derinleşmesi sonucu rombik dudaklar sefalokaudal yönde baskıya uğrarlar ve serebellar plağı oluştururlar. On iki haftalık embriyoda bu plağın ortasındaki bölüm vermis ve yanlardaki iki parça hemisferler olarak adlandırılır (2).

2.1.5.6. Miyelensefalon

Medulla oblangatayı yapacak olan miyelensefalon, erkenden yan tarafa doğru yayılır, bu yüzden tavan plağı incedir. Sulkus limitans tarafından birbirinden ayrılan alar ve bazal plaklar, açık biçimde fark edilir. Bazal plak motor nukleusları bünyesinde bulundurur. Bunlar, medial somatik efferent grup, özel visseral efferent grup ve lateral genel visseral efferent grup olmak üzere sıralanabilir. Medial somatik efferent grup, miyelensefalondaki dil kaslarını innerve eden hipoglossal sinir nöronlarını oluştururken, metensefalonda abdusens, mezensefalonda troklear ve okulomotor sinirlerin nöronlarına kaynaklık eder. Bu sinirler, preoptik miyotomlardan oluştuklarına inanılan göz kaslarını innerve eder. Özel visseral efferent grup metensefalona uzanarak özel visseral efferent motor kolonu meydana getirir. Genel visseral efferent grup ise, solunum ve barsak sistemi ile kalbin istemsiz kaslarını innerve eden nöronları içerir. Alar plakta ise, vestibulokoklear ve trigeminal sinirler aracılığı ile kulak ve kafa derisinden gelen uyarıları toplayan lateralde yerleşmiş olan somatik afferent grup, dildeki tat duyusu ile damak, orofarinks ve epiglottan gelen uyarıları alan özel visseral afferent grup, barsak sistemi ve kalpten gelen interoseptif bilgileri toplayan medial yerleşimli genel visseral afferent grup olmak üzere üç ayrı grup duyu nükleusu bulunur (2).

Miyelensefalonun tavanı, tek katlı bir ependimal hücre katmanı ve bunun üzerini örten vasküler mezenkimden (piamater) oluşur. Bu iki yapı bir arada tela koroidea adı ile anılır. Daha sonrada bu oluşum dördüncü ventrikül pleksus koroideusu yapar. Bu arada tavan plağının bazı yerleri incelerek ikisi yanda foramen laterale (Luschkae), biri ortada foramen mediales (Magendii) olmak üzere üç tane delik ortaya çıkar (2).

Diğer sistemlerden farklı olarak, merkezi sinir sisteminin morfogenezi embriyonel dönemin sonunda, 12. gestasyon haftasında tamamlanır. Sinir dokusunun gelişmesi (histogenez) ise ergenliğe kadar devam eder (2).

2.1.6. Embriyolojik Gelişim

Sinir sisteminin embriyolojik gelişimi üç temel evrede incelenebilir. Bunlar gelişme sırasına göre 3'e ayrılarak incelenir: (2)

1. **Nörilasyon** (Nöral tüpün gelişmesi ve kapanması)
2. **Prozensefalizasyon** (Ön beyin gelişmesi)
3. **Histogenezis** (Nöronların proliferasyonu ve migrasyonu)

Sinir sistemi anomalilerini bu açıdan sınıflandıracak olursak, tablo 1' de görüldüğü gibi sınıflandırılabilir (12).

Tablo 1' de görüldüğü gibi mikrosefali histogenezis anomalisi olup, nörobiyolojik gelişmede nöron proliferasyonu, migrasyonunda duraklama veya santral sinir sistemi hasarına bağlı olarak ortaya çıkar.

Tablo 1: MSS anomalilerinin embriyolojik gelişimlerine göre sınıflandırılması (2,12)

1. Nörilasyon anomalileri
• Anensefali
• Meningosel
• Meningomyelosel
• Arnold Chiari
• Diastematomyeli
• Dermal Sinüs
• Lipomyelomeningosel
• Hydramyelia
• İniensefali
• Ensefalosel
2. Prozensefalizasyon anomalileri
• Holopozensefali
• Atelensefali
• Aprozensefali
• Korpus kallozum agenezi
3. Histogenezis anomalileri
• Pakigiri
• Mikrosefali (primer, sekonder)***
• Serebellar aplazi
• Megalensefali (Makrensefali)
• Lizensefali
• Polimikrogiri

2.2. MİKROSEFALİ

Mikrosefali, baş çevresinin bireyin yaş ve cinsiyetine göre -2 SD altında olması ile tanımlanabilir. Baş çevresi en iyi oksipito-frontal çapın (OFC) ölçümü ile değerlendirilir (12). OFC intrakranial volüm ile güçlü bir şekilde uyumludur. OFC oluşumunu etkileyen faktörler arasında saçlı derinin kalınlığı, kafa kemiklerinin kalınlığı, kranial sutürlerin genişleme kapasitesi ve intrakranial içeriklerin volümü sayılabilir. İntrakranial içerikler; beyin volümü, ventriküler ve subaraknoidal boşluktaki serebrospinal sıvı volümü, intrakranial damarlardaki kan volümü ile boşlukları dolduran sıvı veya katı lezyonlardan oluşur (1).

Genetik faktörler beyin büyüklüğü ile OFC ölçümünü etkileyebilir. Translokasyon, trizomi, kromozom ayrılma defektleri ve duplikasyonlar gibi kromozomal morfolojiyi etkileyen pek çok patoloji küçük ve defektif beyin oluşumuna neden olabilir. OFC erkeklerde

ortalama kadınlara göre 1-2 cm daha büyük olabilir. Bir yaşından daha büyük çocuklarda OFC'nin ortalama aralığı 5 cm kadar değişebilir. OFC normal bireylerde boy ile orantılı olarak artış gösterir. Uzun boylu çocuklarda ortalama baş çevresi kısa boylu çocuklara göre 4-5 cm daha fazla olabilir (1).

2.2.1. Oksipito-Frontal Çap ve Beyin Ağırlığındaki Değişiklikler

Term bir yenidoğanda ortalama vücut ağırlığı 3500 gr iken OFC ortalama 35 cm'dir. Beyin ağırlığı normal bir yeni doğanda vücut ağırlığının %12'sini oluşturur. Beyin ağırlığı ile vücut ağırlığı 6 ayda 2'ye katlanırken 1 yılda 3 katına ulaşır. 1350 gr'lık total beyin ağırlığının 950 gramına ortalama bir yaşında ulaşılır. 3.5 yaşında OFC ortalama 50 cm'dir. Doğumdan sonraki ilk günlerde saçlı deri ödeminin gerilemesi nedeniyle OFC'de azalma olabilir. OFC ilk bir yıl, en fazla ilk 6 ayda olmak üzere ayda ortalama 1 cm hızla artar. Prematüre ve malnutrisyonlu bebeklerde baş çevresi normale göre daha hızlı büyüme eğilimindedir. Normalden sapma gösteren OFC değerleri anormal beyin gelişimini yansıtabileceğinden baş çevresinin düzenli takibi önemlidir. OFC'nin ilk yıl ayda bir; 2.yıl 3 ayda bir; 3 ile 5 yaşları arasında ise her 6 ayda bir ölçümü baş çevresinin takibi açısından yararlıdır (1).

Bazı araştırıcılar oksipito-frontal düzlemde alınan baş çevresinin yaşa ve cinsiyete göre -2 SD' nin altında olmasını (13-16) mikrosefali tanısında kullanırlarken bazıları ise -3 SD'nin altında olmasını daha doğru bir tanı kriteri olarak kabul etmişlerdir (17,18,19). Bunun nedeninin baş çevresinin -3 SD'nin altında olmasının zeka geriliği ile daha kuvvetli ilişki içinde olmasıdır. Ancak yapılan birçok çalışmada kafa çevresinin küçük olmasıyla zeka geriliği arasında mutlak bir ilişki olduğu kanıtlanamamıştır. Baş çevresi -2 SD altında olan çocuklar arasında yapılan bir çalışmada, çocukların bir tanesinde zeka seviyesi normal bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan iki çalışmanın ilkinde baş çevresi yaşa ve cinsiyete göre -2 SD altında olan çocukların %50'sinde zeka geriliği saptanırken, diğer çalışmada ise baş çevresi -2 ve -3 SD arasında olan çocukların %18'sinde, -3 SD altında olanların %72'sinde zeka geriliği saptanmıştır (14,15). Yapılan bir diğer hata ise tanı kriteri olarak yaş ve cinsiyete göre baş çevresinin -2 SD altında olması durumunda normal popülasyonun bir kısmının da mikrosefali tanımı içine dahil edilmiş olmasıdır. Normal okul popülasyonunda yapılan bir çalışmada popülasyonun %1.9'nun baş çevresinin -2 SD altında olduğu saptanmış, ancak bu grubun zeka düzeyleriyle baş çevreleri yaşa ve cinsiyete göre -2 SD üzerindeki

çocukların zeka düzeyleri arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (16). Bir başka çalışmaya göre ise mikrosefali tanısı için kriter olarak -2 SD altı kabul edildiğinde normal popülasyonun %2.3'nün; -3 SD altı kabul edildiğinde ise normal popülasyonun %0.1'nin mikrosefalik olarak değerlendirilebileceği saptanmıştır (2).

Mikrosefali sıklığı baş çevresinin -2 SD altında olan bebekler göz önüne alınarak doğumda yapılan kontrollere bağlı olarak 6250-8500 doğumda bir gözlenir. Spontan abortuslar ve in utero ölü fetuslar göz önüne alındığında ise insidans daha da yükselir. İsveç'te yapılan bir çalışmada mikrosefali insidansının tüm canlı doğumlarda 12/10000 oranında olduğu bildirilmiştir (1,3). En yüksek insidans ise Amerika'da bir merkezde 1 yıl izlenen çocuklarda 1.6/1000 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise bir yılda saptanan mikrosefalilerin ancak %14'ü doğumda tespit edilebilmiştir (2).

Doğumdaki küçük baş çevresi antepartum dönemdeki beyin hasarının dönemi hakkında bilgi verirken, sadece baş çevresi küçüklüğü ile primer mikrosefaliyi sekonder mikrosefaliden ayırmak mümkün olamamaktadır. Primer mikrosefali genetik veya kromozomal anormalliklere bağlı olarak gelişirken; sekonder mikrosefali beyin büyümesinde duraklamaya neden olan dış etkenlerin etkisi ile ortaya çıkar. Doğumda normal olan baş çevresinin büyümesinin herhangi bir nedenle duraksaması sekonder mikrosefali nedenidir (12).

Baş çevresinde azalmaya neden olan beyin hasarı doğumdan sonraki 3-6 aya kadar belirti vermeyebilir. Kranial MRG incelemesi primer mikrosefalinin sekonder mikrosefaliden ayrımında yardımcı olabilir. Primer mikrosefalili çocuklarda MRG sonuçları normal olabildiği gibi, altta yatan hastalığa bağlı olarak belirgin serebral malformasyonlar da görülebilir. Sekonder mikrosefalide ise beyin görünümü genellikle anormaldir (ventriküler genişleme, serebral atrofi ve porensefali) (12).

2.2.2. Mikrosefali Sınıflaması

Mikrosefalinin çok çeşitli sebepleri bulunmaktadır. Çok az bir bölümü postnatal dönemde, büyük bir bölümü ise prenatal dönemde oluşan hasara bağlı olarak gelişmektedir. Primer mikrosefalide tek gen defektleri gibi genetik sebepler ve kromozomal anomaliler rol oynarken, sekonder mikrosefalide çevresel faktörler mikrosefali gelişimine neden olabilir. Mikrosefali ile birlikte polimikrogri, lizensefali gibi histogenezis anomalileri görülebildiği

gibi porensefali ve holoprozensefali olgularına da rastlanılabilmektedir. İzole mikrosefali sendromları olabileceği gibi, mikrosefali birçok sendromun bir parçası olarak da görülebilir. Mikrosefali genel olarak primer ve sekonder mikrosefali olmak üzere ikiye ayrılır (2).

Primer ve sekonder mikrosefali nedenleri ile mikrosefaliye neden olan faktörler aşağıdaki tablolarda sınıflandırılmıştır (1) (tablo 2.1, 2.2).

Tablo 2.1: Primer mikrosefali nedenleri

Genetik nedenler	
Asemptomatik, OFC de normal sapma	
Semptomatik mendel geçişli: OD, OR, X bağımlı	
Heredofamilial degeneratif hastalıklar	
Aminoasidüriler/Organik asidüriler	
Eşlik ettiği sendromlar:	Cornelia de Lange sendromu
	Seckel sendromu
	Cri du Chat sendromu
	Rubinstein-Taybi sendromu
	Rett sendromu
Kromozomal nedenler:	Down sendromu ve diğer trizomiler
	Halka kromozomlar
	Delesyonlar
	Sex kromozom aneploidi
Malformasyonlar:	Atelensefali
	Holoprozensefali
	Lizensefali
	Ensefalosel

Tablo 2.2: Sekonder mikrosefali nedenleri

İnfeksiyonlar:	CMV
	HSV
	Rubella
	VZV
	Koksaki B virus
	HIV
	Tokoplazmozis
	Sifiliz
	Menenjit sonrası
İlaçlar:	Alkol
	Sigara
	Kokain, eroin
	Antikanser, antiepileptik ilaçlar....
Anoksi, iskemi:	Generalize serebral anoksi
	Post-status epileptikus
	Porensefali/ hidransefali
	Karbon monoksit zehirlenmesi
	Plasental yetmezlik
Travma:	Doğum travması
	Hırplanmış çocuk sendromu
Perinatal metabolik ve endokrin yetmezlikler:	
	Hipoglisemi
	Hipotroidizm
	Hipopitüatrizm
	Adrenokortikal yetmezlik
Malnütrisyon	
Prenatal maternal hastalıklar veya gebelik faktörleri:	
	Sistemik hastalık
	Anemi
	Malnutrisyon
	Toksin maruziyeti
	SGA veya prematüre bebek

2.2.3. Primer Mikrosefali

2.2.3.1. Mikrosefali vera (Genetik)

Mikrosefalilerin %20-35'ini genetik geçişli mikrosefaliler oluşturmaktadır. Mikrosefali vera, beyin gelişiminde duraklama ile giden genetik defektleri kapsayan genel bir terimdir. Mikrosefali oluşumuna neden olan genetik defekt genellikle otozomal resesif geçiş gösterir.

Ancak nadiren otozomal dominant ve X'e bağlı geçişler de görülebilir. İlk kez 1998 yılında *Jackson ve arkadaşları* tarafından kromozom 8p22 üzerinde MCPH1 olarak adlandırılan primer mikrosefali geni bulunmuştur (12).

Normal şartlarda, nöron proliferasyonu ikinci ve dördüncü gestasyonel haftalarda gerçekleşir. Bu aylarda genetik nedenlere bağlı, beyin korteksi gelişiminin nöron proliferasyonu safhasında etkilenmesi primer mikrosefalinin patogenezinde rol oynar. Mikrosefali oluşumuna neden olan genetik defekt genellikle otozomal resesif geçiş gösterir. Ancak nadiren otozomal dominant ve X'e bağlı geçişler de görülebilir. Embriyolojik dönemde beyin gelişiminde duraklama ile giden bir hastalık olmasına rağmen bazı çalışmalarda primer mikrosefali tanılı çocukların %50'sinin doğumda tespit edilebildiğini, %50'sinin ise tanısının ilk 1 yıl içinde koyulabildiği belirtilmektedir. Bu yüzden ilk 1 yıl içinde baş çevresi takibi önerilmektedir (20,21). İnsidansı 1/250000-1/50000 olarak bildirilmektedir (17,20). 1/250000 olarak bildirilen seriler olmasına rağmen 1/360 olarak bildirilen yayınlar da bulunmaktadır (22,23).

Birçok araştırmacı tarafından yapılan gözlemlerde, primer mikrosefali saptanan hastaların yakınlarında zeka geriliği insidansının arttığı belirtilmektedir (21,24) Bu gözlemler bize heterozigotlarda mikrosefali geninin kısmi baskınlığının zeka geriliğine sebep olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, populasyonun %0.34'ünde mikrosefali genini taşıdığı için zeka geriliği bulunduğu, 9 zeka geriliğinden bir tanesinde bu geni taşıdığı için zeka geriliği saptandığı belirtilmektedir (24,25).

Primer mikrosefalinin otozomal resesif formunda belirgin baş çevresi küçüklüğü (-4 ile -12 SD) ile orta-ağır derecede mental gerilik görülür (5). Bu çocuklarda nadiren spastik dipleji gibi nörolojik anomalilere de rastlanabilir. Diğer laboratuvar tetkikleri ve beyin görüntüleme incelemeleri normal olan bu hastalarda tedavi sadece semptomlara yöneliktir (12).

2.2.3.2. Kromozomal bozukluklar veya genetik sendromlar

Serebral aplazi dışındaki kromozomal hastalıklarda doğumda çoğunlukla mikrosefaliye rastlanmaz. Yenidoğan döneminde hipotoni ve dismorfik görüntü kromozomal hastalıkların ana belirtilerdir. Bu çocuklarda mikrosefali genellikle süt çocukluğu döneminde belirginleşir (12). Trizomiler (13,18,21), delesyonlar (4p-s, 5p-s, 13q-s, 18p-s, 18q-s) ve translokasyonlar

gibi kromozomal bozukluklarda mikrosefali görülebilir. Ayrıca Cornelia de Lange sendromu, Seckel sendromu, Cri du Chat sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, Rett sendromu ve Smith-Lemli-Opitz sendromu gibi karyotipi normal bazı dismorfik sendromlarda da mikrosefali rastlanan belirtilerden biridir (12).

2.2.3.3. Gelişimsel serebral anomali

a. Nörilasyon Defektleri (Nöral Tüp Kapanma Defektleri)

Anensefali

İntrauterin 3. ve 4. haftalarda nöral tüp kapanma sorunu olursa disrafik tablolar ortaya çıkar. Anterior nöropor denilen bölge rostral parçanın en geniş kısmını oluşturur. Anensefali anterior nöroporun, miyelomeningosel ise posterior nöroporun kapanamaması nedeni ile meydana gelir (12).

Anensefalilerin yarısından daha azı canlı doğar ve 1 ay içinde kaybedilir. Kafa derisi yoktur ve kafatası da verteksten foramen magnuma kadar saptanamaz. Hemorajik ve fibrotik görünen beyinde ön beyin yapıları hiç oluşmazken arka beynin daha küçük bir kısmı da diensefalondan gelişir. Orbitalar sığ ve gözler ise öne doğru çıkıktır. Boyun retrofleksiyon postüründe ve kolların proksimal kısımları bacaklara göre daha uzundur. Anensefalinin ikinci doğumda görülme ihtimali ilk doğumdan sonra 2-5 kat artmaktadır. İki anensefalik doğumdan sonra ise bu olasılık ikiye katlanır (12).

Ensefalosel

Ensefalosel, üzeri cilt dokusu ile örtülü olarak, korteks ve meninkslerin kafatasındaki defektten dışarı doğru protrüzyonudur. En çok oksipital bölgede orta hatta rastlanan bu malformasyon Asyalı'larda daha çok frontal orta hatta görülmektedir. Çapı çok küçük ya da kafatası büyüklüğünde olabilir. Büyük olması içeriğinin belirleyici bir özelliği değildir. Sapsız olan ensefalosellerde sıklıkla beyin dokusu bulunmaktadır. Genellikle serebral hemisferler, serebellum ve orta beyin malformasyonları ile birliktedirler. MRG incelemesi doku içeriğini belirlemek amacıyla yapılır. Cerrahi girişim nöral dokunun bulunmadığı oksipital meningosellerde iyi sonuçlar verir. Beyin dokusu protrüzyonu ve ek malformasyonların olduğu çocuklar süt çocukluğu döneminde kaybedilmektedirler (12).

b.Prosensefalizasyon Defektleri

Holoprosensefali

Holoprosensefaliler, telansefalondan iki ayrı hemisfer oluşumunun ayrılmamasına bağlı olarak ortaya çıkar. Tam bir holoprosensefalide limbik korteks ile örtülmüş orta hat vezikülü ile birlikte minimal bir beyin dokusu vardır. Hafif olgularda 3. ventrikül ve diensefalon ayrışabilmiş ve hemisferler oksipital lobda parsiyel olarak oluşmuşlardır. Korpus kallozum yoktur ya da hipoplaziktir. Bu spektrumun en hafif olguları (arinensefali) tek ya da iki yanlı koku yollarının yokluğu ve koku alma bölgesinin aplazisi ile birliktedir. Bunlarda hemisferler arası yarık tamdır, korpus kallozum tam veya parsiyel olarak oluşmuştur. Holoprosensefali ile doğan çocuklarda sıklıkla 13. (Patau sendromu) ve 18. (Edward sendromu) kromozom trizomisi saptanabilmektedir. Hemen daima kraniyofasyal displazilerle birliktedirler ve bunlar da orta hat yerleşimli olurlar (hipotelorizm, yassı burun, yarık dudak ve damak). Sık rastlanılan organ malformasyonları ise konjenital kalp defektleri, el ve ayaklarda çomak parmak, polidaktili ve sindaktili, genitoüriner sistem hipoplazileri, aksesuar dalak, karaciğer ve barsaklarda malrotasyon olarak sayılabilir. Hipotoni, mikrosefali, apne epizodları ve nöbetler neonatal dönemdeki belirtilerdir. Yaşayan çocuklarda ciddi zeka, motor ve duysal defektler görülür. Sadece arinensefalisi olan çocuklar fiziksel olarak sağlıklıdır, ancak öğrenme güçlüğü ve nöbetler gibi minör nörolojik defektler gösterebilirler (12).

Korpus kallozum agenezisi

Korpus kallozum oluşumu 7. haftada telansefalondan kommisural tabaka gelişimini takip ederek 8-20. haftalar arasında devam eder. Önden arkaya doğru rostrum, genu, gövde, isthmus ve spleniumdan oluşur. Korpus kallozum, anterior kommisur ve hipokampal kommisur anomalileri prosensefalizasyon defektlerinde hemen daima birlikte bulunmaktadırlar. Aynı zamanda çeşitli başka malformasyonlarla (Dandy-Walker malformasyonu, ensefalosel, migrasyon anomalileri, vb), metabolik defektlerle birlikte (glisin ensefalopatisi, vb), ve tek gen defektinin bir belirtisi olarak da rastlanmaktadır. Kallozal agenezi, Aicardi sendromu (infantil spazmlar, korpus kallozum agenezisi, orta hat anomalileri, retinal malformasyonlar), Andermann sendromu (otozomal resesif korpus kallozum agenezisi, mental gerilik ve periferik nöropati), 8, 11 ve 13. kromozom trizomilerinde de görülür. İzole kallozal agenezi klinik olarak belirti vermeyebilir, ancak

interhemisferik transformasyonu gösteren özel testlerle anlaşılabilir. Çoğu hastada mental gerilik ve öğrenme güçlüğüne rastlanılmaktadır (12).

c. Serebral Kortikal Gelişim Malformasyonları

Nöronların serebral korteksin yüzeyel tabakasından derin tabakasına göçü sırasında ortaya çıkan anomaliler serebral kortikal gelişim malformasyonları olarak bilinir. Bu grup içinde girus yokluğu ile karakterize olan agiri ile beyaz maddede nöronların anormal birikimi ile karakterize olan heterotopi yer alır (12).

Düz beyin anlamına gelen lizensefali hiç girus olmaması veya az sayıda girus-sulkus bulunmasıdır. Girus yokluğuna agiri, kaba, düz girus varlığına da pakigiri denmektedir. Lizensefali genel anlamda agiri-pakigiri kompleksi olarak da kullanılmaktadır. Ancak bazı yazılarda komplet lizensefali agiri ile eş anlamlı olarak yer alırken, inkomplet lizensefali agiri-pakigiri tablosunu ifade etmek için kullanılabilmektedir (12).

Lizensefalinin birden çok tipi bulunmaktadır. Bazı tiplerinde sadece serebral korteks etkilenirken, bazılarında ise korteks, serebellum ve beyin sapı hastalıktan etkilenmektedir. Bazı tiplerinde ise fasyal dismorfizm eşlik edebilir. Lizensefalinin eşlik ettiği Miller-Dicker Sendromu, mikrosefali, bitemporal çöküklük, belirgin alın, küçük çene, düşük kulak, kısa burun, genital ve kardiyak anomaliler ile karakterizedir. Miller-Dicker Sendromu tanısı konan hastaların çoğunda 17p13.3 gen bölgesinde mikrodelesyonlar saptanmıştır. Ayrıca diğer bazı lizensefali olgularında da 17. kromozomda delesyonlar görülmektedir. Lizensefalili olgularda her zaman mikrosefaliye rastlanmaz, ancak olguların büyük çoğunluğunda mental gerilik, epilepsi ve serebral palsi eşlik eder (12).

2.2.4.Sekonder Mikrosefali

2.2.4.1 Prenatal sebepler

İntrauterin enfeksiyonlar, prenatal dönemde mikrosefali gelişimine en sık neden olan gruptur. CMV, HSV, rubella, VZV, koksaki B virus, HIV, toksoplazma gondii gibi etkenler intrauterin dönemde enfeksiyona neden olarak değişik sistemik bulgularla birlikte baş çevresi

küçüklüğüne de yol açabilirler. Özellikle CMV enfeksiyonu sistemik hastalık bulgusu olmaksızın sadece mikrosefali ile seyredebilir (12).

CMV bu etkenler arasında mikrosefaliye en sık neden olan etkendir. İnsidansı tüm canlı doğumlarda %0.2 ile %2 arasında değişir. Primer enfeksiyon sırasında etkenin plasenta yolu ile fetusa bulaşma oranı ortalama %30 ile %40'tır. Fetal enfeksiyon riski 26. gebelik haftasından önce geçirilmiş primer enfeksiyonda en yüksektir. Rekürren maternal enfeksiyon ve gebelik döneminde viral reaktivasyon ise nadiren fetusta enfeksiyona yol açar. CMV ile enfekte çocukların sadece %10'u doğumda semptomatiktir. Bu çocuklarda mikrosefali ile birlikte hidrosefali, intrakraniyal ve intraabdominal kalsifikasyonlar görülebilir. Asemptomatik olan çocukların ise sadece %10-15'inde ileri yaşlarında duyma kaybı, mental gerilik ve motor defisitler gelişebilir (26).

Serebral malformasyon gelişimine neden olan çevresel faktörlerin saptanması her zaman mümkün olamamaktadır. Gebelik döneminde annenin ilaç kullanımının mikrosefali oluşumuna neden olduğu belirtilse de bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir. Ancak annenin gebelik döneminde alkol, sigara ve uyuşturucu kullanımının, radyasyon maruziyetinin, annenin yetersiz beslenmesi ile genel durumunun bozuk olmasının ve annede eşlik eden sistemik hastalıkların fetus üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu kesin olarak kabul edilmektedir. Bu olumsuz etkiler arasında büyüme-gelişme geriliği, dismorfik özellikler ve mikrosefali sayılabilir (12,13).

Maternal alkol kullanımı ile mikrosefali arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir prospektif kohort çalışmasında alkolik annelerin çocuklarındaki mikrosefali sıklığının, normal alkol kullanan annelerin çocuklarına göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde beyin gelişiminin başladığı ilk günlerde etanol maruziyetinin beyin ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (13).

Maternal sigara kullanımı ile mikrosefali gelişim sıklığına ait veriler ise son derece kısıtlıdır. Missouri'de yapılan kohort çalışmasında sigara içen ve içmeyen annelerin çocukları arasında santral sinir sistemi gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık yapılan bir başka çalışmada ise sigara içen annelerin çocuklarında mikrosefali sıklığının arttığı gösterilmiştir (13).

Major serebral damarların olmaması mikrosefalinin nadir nedenlerinden biridir. Damardan yoksun beyin dokusunun beslenememesi beyinde infarkt gelişimine ve bu alanların kalsifiye kistik kavitelerle yer değiştirmesine neden olur. Bilgisayarlı tomografide (BT) intrauterin enfeksiyonlarda kalsifikasyon görülürken; vasküler bozukluklarda kalsifikasyona kistik oluşumlar eşlik eder (12).

2.2.4.2.Perinatal sebepler

Doğumda baş çevresi normal olan çocuklarda, süt çocukluğu döneminde beyin gelişiminde bozukluğun olmasının önemli sebeplerinden biri de, perinatal dönemde olan beyin hasarlarıdır. Bu dönemde gelişen beyin hasarının en sık görülen nedeni hipoksik iskemik ensefalopatidir. Bu grup hastalıklarda başlangıçta ensefalopati ve konvülziyonlar görülür. Beyin hasarına bağlı olarak mikrosefali ve mental geriliği olan çocuklarda sıklıkla serebral palsi ve epilepsi eşlik eder (12). Ayrıca perinatal dönemde geçirilmiş olan sepsis ve hipoglisemi beyinde hasara yol açarak mikrosefali oluşumuna neden olabilir.

2.2.4.3.Postnatal sebepler

Süt çocuklarında kronik hastalıklar ve malnutrisyon mikrosefaliye neden olabilir. Ancak kronik hastalıkların seyri sırasında baş çevresi, boy ve kiloya göre daha geç etkilenir. Boy ve kilo 3. persantilin altındayken baş çevresi 5. veya 10. persantilde olabilir. Sistemik hastalık erken dönemde tespit edilip tedavi edilmezse beyin büyümesi yavaşlar ve sonuçta mikrosefali gelişir (12).

Çocuklarda görülen nörometabolik hastalıklarda mikrosefali, gelişme geriliği, konvülziyonlar, hipotoni, hipertoni, anormal göz bulguları, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, kardiyomiyopati ve beslenme problemleri sıklıkla görülebilmektedir (3,27,28).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniği'ne 2003 Ocak ile 2004 Aralık arasındaki 2 yıllık dönem içerisinde başvuran toplam 4308 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Tarama sırasında başvuran hastaların baş çevresi ölçümleri göz önüne alınarak mikrosefali varlığı araştırıldı. Ocak 2003 ile Aralık 2003 tarihleri arasında taranan toplam 2058 dosya içerisinde baş çevresi ölçümlerine dayanarak 123 mikrosefali olgusu saptanırken; Ocak 2004 ile Aralık 2004 yılları arasında taranan 2250 dosya içerisinde ise 134 mikrosefali olgusu saptandı.

Bulunan mikrosefali tanılı dosyalarda, hastanın yaşı, cinsiyeti, doğum baş çevresi, tartısı ve boyu gibi demografik özellikler ile doğum sırasında patolojik durum varlığı gibi hastaya ilişkin özellikler dışında prenatal dönemde annenin olası ilaç ve/veya toksik madde alımı, radyasyona maruz kalması, eşlik eden kardiyovasküler hastalık, diyabet, vb sistemik hastalık varlığı, intrauterin enfeksiyon ve düşük tehdidi varlığı gibi anneye ilişkin özellikler değerlendirildi.

Dosyalar incelenirken anne ve babanın akrabalık derecesi ile diğer aile fertlerinde eşlik edebilecek mikrosefali, nörolojik, metabolik ve genetik hastalıkların varlığı göz önüne alındı. Ayrıca hastanın başvuru sırasındaki baş çevresi, tartısı, boyu, eşlik eden sendromik stigmatları, nörolojik muayene bulguları, Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT-II) ile psikomotor gelişimi ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek mikrosefali etiyolojisi araştırıldı. Laboratuvar sonuçları içerisinde özellikle mikrosefali etiyolojisinde yol göstermesi olası olan kraniyal MRG, BT ve USG sonuçları, EEG tetkikleri, genetik taramalar ve TORCH enfeksiyon göstergeleri değerlendirildi. İncelenen dosyalarda tetkikleri tamamlanmış olan olgular çalışmaya alınırken; tetkikleri herhangi bir nedenle tamamlanamamış olan olgular ise çalışma dışı bırakıldı.

Mikrosefali tanısı almış dosyalar incelenirken, mikrosefaliye eşlik edebilecek konvülziyon, serebral palsi ve öğrenme güçlüğü gibi patolojik durumlar da değerlendirmeye alındı.

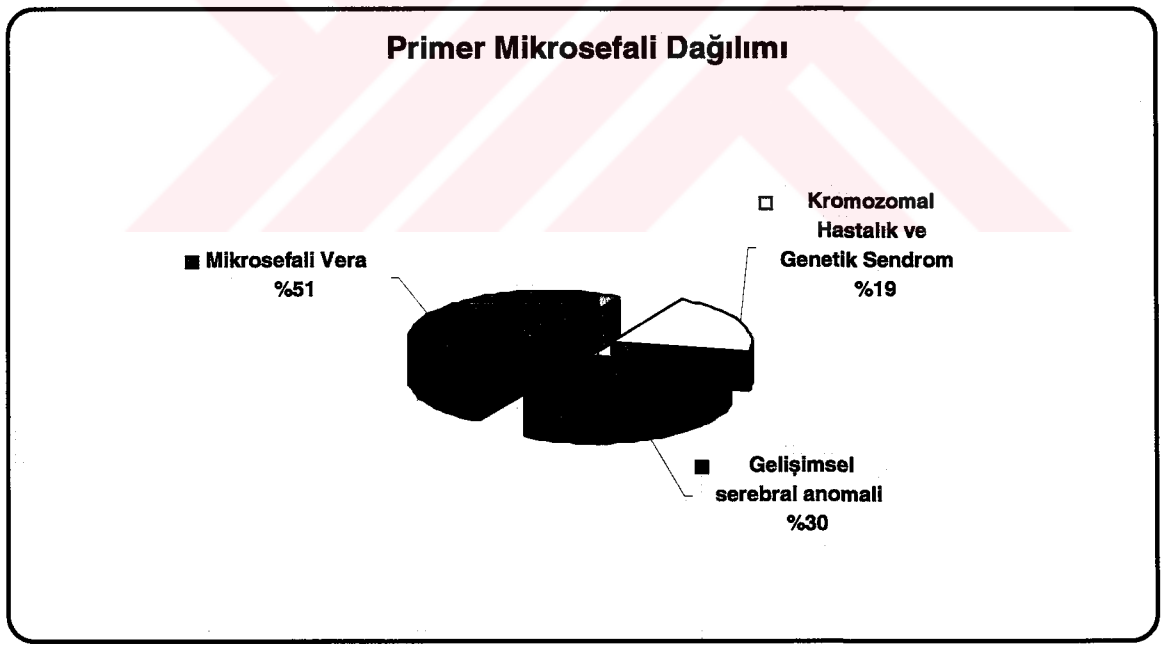
Hastalarımızın yaş ortalamasının 3 yılın altında olması nedeniyle mental durumlarının değerlendirilmesi zeka testi ile yapılamadı. Bu nedenle olguların her biri DGTT-II esas alınarak psikomotor gelişim geriliği varlığı ve derecesi açısından da değerlendirmeye alındı. DGTT-II'de yer alan kişisel sosyal, kaba motor, ince motor ve dil gelişim düzeyleri esas alınarak hafif, orta ve ağır gerilik olmak üzere üç grupta değerlendirildi. 4 parametrenin kronolojik yaşa göre gelişimsel gerilik yüzdesi hesaplandı. Gerilik yüzdesi %0-33 arasındaki değerler hafif; %33-66 arasındaki değerler orta ve %66 ve üzerindeki değerler ise ağır gerilik olarak kabul edildi.

Verilerin değerlendirilmesinde, "Standart Satistical Package for Social Sciences 11" (SPSS INC. Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık, iki yönlü $p<0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniği'ne 2003 Ocak ile 2004 Aralık arasındaki 2 yıllık dönem içerisinde başvuran toplam 4308 hastanın dosyaları incelendi. Bu dosyalar içerisinde 257 hastada mikrosefali saptandı, ancak 59 olgunun tetkikleri tamamlanmadığından çalışma dışı bırakıldı. Etiyolojik değerlendirmesi yapılabilen 198 olgunun 112 tanesi (%56.5) erkek; 86 tanesi ise (%43.5) kızdı. ($t=1.84$, $p<0.05$) Hastaların yaş ortalaması 28.4±23.6 aydı.

Mikrosefali etiyolojisi değerlendirildiğinde olguların 96 tanesinde (%48.4) primer mikrosefali, 102 olguda ise (%51.6) sekonder mikrosefali saptandı. Primer mikrosefalili olguların 49 tanesinde (%51) mikrosefali vera; 18 tanesinde (%19) kromozomal ve genetik sendromlar; 29 tanesinde (%30) gelişimsel serebral anomali belirlendi (Şekil 5).



Şekil 5: Primer mikrosefali dağılımı

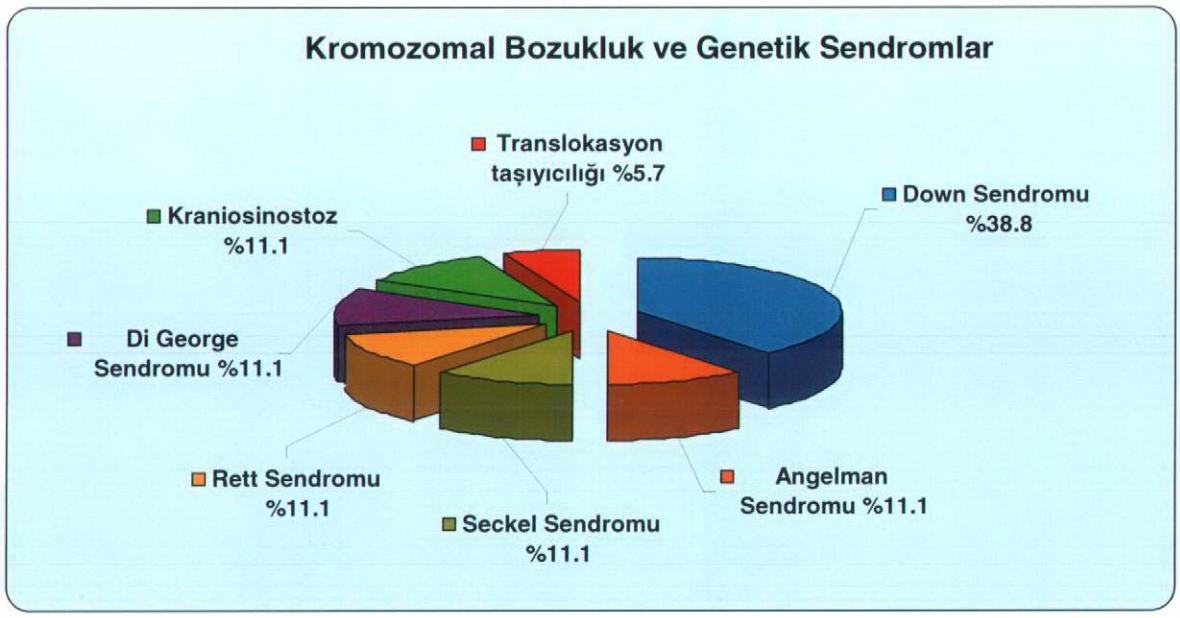
Gelişimsel serebral anomali saptanan 29 hastanın dağılımına bakıldığında; 18 olguda (%63) kortikal gelişim anomalisi, 5 olguda (%17) korpus kallozum agenezisi ve 6 olguda (%20) nörilasyon defektleri saptandı.

Serebral kortikal gelişim anomalili 18 hastanın 9'unda lizensefali, 5'inde polimikrogri, 2'sinde şizensefali ve 2'sinde ise fokal kortikal displazi vardı. Korpus kallozum agenezisi olan hastaların tümü Aicardi sendromu tanısıyla izlenmekteydi. Nörilasyon defekti olan 6 hastanın 3'ünde Arnold-Chiari malformasyonu, 2'sinde meningomyelosel ve 1 hastada ensefalosel varlığı belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Gelişimsel serebral anomalili olguların dağılımı (n=29)

	n	%
Kortikal gelişim anomalisi	**18**	**63**
o Lizensefali	9	
o Polimikrogri	5	
o Şizensefali	2	
o Fokal kortikal displazi	2	
Korpus kallozum agenezisi	**5**	**17**
Nörilasyon defektleri	**6**	**20**
o Arnold-Chiari malformasyonu	3	
o Meningomyelosel	2	
o Ensefalosel	1	

Kromozom bozukluğu veya genetik sendrom saptanan olgular (n=18) kendi aralarında değerlendirildiklerinde bu olguların 7'sinde (%38.8) Down sendromu, 2'sinde (%11.1) Angelman sendromu, 2'sinde (%11.1) Seckel sendromu, 2'sinde (%11.1) Rett sendromu, 2'sinde (%11.1) Di George sendromu, 2'sinde (%11.1) kraniyosinostoz ve geriye kalan 1 hastada (%5.7) ise 18q21.3-1p36.3 translokasyon taşıyıcılığı belirlendi (Şekil 6).

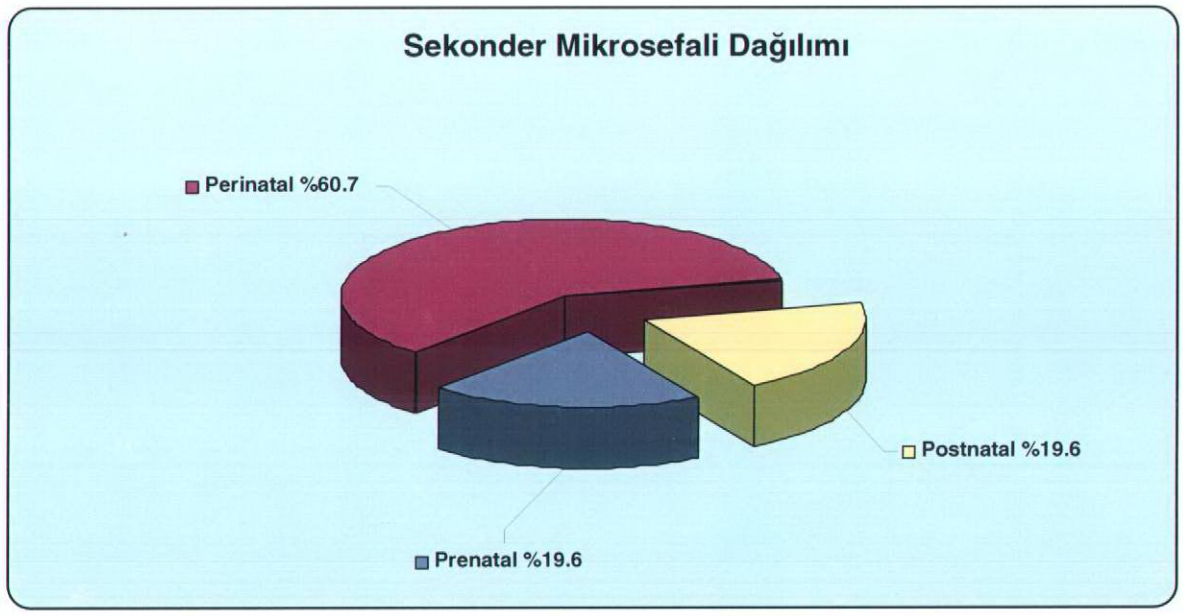


Şekil 6: Kromozomal bozukluk veya genetik sendromlu olguların dağılımı

Primer mikrosefalili vakaların %60.2'si erkek, %39.8'i kızdı. Akrabalık derecesi olarak bakıldığında bu hastaların yüzde %35.2'sinde 1.derece; % 2.9'unda 2. derece akrabalık vardı. Akrabalık varlığı etiyolojik tanı ile birlikte değerlendirildiğinde; mikrosefali vera saptanan 49 hastanın 32'sinde (%65.3); gelişimsel serebral anomalisi olan 29 hastanın 13'ünde (%44.8); kromozom bozukluğu veya genetik sendromu olan toplam 18 hastanın 6'sında (%33.3) 1. derece akrabalık vardı.

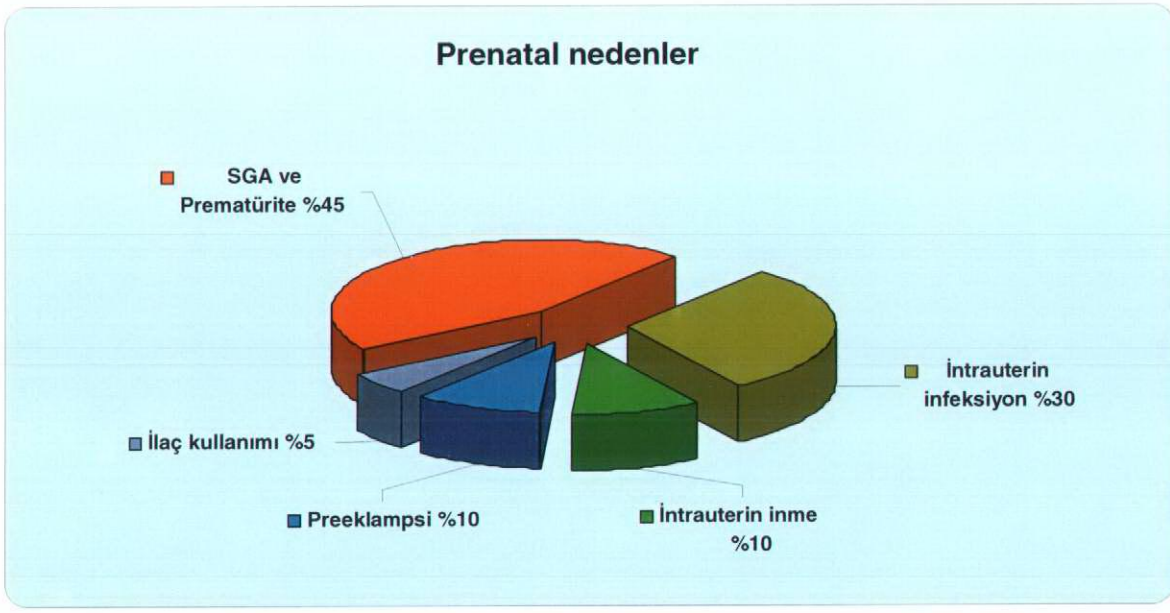
Sekonder mikrosefalili hastaların %56.3'ü erkek, %43.7'si ise kızdı. Hastaların %80.9'unda anne-baba arasında akrabalığa rastlanmazken; %11.8'inde 1.derece, %7.3'ünde ise 2. derece akrabalık vardı.

Sekonder mikrosefaliye neden olan etiyolojik faktörler ortaya çıkış dönemlerine göre prenatal, perinatal ve postnatal olarak üç ayrı grupta değerlendirildi. Sekonder mikrosefali saptanan hastaların %19.6'sı prenatal, %60.7'si perinatal, %19.6'sı ise postnatal grupta yer almaktaydı (Şekil 7).



Şekil 7: Sekonder mikrosefali dağılımı

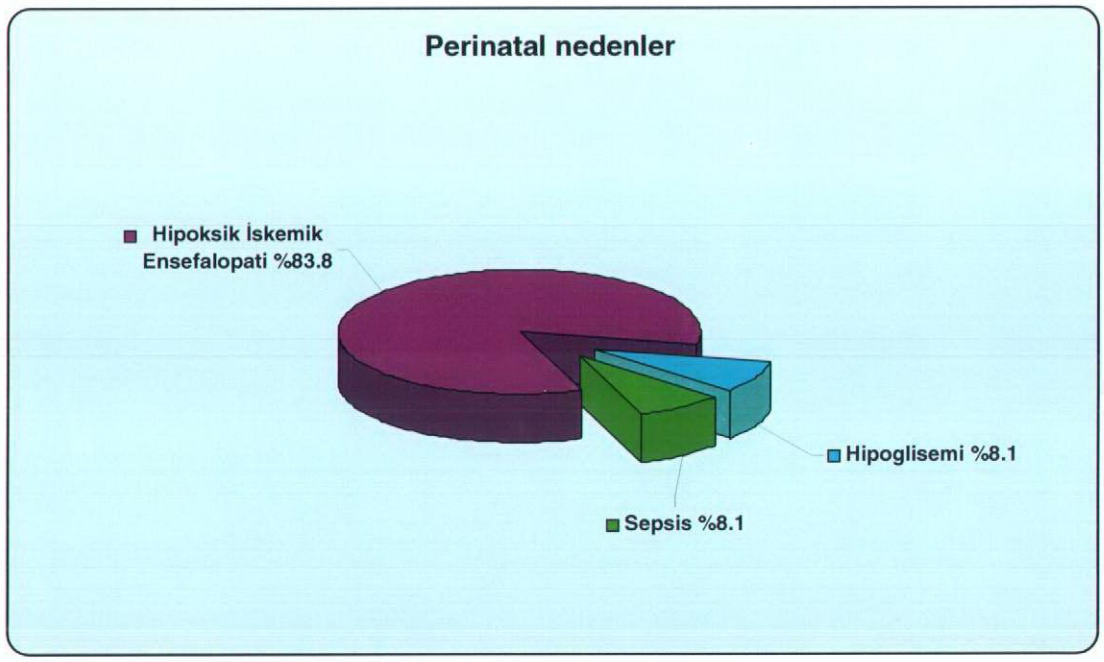
Prenatal grupta yer alan 20 hastanın 6'sında (%30) intrauterin enfeksiyon saptandı. Bu hastaların daha önce yapılan serolojik test ve kraniyal görüntüleme incelemeleri sonrasında 5'inde CMV enfeksiyonu, 1'inde rubella enfeksiyonu saptanmıştı. Prenatal grupta yer alan diğer hastaların 2'sinde (%10) kraniyal MRG ile tespit edilen beyindeki damar malformasyonlarına sekonder gelişimli intrauterin inme, 2'sinde (%10) annede preeklampsi öyküsü ve 1'inde (%5) annede gebelik sırasında ilaç kullanımı (antidepresan) öyküsü vardı. Geriye kalan 9 olgu (%45) ise genel fizik muayenesinde ek patolojisi olmayan düşük doğum tartısı (SGA) veya prematüre doğum öyküsü olan olgulardı (Şekil 8).



Şekil 8: Prenatal mikrosefali nedenleri

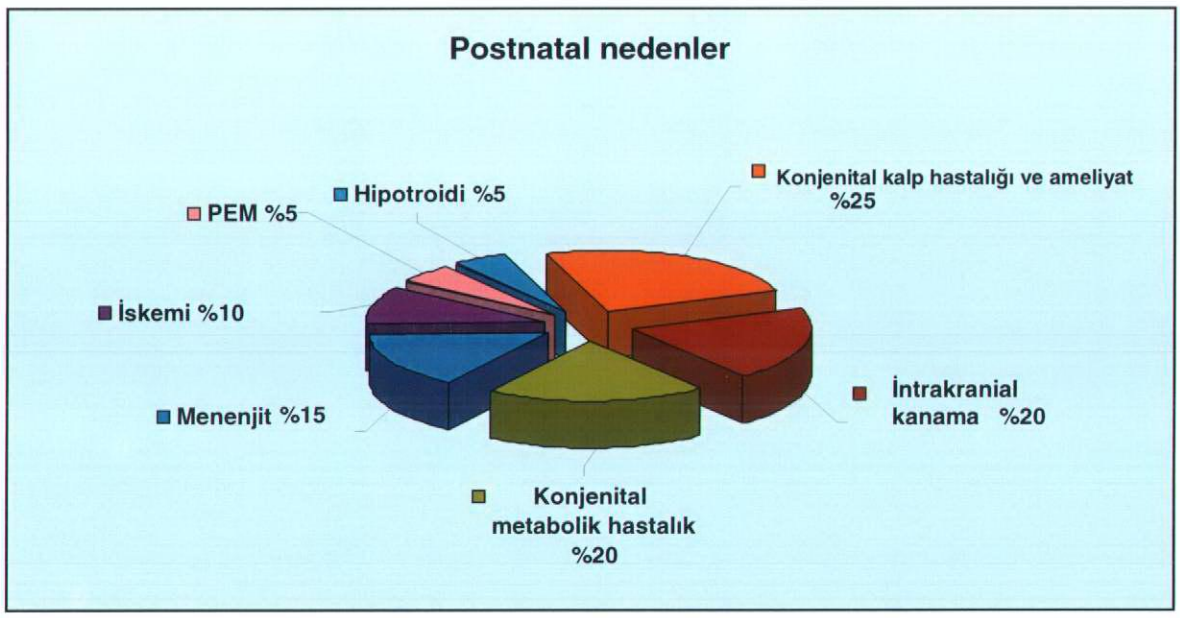
Olguların hiç birinde gebelikte alkol ve/veya sigara kullanımı öyküsü, annede sistemik hastalık varlığı ve gebelikte radyasyon maruziyeti saptanmadı.

Sekonder mikrosefali saptanan 102 hastanın 62'si (%60.7) perinatal grupta yer almaktaydı. Bu gruptaki hastaların 52'sinde (%83.8) kraniyal MRG ile hipoksik iskemik ensefalopati saptandı. Bunun dışında 5 olguda (%8.1) sepsis ve/veya menenjit, 5 olguda (%8.1) ise hipoglisemi ve bu patolojilere sekonder gelişen intrakraniyal sekeller gözlendi (Şekil 9).



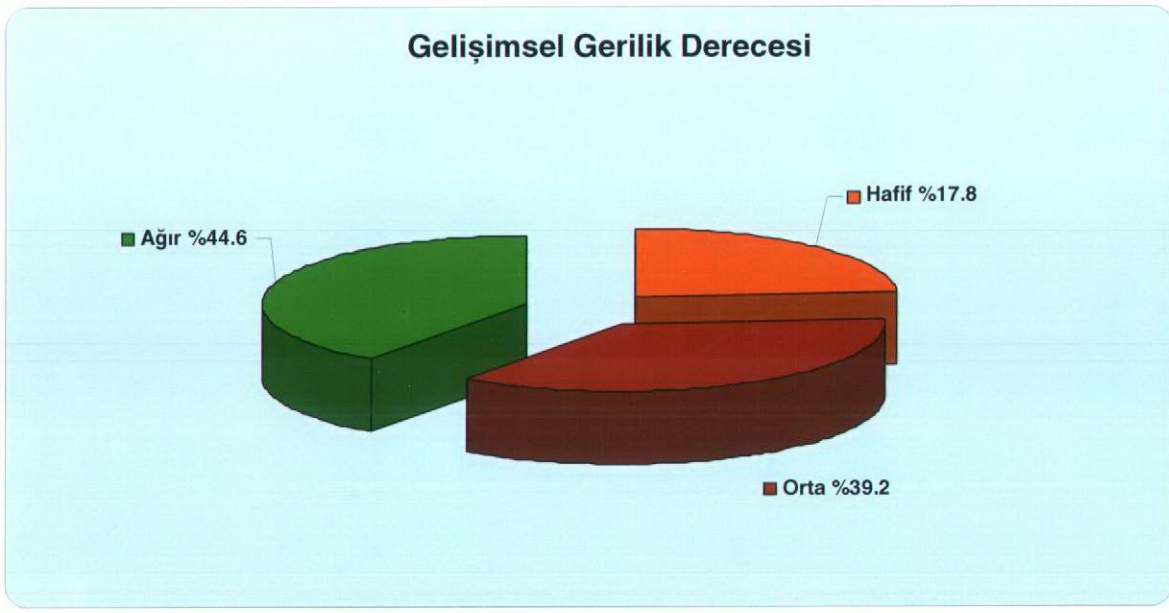
Şekil 9: Perinatal mikrosefali nedenleri

Postnatal mikrosefali nedenlerine bakıldığında 5 olgunun (%25) konjenital kalp hastalığı nedeni ile opere olduğu ve operasyon sonrası sekel geliştiği saptandı. 4 olguda (%20) intrakraniyal kanamaya sekonder gelişimli mikrosefali saptandı. Bu olguların 3'ünde kanama nedeni, geçirilmiş kafa travması iken, 1'inde yenidoğanın geç hemorajik hastalığı idi. Dört olguda (%20) konjenital metabolik hastalık gözlendi. Bu olgular Krabbe hastalığı, karbonhidratı eksik glikoproteinoz, fenilketonüri ve kobalamin eksikliği tanılı hastalardı. Hastaların 3'ünde (%15) geçirilmiş menenjit, 2'sinde (%9) ise status epileptikusa bağlı iskemi öyküsü vardı. Bunun dışında mikrosefalili hastaların 1'i (%5) PEM, 1'i (%5) ise hipotiroidi tanısı ile izlenmekteydi (Şekil 10).



Şekil 10: Postnatal mikrosefali nedenleri

198 olgunun dosyaları psikomotor gelişim geriliği varlığı ve derecesi açısından DGTT-II esas alınarak incelendi. DGTT-II herhangi bir nedenle tamamlanamayan 84 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan 114 hasta, DGTT-II'de yer alan kişisel sosyal, kaba motor, ince motor ve dil parametreleri esas alınarak hafif, orta ve ağır gerilik olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Dört parametredeki gelişim düzeylerinin ortalaması alınarak kronolojik yaşa göre gerilik yüzdesi hesaplandı. Gerilik yüzdesi %0-33 arasındaki değerler hafif; %33-66 arasındaki değerler orta ve %66 ve üzerindeki değerler ise ağır gerilik olarak kabul edildi. Buna göre çalışmamızdaki olguların 20 tanesinde (%17.8) hafif; 44 tanesinde (%39.2) orta; geri kalan 50 olguda (%44.6) ağır derecede gelişimsel gerilik saptandı (Şekil 11).



Şekil 11: Hastaların gelişimsel gerilik dereceleri

DGTT-II ile değerlendirilen mikrosefali tanılı olgular etiyolojik tanılarına göre gruplandırılığında, olguların 36'sında mikrosefali vera; 33'ünde hipoksik iskemik ensefalopati; 12'sinde gelişimsel serebral anomali; 9'unda kromozomal bozukluk veya genetik sendrom; 5'inde konjenital CMV enfeksiyonu; 5'inde SGA bebek; 3'ünde ameliyat sonrası sekel; 2'sinde metabolik hastalık varlığı; 2'sinde intrakraniyal kanama; 2'sinde menenjit sekeli; 1'inde intrauterin inme; 1'inde sepsis sekeli; 1'inde hipoglisemi sekeli; 1'inde iskemi sekeli ve 1'inde hipotiroidi saptandı. Olguların etiyolojik tanıları ve gelişimsel gerilik dereceleri aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak gösterilmektedir (Tablo 4).

Baş çevresi -3 SD altında olan mikrosefalili vakalar, gelişimsel gerilik derecesi açısından değerlendirildiğinde; DGTT-II yapılan 114 olgu içinde baş çevresi -3 SD altında olan 46 olgu saptandı. Bu olguların %4.4'ünde hafif gerilik, %47.8'inde orta derecede gerilik ve %47.8'inde ise ağır derecede gerilik vardı.

Tablo 4: Mikrosefalili olguların gelişimsel gerilik derecelerine göre sınıflandırılması

TANI	HAFİF	ORTA	AĞIR	TOPLAM
Mikrosefali vera	6	9	21	36
Hipoksik iskemik ensefalopati	6	11	16	33
Gelişimsel serebral anomali	2	4	6	12
Kromozomal bozukluk	2	5	2	9
SGA-prematürite	2	2	1	5
İntrauterin infeksiyon	-	4	1	5
İntrakraniyal kanama sekeli	-	-	2	2
Konjenital kalp hastalığı ve ameliyat	-	2	1	3
Metabolik hastalık	-	2	-	2
Sepsis sekeli	1	-	-	1
Menenjit sekeli	-	2	-	2
Hipoglisemi sekeli	-	1	-	1
İskemi sekeli	-	1	-	1
Hipotiroidi	-	1	-	1
İntrauterin inme	1	-	-	1

Mikrosefalili olgular eşlik eden nörolojik semptomlar açısından incelendiğinde hastaların 54'ünde (%27.2) konvülziyon saptandı.

Taramalar sonucunda hastaların 84'ünde (%42.4) serebral palsi varlığı tespit edildi. Serebral palsi saptanan hastalar serebral palsi türlerine göre sınıflandırıldığında 67 hastada (%79.7) spastik tip; 15 hastada (%17.8) diskinetik tip, 2 hastada (%2.5) ise mikst tip motor fonksiyon bozukluğu saptandı. 67 spastik tip motor fonksiyon bozukluğu olan olgunun 56 tanesinde tetraparezi, 8 tanesinde hemiparezi, geriye kalan 3'ünde ise diparezi vardı (Tablo 5).

Tablo 5: Eşlik eden nörolojik semptom ve bulgular (n=198)

	n	%
Konvülziyon	**54**	**27.2**
Serebral palsi	**84**	**42.4**
• Spastik tip	67	
Tetraparezi	56	
Hemiparezi	8	
Diparezi	3	
• Diskinetik tip	15	
• Mikst tip	2	

5. TARTIŞMA

Mikrosefali anormal nörolojik bulguların ve zeka geriliğinin eşlik edebileceği, yaş ve cinsiyete göre baş çevresinin 3. persantil veya -2 SD altında olmasıyla karakterize, etiyolojide pek çok faktörün rol oynadığı klinik bir bulgudur (12). Mikrosefali sıklığı doğumda yapılan kontrollere bağlı olarak 6250-8500 doğumda bir gözlenir. Spontan abortuslar ve in utero ölü fetuslar göz önüne alındığında ise insidans daha da yükselir. İsveç'te yapılan bir çalışmada mikrosefali insidansının tüm canlı doğumlarda 12/10000 oranında olduğu bildirilmiştir (29). En yüksek insidans ise Amerika'da bir merkezde 1 yıl izlenen çocuklarda 1.6/1000 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise bir yılda saptanan mikrosefalilerin ancak %14'ü doğumda belirlenebilmiştir (2).

Bizim çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2003 ile Aralık 2004 arasındaki 2 yıllık dönem içerisinde başvuran toplam 4308 hastanın dosyaları incelenmiş ve mikrosefali sıklığı %5.9 oranında bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda mikrosefalinin erkek çocuklarda daha sık görüldüğü belirtilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farkı bulunamamıştır (21,24). Çalışmamızda ise mikrosefalili olguların %56.5'i erkek; %43.5'i ise kız olarak saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($t=1.84$, $p<0.05$)

Mikrosefali, gebelik dönemindeki beyin gelişim bozukluklarının eşlik ettiği primer mikrosefali ile beyin gelişiminin normal olduğu, ancak çevresel faktörlerin etkisiyle beyin gelişiminin durakladığı sekonder mikrosefali olmak üzere iki alt grupta değerlendirilir. Doğumdaki küçük baş çevresi antepartum dönemdeki beyin hasarının dönemi hakkında bilgi verirken, yalnızca baş çevresi küçüklüğü ile primer mikrosefaliyi sekonder mikrosefaliden ayırmak olası değildir. Primer mikrosefali genetik veya kromozomal anormalliklere bağlı olarak gelişirken; sekonder mikrosefali beyin büyümesinde duraklamaya neden olan dış etkenlerin etkisi ile ortaya çıkar. Doğumda normal olan baş çevresinin büyümesinin herhangi bir nedenle duraksaması sekonder mikrosefali nedenidir (12).

Çalışmamızda mikrosefali tespit edilen olgular etiyolojik olarak primer ve sekonder olmak üzere iki farklı grupta değerlendirildi. Buna göre olguların %48.4'ünde primer mikrosefali, %51.6'sında sekonder mikrosefali saptandı.

Primer mikrosefalili olgular klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak mikrosefali vera, gelişimsel serebral anomali, kromozomal veya genetik sendromlar olmak üzere üç grupta incelendi.

Mikrosefali vera, normal giral gelişim, kortikal kalınlık ve tabakalaşma gösteren, ancak kortikal nöron sayısının normalin %30'u kadar olduğu mikrosefalileri kapsayan genel bir terimdir. Primer mikrosefaliler içindeki oranı %20-35 olarak bildirilmektedir. Mikrosefali oluşumuna neden olan genetik defekt genellikle otozomal resesif geçiş gösterir. Ancak nadiren otozomal dominant ve X'e bağlı geçişler de görülebilir (12).

Bizim çalışmamızda mikrosefali vera tanısı konan olgular primer mikrosefalili olgular içinde %51'lik orana sahipti. Mikrosefali veranın özellikle otozomal resesif formunda belirgin baş çevresi küçüklüğü (-4 ile -12 SD) ile birlikte orta-ağır derecede mental gerilik görülür. Taramalar sırasında DGTT-II ile değerlendirilebilen 36 mikrosefali vera olgusunun 6'sında hafif; 9'unda orta; 21 tanesinde ise ağır derecede gelişimsel gerilik vardı.

Primer mikrosefalilerin diğer bir grubunu ise kromozomal bozukluk veya genetik sendromlar oluşturmaktadır. Trizomiler (13,18,21), delesyonlar (4p-s, 5p-s, 13q-s, 18p-s, 18q-s) ve translokasyonlar gibi kromozomal bozukluklarda mikrosefali görülebilir. Ayrıca Cornelia de Lange sendromu, Seckel sendromu, Cri du Chat sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, Rett sendromu ve Smith-Lemli-Opitz sendromu gibi karyotipi normal bazı dismorfik sendromlarda da mikrosefali rastlanan belirtilerden biridir (4-8). Olgularımızın %19'unda kromozomal bozukluk veya genetik sendrom vardı. Bunlar içersinde ise 7 olgu ile Down sendromu ilk sırada yer almaktaydı. Bunu 2'şer olgu ile kraniyosinostoz, Angelman sendromu, Seckel sendromu, Rett sendromu ve Di George sendromu izlemekteydi. 1 olguda ise 18q21.3-1p36.3 translokasyon taşıyıcılığı saptandı.

Kafa suturlarının erken kapanmasıyla karakterize olan kraniyosinostoz mikrosefali oluşumuna neden olan faktörlerden biridir. Gülhane Askeri Tıp Akademisinin mikrosefali etiyolojisine yönelik yapmış oldukları 65 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada, sadece 1 olguda kraniyosinostoz varlığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 2 olguda kraniyosinostoz vardı.

Embriyolojik dönemde beyin gelişiminin, değişik dönemlerinde meydana gelen sorunlara bağlı olarak ortaya çıkan ve farklı alt gruplardan oluşan gelişimsel serebral anomaliler de mikrosefali oluşumuna neden olan etkenlerden biridir. Bu anomaliler içerisinde nörilasyon defektleri, korpus kallozum agenezisi ve serebral korteks gelişim malformasyonları bulunmaktadır. Bu çalışmada primer mikrosefalili olguların %30'unda gelişimsel serebral anomali saptanmıştır. Gelişimsel serebral anomali saptanan olguların 18'inde kortikal gelişim anomalisi, 6'sında nörilasyon defektleri ve 5'inde ise korpus kallozum agenezisi belirlendi. Serebral kortikal gelişim anomalili 18 hastanın 9'unda lizensefali, 5'inde polimikrogri, 2'sinde şizensefali ve 2'sinde ise fokal kortikal displazi vardı. Korpus kallozum agenezisi olan hastaların tümü Aicardi sendromu tanısıyla izlenmekteydi. Nörilasyon defekti olan 6 hastanın 3'ünde Arnold-Chiari malformasyonu, 2'sinde meningomyelosel ve 1 hastada ensefalosel vardı.

Sekonder mikrosefaliye neden olan etkenler etki etme zamanlarına göre prenatal, perinatal ve postnatal olmak üzere üç döneme ayrılarak değerlendirildi. Bunun sonucunda olguların %19.6'sı prenatal, %60.7'si perinatal, %19.6'sı ise postnatal grupta yer almaktaydı.

İntrauterin enfeksiyonlar, prenatal etkenler içinde en sık mikrosefaliye yol açan etkendir. CMV, HSV, rubella, VZV, koksaki B virus, HIV, toksoplazma gondii gibi etkenler intrauterin dönemde enfeksiyona neden olarak değişik sistemik bulgularla birlikte baş çevresi küçüklüğüne de yol açabilirler. CMV bu etkenler arasında en sık rastlanan etkendir. İnsidansı tüm canlı doğumlarda %0.2 ile %2 arasında değişir (26,30-33).

Major serebral damarların olmaması prenatal dönemde oluşan mikrosefalinin nedenlerinden bir diğeridir. Damardan yoksun beyin dokusunun beslenememesi beyinde infarkt gelişimine ve bu alanların kalsifiye kistik kavitelerle yer değiştirmesine neden olur. Küçülen beyin dokusu ise klinikte mikrosefalik görünüme yol açar (12).

Prenatal mikrosefaliye yol açan diğer nedenler arasında annenin gebelik döneminde ilaç, alkol, sigara ve uyuşturucu kullanımının, radyasyon maruziyetinin, annenin yetersiz beslenmesi ile genel durumunun bozuk olmasının ve annede eşlik eden sistemik hastalıkların fetus üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu kesin olarak kabul edilmektedir. Fetal alkol sendromu, alkolik kadınların çocuklarında etanolün santral sinir sisteminde yaptığı teratojenik

etkiye bağlı olarak oluşan, prenatal ve postnatal gelişme geriliği, mikrosefali, beyinde anormal hücre migrasyon kusurları, mental ve motor gerilik ile karakterize bir hastalıktır.

Son yıllarda hamile anneler arasında artan alkol kullanımı ile paralel olarak embriyopatilerin sıklığı artış göstermiştir. *Cadle ve arkadaşlarının* (34) 4212 olgu üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, fetal alkol sendromu ve diastrofik displazi gibi nadir hastalıkların sıklığındaki artışın, hamile annelerin alkol tüketimindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (35-38).

Maternal alkol kullanımı ile mikrosefali arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir prospektif kohort çalışmasında alkolik annelerin çocuklarındaki mikrosefali sıklığının, normal alkol kullanan annelerin çocuklarına göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Maternal sigara kullanımı ile mikrosefali gelişim sıklığına ilişkin veriler ise son derece kısıtlıdır. Missouri'de yapılan kohort çalışmasında sigara içen ve içmeyen annelerin çocukları arasında santral sinir sistemi gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık yapılan bir başka çalışmada ise sigara içen annelerin çocuklarında mikrosefali sıklığının arttığı gösterilmiştir (12).

Bizim çalışmamızda sekonder mikrosefaliye yol açan ve prenatal grupta yer alan 20 olgu saptandı. Bu olguların 6'sında (%30) intrauterin enfeksiyon bulunmaktaydı. Bunlar içersinde 5 olgu ile en sık CMV enfeksiyonu görülmekte iken, 1 olguda da rubella enfeksiyonu gözlendi. Geri kalan 5 olgunun; 2'sinde (%10) intrauterin inme, 2'sinde (%10) annede preeklampsi öyküsü ve 1'inde (%5) ise annede ilaç kullanımı öyküsü (antidepresan) belirlendi. Olgularımızın prenatal anamnezlerinde, annelerin alkol, sigara ve uyuşturucu gibi madde alımına ilişkin öykü ve radyasyon maruziyeti saptanmadı.

Geriye kalan 9 olgu (%45) ise genel fizik muayenesinde ek patolojisi olmayan ve başvuru sırasındaki baş çevresi ölçümleri yaşına göre düşük olan SGA veya prematürite öyküsü olan olgulardı. İntrauterin dönemde büyüme ve gelişme geriliği saptanan olgularda mikrosefali erken dönemde saptanırken, diğer olgularda tanı ileri dönemlere kaymaktadır. Okul çağına gelmiş çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada, olguların %15'inde mikrosefali geliştiği saptanmış, mikrosefalinin gestasyon yaşına göre 26. haftadan küçük olması ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (40). Gülhane Askeri Tıp Akademisinin araştırmalarında prematürelik oranı %7.7 olarak saptanmıştır (3). Bizim

çalışmamızda toplam 198 hasta içinde 9 tane SGA veya prematüriteye bağlı mikrosefalili olgu vardı. Tüm olgular içinde %4.5'lik bir orana sahipti.

Doğumda baş çevresi normal olan çocuklarda, sütçocukluğu döneminde beyin gelişiminde bozukluk olmasının önemli nedenlerinden biri, perinatal dönemde olan beyin hasarlarıdır. Bu dönemde gelişen beyin hasarının en sık görülen nedeni hipoksik iskemik ensefalopatidir. Hipoksik iskemik ensefalopatili bebekler üzerinde yapılan bir araştırmada on ikinci ayda bu hastaların %48'inde mikrosefali geliştiği bildirilmiştir (39). Gülhane Askeri Tıp Akademisinin 2005 yılında mikrosefalili olgular üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada ise mikrosefalili olguların %23'ünde perinatal dönemde hipoksiye maruziyet varlığı saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda ise hipoksik iskemik ensefalopati belirlenen olgular, %26.6 oranı ile tüm mikrosefalili olgular arasında ilk sırada yer almaktaydı.

Sonuç olarak yalnızca perinatal gruptaki hastaların dağılımı değerlendirildiğinde %83.8 oranı ile hipoksik iskemik ensefalopatili olgular çalışmamızda ilk sırada yer almaktaydı. Bu gruptaki diğer etkenler %8.1 oranı ile sepsis ve/veya menenjit ve %8.1 oranı ile hipoglisemi olarak saptandı.

Doğum sonrası dönemde metabolik bozukluklar, PEM, ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar, travmaya bağlı beyin hasarları ve menenjit sonrası sekeller çocuklarda mikrosefaliye neden olabilir.

Yapmış olduğumuz çalışmada postnatal mikrosefali nedenleri değerlendirildiğinde %25 oranı ile konjenital kalp hastalığı ve ameliyat sonrası beyin hasarları ilk sırayı almaktaydı. Ayrıca intrakraniyal kanama sekeli, konjenital metabolik hastalıklar, menenjit sekeli, status epileptikusa bağlı iskemik sekel, hipotiroidi ve PEM mikrosefaliye yol açan faktörler arasında bulunmaktaydı.

Mikrosefalili olguların tamamının etiyolojik tanıları ve oranları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 6).

Tablo 6: Mikrosefali olgularının dağılımı (n=198)

Tanı	n	%
Hipoksik iskemik ensefalopati	52	26.26
Mikrosefali vera	49	24.7
Gelişimsel serebral anomali	29	14.6
Kromozomal bozukluklar/genetik sendromlar	18	9.09
SGA ve/veya prematurite	9	4.54
İntrauterin infeksiyon	6	3.03
Konjenital kalp hastalığı ve ameliyat sekeli	5	2.52
Sepsis sekeli	5	2.52
Hipoglisemi sekeli	5	2.52
Metabolik hastalıklar	4	2.02
Travma sekeli	4	2.02
Menenjit sekeli	3	1.51
İntrauterin inme	2	1.01
Annede preeklampsi varlığı	2	1.01
İskemi sekeli	2	1.01
Annede ilaç kullanımı öyküsü	1	0.50
PEM	1	0.50
Hipotiroidi	1	0.50
Toplam	198	100

Mikrosefalili çocukların IQ düzeylerinin düşük olduğu ve baş çevresi büyüklüğünü belirlemede yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, ailenin baş çevresi ölçümleri ve prenatal beslenme göstergelerinin önemli olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda mikrosefalili olguların %93'ünde mental gerilik saptanmıştır (41). Bizim olgularımız DGTT-II ile değerlendirilmiş ve test sonuçları tamamlanan 114 olgunun her birinde farklı derecelerde gelişimsel gerilik saptanmıştır. DGTT-II'nin kişisel sosyal, kaba motor, ince motor ve dil parametreleri esas alınarak yapılan derecelendirmede, olguların 20'sinde (%17.8) hafif; 44'ünde (%39.2) orta; 50'sinde ise (%44.6) ağır derecede gelişimsel gerilik saptandı.

Etiyolojik tanı ve gerilik dereceleri birlikte incelendiğinde özellikle mikrosefali vera, hipoksik iskemik ensefalopati ve gelişimsel serebral anomali tanılı hastalarda ağır gerilik oranının diğer mikrosefali nedenlerine göre daha yüksek olduğu gözlendi. Ağır derecede gelişimsel gerilik mikrosefali veralı hastalarda %58, gelişimsel serebral anomalili hastalarda %50, hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda ise %48.4 oranında görülmekte idi. Bu üç grup dışındaki mikrosefalili olgularda ise ağır gelişimsel gerilik oranı %30.3 olarak belirlendi.

Bazı araştırıcılar oksipito-frontal düzlemde alınan baş çevresinin yaşa ve cinsiyete göre -2 SD'nin altında olmasını (13-16) mikrosefali tanısında kullanırlarken, bazıları ise -3 SD'nin altında olmasını daha doğru bir tanı kriteri olarak kabul etmişlerdir (17,18,19). Bunun nedeni olarak baş çevresinin -3 SD'nin altında olmasının zeka geriliği ile daha kuvvetli ilişki içinde olması gösterilmektedir. Son zamanlarda yapılan iki çalışmanın ilkinde baş çevresi yaşa ve cinsiyete göre -2 SD altında olan çocukların %50'sinde zeka geriliği saptanırken, diğer çalışmada ise -3 SD altında olanların %72'sinde zeka geriliği saptanmıştır (14,15).

Çalışmamızda olgularımızın yapılmış olan nörolojik muayeneleri sonrasında hepsinde psikomotor gelişme geriliği olduğu saptandı. Mevcut gelişimsel geriliğin derecesinin baş çevresi ile olan ilişkisini değerlendirmek amacı ile DGTT-II'si tamamlanmış olan 114 olgu incelendi. Bu olguların 46'sında baş çevresinin -3 SD altında olduğu belirlendi. Bu olguların gelişimsel gerilik derecesine bakıldığında 2 olgunun hafif (%4.4), 22 olgunun orta (%47.8) ve 22 olgunun ağır derecede (%47.8) gelişim geriliği olduğu saptandı. Elde edilen veriler baş çevresi -2 SD altında olan 114 olgu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak hafif derecede geriliği olanlarda belirgin azalma ($t=0.52$, $p<0.01$), orta derecede geriliği olanlarda ise artma ($t=1.64$, $p<0.05$) saptandı. Ağır gelişimsel geriliği olan olgularda ise anlamlı bir fark görülmedi. ($t=2.14$, $p>0.05$)

Yapılan bazı çalışmalarda mikrosefalili olgularda normosefalik çocuklara göre konvülziyon sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda epileptik çocuklarda mikrosefali prevalansı (%2.1) normal populasyona yakın bulunmuştur (42). Mikrosefalili olguların %40.9'unda konvülziyon saptanmış ve daha çok jeneralize tonik klonik tarzda nöbetlerin görüldüğü bildirilmiştir (43). Dirençli epilepsi ve infantil spazm hastalarında mikrosefali sık bildirilir (44,45,46). Çalışmamızda hastaların 54'ünde (%27.2) mikrosefali ile birlikte konvülziyon saptanmıştır.

Mikrosefalili olgular serebral palsi varlığı açısından değerlendirildiğinde olgularımızın 84'ünde (%42.4) serebral palsi varlığı saptandı. Serebral palsi gözlenen hastalar serebral palsi türlerine göre sınıflandırıldığında 67 hastada (%79.7) spastik tip; 15 hastada (%17.8) diskinetik tip, 2 hastada (%2.5) ise mikst tip motor fonksiyon bozukluğu belirlendi. 67 spastik tip motor fonksiyon bozukluğu olan olgunun 56'sında tetraparezi, 8'inde hemiparezi, geriye kalan 3'ünde ise diparezi vardı.

Sonuç olarak mikrosefali etyolojide pek çok faktörün rol oynadığı klinik bir bulgudur. Mikrosefalinin erken dönemde saptanması ve neden olan faktörün ortaya çıkarılması, ileride oluşabilecek sorunların erkenden önlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle normalden sapma gösteren OFC değerleri anormal beyin gelişimini yansıtabileceğinden baş çevresinin düzenli takibi önemlidir.

Ayrıca mikrosefali, epilepsi ve gelişimsel/mental gerilik açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle mikrosefalisi olan olgular epilepsi ve psikomotor/mental gelişim açısından yakından izlenmeli ve ailelerine danışmanlık olanağı sunulmalıdır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniği'ne 2003 Ocak ile 2004 Aralık arasındaki 2 yıllık dönem içerisinde başvuran toplam 4308 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.
- Bu dosyalar içerisinde 257 hastada mikrosefali saptandı; ancak 198 olguda etiyolojik değerlendirme yapılabildi.
- Mikrosefali etiyolojisi değerlendirildiğinde olguların %48.4'ünde primer mikrosefali, %51.6'sında sekonder mikrosefali saptandı.
- Primer mikrosefalili olguların %51'inde mikrosefali vera; %30'unda gelişimsel serebral anomali ve %19'unda kromozomal veya genetik hastalıklar belirlendi.
- Sekonder mikrosefaliye neden olan etiyolojik faktörler ortaya çıkış dönemlerine göre prenatal, perinatal ve postnatal olarak üç ayrı grupta degerlendirildi; hastaların %19.6'sı prenatal, %60.7'si perinatal, %19.6'sı ise postnatal grupta yer almaktaydı.
- Prenatal grupta yer alan 20 hastanın 6'sında (%30) konjenital intrauterin enfeksiyon saptandı. Bu hastaların daha önce yapılan serolojik test ve kraniyal görüntüleme incelemeleri sonrasında 5'inde CMV enfeksiyonu, 1'inde rubella infeksiyonu saptandı.
- Prenatal grupta yer alan diğer hastaların 2'sinde (%10) kraniyal MRG ile tespit edilen beyindeki damar malformasyonlarına sekonder gelişen intrauterin inme, 2'sinde (%10) annede preeklampsi öyküsü ve 1'inde (%5) annede gebelik sırasında ilaç kullanımı (antidepresan) öyküsü vardı. Geriye kalan 9 olgu (%45) ise genel fizik muayenesinde ek patolojisi olmayan SGA veya prematüre doğum öyküsü olan olgulardı.
- Olguların hiçbirinde gebelikte alkol ve/veya sigara kullanımı öyküsü, annede sistemik hastalık varlığı ve gebelikte radyasyon maruziyeti saptanmadı.
- Sekonder mikrosefali tespit edilen 102 hastanın 62'si perinatal grupta yer almaktaydı. Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğunu %83.8 oranı ile hipoksik iskemik ensefalopatili olgular oluşturmaktaydı. Bunun dışında %8.1'inde sepsis ve/veya menenjit, %8.1'inde hipoglisemi ve bu patolojilere sekonder gelişen intrakraniyal sekeller saptandı..
- Postnatal mikrosefali nedenlerine bakıldığında çalışmamızda %25 oranı ile konjenital kalp hastalığı ve geçirilmiş ameliyat sonrası sekel ilk sırayı almaktaydı. Hastaların

%20'sinde intrakraniyal kanama sekeli, %20'sinde konjenital metabolik hastalık, %15'inde menenjit sekeli, %10'unda status epileptikusa bağlı iskemik sekel, %5'inde PEM ve %5'inde hipotroidi vardı.

- Tüm mikrosefalili olgular değerlendirildiğinde mikrosefaliye 54'ünde konvülziyonun, 84'ünde ise serebral palsinin eşlik ettiği saptandı.
- Mikrosefalili olgular eşlik eden gelişimsel gerilik açısından DGTT-II parametreleri esas alınarak incelendi. Test sonuçları tamamlanan 114 olgunun 20'sinde (%17.8) hafif; 44'ünde (%39.2) orta; 50'sinde ise (%44.6) ağır derecede mental gerilik saptandı.
- Özellikle mikrosefali vera, hipoksik iskemik ensefalopati ve gelişimsel serebral anomalili olgularda ağır derecede gelişimsel gerilik oranları diğer tanılara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. DeMyer W. Microcephaly, micrencephaly, megalocephaly, and megalencephaly. In: Swaiman KF, Ashwal S, eds. **Pediatric Neurology Principles and Practice**, 3th ed. St.Louis; Mosby: 1999;18: 301-311.

2. Demir F. Primer mikrosefalinin doğum öncesi ultrasonografi ile erken tanısı. Uzmanlık tezi,1996; 4-45.

3. Vurucu S, Kesik V, Kul M, Demirkaya E, Ünay B, Akın R, Gökçay E. Mikrosefalili olgularımızın etyolojik, klink ve labaratuvar bulgularının değerlendirilmesi: retrospektif klinik çalışma. **Gülhane Tıp Dergisi** 2005;47: 286-289.

4. Cohen T, Zeitune M, McGillivray BC et al. Segragation analysis of microcephaly. **Am J Med Genet** 1996;65: 226-234.

5. Woods CG. Human microcephaly. **Curr Opin Neurobiol** 2004;14: 112-117.

6. Rosenberg MJ, Agarwala R, Bouffard G, et al. Mutant deoxynucleotide carrier is associated with congenital microcephaly. **Nat Genet** 2002; 32: 175-179.

7. Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. **Curr Opin Neurol** 2001; 14: 151-156.

8. Şaylı BS, Tekşen F. Mikrosefali ve tekrarlama riski. **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi** 1994; 51: 63-66.

9. Gressens P. Mechanisms and disturbances of neuronal migration. **Pediatr Res** 2000;48: 725-730.

10. Ivanovic DM, Leiva BP, Perez HT, et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain. **Neuropsychologia** 2004; 42: 1118-1131.

11. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. **Dev Med Child Neurol** 1991;33: 874-983.

12. Fenichel G. Disorders of Cranial Volume and Shape. In: Fenichel G ed, **Clinical Pediatric Neurology**, 4th ed. Philedelphia; W.B. Saunders: 2001; 364-370.

13. Kraus MJ, Morissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: An epidemiologic analysis. **Am J Obstet Gynecol** 2003;188(6): 1484-1490.

14. Harold P, Martin HD. Microcephaly and mental retardation. **Am J Dis Child** 1970;119: 128-131.

15. Gorbon B, Avery GB, Menesses L, Lodge A. The critical significance of measurement microcephaly. **Am J Dis Child** 1972;123: 214-217.

16. Sells CJ. Microcephaly in a normal school population. **Pediatr** 1977;59: 262-265.

17. Book JA, Schut JU, Reed SC. A clinical and genetical study of microcephaly. **Am J Ment Def** 1953;57: 637-660.

18. Brandon MWG, Kirman BH, Williams CE. Microcephaly. **J Ment Scien** 1959;105: 721-747.

19. Davies H, Kirman BH. Microcephaly. **Arch Diseas Child** 1962;37: 623.

20. Cowie V. The genetics and sub-classification of microcephaly. **J Ment Def Res** 1960;4: 42-47.

21. Quazi HQ, Reed ET. A problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly. **Clin Gen** 1973;4: 46-52.

22. Komai T, Kishimoto K, Ozaki Y. Genetic study of microcephaly based on Japanese material. **Am J Hum Gen** 1955;7: 51-65.

23. Van den Bosh J. Microcephaly in Netherlands: A clinical and genetical study. **Ann Hum Genet** 1959;23: 91-116.

24. Quazi HQ, Reed ET. A possible major contribution to mental retardation in general population by the gene for microcephaly. **Clin Gen** 1975;7: 85-90.

25. Cowie VA. Microcephaly: A review of genetic implication in its causation. **J Ment Def Res** 1987;31: 229-233.

26. Antsaklis AJ, Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Koutra PT, Michalas SS. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. **BJOG** 2000;107(1): 84-88.

27. Wong V. Neurodegenerative diseases in children. **Hong Kong Med J** 1997; 3: 89-95.

28. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. **Pediatrics** 2003;112: 1534-1536.

29. Ahlfors K, Ivarsson SA, Bjerre I. Microcephaly and congenital cytomegalovirus infection: a combined prospective and retrospective study of a Swedish infant population. **Pediatrics** 1986; 78: 1058-1063.

30. Epps RE, Pittelkow MR, Su WP. TORCH syndrome. **Semin Dermatol** 1995; 14: 179-186.

31. Mostoufi-zadeh M, Driscoll SG, Biano SA, Kundsin RB. Placental evidence of cytomegalovirus infection of the fetus and neonate. **Arch Pathol Lab Med** 1984;108: 403-406.

32. Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. **Clin Infect Dis** 1995; 20: 665-670.

33. Jara M, Hsu HW, Eaton RB, Demaria A Jr. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. **Pediatr Infect Dis J** 2001; 20: 1132-1135.

34. Cadle RG, Dawson T, Hall BD. The prevalence of genetic disorders, birth defects and syndromes in central and eastern Kentucky. **J Ky Med Assoc** 1996; 94: 237-241.

35. Nulman I, Rovet J, Altmann D, Bradley C, Einarson T, Koren G. Neurodevelopment of adopted children exposed in utero to cocaine. **CMAJ** 1994; 151: 1591-1597.

36. Hoppen T, Eis-Hubinger AM, Schild RL, et al. Intrauterine herpes simplex virus infection. **Klin Padiatr** 2001; 213: 63-68.

37. Wolf MJ, Wolf B, Bijleveld C, Beunen G, Casaer P. Acquired microcephaly after low Apgar score in Zimbabwe. **J Trop Pediatr** 1999; 45: 281-286.

38. Lucchi L, Covelli V, Petkov VV, Spano PF, Trabucchi M. Effects of ethanol, given during pregnancy, on the offspring dopaminergic system. **Pharmacol Biochem Behav** 1983; 19: 567-570.

39. Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. **Pediatrics** 2000; 106: 235-243.

40. Chiriboga CA, Kuban KC, Durkin M, et al. Factors associated with microcephaly at school age in a very-low-birthweight population. **Dev Med Child Neurol** 2003; 45: 796-801.

41. Nulman I, Rovet J, Altmann D, Bradley C,Einarson T, Koren G. Neurodevelopment of adopted children exposed in utero to cocaine. **CMAJ** 1994; 151: 159.

42. Gaily EK, Granstrom ML, Hiilesmaa VK, Bardy AH. Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background. **Epilepsy Res** 1990; 5: 217-222.

43. Abdel-Salam GM, Halasz AA, Czeizel AE. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. **Dev Med Child Neurol** 2000; 42: 760-767.

44. Sanghvi JP, Rajadhyaksha SB, Ursekar M. Spectrum of congenital CNS malformations in pediatric epilepsy. **Indian Pediatr** 2004; 41: 831-838.

45. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. **Pediatr Neurol** 2002; 27: 186-191.

46. Rantala H, Shields WD, Christenson PD, et al. Risk factors of infantile spasms compared with other seizures in children under2 years of age. **Epilepsia** 1996; 37: 362-36.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Murat KESKİN

Doğum tarihi: 24.07.1977

Doğum Yeri: Bakırköy/İSTANBUL

Ünvanı: Tıpta uzmanlık öğrencisi

Adres: Ataköy 9. Kısım B4 Blok D: 13 BAKIRKÖY

İş Adresi: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Medeni Hali: Evli

Eğitim Durumu

1983-1988: Haznedar İlköğretim Okulu

1988-1991: Haznedar Ortaokulu

1991-1994: Kocaeli Körfez Fen Lisesi

1994-2000: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

15 Kasım 2000- 15 Kasım 2004: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. İhtisas başlangıç ve bitiş tarihi

Yabancı Dil: İngilizce