

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**DOWN SENDROMU TANISI ALMIŞ ÇOCUKLARDA MR
KANTİTATİF ANALİZLERİ İLE DENVER II GELİŞİM TARAMA
TESTİ SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**
Proje No: TYL-2013-4728

Proje Türü: Sağlık bilimleri

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Niyazi ACER (Danışman)
Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Yasin CEVİZ
Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

EYLÜL 2016

KAYSERİ

“Down sendromu tanısı almış çocuklarda mr kantitatif analizleri ile denver ı gelişim tarama testi sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi” isimli bu çalışma TYL-2013-4728 nolu proje ile BAP tarafından desteklenmiştir.

Yasin CEVİZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	viii
TABLOLAR LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. SİNİR SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİSİ	14
2.1.1. Beyin Gelişimi	16
2.1.2. Flexura Encephalicae	17
2.2. BEYİN ANATOMİSİ	19
2.2.1. Beyin (Encephalon)	19
2.2.2. Beyin Lobları	21
2.2.2.1. Lobus frontalis	21
2.2.2.2. Lobus parietalis	22
2.2.2.3. Lobus occipitalis	22
2.2.2.4. Lobus temporalis	22
2.2.2.5. Lobus insularis	24
2.2.3. Beynin sulcusları	24
2.2.3.1. Sulcus centralis (Fissura Rolandi)	24
2.2.3.2. Sulcus lateralis (Sylvius)	24
2.2.3.3. Sulcus parieto-occipitalis	24
2.2.3.4. Sulcus circularis insula	24
2.3. DOWN SENDROMU (DS)	25
2.3.1. Down Sendromu Nörolojisi	26
2.3.2. Down Sendromu Genetikği	27
2.3.3. Trizomi 21	27
2.3.4. Down Sendromu Translasyonu	27
2.3.5. Down Sendromu Mekanizması	28
2.3.6. Fertilitenin Down Sendromu Üzerine Etkisi	28

2.3.7. Down Sendromlarında Bilişsel Gelişim	28
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Kontrol ve Hasta grupları	30
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	31
3.3. Denver Gelişim Tarama Testi (DGTT)-Denver II	32
4.BULGULAR	46
4.1. Çalışma Grupları	46
4.2. DS li olan grup ile kontrol grubu arasında beyindeki yapıların hacimsel değişikliklerinin incelenmesi.....	46
4.2.1.Frontal bölgede bulunan yapıların hacim değerleri	47
4.2.2. Parietal bölge içerisinde bulunan yapıların hacim değerleri	48
4.2.3. Subkortikal yapıların hacim değerlerinin karşılaştırılması.....	50
4.2.4. Beyin sapı ve ventriküllerin hacimleri.....	53
4.3. Denver tarama testi ile hacim değerlerinin karşılaştırılması	57
4.3.1.Frontal Bölgede Bulunan Yapıların Hacim Değerleri İle Denver Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki.....	57
4.3.2. Parietal Bölgede Bulunan Yapıların Hacim Değerleri İle Denver Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki.....	58
4.3.3. Subkortikal Bölgede Bulunan Yapıların Hacim Değerleri İle Denver Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki	59
4.3.4. Beyin Sapı ve Ventriküllerin Hacim Değerleri İle Denver Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki.....	61
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	65
6. KAYNAKLAR.....	71

**DOWN SENDROMU TANISI ALMIŞ ÇOCUKLARDA MR KANTİTATİF
ANALİZLERİ İLE DENVER II GELİŞİM TARAMA TESTİ SONUÇLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2016

Danışman: Doç. Dr. Niyazi ACER

ÖZET

Down sendromu, mental retardasyonun en yaygın genetik sebeplerinden birisi olup, mental retardasyonla birlikte karakteristik fiziksel ve nöropsikolojik bulgularla seyreden bir hastalıktır. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Etik kurul tarafından onaylanmıştır.

Çalışmamızda Down sendromu tanısı alan 5 hasta çocuk (yaş aralığı = 2-6 yaş) ile aynı yaşa sahip 5 sağlıklı çocuk beyin içindeki yapıların hacimleri karşılaştırıldı. Bu çalışmada yüksek-çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüler 1.5 Tesla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) cihazından alındı. Hacim analizleri MriStudio yazılımı kullanılarak yapıldı. Diffeomap yazılımı ile John Hopkins Üniversitesi tarafından geliştirilen ‘JHU-DTI-MNT’ isimli ‘template’ görüntüleri ile bireylerden alınan ‘subject’ görüntüleri arasında normalizasyon yapıldı ve sonra non-linear transformasyon aşamaları gerçekleştirildi. Beyin parselasyonu yapılan 189 bölgenin hacimleri hesaplandı. Denver II tarama testi Erciyes Üniversitesinde psikolog tarafından yapıldı. Aynı zamanda Denver II testi ile hacim değerleri arasında karşılaştırma yapıldı.

Down sendrom’lu hastalarda başta cerebellum olmak üzere beyin içindeki yapıların hacimleri kontrol grubuna göre daha düşük, ventriculus lateralis hacimlerinin ise daha yüksek seviyede olduğu tespit edildi.

Sonuçlarımız Down sendromu’nda beyin hacimlerinin genel paternleri bakımından önceki çalışmaların bulgularını büyük oranda desteklemekte ve aynı zamanda spesifik bölgesel doku komponentlerinin anormal hacimleri için yeni kanıtlar sunmaktadır. Sonuç olarak, Down sendromu’nda azalan beyin bölgeleri hacminin başlıca nedeninin nörodejeneratif değişikliklerden ziyade erken gelişimsel farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, beyin hacmi, Denver II tarama testi, MRG, MriStudio

EXAMINATION OF RELATION IN DENVER II-RELATED EFFECTS ON QUANTITATIVE ANALYSIS FOR MR IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME.

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Medical Biology

Master Thesis, July 2016

Supervisor: Associate Prof. Niyazi Acer,

ABSTRACT

Down's syndrome, the most common genetic cause of mental retardation, results in characteristic physical and neuropsychological findings, including mental retardation. Erciyes University Ethic Board approved this study.

Five children with Down's syndrome (age range=2–6 years) were matched for age and gender with 5 normal comparison subjects. High-resolution MRI scans were quantitatively analyzed for measures of overall and regional brain volumes. Volumetric analysis was performed using MriStudio software. The MR T1 volumetric images were normalized using a linear transformation, followed by large deformation diffeomorphic metric mapping. For 189 parcellated brain regions for volume were measured. Denver Developmental Screening Test was performed by psychologist in Erciyes University. Also, we compared Denver II test result and volume of the Downs subjects.

Consistent with prior imaging studies, subjects with Down's syndrome had smaller each part of brain volumes, with smaller cerebellar volumes and relatively larger lateral ventricular volumes.

The results largely confirm findings of previous studies with respect to overall patterns of brain volumes in Down's syndrome and also provide new evidence for abnormal volumes of specific regional tissue components. These findings suggest that the volume reduction with Down syndrome may be primarily due to early developmental differences rather than neurodegenerative changes.

Keywords: Down syndrome, Brain volume, Denver II test, MRI, MriStudio

KISALTMALAR

DS	: Down Sendromu
T21	: Trizomi 21
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
DICOM	: Digital Imaging and Communications in Medicine (Dijital Görüntüleme ve Tıpta İletişim)
.hdr	: Header File
.img	: Image File
ROI	: Region Of Interest (İlgilenilen Bölge)
DGGT =DENVER II	: Denver Gelişim Tarama Testi
AGTE	: Ankara Gelişim Tarama Envanteri
AH	: Alzheimer Hastalığı
RF	: Radyofrekans
MS	: Multipl skleroz
AgNOR	: Argyrophilic Nucleolar OrganizerRegion
NA	: Nuclear Area
TR	: Time Repetition (Zaman Tekrarı)
TE	: Echo Delay Time (Gecikme Süresi)
FOV	: Field of View (Görüş Alanı)
PET	: Positron Emisyon Tomografisi
SPECT	: Single-photon emission computerized tomography (Tek- Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)
VTM	: Voksel-Tabanlı Morphometry
APOE	: Apolipoprotein
CT	: Bilgisayarlı Tomografi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1.	Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gurubu bilgileri.	46
Tablo 4.2	Frontal bölgede bulunan yapıların hacimleri (mm ³) ve istatistiği	48
Tablo 4.3.	Parietal bölgede bulunan yapıların hacimleri (mm ³) ve istatistiği.....	49
Tablo 4.4.	Subkortikal yapıların hacim değerleri (mm ³).	50
Tablo 4.5.	Subkortikal yapıların hacim değerleri (mm ³).	51
Tablo 4.6.	Subkortikal çekideklerin hacim değerleri (mm ³).	52
Tablo 4.7.	Cerebellum hacim değerleri (mm ³).	53
Tablo 4.8.	Beyin sapı ile ilgili yapıların hacim değerleri (mm ³).	54
Tablo 4.9.	Corpus callosum ile ilgili yapıların hacim değerleri (mm ³).	55
Tablo 4.10.	Lateral ventriküller ile ilgili yapıların hacim değerleri.....	56
Tablo 4.11.	Frontal bölgede bulunan yapıların hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.....	58
Tablo 4.12.	Parietal bölgede bulunan yapıların hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.....	59
Tablo 4.13a.	Subkortikal bölgede bulunan yapıların hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.....	60
Tablo 4.13b.	Subkortikal bölgede bulunan yapıların hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.....	60
Tablo 4.14.	Subkortikal çekirdek yapılarının hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.	61
Tablo 4.15.	Cerebellumun hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.	62
Tablo 4.16.	Beyin sapı yapıları ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.	62
Tablo 4.17.	Corpus callosum ile ilgili yapılar ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.	62
Tablo 4.18.	Subkortikal alanlar ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Sinir sisteminin oluşumu; Santral sinir sistemi 3. haftanın başında primitif çukurun önünde yerleşmiş terlik şeklinde kalınlaşmış bir ektodermal plak, plica neuralis halinde belirir (16).	14
Şekil 2.2.	Embriyonik evrede plica neuralis'ten sinir sistemine ait yapıların gelişimi (16).	15

Şekil 2.3.	Beyin veziküllerini oluşturan kısımlar; prosencephalon (Ön beyin), mesencephalon (Orta beyin) ve rhombencephalon (Son beyin) (19)...17
Şekil 2.4.	Ön beynin (prosencephalon) ventrale kıvrılmasıyla oluşan Flexura cephalica, servikal kısımda kıvrılmayla oluşan Flexura cervicalis ve bu iki kıvrılma sonucu oluşan Flexura pontina oluşumu (20).18
Şekil 2.5.	Gebelikte hemisferlerin gelişimi; 23. Evrede diencephalon (ara beyin) ve orta beyin gelişimi, gebeliğin 16. Haftası cerebellum (beyincik) gelişimi, gebeliğin 32. Haftasında insula gelişimi, gebeliğin 36. Haftası beyin loplarının gelişimi (21).....19
Şekil 2.6.	Beyin yarım kürelerindeki farklı aktiviteleri kontrol eden loplar (30).23
Şekil 2.7.	Beynin sulcusları (32)25
Şekil 3.1.	Denver II Türkiye Standardizasyonunda kişisel-sosyal yetenekler, ince motor, dil ve kaba motor becerileri puanlama testi (89).....34
Şekil 3.2.	Denver II Türkiye Standardizasyon testi için yönergeler (89).35
Şekil 3.3.	FreeViewer ile DICOM görüntüsünün açılması. DICOM görüntüleri FreeViewer kullanılarak açılmış ve daha sonra dcm uzantılı olarak dışarı çıkarılmıştır (Şekil 3.3).37
Şekil 3.4.	DtiStudio ile görüntülerin üç boyutlu açılması.38 Görüntüler DtiStudio ile açılarak hdr ve img uzantılı olarak kayıt edilmiştir (Şekil 3.4).38
Şekil 3.5.	MriCro ile skull strip yapılması. Yukarıda kırmızı daire skull strip te intensiti değerini vermektedir (genellikle 0.40 olarak uygulanmaktadır). Kırmızı ok ise işlemin devamı göstermektedir.39
Şekil 3.6.	ROİeditor ile maske yapılması. 1 numara kırmızı alanın içini doldurmayı, 2 numara ise dışına çıkarma işlemi, kırmızı boyalı alan beyin dışındaki atılması gereken yerleri göstermektedir.40
Şekil 3.7.	Diffeomap ile atlas görüntüsünün açılması. Diffeomap ta bulunan atlasları göstermektedir.41
Şekil 3.8.	Atlas ve subject görüntülerinin byte çevrilmesi. Kırmızı daire histogram eşitlemeyi göstermektedir.42
Şekil 3.9.	Subject Görüntüsünün Update olarak kayıt edilmesi. Görüntünün kayıt edilmesini göstermektedir.42
Şekil 3.10.	Görüntünün servere gönderilmesi. Kırmızı elips kullanılan alfa değerlerini göstermektedir (0.01, 0.005, 0.002).....43

Şekil 3.11.	Beyin Parselasyonu oluşturma 1. Aşama. Gelen data vtk formatında hmap kullanılarak görüntüler için ön parselasyon haritalarının oluşturulması.....	44
Şekil 3.12.	Beyin parselasyonu oluşturma 2. Aşama. En son kendi kullandığımız subje görüntülerimize parselasyon için air matriks oluşturma.	44
Şekil 3.13.	ROleditor ile beyinin parselasyon yapılması. Yukarıdaki şekilde beyin 189 bölgeye ayrıştırılarak her bir bölgenin sınırlarının gösterilmesi.....	45
Şekil 4.1.	Frontal bölgede bulunan yapıların hacim değerleri.	47
Şekil 4.2.	Parietal bölgede bulunan yapıların hacim değerleri.....	49
Şekil 4.3.	Subkortikal yapıların hacim değerleri.....	50
Şekil 4.4.	Subkortikal yapıların hacim değerleri.....	51
Şekil 4.5.	Bazı subkortikal çekirdeklerin hacim değerleri.	52
Şekil 4.6.	Cerebellum hacim değerleri.....	53
Şekil 4.7.	Beyin sapı ile ilgili yapıların hacimdeğerleri.....	54
Şekil 4.8.	Corpus callosum ile ilgili yapıların hacim değerleri.....	55
Şekil 4.9.	Lateral ventriküller ile ilgili yapıların hacim değerleri.....	56
Şekil 4.10.	Kontrol ve DS'li bir olgunun MR sagittal kesitinde corpus collosum un görüntüsü.....	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Down Sendromu (DS), 21. Kromozomun normal sayıdan bir fazla trizomi 21 (T21) olması sonucu oluşup, zihinsel gerilik, immün yetmezlik, konjenital kalp rahatsızlıklarına sebep olan ve yaklaşık olarak 700 canlı doğumun birinde gözlenen en genel genetik anomalilerden biridir (1-2).

Son yıllarda intraserebral patolojilerin tanı ve takiplerinde hacimsel radyolojik yöntemler gittikçe artan oranlarda kullanılmaktadır. İntraserebral hemorajide, beyin metastazlarında, multipl sklerozda, Alzheimer hastalığında, epilepside, serebral infarktta hacimsel çalışmaların yapıldığı bildirilmiştir (3-8).

DS özel yüz görünümü, iskelet, kas, eklem ve organ anormallikleri ile orta ya da ileri derecede zeka geriliği ileri karakterize genetik bir hastalıktır. DS'li hastalarda bulunan mental retardasyon (zeka geriliği) ve bir adet fazla bulunan 21. kromozom arasındaki ilişki karmaşıktır. DS'li hastaların beyinlerinde bulunan nöropatolojik ve nörokimyasal değişiklikler bize bu hastalarda anormal santral sinir sistemi gelişiminin olduğunu göstermektedir. DS'li hastalarda bulunan mental retardasyon hakkındaki genel kanı, mental retardasyonun nörogenesis, nöronal farklılaşma, miyelinizasyon ve sinaptogenez esnasındaki anormal değişimlerden kaynaklandığıdır (9).

Literatür incelendiğinde yüksek çözünürlüklü Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılarak DS'li çocuk, adolesan ve genç erişkinlerin beyin ve beyin ile ilgili yapıların hacimleri sık olarak incelenmiştir (10-13). Bu çalışmaların sonucunda beyin sapında, beyincikte ve subkortikal çekirdek hacimlerinde azalma olduğu rapor edilmiştir.

Bu çalışmalarda farklı yazılımlar kullanılmıştır. Bu yazılımların içerisinde FreeSurfer sık olarak kullanılmıştır.

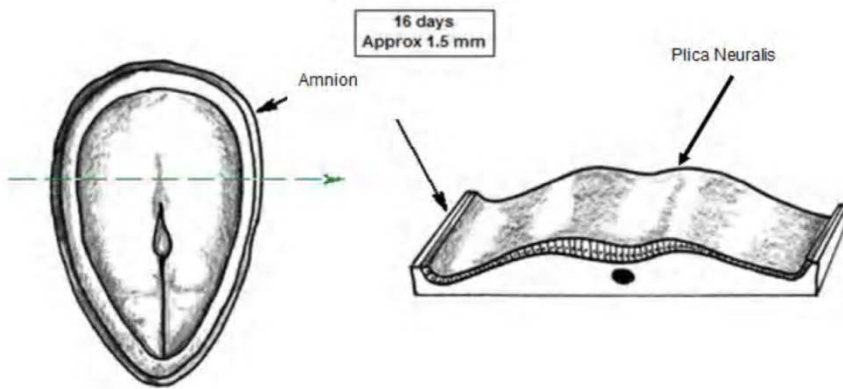
Çalışmamızda görüntü işleme programı olan MRI Studio ([http:// www.MriStudio.org](http://www.MriStudio.org)) kullanılmıştır. Bu program DTISudio, ROIEditor ve Diffeomap isimli  yazılımdan oluşmaktadır. DTISudio DICOM görüntülerinin açılması ve kayıt edilmesi, ROIEditor görüntülerden maske oluşturulması ve DiffeoMap ise lineer ve non-lineer görüntü transformasyonu için kullanılmaktadır (14). Yaptığımız literatür taraması sonucunda Down sendromlu hastalarda Mrıstudio kullanılarak yapılan araştırma bulunmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, DS tanısı almış ocukların Denver II gelişim tarama testi kullanılarak belirlenen gelişim aşamaları ile, MR kantitatif analiz sonuçlarının arasında bir ilişkinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bunun dışında çalışmaya kontrol grubu da alınmış ve kontrol grubu ile DS arasında beyin içindeki bulunan yapılar arasında hacim değerleri karşılaştırılmıştır. Böylece bunun ile ilgili literatürdeki eksiklik giderilmeye çalışılacağı gibi, bu çalışmada kullanılan yöntem ile DS li bireylerin gelişimsel gerilikleri olabildiğince erken aşamada tespit edilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİNİR SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİSİ

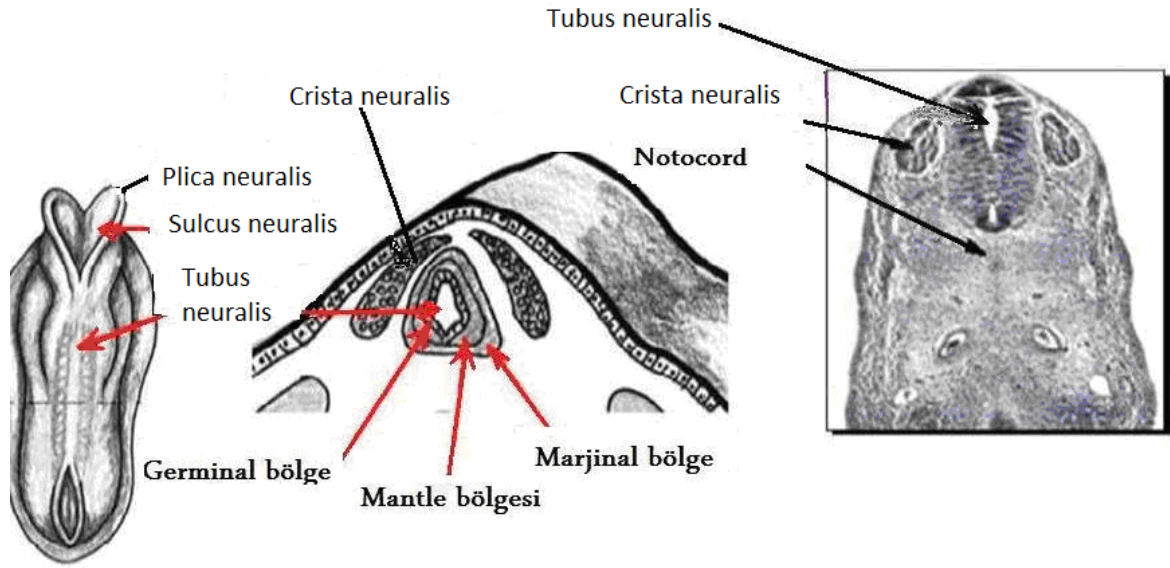
Embriyonik ektodermin kalınlaşmış alanı olan plica neuralis'ten sinir sistemine ait bütün yapılar gelişmektedir. Döllenme den sonraki 3. haftada sinir dokusu oluşmaya başlamaktadır. Üçüncü haftada embriyonal yapı, kuyruk bölgesinde dar, baş bölgesinde geniş bir disk şeklindedir. Notokord'un (sırt ipliklilerin ilkel iskeleti) oluşmasıyla notokord üzerinde bulunan ektodermal kısım kalınlaşarak plica neuralis'i oluşturmaktadır (Şekil 2. 1) (16).



Şekil 2.1. Sinir sisteminin oluşumu; Santral sinir sistemi 3. haftanın başında primitif çukurun önünde yerleşmiş terlik şeklinde kalınlaşmış bir ektodermal plak, plica neuralis halinde belirir (16).

Gelişim devam ettikçe plica neuralis'in ekvatorial bölümü çukurlaşmakta ve bunun sonucunda sulcus neuralis oluşmaktadır. Sonra plica neuralis'ler yükselmekte ve ekvatorial hatta doğru kıvrılmaktadırlar. Sağ plica neuralis ve sol plica neuralis birbiriyle birleşerek 3. haftadan sonra tubus neuralis'i oluşturmaktadırlar (Şekil 2.2). Tubus neuralis bir süreliğine neuropolis cranialis ve caudalis adı verilen açıklıklar ile amnion boşluğuna bağlanmaktadır. Neuropolis cranialis (anterior) 25. günün sonunda, neuropolis caudalis (posterior) ise 27. günün sonunda kapanmaktadır. Neuropor'ların kapanmasıyla neurolasyon tamamlanmış olur (15).

Tubus neuralis'in ileri aşamalarında cerebrum, medulla spinalis, preganglioner tüm otonom lifler ve iskelet kaslarının çalışmasını sağlayan motor sinirler oluşmaktadır.



Şekil 2.2. Embriyonik evrede plica neuralis'ten sinir sistemine ait yapıların gelişimi (16).

Plica neuralis'in katlanması esnasında, sulcus neuralis'in kenarları boyunca birer hücre grubu crista neuralis hücreleri olarak bilinen hücreler ortaya çıkmaktadır. Bu hücreler, tubus neuralis ile yüzeydeki ektoderm arasında bir süreliğine bir ara bölge oluşturmaktadırlar. Tubus neuralis boyunca ara bölge uzanmakta ve crista neuralis hücreleri bu bölgeden yan tarafa göç etmektedirler. Bu göç eden hücrelerden cerebrum, ganglion spinale, afferent sinir lifleri, nervi craniales (V, VII, IX ve X), medulla spinalis zarları ve schwann hücreleri gelişmektedir (16).

Bir ayın sonunda gelişmekte olan neurocranium'dan tubus neuralis kuyruk sokumuna kadar uzanan izole bir boru haline gelmektedir. Neural boru duvarı ilk aşamalarda kalın bir katman halinde pseudostratifiye columnar neuroepitel'den yapılıdır. İleriki aşamalarda bu kalın katman üç tabakalı bir duvar yapısı oluşturmaktadır. Bu tabakalar; lamina germinale, lamina ependimale ve matrix zon isimlerini almaktadırlar.

Neuroepitel hücreler lamina germinale'yi oluşturur. Neuroepitel hücrelerde mitotik bölünmeler sonucu neuroblast'lar ve glioblast'lar oluşmaktadır. Oluşan neuroblast'ların periferde doğru göçleri ile lamina germinale'nin dış tarafında lamina palliale adlı katman oluşmaktadır. Lamina marginale'yi lamina palliale'deki aksonlar oluşturmaktadır. Gelişim ilerledikçe nöral borunun duvarlarındaki hücreler iki kalın yan duvar ile ince tavan ve taban olmak üzere 4 duvar oluşturmaktadırlar. Önde lamina basalis, arkada lamina alaris ve yan duvarlarda lamina palliale yer almaktadır. Lamina basalis motor neuroblast'ları, Lamina alaris duysal neuroblast'ları bulundurmaktadır (17).

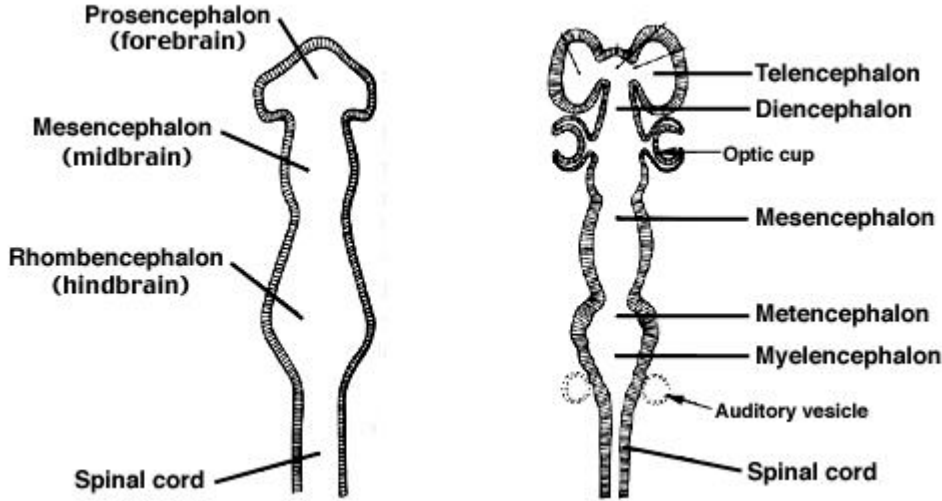
Tubus neuralis Santral Sinir Sistemi'ni oluşturur. Tubus neuralis oluşumu 4. haftanın ilk günlerinde (22–23. günler), 4–6. çift somitlerin yer aldığı bölgede başlamaktadır. Bu aşamada plica neuralis'in ve tubus neuralis'in caudal 1/3'ü ise medulla spinalisi; plica neuralis ve tubus neuralis'in cranial 2/3'ü ve 4. çift somitlerin caudal'ine kadar olan kısmı cerebrum'u oluşturmaktadır. Plica neuralis'ler, cranial ve caudal istikametinde birleşerek iki uçta sadece küçük bir açıklık bırakıncaya kadar ilerlemektedir. Bu açık alanlarda tubus neuralis'in lümeni, amniotik kaviteyle serbestçe bağlantı kurmaktadır. Tubus neuralis'teki vasküler kan dolaşımının oluşumu ile Neuropor'ların kapanması aynı sürece denk gelmektedir. Cerebrum ve medulla spinalis'i oluşturmak için tubus neuralis'in duvarları kalınlaşmaktadır. Tubus neuralis'in canalis neuralis'i, cerebrum'un ventriküler sistemine ve medulla spinalis'in canalis centralis'ine dönüşmektedir (18).

2.1.1. Beyin Gelişimi

Somitlerin dördüncü çiftinin cranial'indeki tubus neuralis, beyini oluşturmak üzere gelişmektedir. Cranial bölgede, plica neuralis'lerin füzyonu ve posterior neuropor'un kapanmasıyla birlikte 4.haftada beyinin gelişeceği üç ilkel beyin vezikülü oluşmaktadır (Şekil 2.3). Bu veziküller şunlardır: Prosencephalon (Ön beyin), Mesencephalon (Orta beyin), Rhombencephalon (Son beyin)'dur.

Beşinci hafta içinde ön beyin ikiye ayrılır ve yeni kısımlar oluşur. Bunlar; telencephalon (uzak beyin) ve diencephalon (ara beyin)'dir. Orta beyin olan mesencephalon bölünmez.

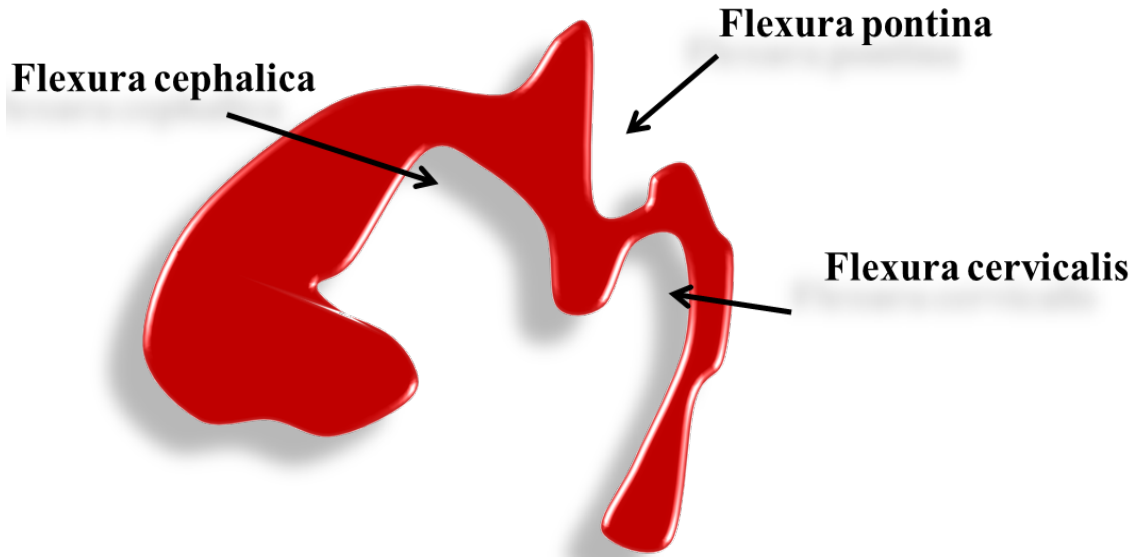
Arka beyin olan rhombencephalon da ikiye ayrılır ve yeni kısımlar oluşur bu yeni oluşan kısımlar; Metencephalon (Art Beyin, Beyincik) ve Myelencephalon (ilik Beyin)'dur. Böylece beş sekonder beyin vezikülü ortaya çıkmaktadır (18-19).



Şekil 2.3. Beyin veziküllerini oluşturan kısımlar; prosencephalon (Ön beyin), mesencephalon (Orta beyin) ve rhombencephalon (Son beyin) (19).

2.1.2.Flexura Encephalicae

5 vezikülden oluşan tubus neuralis' te gelişmenin devam etmesiyle embriyonun başının gelişmesi ve ventrale doğru kıvrılmasına uyarak ön kısmında bazı kıvrılmalar ortaya çıkar. Önce ön beyin (prosencephalon) ventrale kıvrılır ve flexura cephalica' yı oluşturur. Bu esnada servikal kısımda bir kıvrılma daha olur ve flexura cervicalis' i oluşturur. Bu iki kıvrımdan oluşan flexura cervicalis ve flexura cephalica arası düzdür. Daha sonra düz olan bu hat da tepesi ventrale bakan 90°C' lik bir açı yapan bir kıvrılma oluşur ve bu kıvrılma sonucunda da flexura pontina oluşur (Şekil 2.4) (20).

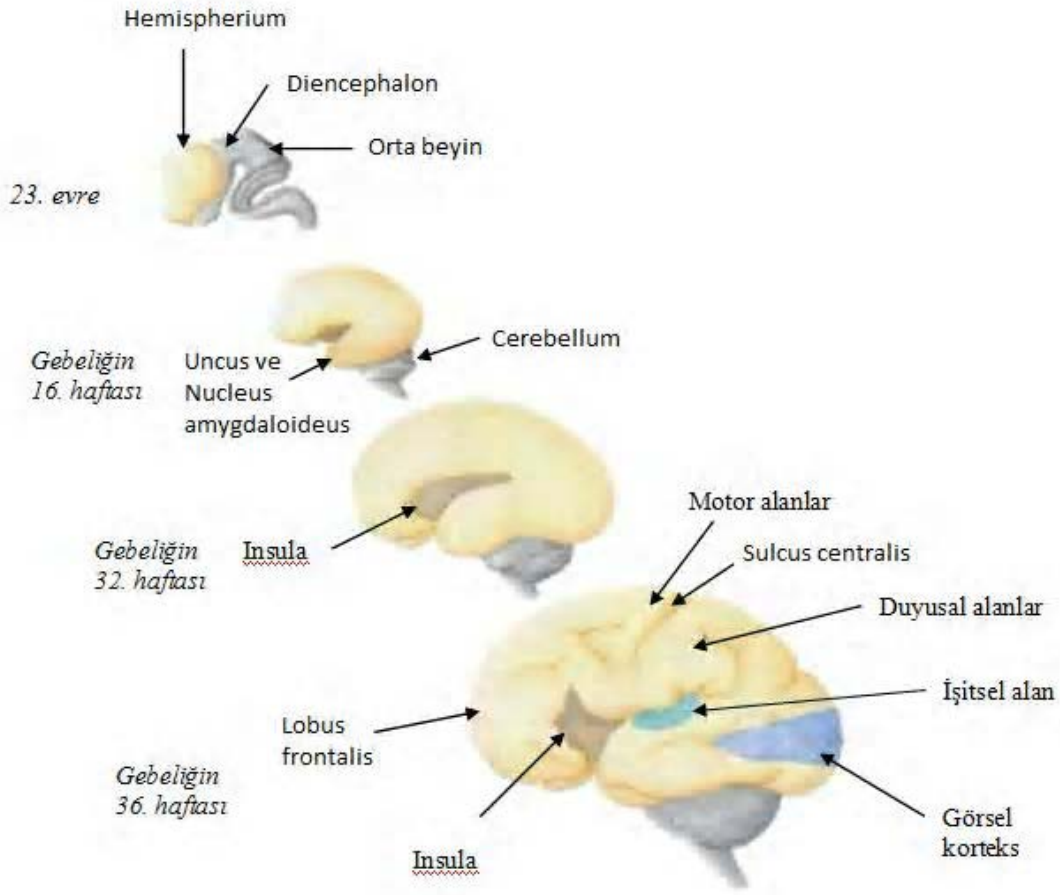


Şekil 2.4. Ön beynin (prosencephalon) ventrale kıvrılmasıyla oluşan Flexura cephalica, servikal kısımda kıvrılmayla oluşan Flexura cervicalis ve bu iki kıvrılma sonucu oluşan Flexura pontina oluşumu (20).

Prosencephalon 6. haftada; Telenencephalon ve diencephalon olmak üzere iki subdivisiona ayrılır. Telencephalon, vesicula cerebialis olarak adlandırılan iki lateral divertikül ve bir median bölüm içermektedir (18). Diencephalon' u vesicula cerebrialisler üstten ve yandan örterler. Hemispherium cerebri'lerin divertiküller ilkel şeklidir. Telenencephalon'da bulunan canalis neuralis gelişerek sağ ve sol olmak üzere iki odacığa ayrılır. Bu odacıklar ventriculus lateralis olarak isimlendirilir (20).

Diencephalon, meencephalon ve rhombencephalon' u hemispherium cerebri' ler sararak gelişir ve ortada birbirleri ile birleşirler. Bunlar arasında fissura longitudinalis' de kalan mezenşim, duramater'in median plakası olan falx cerebri'yi yapmaktadır. 6. haftada corpus striatum her bir hemispherium cerebri' nin tabanında belirgin bir şişkinlik ortaya çıkarmaktadır. Hemispherium cerebri' nin tabanı oldukça büyük corpus striatum içermesi nedeniyle, ince kortikal duvardan daha yavaş genişlemekte ve bu nedenle hemispherium cerebri' ler ve ventriculus lateralis' ler C şeklini almaktadır.

Başlangıçta hemispherium cerebri'lerin yüzeyi düzdür. Büyüme evresinde sulcus ve gyrus gelişmektedir. Sulcus ve gyrus kranial boyutta artma olmadan cortex cerebri' nin yüzey bölgelerinde artmaya olanak sağlamaktadır (Şekil 2.5) (18).



Şekil 2.5. Gebelikte hemisferlerin gelişimi; 23. Evrede diencephalon (ara beyin) ve orta beyin gelişimi, gebeliğin 16. Haftası cerebellum (beyincik) gelişimi, gebeliğin 32. Haftasında insula gelişimi, gebeliğin 36. Haftası beyin loplارının gelişimi (21).

2.2.BEYİN ANATOMİSİ

2.2.1.Beyin (Encephalon)

Merkezi sinir sistemini oluşturan yapılardan olan beyin cavitas cranii içerisinde yer almaktadır. Beyin insanda yaklaşık vücut ağırlığının %2 si kadardır. Ağırlık olarak yaklaşık 1400 gr ağırlığındadır (22).

Beyin denilince ilk olarak düşünebilme, hafıza ve şuurluluk gibi önemli fonksiyonlar akla gelir. Fakat bunlar, beyinin çok kompleks fonksiyonlarından birkaçıdır. Bunların yanında birçok fonksiyonu daha vardır. Çevremizdeki veya vücudumuzdaki tüm uyarılar, ilgili reseptörler tarafından alınarak, sinir impulsları şeklinde beyne iletilir. Beyin, gelen bu bilgileri inceler, değerlendirir ve sonunda korteksinde duyu olarak anlamlandırılır. Beyne gelen impulsların cins ve şiddetinin farklı olması, öğrenmenin esasını oluşturur. Eğer beyne

gelen bu impulslar aynı cins ve şiddette olsaydı, öğrenme ve hafıza diye bir durum söz konusu olmazdı. Dikkat, şuurluluk, hissi davranışımız ve uyuma gibi olaylar, hep beyin tarafından oluşturulur. Hafıza, hayal kurma, düşünme ve bir şey yaratmanın mekanizması pek bilinmese de beyin kompleks fonksiyonlarından olduğu kabul edilmektedir. Beynin diğer bir fonksiyonu da motor aktiviteyi, endokrin ve somatik fonksiyonları ve organların düzenli çalışmasını kontrol etmektedir (22).

İnsan beyni ve bölümlerinin gelişimi gebelikten sonraki yaşamın ilk 1,5 yılını kapsar, beyin gelişim oranı fetal hayatta ve doğum sonrası ilk aylarda en fazladır. Beyin gelişimi 2 yaşına kadar erişkin beyninin %80-90'ına ulaşır (23,24). Son çalışmalar prenatal gelişimde 8 yaşına kadar beyin ve beyin sapında hücre sayısının arttığı ve hacminin azaldığını göstermiştir (7). Beyin hacminin ölçülmesi normal kişilerde ve hastalarda, beyin büyümesinin ve beyin değişikliklerin doğru veya objektif bir değerlendirilmesi için önemlidir (25). Çocuklarda ve yetişkinlerde beyin hacmi, birçok hastalığın teşhisi için önemli bir faktördür. Otizm, hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, alzheimer, epilepsi, multiple skleroz gibi birçok hastalıkta yapılan çalışmalarda beyin hacimlerindeki değişiklikler görülmüştür (26,27). Beynin gelişimi sırasında oluşan herhangi bir problem sinir sisteminde kalıcı hasarlara yol açabilir. Epilepsi, şizofreni, Williams sendromu gibi bazı nörolojik hastalıklarda beyin yüzey alanındaki değişiklikler de önemli olabilmektedir (27,28).

Cerebrumun her iki hemisferi fissura longitudinalis cerebri denilen derin bir yarıkla birbirinden ayrılmıştır (22). Sağ ve sol hemisferler, bu yarığın derininde yer alan corpus callosum vb. kommisural demetlerle birbirine bağlanır. Her hemisfer içinde beyin omurilik sıvısı ile dolu birer boşluk (ventriculus lateralis) bulunur. Boşluğu çevreleyen beyin dokusu, nöronların gövdeleri, uzantıları, nöroglia ve kan damarlarından oluşmuş bir duvar şeklindedir. Duvarın dış bölümü nöronların hücre gövdeleri ile oluşmuştur ve cortex cerebri olarak isimlendirilir. Cortex cerebri, analiz sentez merkezi olup, birçok motor, duyu ve psişik merkezleri ve birçok fonksiyon için özel merkezleri içerir. Duvarın ventrikül boşluğu tarafında kalan bölümü ise sinir liflerinden oluşmuştur. Nöronların hücre gövdelerinin oluşturduğu doku gri renkte görüldüğü için substantia grisea, sinir lifleri tarafından yapılan doku ise beyaz renkte görüldüğünden dolayı substantia alba olarak isimlendirilir (18).

Bir hemispherium cerebride en dışta cortex cerebri, onun derininde de substantia alba tabakası bulunur. Substantia alba beyin hemisferinin önemli bir bölümünü oluşturur ve miyelinli liflerden meydana gelir. Bu lifler hemispherium cerebri' de bazı merkezleri birbirine bağlar(29).

Beyin hemisferlerinin dış yüzünde oluklar ve bu olukların arasında kabartılar bulunur. Bu oluklara sulci cerebri, kabartılara ise gyri cerebri denir ve kişiler arasında farklılık gösterir ve hatta aynı kişilerin sağ ve sol hemisferleri arasında da farklılıklar gösterebilir. Buna rağmen gelişmenin erken döneminde hemen her şahısta belirgin olarak gözüktür ve sulcılara göre her bir beyin hemisferi loblara ayrılır. Bu loblar kafa kemiklerinin isimlerine göre lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, lobus occipitalis ve bir de daha derinde bulunan lobus insularis olmak üzere bölümlere ayrılır (29).

2.2.2. Beyin Lobları

Her bir hemispherium cerebri'nin lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, lobus occipitalis ve bir de bu lobların daha derininde lobus insularis olmak üzere 5 lobu ve facies superolateralis, facies medialis, facies inferior olmak üzere üç yüzü vardır (Şekil 2.6).

Kafatası kemikleri ile komşuluk yapan konveks şekilli dış yüzüne facies superolateralis (facies convexa), iki hemisferin birbirine bakan ve fissura longitudinalis ile birbirinden ayrılan yüzüne facies medialis, kafatası tabanı ve tentorium cerebelli üzerine oturan alt yüzeyine ise facies inferior (facies basalis) denilir (17).

Her bir hemisferin yüzlerinde görülen oldukça derin olan oluklar beyin hemisferini yapı ve fonksiyon olarak farklılıklar gösteren ve lobus olarak isimlendirilen bölümleri sınırlar (20).

2.2.2.1. Lobus frontalis

Beyin hemisferlerinin en büyüğüdür. Görevi motor eylemlerle ilgilidir (17). Motor fonksiyonu kontrol eden motor korteksi kapsar. Yazabilme merkezini ve konuşmanın motor yönünü içerir (30).

Beyin hemisferinin ön kısmındadır. Arkasında sulcus centralis altında ise sulcus lateralis bulunmaktadır. Beynin her üç yüzeyinde de bölümleri vardır. Lobus frontalis'in ön ucuna polus frontalis denilir (22). Lobus frontalis' in dış yüzünde 4 gyrus vardır. Bu gyruslar 3 sulcusla birbirinden ayrılmıştır. Sulcus centralis'in hemen önünde bulunan ve sulcus centralis e paralel olarak uzanan oluğa sulcus precentralis denilir ve bu iki oluğun arasında gyrus centralis bulunur. Sulcus precentralisin ön tarafında horizontal olarak uzanan gyrus frontalis superior, medius ve inferior bulunur. Gyrus frontalis superior ve medius' un arasında bulunan oluğa sulcus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve inferior arasında bulunan oluğa ise sulcus frontalis inferior bulunur. Sulcus lateralisin ramus anterior ve ramus ascendensi gyrus

frontalis inferior pars orbitalis, pars triangularis ve pars opercularis olmak üzere üç kısma ayrılır (29).

Lobus frontalis motor lob olarak ta adlandırılmıştır ancak iki grup fonksiyon merkezi vardır. Birinci grup merkez, konuşma ile ilgili hareketler de dahil olmak üzere istemli hareketleri idare eder. İkinci grup merkezler ise çeşitli emosyonel ifadeler ile moral ve töresel davranışlar ile ilgili olup tipik merkezler şeklinde organize olmamışlardır. Brodman' ın 4. alanı olan temel motor alan, 6. alanı olan premotor alan ve 8. alanı olan frontal göz merkezi ve Broca'nın konuşma merkezi lobus frontalis' te bulunur (17).

2.2.2.2. Lobus parietalis

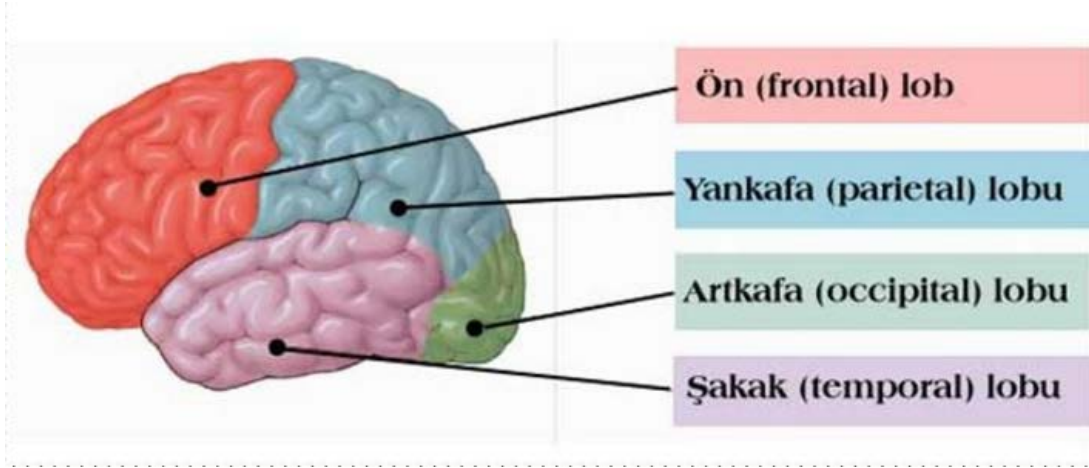
Önde sulcus centralis, arkada sulcus parieto-occipitalis, aşağıda sulcus lateralis' in ramus posterior' u ve bunun arka ucundan sulcus parieto-occipitalis'e çekilen çizgi arasında kalan beyin hemisferi bölümü olarak belirlenmiştir (22). Dış yüzde sulcus centralis' e paralel olarak uzanan sulcus postcentralis ve bu iki sulcus arasında kalan gyrus postcentralis bulunur. Sulcus postcentralis' e horizontal uzanan lobulus parietalis superior ve lobulus parietalis inferior bulunur ve bu iki lobulus arasında da sulcus intraparietalis denilen oluk bulunur. Lobulus parietalis inferior' un alt kısmında sulcus lateralis' in ramus posterior' unun uç kısmını çevreleyen gyrus supramarginalis ve sulcus temporalis superior' un uç kısmını çevreleyen gyrus angularis olmak üzere iki gyrus bulunur (29). Lobus parietalis korteksi genel duyu ve tat duyusunun değerlendirildiği yerdir (17).

2.2.2.3. Lobus occipitalis

Beyin hemisferinin arka kısmında bulunur ve tıpkı lobus frontalis gibi beyin hemisferinin üç yüzünde de bölümleri vardır. Arka ucuna lobus occipitalis denilir (22). Lateral yüzde, lobus occipitalis ile buna komşu lobus parietalis ve lobus temporalis arasında belirgin bir sınır yoktur. Ancak medial yüzde lobus occipitalis ile lobus parietalis' i birbirinden ayıran sulcus parieto-occipitalis lateral yüze doğru uzanır (29). İç yüzde bulunan sulcus calcarinus bu yüzü iki kısma ayırır. Üste kalan kısmına cuneus, altta kalan kısmına ise gyrus lingualis bulunur. Dış yüzde bulunan sulcus occipitalis transversus' un üst kısmına gyrus occipitalis superior, alt kısmına ise gyrus occipitalis inferior bulunur (22). Lobus occipitalis esas olarak görme ve gördüklerini yorumlama merkezini üstünde barındırır (30).

2.2.2.4. Lobus temporalis

Yukarıda sulcus lateralis ile lobus frontalis'ten; arka-üst kısımda sulcus lateralis'in arka ucunu polus occipitalis'e birleştiren çizginin ön yarısı ile lobus parietalis'ten; arkada sulcus parieto-occipitalis' i incisura occipitalis' e birleştiren çizginin alt yarısı ile de lobus occipitalis' ten ayrılmaktadır. Ön taraftaki çıkıntılı kısmına polus temporalis denilmektedir (22). Dış yüzde sulcus lateralis' e paralel olarak uzanan gyrus temporalis superior, medius ve inferior olmak üzere üç gyrus vardır. Gyrus temporalis superior ile medius arasında sulcus temporalis superior, gyrus temporalis medius ile inferior arasında ise sulcus temporalis inferior bulunur (29). Lobus temporalis seslerin yorumlandığı işitme merkezi, kısa ve uzun süreli hafıza merkezlerini, duygu ve davranışları ve konuşma fonksiyonları ile ilgilidir (Şekil 2.6) (30).



Şekil 2.6. Beyin yarım kürelerindeki farklı aktiviteleri kontrol eden loplar (30).

2.2.2.5.Lobus insularis

Sulcus lateralis' in derininde bulunur. Sulcus lateralis'e komşu lobus frontalis, lobus parietalis ve lobus temporalis kısımları kaldırıldığında görülen korteks kısmıdır (31).

2.2.3. Beynin sulcusları

2.2.3.1. Sulcus centralis (Fissura Rolandi)

Her bir hemisferin orta noktasının 1 cm arkasından başlar, konveks yüzde oblik olarak aşağıya ve öne doğru uzanır. Aşağıda sulcus lateralis' ten ince bir korteks kıvrımıyla ayrılmıştır ve bu sulcus iç yüzde görülmez (Şekil 2.7) (20). Lobus frontalis ile lobus parietalis' i birbirinden ayırır (17).

2.2.3.2. Sulcus lateralis (Sylvius)

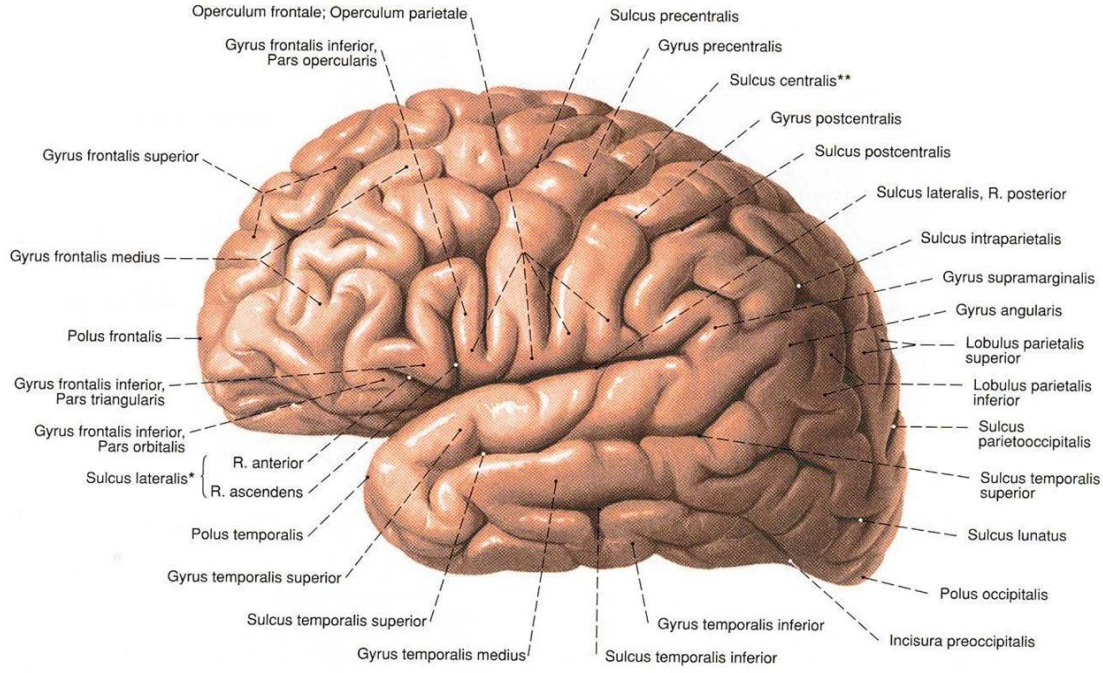
Lobus frontalis ile lobus temporalis' i birbirinden ayıran bir oluktur. Önde lobus frontalis' in yan yüzüne doğru ayrılan ramus anterior ve ramus ascendes dalları vardır. Arkaya doğru uzanan bir dalı vardır ve ramus posterior adı verilir. Sulcus lateralis hemisferin derinlerine gider ve kapsadığı alana fossa cerebri lateralis denir. Sulcus lateralis' in derininde lobus insula bulunur (Şekil 2.7) (20).

2.2.3.3. Sulcus parieto-occipitalis

Lobus parietalis ve lobus occipitalis' i birbirinden ayıran oluktur ve iç yüzde daha belirgindir. Üst kenarın yakınında olmak üzere hemisferin arka ucunun 5 cm kadar ön-dış yüzünden başlar, iç yüzde öne-arkaya doğru seyreder (Şekil 2.7) (17).

2.2.3.4. Sulcus circularis insula

Fossa cerebri lateralis' in derininde lobus insularis' i çevreleyen oluktur ve dışarıdan görülmez (Şekil 2.7) (20).



Şekil 2.7. Beyinin sulcusları (32)

2.3. DOWN SENDROMU (DS)

İngiliz doktor John Langdon Down tarafından 1866 yılında sendromun tamamen tanımlanmasından sonra bu adı almıştır (33). Hastalıkla ilgili beklenen bazı durumlar daha erken zamanlarda Jean-Étienne Dominique Esquirol (1838) ve Édouard Séguin (1844) tarafından tanımlanmıştır (34). Fazladan kromozom 21'in Down sendromuna (DS) neden olduğu 1959 yılında Fransız araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (33). Fazladan kromozom 21 in neden olduğu Trizomi 21 (T21) ya da DS mental rahatsızlığın en sık genetik sebebidir ve tipik yüz özelliği, hipotoni ve Alzheimer hastalığının (AD) erken safha nöropatolojik gelişimi ile ilişkilidir (35, 36). Buna ilaveten DS lide kalp defektleri, bağırsak anormallikleri, artmış lösemi riski, immune sistem yetersizliği, AD gibi bunama gelişimi ve azalmış katı tümör sıklığı gibi rahatsızlıklarlada ilişkilidir (37). DS zihinsel geriliğin en genel genetik sebeplerinden birisidir (38, 39). Anormal merkezi sinir sistemi fonksiyonu geneldir ve gelişim ve erişkin yaşamı süresince DS li hastalarda gösterilmiştir (40). Gelişim geriliğinin erken teşhisi ve tanımlanması önemlidir (41). Böylece, gelişim geriliğinden kaynaklı ülkelerin sağlık sistemi ve eğitim sistemi üzerindeki uzun süreli negative etkiler azaltılabilir (42).

Kromozom 21'in 3 kopyasının varlığı bu kromozom üzerinde kodlanan genlerin aşırı ifadesine neden olur (1). DS li yaklaşık olarak bireylerin %90'ında yumurta (%90) ya da

sperm (%10) hücrelerinin her ikisinde mayoz I ya da II süresince meydana gelen ayrılamamadan kaynaklı 21. Kromozomun ekstra kopyasının varlığından kaynaklanır. Geriye kalan kısmı ise mitotik ayrılamama ya da translokasyon sonucudur (43). Kromozom 21 'in ayrılamama sıklığı yaklaşık olarak 1/600x2 dir. Somatik hücrelerde meydana gelen mitotik hatalar hastaların yaklaşık olarak % 4.5' inde T21'e neden olur ve ilerlemiş anne yaşı ile ilişkilidir (44). Trizomi 21 (T21) ya da DS zihinsel gerilik başta olmak üzere, immün yetersizliği, konjenital kalp hastalığı (1), ve diğer bilinen bozuklukların en sık ve genel sebeplerinden birisidir ve yaklaşık olarak 1/700 canlı doğum insidansına sahiptir (2).

DS gebelik süresince prenatal taramalar ile tanımlanabilmesinin yanı sıra, doğum sonrası direk inceleme ve genetik testlerin kullanımı ile de tanımlanabilmektedir. Tarama sonucuna bağlı olarak tanı almış gebelerde gebelik sıklıkla sonlandırılır(45, 46). Eğitim ve uygun bakımlar ile yaşam kalitelerinin geliştirilebildiği görülmüştür (47). Bazı DS li çocuklar tipik okul sınıflarında eğitilebilirken, diğerleri daha özelleşmiş eğitimi gereksinim duyarlar (48). Yaşam uzunlukları uygun sağlık bakımlarının yapıldığı gelişmiş ülkelerde yaklaşık olarak 50-60 yaşlar civarındadır (49, 50). DS insanlardaki en genel kromozom anormalitelerinden birisidir (49) ve yaklaşık olarak her yıl 1000 doğan çocukta 1 görülür (51). DS li hastalarda kalp hastalıkları % 40-50 oranında görülmekte ve bu hastalardaki ölüm oranlarının % 35'ini konjenital kalp anomalileri oluşturmaktadır (52).

2.3.1. Down Sendromu Nörolojisi

DS'li bireylerin çoğu hafif (IQ: 50–70) ya da orta IQ: 35–50) zihinsel yetersizliğe sahipken, bazıları şiddetli (IQ: 20–35) yetersizliğe sahiptir (51, 53). Mozaik DS'li bireylerde bu değer yaklaşık olarak 10-30 puan daha yüksektir (54). Yaşıtlarındaki normal bireylerle kıyaslandığında, DS'li bireyler tipik olarak daha az beceriye sahiptirler (53, 55). Bazıları 30 yaşından sonra konuşma yeteneğini kaybedebilirler (49). Birçok gelişim aşaması gerikalabilir. Örneğin tipik olarak 5 ayda olması gereken emekleme 8 ayda, tipik olarak 14 ayda olması gereken bağımsız yürüyebilme becerisi 21 ayda gerçekleşebilir (56). Genel olarak DS'li bireyler konuşma yeteneğinden daha fazla dili anlayabilme yeteneğine sahiptirler (51, 53) . Yaklaşık olarak %10-45 i, kekeme ya da hızlı ve düzensiz bir konuşmaya sahiptirler (57). Onlar oldukça açık sosyal becerilere sahiptirler (1). Davranış problemleri genellikle zihinsel yetersizliklerle ilişkili diğer sendromlardaki kadar büyük değildir (53) . DS'li çocukların yaklaşık olarak %30'ında mental hastalık, %5-10'unda otizm görülür (50). DS'li bireyler oldukça duygusaldırlar (58). Genellikle mutlu olmalarına rağmen , depresyon ve anksiyete erken erişkinlikte gelişebilir (49).

DS'li çocukların %5-10'u, erişkinlerde ise %50 sine kadar gözlenebilen artmış epileptik nöbet riskine sahiptir (49). Bu infantil spazm olarak adlandırılan spesifik bir nöbet tipinin artmış riskini de içermektedir (1). Çoğu (%15'i) 40 yaşına kadar yaşar ya da Alzheimer tipi bir bunama gelişir(59). Bu rakam 60 yaşa kadar ulaşabilir ve %50-70'i herhangi bir hastalığa sahiptir (49).

2.3.2. Down Sendromu Genetikği

DS 21. Kromozomdaki genlerin 2 yerine 3 kopyasının olamasından kaynaklanır (60). Etkilenmiş bireylerin ebeveynleri genetik olarak çoğunlukla normaldir (61). Eğer her iki ebeveyn normal bir karyotipe sahipse ve bir DS'li çocuğu varsa bu ebeveynlerin ikinci DS'li bir çocuğa sahip olma riski yaklaşık olarak %1'dir (62).

Fazladan kromozom çeşitli nedenlerle oluşabilir. En genel neden (yaklaşık olarak hastaların %92-95) trizomi 21' e neden olan 21. Kromozomun tamamen fazladan bir kopyasına sahip olmasıdır(63, 64). Mozaik DS olarak bilinen durumda ise hastaların %1-2,5'inde vücut hücrelerinin bazıları normal, bazılarıda trizomi 21 lidir (62, 65). DS oluşumuna neden olan diğer genel mekanizmalar: Robertsonian translokasyonu, izokromozom ya da halka kromozom oluşumudur. Bunlar kromozom 21 den ilave genler içerir ve yaklaşık olarak hastaların %2,5'inde görülür(1, 62). Sperm ya da yumurta oluşumu süresince, bir kromozomun uzun ve kısa kolunun beraber ayrılmasının yerine kromozomun iki uzun kolu beraber ayrıldığı zaman bir izokromozom oluşur (63).

2.3.3. Trizomi 21

Trizomi 21 (aynı zamanda bayanlar için karyotip 47, XX, +21 ve erkekler için de 47, XY, +21 olarak bilinen) (66), yumurta ya da sperm gelişimi süresince 21. Kromozomun ayrılmamasındaki hatalardan kaynaklanır (63). Sonuç olarak, fazladan bir 21. Kromozomu içeren yumurta ya da sperm üretilmiş olur. Üretilen bu eşey hücreleri diğer ebeveynin normal olan eşey hücresi ile bir araya geldiği zaman 3 adet 21. Kromozomu içeren bir bebek oluşmuş olur (63). Trizomi 21 li hastaların yaklaşık olarak %88'i annedeki kromozomal ayrılamamadan, %8'i babadaki kromozomun ayrılamamasından ve %3'ü de yumurta ve spermin birleşmesinden sonra kaynaklanır (67).

2.3.4. Down Sendromu Translasyonu

Fazladan 21. Kromozom aynı zamanda Robertsonian translokasyonu nedeniyle kaynaklanabilir ve hastaların yaklaşık olarak %2-4'ünde görülür (62, 68). Bu durumda, kromozom 21' diğer akrosentrik kromozomlardan birine yapışır (genellikle 14. Kromozom)

(69). Örneğin, DS'li etkilenmiş bir erkek 46XY, t(14q21q) karyotipine sahiptir (69, 70). Bu yeni bir mutasyon olabileceği gibi ebeveynlerden herhangi birinde önceden var olan bir mutasyon sonucu kaynaklanabilir (71). Benzer bir translokasyona sahip ebeveyn genellikle normal fiziksel görünüm ve mentaliteye sahiptir(69), bununla beraber yumurta ya da sperm hücresinin üretimi süresince fazladan 21. Kromozomu içeren bir eşey hücresi üretme şansına sahiptir (68). Bu durum anne etkilendiği zaman %15, baba etkilendiği zaman ise %5 DS'li bir çocuğa sahip olma şansını oluşturur (71). DS'in bu türündeki risk anne yaşı ile bağlantılı değildir (69). DS'li bazı çocuklar translokasyonu kalıtabilmesinden dolayı kendi çocuklarında DS'li olma olasılığı yüksektir (69). Bu durum hastalarda ailesel DS olarak bilinir (72).

2.3.5. Down Sendromu Mekanizması

DS'lerde bulunan fazladan genetik materyal kromozom 21'de yerleşmiş olan 310 genin bir kısmının aşırı ifade edilmesine neden olur (60). Bu aşırı ifade oranı yaklaşık olarak %50 civarında kabul edilir (62).

Bazı araştırmacılar DS'deki kritik bölgenin 21q22.1–q22.3, bandında yerleştiğini öne sürmektedir (73). Bu bölge amyloid, superoxid dismutaz ve ETS-2 proto onkogen gibi genleri içermektedir (74). Bazı araştırmacılar ise bu bulguları onaylamamaktadır (60). DS'lilerde görülen bunama of amyloid beta peptidinin beyinde aşırı üretiminden kaynaklanmaktadır ve AD hastalığına benzerlik gösterir (75). Bu peptid kromozom 21 üzerinde yerleşmiş olan myloid precursor protein genlerinden oluşturulur (75). DS'li bireyler lenfosit sayısı normalden az olması nedeniyle azalmış antibadi üretimine sahiptir ve bu durum artan enfeksiyon riskine neden olmaktadır (76).

2.3.6. Fertilitenin Down Sendromu Üzerine Etkisi

DS'li bayanlar etkilenme düzeyine bağlı olarak düşük fertilite oranına sahipken, erkekler genellikle baba olamazlar (77). Fertilitenin bayanların %30-50 si arasında olduğu kabul edilir (62). Menapoz tipik olarak erken yaşlarda görülür (49). Erkeklerdeki zayıf fertilitenin sperm gelişimindeki problemlerden kaynaklandığı düşünülür (77). Yardımcı üreme teknolojisi olmaksızın DS'li herhangi birinin çocukların yaklaşık olarak yarısında down sendromlu olacaktır(77, 63).

2.3.7. Down Sendromularda Bilişsel Gelişim

İşitmeye yardımcı ya da diğer çoğaltıcı aletler işitme kaybı olan bireylerde dil öğrenmesi için kullanılabilmektedir (1). Konuşma terapisi faydalı olabilir ve konuşmanın 9. Ayında

başlanması önerilir (1). DS'liler tipik olarak iyi bir el-göz koordinasyonuna sahiptir ve işaret dilini öğrenmesi olasıdır (53). İşaretleme, beden dili, nesneler ve resimler gibi anlamı büyüten ek ve ilave iletişim metodları iletişime yardımcı olmada sık sık kullanılabilir (76). Davranış problemleri ve mental rahatsızlıklar tipiktir ve danışma ve/ya tıbbi tedavi ile uygulaması ile takip edilir(50).

Okul çağına ulaşmadan önceki eğitim programları faydalı olabilir (51). Okul çağındaki DS'li çocuklar eğitim içerisine dahil edilmesinden fayda görebilirler (farklı beceriye sahip çocukların aynı yaşındaki akranları ile sınıfa yerleştirilmesi ile), bazı ayarlamaların yapılması ile eğitim müfredatı hazırlanabilir (78).

Daha önceden down sendromlularda yapılmış olan çalışmalarda, artan argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) sayısı, NOR area/Nuclear area (TNA / NA) ve Ankara Gelişim Testi Envanteri (AGTE) sonucuna göre elde edilen gelişim aşamaları arasında ilişki olup olmadığına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucuna göre AGTE tarama testi sonucu elde edilen DS li bireylerin gelişimi ile hem AgNOR sayısı hemde TNA/NA arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (79, 80). İlk olarak AGTE testi anne ve baba ile görüşülerek kullanılan bir değerlendirme aleti olarak Savaşır ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (81). Bu test ile 6 yaşına kadar olan çocuklar 154 madde ile 5 kategoride dil-bilişsel, ince motor, kaba motor, kişisel sosyal beceri-özbakım ve genel gelişim olarak değerlendirilir. Test tekrarı ve güvenilirliği %88-99 ve tutarlılığı % 80-99 'dır (81).

Buna ilaveten bildiğimiz kadarıyla DS tanısı almış çocuklarda MR görüntülerde kantitatif analizleri ile Denver II gelişim tarama testi sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesine dair hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada 0-6 yaş grupları arasında DS tanısı almış olan çocuklarda Denver Gelişim Tarama Testi II (DGTT II) sonucu elde edilen gelişim düzeyi ile bu çocuklara ait beyin MR görüntülerinin kantitatif analizleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık. Böylece bizim çalışmamız sonucu literatürde yer alan bu eksiklik giderilebileceği gibi aynı zamanda DS hastaların gelişim düzeylerinin (kişisel sosyal yetenekler, dil bilişsel, ince motorve kaba motor fonksiyonları) tespit edilebilmesi için literatüre yeni bir bakış açısıda kazandırılmış olacaktır. Yine erken dönemlerde beyin MR'ı çekilmiş olan DS'li hastaların gelişim düzeyleri hakkında, ilave başka taramalara (AGTE, DGTT II vb.) gerek kalmadan elde edilen beyin MR görüntüsünün kantitatif analizi yapılarak ta bilgi elde edilebilecektir. Hatta prenatal dönemde anne karnında bile DS'li çocukların beyin görüntüleri değerlendirilerek oldukça erken dönemde gelişim düzeyleri hakkında bilgi edinilmesinin önü açılabilir. Böylece hem erken aşamada çocukların müzdaripliği

giderilebileceği gibi, ailelerin bu durumdan kaynaklı psikolojik rahatsızlıkları önlenebilecek, hem gereksiz zaman ve para kaybının önüne geçilebilecek, hem Devletin bu hastaların tedavisi için seferber ettiği insan gücü ve maddi kayıplar en aza indirilecek, hem de erken aşamada çocukların gelişimindeki eksikliklerin tespit edilmesi, bu becerilerinin geliştirilmesi için oldukça erken bir zamanda gerekli tedbirlerin alınmasının önünü açacaktır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kontrol ve Hasta grupları

Projemize kontrol grubu için herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik problemi olamayan ve aynı yaş aralığında toplam 5 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. DS'li grubunun 1'i erkek, 4'ü kızlardan oluşuyordu. Kontrol grubu bireylerin ise 3'ü erkek, 2'si kızlardan oluşuyordu. Çalışma için E.Ü. Etik kuruldan onay alınmıştır.

Çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Nöroloji Anabilim Dalı'na başvurmuş DS tanısı almış 0-6 yaş arasındaki çocuklara Denver II gelişim tarama testi uygulanarak her bir gelişim alanı için (kişisel sosyal, dil, ince motor ve kaba motor) gelişim düzeyleri tespit edilmiştir. Denver tarama testi E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk hastanesi psikoloğu tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda 5 DS'li hastanın ve 5 normal bireyin beyin hacim değerleri ile Denver gelişim-tarama testi arasında ilişki incelenmiştir. DS'li çocukların ve normal çocukların beyinde bulunan tüm yapıların ayrı ayrı hacimleri hesaplanmıştır.

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG insan vücudunun yüksek kontrast çözünürlükte görüntülenmesine olanak sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. İlk kez 1973 yılında Paul Lauterbur tarafından gösterilmiştir. MRG vücudun organ ve yapılarını detaylı görüntülenmesini güçlü bir magnet ve radyo dalgaları ile X-ışını veya diğer radyasyonları kullanmadan sağlayan güvenli bir tanısal uygulamadır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin çok hızla gelişmekte olduğu bu yıllarda MRG tüm dünyada üzerinde en çok çalışma ve araştırmaların yapıldığı, çok hızlı bir biçimde gelişmelerin elde edildiği ve rutin radyolojik incelemeler arasında en çok kullanılan yöntemdir (82). MR çekimlerinin %60-80'lik bölümünü santral sinir sistemi (Beyin, beyin sapı, beyincik, omurga-omurilik-disk hastalıkları) incelemeleri oluşturmaktadır. Geri kalan yaklaşık %15-20'lik bir bölümünü kas-iskelet sistemi (Kalça, Diz, dirsek, omuz, el-ayak bileği), geri kalanını ise pelvik, baş-boyun, toraks ve abdomen (Karaciğer) incelemeleri oluşturmaktadır (83, 84, 85).

Çalışmada Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekimleri için E.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji anabilim dalında aşağıdaki MRG protokolü uygulanarak yapılmıştır: Anatomik yapıyı göstermek için yüksek çözünürlüklü MRG cihazı (Siemens, Aera) olan T1 ağırlıklı MPRAGE sekansı: sagittal, Repetition time (TR)=1900ms, Echo Time (TE)=2.67ms, FOV=250mm, Matrix:256x256, Slice Thicknes=1mm.

Vücudumuz primer olarak yağ ve sudan oluşmakta ve bu oluşumların moleküler yapısında ağırlıklı olarak hidrojen atomları yer almaktadır. MRG; su ve yağın, dolayısı ile de vücudumuzun büyük bir bölümünün yapısında mevcut bulunan hidrojen atomlarının, güçlü bir manyetik alan içerisinde, kendilerini rezonansa uğratacak bir radyofrekans (RF) dalgası ile uyarılıp titreştirilmesinden elde olunan sinyallerin görüntüye dönüşmesidir (82-85).

Vücudun büyük bir bölümünü oluşturan yumuşak dokuların yüksek kontrast çözünürlüğü altında birbirinden kolayca ayrıştırılabilmesi, iç yapıların daha iyi bir şekilde ortaya konması

kolaylaştırmaktadır. Beyin tümörlerinde dokular arasındaki kontrast ayırımını en iyi şekilde gösteren farklı sekanslarla ve çok düzlemden alınan kesitlerle MRG gerek lezyonların ayırıcı tanısına gerekse lezyon sınırlarının ve komşuluk ilişkilerinin daha iyi belirlenmesine ve evrelendirilmesine büyük katkı sağlar. Bu nedenle MRG tekniği birçok kanser türünün tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca MRG ile hastanın pozisyonunu değiştirmeden çok düzlemden görüntüler elde edilebilir (83, 86, 87, 88).

MRG' nin yüksek yumuşak doku ve kontrast çözünürlüğü sebebiyle beynin gri-beyaz cevherin birbirinden ayrı görüntülenebilmesi ile beyaz cevher lezyonlarının belirlenmesini sağlamaktadır. Bu sayede özellikle multipl skleroz (MS) gibi hastalıkların teşhisini kolaylaştırmaktadır (82, 86).

Omurga ve omurilikte MRG kullanımını çoğunlukla disk patolojileri oluşturmaktadır. Kas-iskelet sisteminde ise başta diz olmak üzere çoğunlukla eklem patolojilerinin tespiti için kullanılmaktadır (82, 86).

3.3. Denver Gelişim Tarama Testi (DGTT)-Denver II

0-6 yaş aralığındaki çocukların gelişimindeki bozuklukları devamlı yapılan fizik muayeneler esnasında anlamak zordur. Gelişimsel bozukluğun belirtisi genellikle dili kullanmama ,yürümeme gibi belirgin problemler ortaya çıktığında yada okulda derslerinde olumsuz sonuçlar aldığıda farkedilir. Çocuklarda gizli kalan gelişimsel sorunları gün ışığına çıkarmada sağlık personeline yardımcı olması amacıyla Denver Gelişim Tarama Testi (DGTT) geliştirilmiştir (89). DGTT 1967 yılında Frankenberg ve Dodds tarafından geliştirilmiş (90).

1990 yılında yeniden gözden geçirilerek, Denver II adı ile sunulmuştur. Türkiye’de ise 1980 yılında DGTT, 1992 ve 2007 yıllarında Denver II gözden geçirilmiş haliyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bölümü tarafından standardize edilmiştir. Testin uygulanmasına çocuğun yaşına uygun noktadan başlanmakta ve “geçer”, “kalır”, “olanak dışı” ve “reddetme” biçiminde puanlanmaktadır. Alınan puanlara göre, “normal”, “anormal” ,“şüpheli” ve “test edilemez” şeklinde yorumlanmaktadır. Güvenirlik çalışmalarında değerlendiriciler arası uyuşmanın %90, test-tekrar test uyuşmasının ise %86’in altına düşmediği bildirilmiştir (91).

Çocukların 6 yaşına kadar gelişimini değerlendirmek için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir gelişim tarama testidir. Eğitimini almış kişilerce uygulanabilmektedir. Bu test 6 yaşına kadar olan çocuklarda gelişim düzeylerinden kaynaklanan geriliklerin erken aşamada

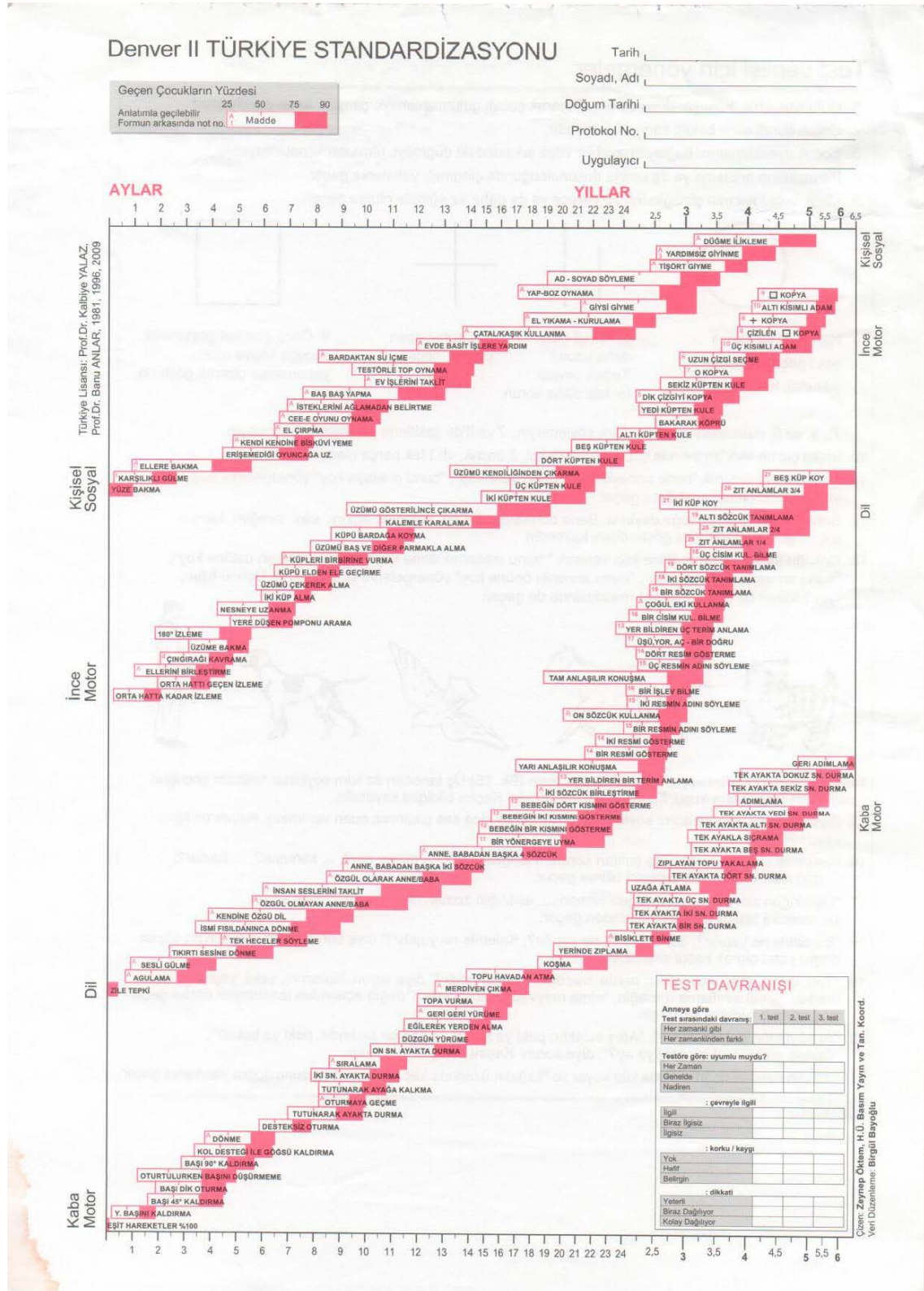
tespit edilebilmesi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Test 134 madde içermektedir. Çocukların 4 alandaki gelişim düzeylerinin değerlendirilebilmesi için oluşturulmuştur. Bunlar:

1.Kişisel-Sosyal yetenekler (hem ev içi hemde ev dışı sosyal yönleri,kişilerle iletişim kurma)

2. Dil (ses çıkarabilme ve dilin kullanımı, tanıyabilme ve anlayabilme yeteneği)

3.İnce Motor (küçük objelerin manipölasyonu, göz-el koordinasyonu)

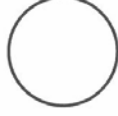
4.Kaba Motor fonksiyonlar (motor control, oturma, yürüme, atlama ve dans, spor gibi diğer kişisel aktiviteler vb.) (92).



Şekil 3.1. Denver II Türkiye Standardizasyonunda kişisel-sosyal yetenekler, ince motor, dil ve kaba motor becerileri puanlama testi (89).

Test verilışı için yönergeler

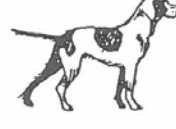
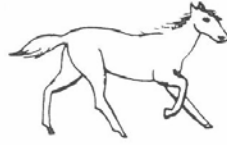
1. Gülümseyerek, konuşarak ya da el sallayarak çocuk gülümsetilmeye çalışılır, fakat dokunulmaz.
2. Çocuk kendi eline birkaç saniye bakmalıdır.
3. Çocuk ayakkabılarını bağlayamayabilir veya arkasındaki düğmeyi, fermuarı kapatamayabilir.
4. Parmakların arkasına ya da ucuna dokunulduğunda çingırağı yakalarsa geçer.
5. Çizgi, uygulayıcının çizdiğinden 30 derece ya da daha az eğimde olursa geçer.



7. Herhangi bir kapalı şekil geçer. Devamlı yuvarlak hareketler kalır.
6. Hangi çizgi daha uzun? Kağıdı çevirip bir kez daha sorun.
8. Çaprazlaşan çizgiler geçer.
9. Önce şekilleri göstererek çocuğa kopya ettirin; yapamazsa çizerek gösterin.

7., 8. ve 9. maddeleri verirken adını söylemeyin. 7 ve 8'de şekillerin yapılışını göstermeyin.

10. İnsan çizme skorlamasında çift organlar (2 kol, 2 bacak, vb.) tek parça olarak sayılır.
11. Çocuğa küp vererek "bunu anneye ver", "bunu yere koy", "bunu masaya koy" yönergelerini sırayla verin. En az birini yapabilirse geçer.
12. Bebeği kullanarak çocuğa deyin ki: Bana burnunu, gözünü, kulağını, ağzını, elini, ayağını, karnını, saçını göster. Kaç kısım gösterdiğini kaydedin.
13. Çocuğu ayağa kaldırın. Eline küp vererek "bunu masanın altına koy", "bunu masanın üstüne koy", "bunu annenin arkasına koy", "bunu annenin önüne koy" yönergelerini sırayla verin. Üçünü bilen, "yer bildiren bir terim anlama" maddesinde de geçer.



14. Önce "resmin adını söyleme" maddesini verin (Bk. 15) Üç taneden az isim söylerse resimler çocuğun önünde iken "bana kuşu, kediyi, ... göster" deyin. Kaçını bildiğini kaydedin.
15. Resimleri gösterin ve adını söylemesini isteyin (sadece ses çıkarırsa puan verilmez). Kaçını bildiğini kaydedin.
16. Resimleri kullanarak çocuğa şunları sorun: "Hangisi uçar?, ... miyav der?, ... konuşur?, ... havlar?, ... dört nala koşar?" Bir tanesini bilirse geçer.
17. "Üşüdüğün zaman ..., yorulduğün zaman ..., acıktığın zaman ne yaparsın?" diye sorun. Bir tanesini bildiğinde ilgili maddeden geçer.
18. "Bardakla ne yapılır?, Sandalye ile ne yapılır?, Kalemle ne yapılır?" diye sorun. İşlev tanımlayan sözler doğru yanıt olarak kabul edilmelidir.
19. "Top, deniz, masa, ev, elma, perde, merdiven, tavan nedir?" diye sorun. Kullanım, şekil, yapıldığı madde, genel sınıflama (örneğin, "elma meyvadır" gibi, "kırmızı" değil) açısından tanımlayıcı sözler geçer. Kaç sözcük bildiğini kaydedin.
20. "At büyüktür, peki ya fare?", "Ateş sıcaktır, peki ya buz?", "Anne bir kadındır, peki ya baba?", "Güneş gündüz çıkar, peki ya ay?", diye sorun. Kaçını bildiğini kaydedin.
21. Kağıdın üzerine doğru sayıda küp koyar ve "kağıdın üzerinde kaç küp var? sorusunu doğru yanıtlarsa geçer.

■ Gözlemler :

Şekil 3.2. Denver II Türkiye Standardizasyon testi için yönergeler (89).

3.4. Beyin hacim ölçümü

Hacim hesaplaması için aşağıdaki yazılımlar kullanılmıştır.

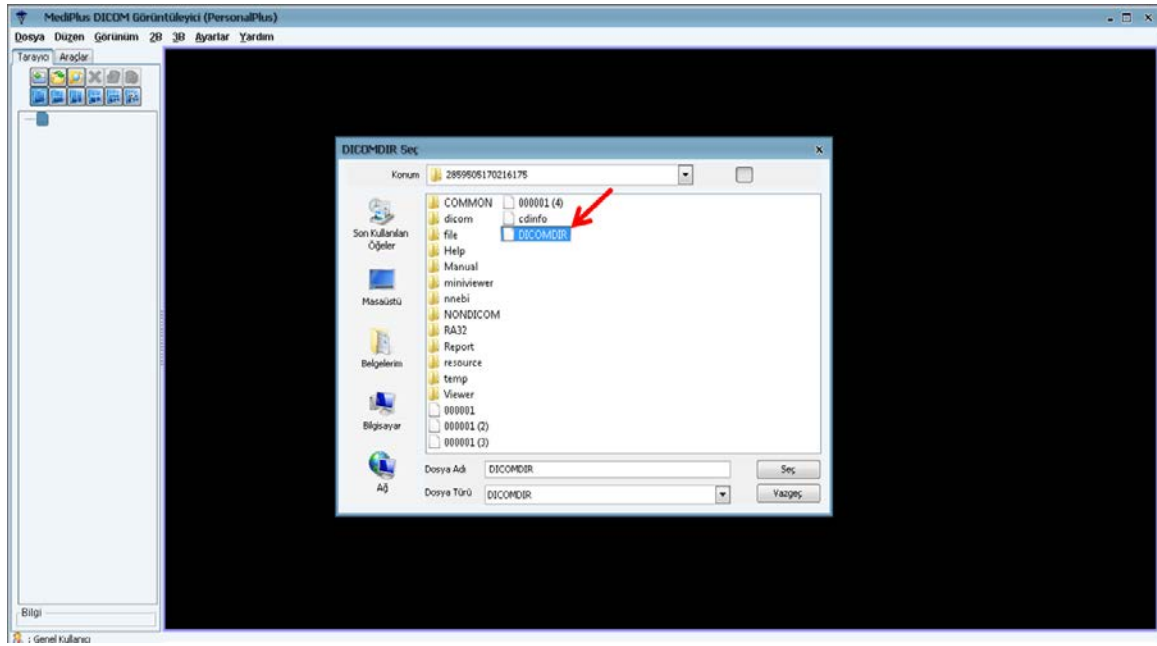
Beyin hacimlerinin hesaplanması için 4 yazılım kullanılmıştır.

1. Freeviewer
2. DtiStudio
3. Mricro
4. ROEditor ve Diffeomap (14).

Yukarıdaki programlardan Freeviewer ile görüntüler açılmış ve DICOM formatında kayıt edilmiştir. Daha sonra DtiStudio ile görüntüler hdr. Ve img olarak kayıt edilmiştir.

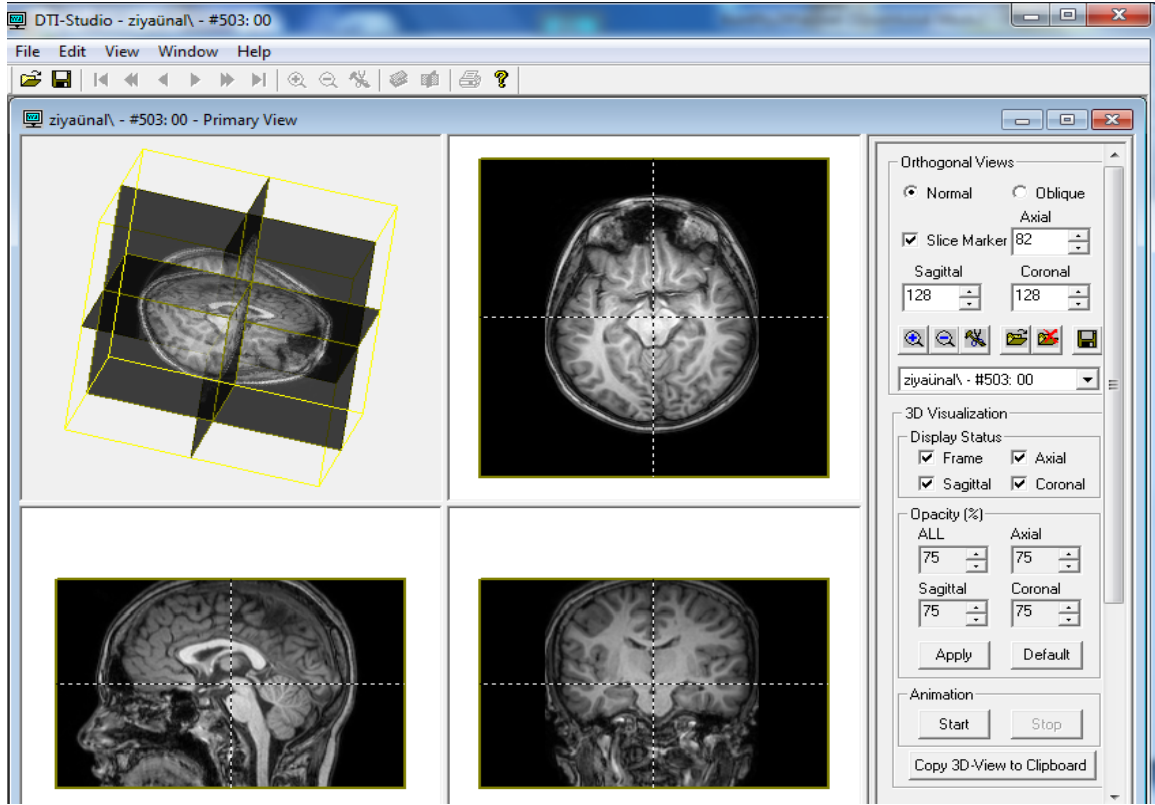
Çalışmamızda görüntü işleme programı olan MRI Studio ([http:// www.MriStudio.org](http://www.MriStudio.org)) kullanılmıştır. Bu program DTIStudio, ROEditor ve Diffeomap isimli üç yazılımdan oluşmaktadır. DTIStudio DICOM görüntülerinin açılması ve kayıt edilmesi, ROEditor görüntülerden maske oluşturulması ve DiffeoMap ise lineer ve non-lineer görüntü transformasyonu için kullanılmaktadır (14). Bu programları kayıt etmek için önce siteye girilecek ve kendi adınız ve şifreniz ile kayıt (registration) yapmak gerekecektir. Daha sonra aldığınız kullanıcı adı ve parolanızı kullanarak üç yazılımı (DtiStudio, ROEditor ve Diffeomap) kurmanız gerekecektir. Bunun için makineniz 32 ya da 64 bit ne kadarlık ise ona göre yazılımı tercih yapmak zorundasınız. Daha sonra indirilen dosyalar C ana dizini içine aralık bırakmadan isim verilerek kayıt edilir. Son iki yazılım (ROEditor ve Diffeomap) zip şeklinde bilgisayarınıza iner. Diffeomap için bilgisayarınızın ID numarasını register software kısmına girmeniz gerekir. Burada bir şifre üretilir ve bu şifreyi Diffeomap ilk defa açılırken yerine girilerek Diffeomap yazılımında aktif hale getirilir.

3.4.1. FreeViewer ile görüntünün açılması



Şekil 3.3. FreeViewer ile DICOM görüntüsünün açılması. DICOM görüntüleri FreeViewer kullanılarak açılmış ve daha sonra dcm uzantılı olarak dışarı çıkarılmıştır (Şekil 3.3).

3.4.2. DtiStudio ile görüntülerin açılması

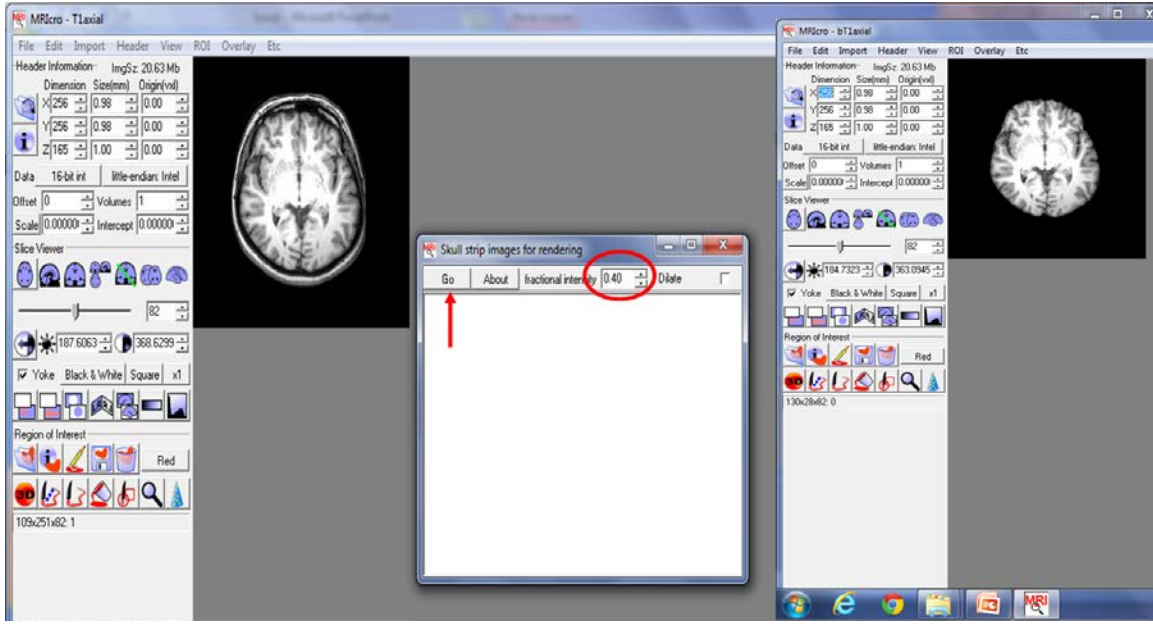


Şekil 3.4. DtiStudio ile görüntülerin üç boyutlu açılması.

Görüntüler DtiStudio ile açılarak hdr ve img uzantılı olarak kayıt edilmiştir (Şekil 3.4).

Kayıt edilen görüntüler daha sonra MrnCro ile skull strip yapılır (Şekil 3.5).

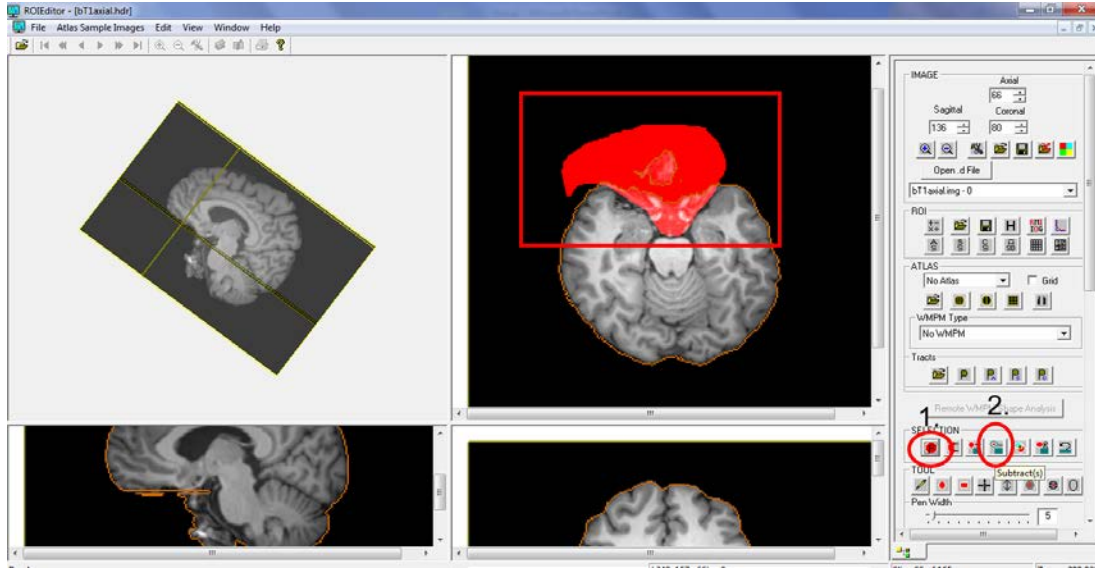
3.4.3. MriCro ile skull strip yapılması



Şekil 3.5. MriCro ile skull strip yapılması. Yukarıda kırmızı daire skull strip te intensiti değerini vermektedir (genellikle 0.40 olarak uygulanmaktadır). Kırmızı ok ise işlemin devamı göstermektedir.

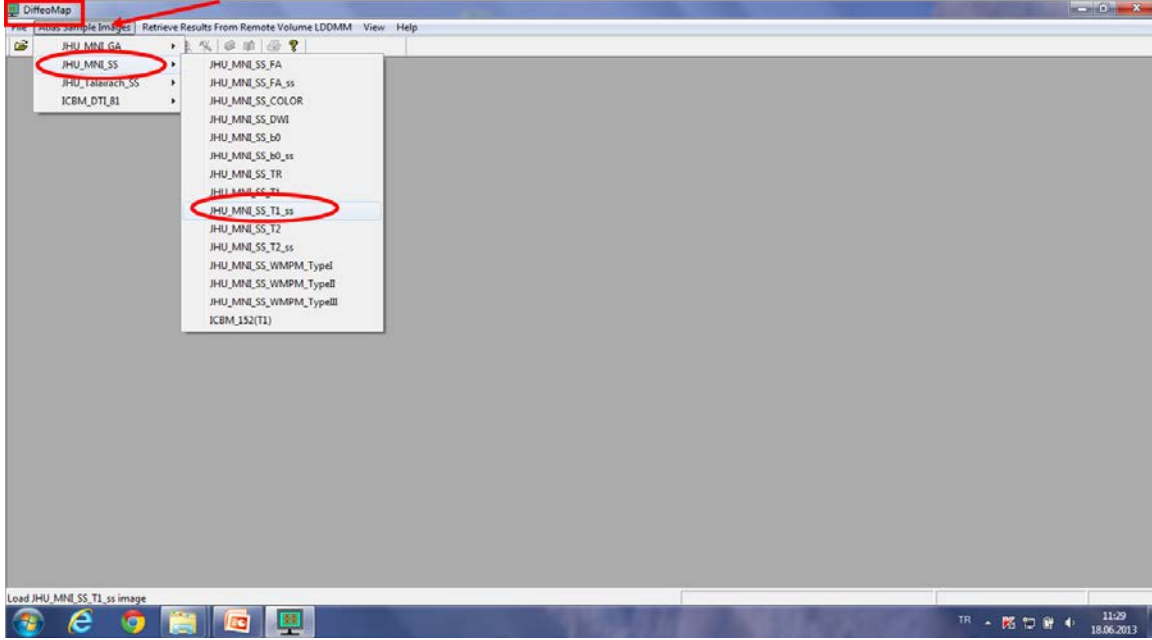
Skull stripping yapılan görüntüler ROEditor ile açılır ve arkasında MASK oluşturularak kayıt edilir (MASK_T1), (Şekil 3.6).

3.4.4. ROIeditor ve Diffeomap ile görüntülerin açılması



Şekil 3.6. ROIeditor ile maske yapılması. 1 numara kırmızı alanın içini doldurmayı, 2 numara ise dışına çıkarma işlemi, kırmızı boyalı alan beyin dışındaki atılması gereken yerleri göstermektedir.

DiffeoMap çalıştırıldıktan sonra John's Hopkins Üniversitesi tarafından geliştirilen "JHU-DTI-MNI" isimli "template" görüntüleri açılacak ve daha sonra Mask olarak kayıt ettiğimiz "subject" görüntüleri açılacaktır. Bu iki görüntüler arasında normalizasyon yapılması yani lineer transformasyon ve sonra non-linear transformasyon aşamaları gerçekleştirilecektir. Elde ettiğimiz data single channel kullanılarak Server'a gönderilecektir. Server datamız 1 işleyerek mailimize gönderecektir. Biz bu yeni gelen datayı kullanarak kendi Subject görüntülerimiz üzerinde parselasyon haritayı oluşturabileceğiz. Sonuçta 189 bölgeye ayrılmış beyin görüntüleri elde edilir ve her bir bölgenin hacmini ve içersindeki difüzyon parametrelerini yazılım otomatik olarak hesaplanmış olur. Bu yazılımlar kullanılarak beyindeki tüm yapılar otomatik olarak, hızlı ve doğru bir şekilde hesaplanabilir (14,93).



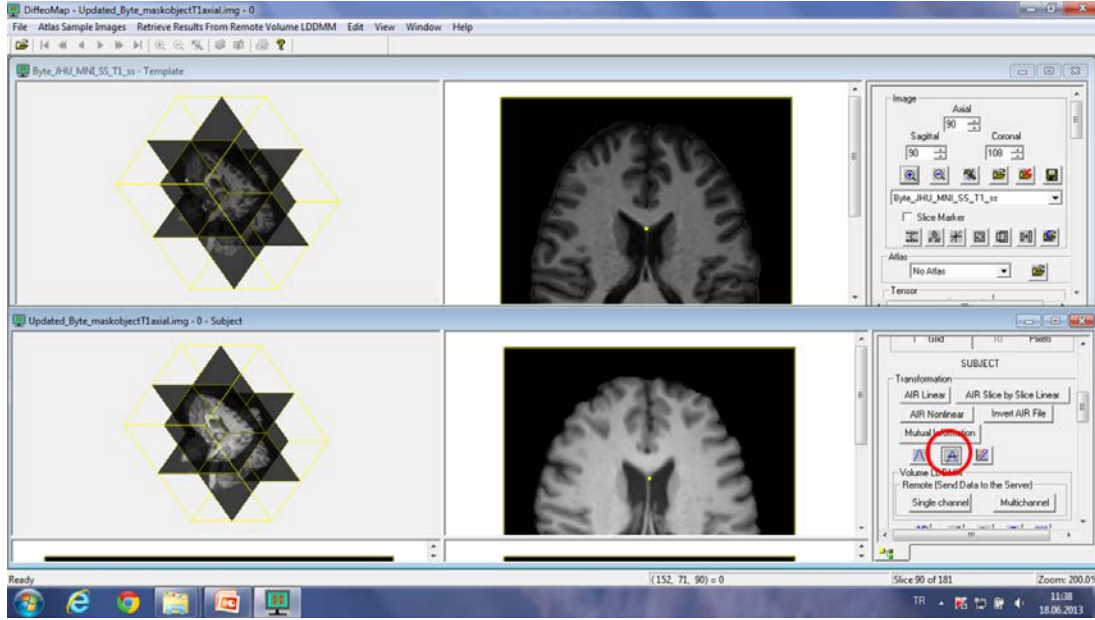
Şekil 3.7. Diffeomap ile atlas görüntüsünün açılması. Diffeomap ta bulunan atlasları göstermektedir.

Bu aşamada Diffeomap yazılımı kullanılır. Bunun için Johns Hopkins Üniversitesi tarafından geliştirilen template kullanılır. Diffeomap açılır, atlas (SS_T1) yüklenir (Şekil 3.7).

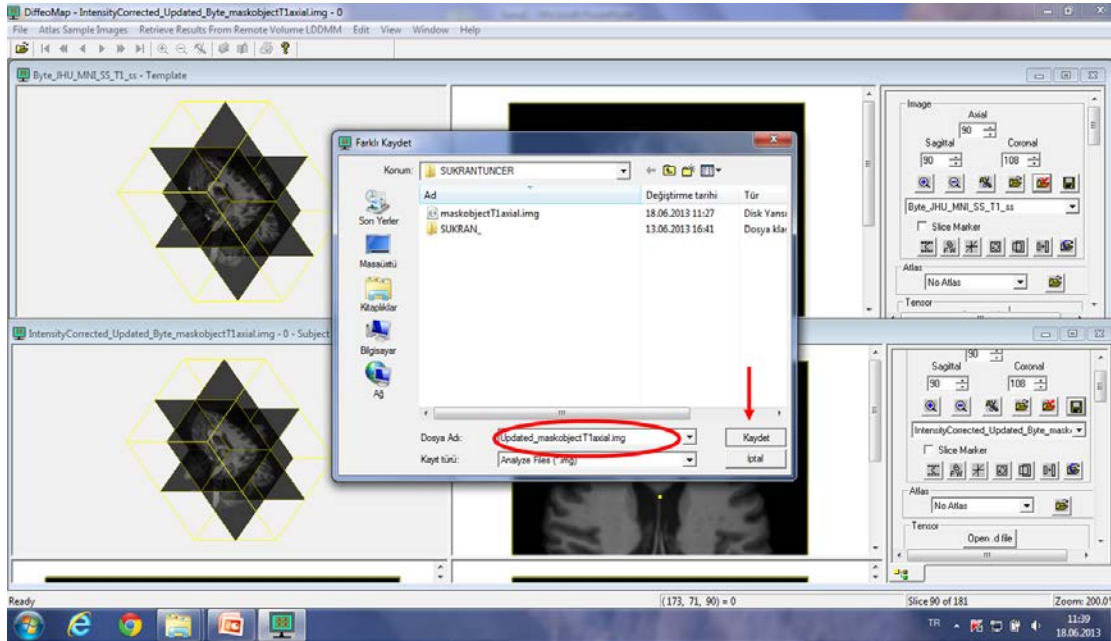
Sonra 2. Basamakta elde edilen MASKlarda subject olarak açılır ve byte çevrilir (Şekil 3.8). Burada air linear model seçilerek matrix oluşturulur. elde edilen her bir Mask_update olarak (UpdateMask_T1) olarak kayıt edilir (Şekil 3.9).

Hem atlas hem de subject görüntülerini Byte çevrilir. Subject görüntüleri histogram matching yapılır ve diğer görüntüler kaldırılır. Son olarak single channel kullanılarak elde ettiğimiz subject ve template görüntüleri mail adresimiz yazılarak gönderilir (Şekil 3.9).

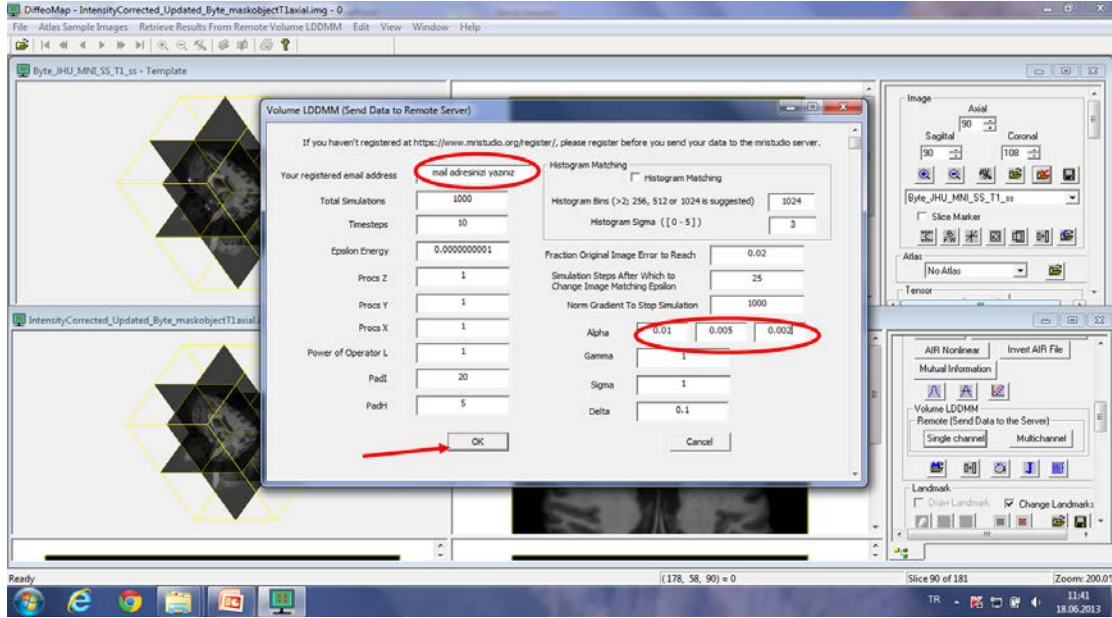
Servere gönderilen datanın matrisleri (hmap, kmap) email yoluyla bilgisayara kayıt edilir (Şekil 3.10).



Şekil 3.8. Atlas ve subject görüntülerinin byte çevrilmesi. Kırmızı daire histogram eşitlemeyi göstermektedir.



Şekil 3.9. Subject Görüntüsünün Update olarak kayıt edilmesi. Görüntünün kayıt edilmesini göstermektedir.



Şekil 3.10. Görüntünün servere gönderilmesi. Kırmızı elips kullanılan alfa değerlerini göstermektedir (0.01, 0.005, 0.002).

Bu aşamada gönderdiğimiz datanın matriksi mailimize geldikten sonra data bilgisayarımıza indirilir ve son aşamaya geçilir. Bu aşama 2 adımlıdır.

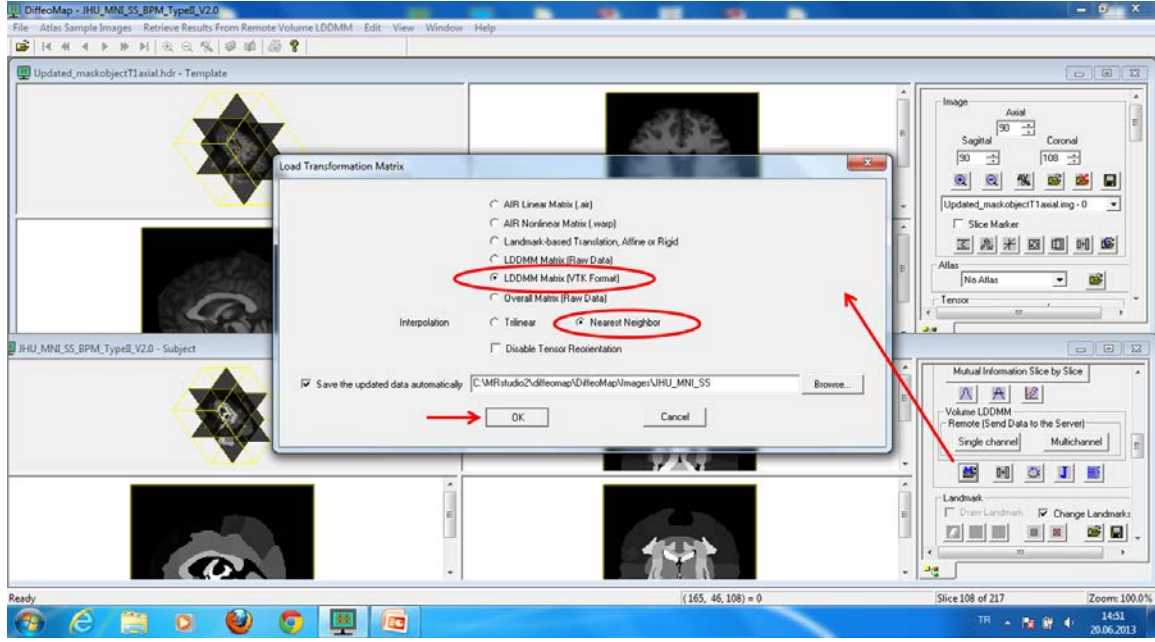
1. Aşama

Template yüklenir (daha önce kayıt ettiğimiz UpdateMaskT1).

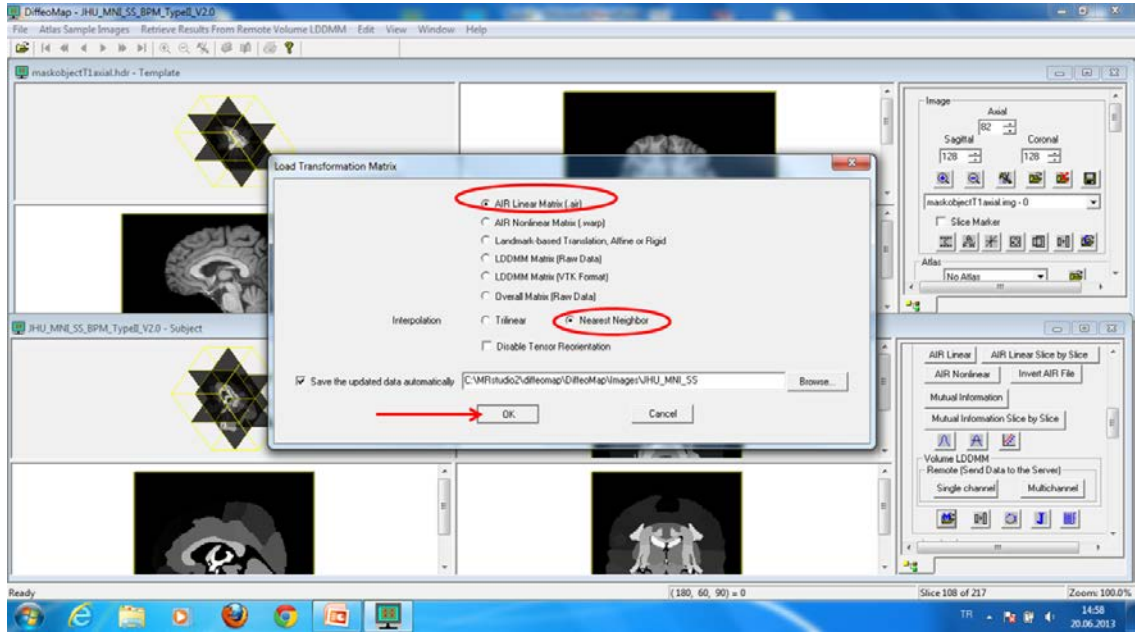
Subject yükle (Atlas sample images---JHU-MNI-WMPMTypeII seçilir). Burada matriks yüklenir. Daha önce maille aldığımız ve kayıt ettiğimiz Hmap. olan dosya seçilerek bu işlem yapılır. Bu işlemden sonra elde edilen görüntü lddmm_Post_Hmap isminde kayıt edilir (Şekil 3.11).

2. Aşama

Template olarak önceden kayıt edilmiş Mask görüntüsü açılır. Subject olarakta birinci basamakta kayıt edilmiş lddmm_Post_Hmap açılır. Matriks secilir ve son olarak Updated_LDMM olarak raw olarak kayıt edilir (Şekil 3.12).

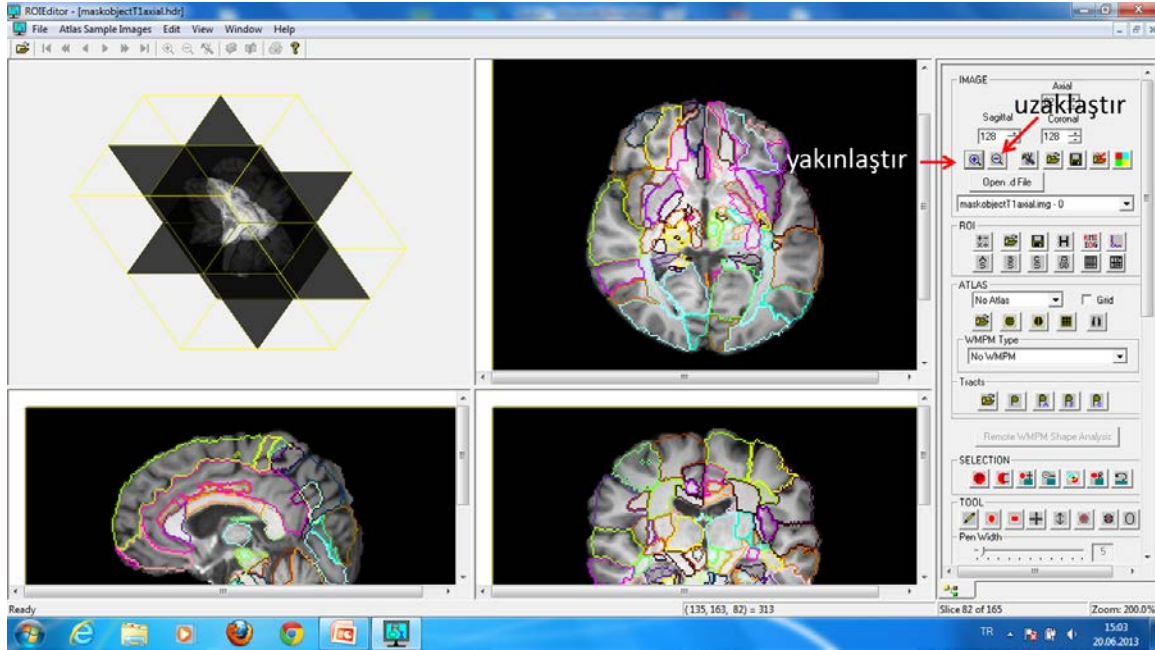


Şekil 3.11. Beyin Parselasyonu oluşturma 1. Aşama. Gelen data vtk formatında hmap kullanılarak görüntüler için ön parselasyon haritalarının oluşturulması.



Şekil 3.12. Beyin parselasyonu oluşturma 2. Aşama. En son kendi kullandığımız subje görüntülerimize parselasyon için air matriks oluşturma.

Son olarak ROI çalıştırılır. MaskT1 açılır. Sonra Updated_LDMM maskT1 üzerine superpose edilir. İlgilendiğimiz beyin bölgesi hacimleri elde edilir (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. ROEditor ile beyinin parselasyon yapılması. Yukarıdaki şekilde beyin 189 bölgeye ayrıştırılarak her bir bölgenin sınırlarının gösterilmesi.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analiz için "SPSS for windows" programının 17.0 (2008) versiyonu kullanılmıştır. Kontrol ve Down sendromlu olguların ortalamaları arasındaki farklılık "Mann-Whitney U" testi ile değerlendirilmiştir. Danver tarama testi ile hacim sonuçları arasında Spearman korelasyon katsayıları yine SPSS ile hesaplanmıştır.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Çalışma Grupları

Down Sendromu grubunda yaş aralığı incelendiğinde 2 ila 6 yaş arasında değişirken, erkek olgular ise 2 yaş aralığında olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda yaş aralığı incelendiğinde 2 ila 5 yaş arasında değişirken, erkek olgular ise 2 ila 4 yaş aralığında olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

Bulgularımız iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısım DS li olan grup ile kontrol grubu arasında beyindeki yapıların hacimsel değişikliklerinin incelendiği kısım diğer kısım ise DS olan grup içerisinde hacim değerleri ile Denver II tarama testi arasında oluşan ilişkinin bulunduğunu gösteren kısımdan oluşmaktadır.

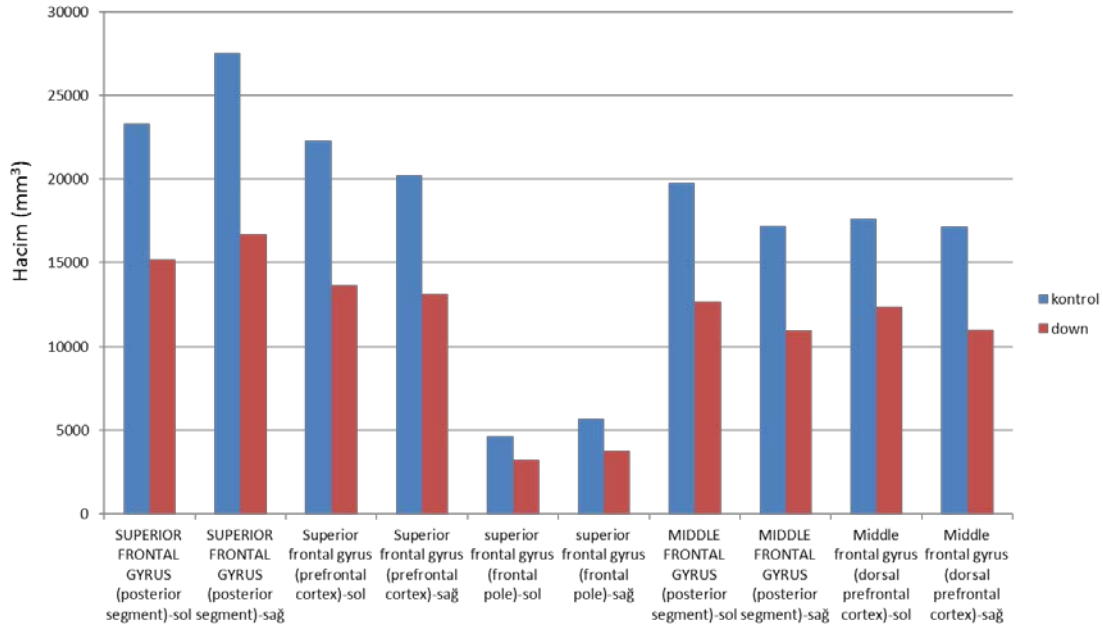
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu bilgileri.

		Kontrol	Down
		n=5	n=5
Cinsiyet	erkek/kız	3/2	1/4
Yaş	Ortalama±st.sapma	3,5(1.1)	3,1(1,8)
	Minimum-maksimum	2-5	2-6

4.2. DS li olan grup ile kontrol grubu arasında beyindeki yapıların hacimsel değişikliklerinin incelenmesi

Çalışmamızda beyin içerisinde bulunan yapıların kontrol ve DS grupta hacim değerleri hem şekil olarak hem de tablo şeklinde verilmiştir.

4.2.1. Frontal bölgede bulunan yapıların hacim değerleri



Şekil 4.1. Frontal bölgede bulunan yapıların hacim değerleri.

Kontrol grubunu oluşturan olgularda frontal bölge içerisinde bulunan yapıların hacim değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sol gyrus frontalis supieror un hacim değerinin DS grubuna göre daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Diğer yapılarda kontrol grubunda yüksek değerde bulunduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.2), (Şekil 4.1).

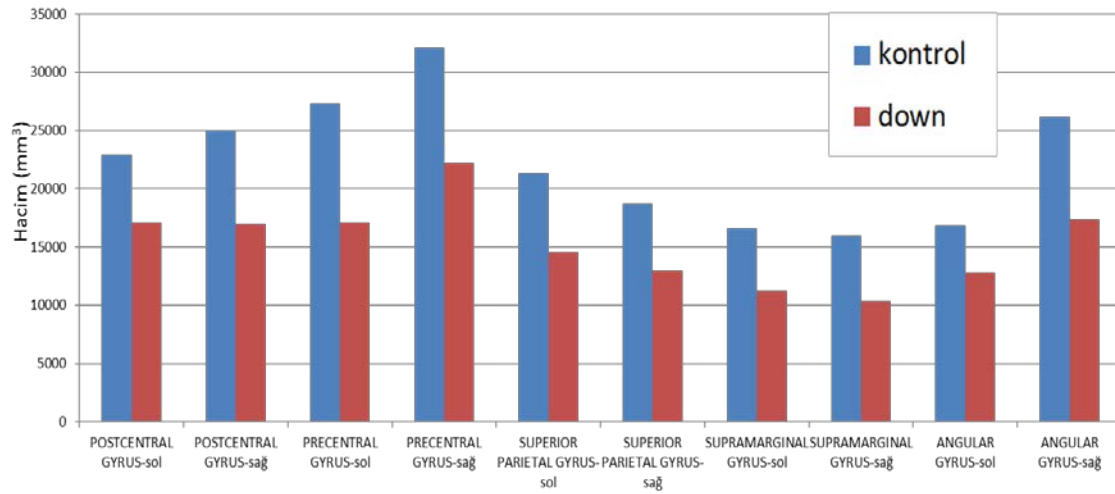
Tablo 4.2 Frontal bölgede bulunan yapıların hacimleri (mm³) ve istatistiği

Frontal bölge alanları (mm ³)	Kontrol	Down	p
Superior frontal gyrus(posterior segment)-Sol	23273±8841	15161±6829	0.143
Superior frontal gyrus(posterior segment)-Sağ	27527±10521	16664±7141	0.92
Superior frontal gyrus (prefrontal cortex)-Sol	22266±5362	13652±5276	0.034*
Superior frontal gyrus (prefrontal cortex)-Sağ	20236±6685	13132 ±4958	0.094
Superior frontal gyrus (frontal pole)-Sol	4666±1356	3207±1282	0.119
Superior frontal gyrus (frontal pole)-Sağ	5653±2164	3757±1300	0.132
Middle frontal gyrus(posterior segment)-sol	19726±4849	12651±5604	0.065
Middle frontal gyrus(posterior segment)-Sağ	17200±5673	10958±4004	0.079
Middle frontal gyrus (Dorsal prefrontal cortex)-Sol	17595±4786	12380±5813	0.160
Middle frontal gyrus (Dorsal prefrontal cortex)-sağ	17123±4802	10978±3835	0.056

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

4.2.2. Parietal bölge içerisinde bulunan yapıların hacim değerleri

Parietal bölge içerisinde bulunan yapıları hacim değerleri kontrol grubunda Down sendromlu gruba göre daha yüksek değerde bulunduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3), (Şekil 4.2).



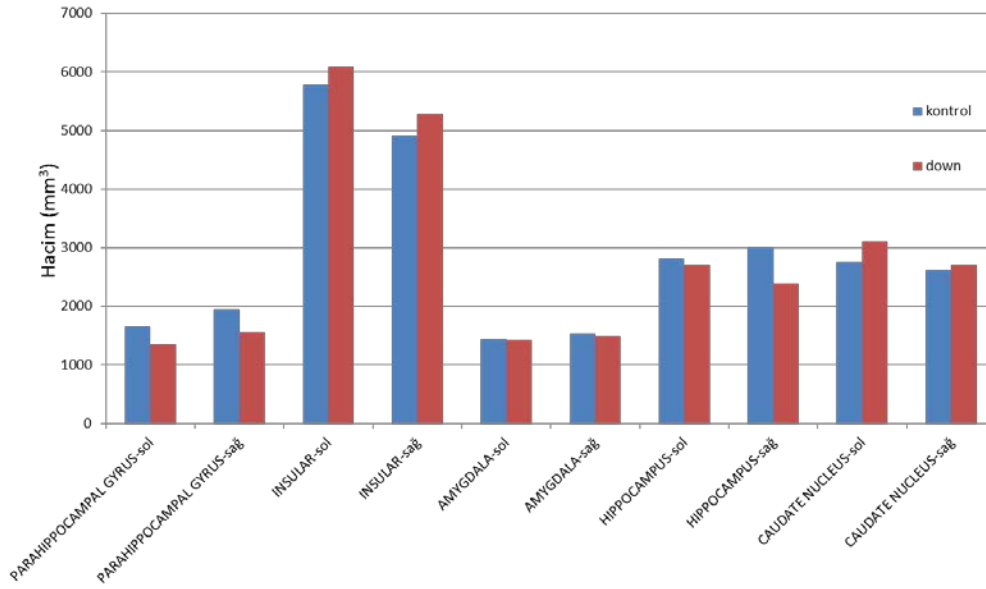
Şekil 4.2. Parietal bölgede bulunan yapıların hacim değerleri

Tablo 4.3. Parietal bölgede bulunan yapıların hacimleri (mm³) ve istatistiği

Parietal bölge alanları	Kontrol	Down	p
POSTCENTRAL GYRUS-sol	22907±6520	17118±7915	0.242
POSTCENTRAL GYRUS-sağ	24918±7264	16981±7069	0.118
PRECENTRAL GYRUS-sol	27354±9561	17129±8199	0.107
PRECENTRAL GYRUS-sağ	32104±9415	22176±10067	0.146
SUPERIOR PARIETAL GYRUS-sol	21315±6152	14592±5573	0.108
SUPERIOR PARIETAL GYRUS-sağ	18703±4102	12981±4871	0.079
SUPRAMARGINAL GYRUS-sol	16549±3216	11249±5455	0.98
SUPRAMARGINAL GYRUS-sağ	16002±4886	10385±4725	0.102
ANGULAR GYRUS-sol	16873±3228	12828±5239	0.180
ANGULAR GYRUS-sağ	26170±6155	17363±6753	0.063

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

4.2.3. Subkortikal yapıların hacim değerlerinin karşılaştırılması

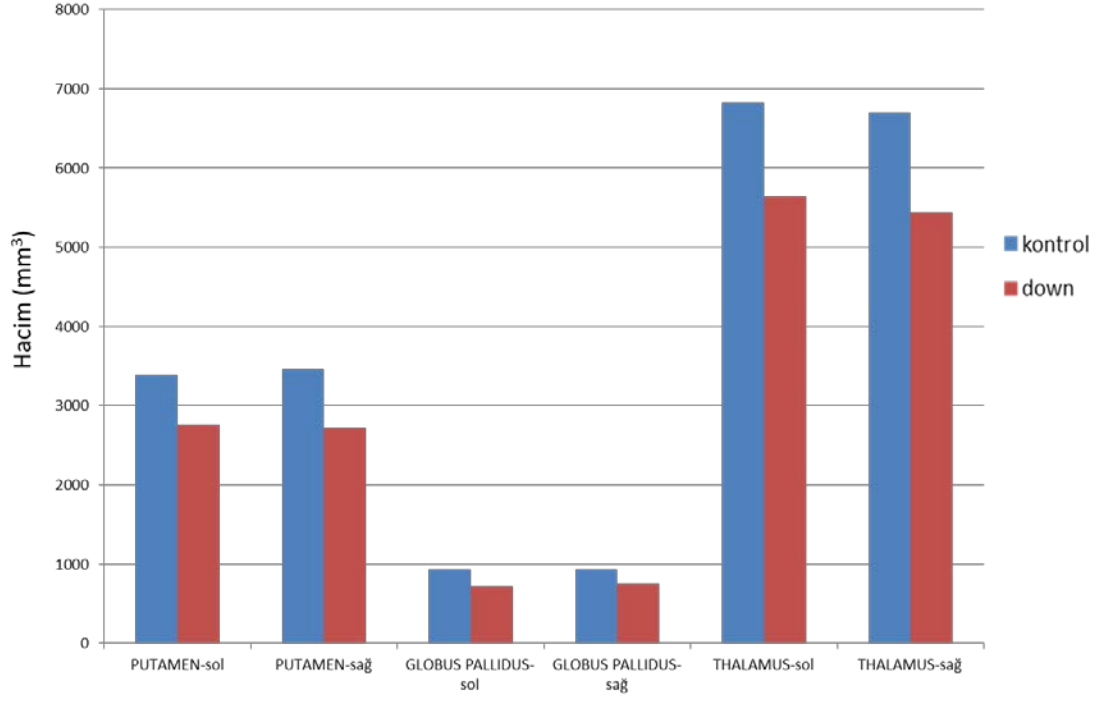


Şekil 4.3. Subkortikal yapıların hacim değerleri

Tablo 4.4. Subkortikal yapıların hacim değerleri (mm³).

Subkortikal alanlar	Kontrol	Down	p
PARAHIPPOCAMPAL GYRUS-sol	1652±502	1348±504	0.369
PARAHIPPOCAMPAL GYRUS-sağ	1948±507	1559±485	0.251
INSULAR-sol	5789±1948	6091±2227	0.825
INSULAR-sağ	4915±1599	5274±1748	0.743
AMYGDALA-sol	1443±425	1430±609	0.970
AMYGDALA-sağ	1528±373	1485±535	0.886
HIPPOCAMPUS-sol	2819±626	2702±929	0.88
HIPPOCAMPUS-sağ	3005±709	2392±855	0.252
CAUDATE NUCLEUS-sol	2755±323	3113±1493	0.614
CAUDATE NUCLEUS-sağ	2611±530	2703±1328	0.889

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

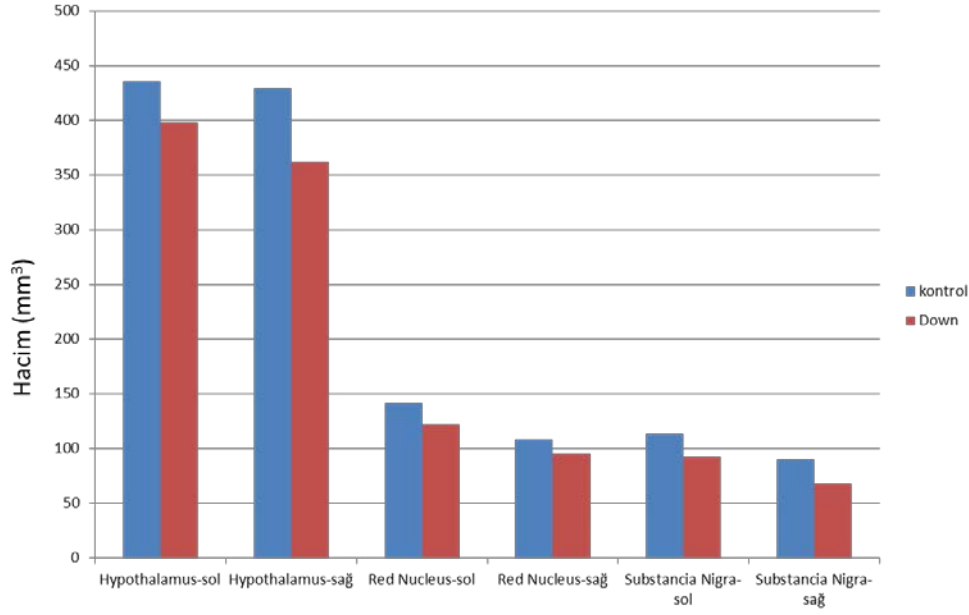


Şekil 4.4. Subkortikal yapıların hacim değerleri.

Tablo 4.5. Subkortikal yapıların hacim değerleri (mm³).

Subkortikal alanlar	Kontrol	Down	p
PUTAMEN-sol	3385±780	2757±889	0.269
PUTAMEN-sağ	3455±801	2722±690	0.159
GLOBUS PALLIDUS-sol	935±202	724±296	0.226
GLOBUS PALLIDUS-sağ	929±166	747±265	0.231
THALAMUS-sol	6821±1597	5637±2310	0.373
THALAMUS-sağ	6702±1551	5436±1998	0.623

p: İstatistiksel anlamlılık değeri



Şekil 4.5. Bazı subkortikal çekirdeklerin hacim değerleri.

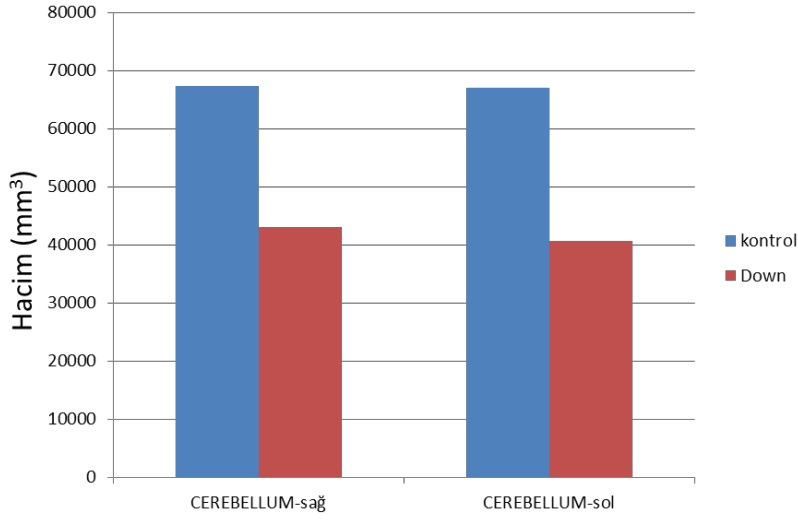
Tablo 4.6. Subkortikal çekirdeklerin hacim değerleri (mm³).

Subkortikal çekirdekler	Kontrol	Down	p
Hypothalamus-sol	436±52	398±157	0.623
Hypothalamus-sağ	429±101	361±150	0.429
Red Nucleus-sol	209±58	145±57	0.431
Red Nucleus-sağ	198±47	138±46	0.517
Substancia Nigra-sol	308±107	256±93	0.341
Substancia Nigra-sağ	305±77	303±129	0.251

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

Subkortikal yapıların hacim değerleri kontrol grubunda DS gruba göre daha yüksek değerde bulunduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4, 5, 6), (Şekil 3, 4, 5).

4.2.4. Beyin sapı ve ventriküllerin hacimleri



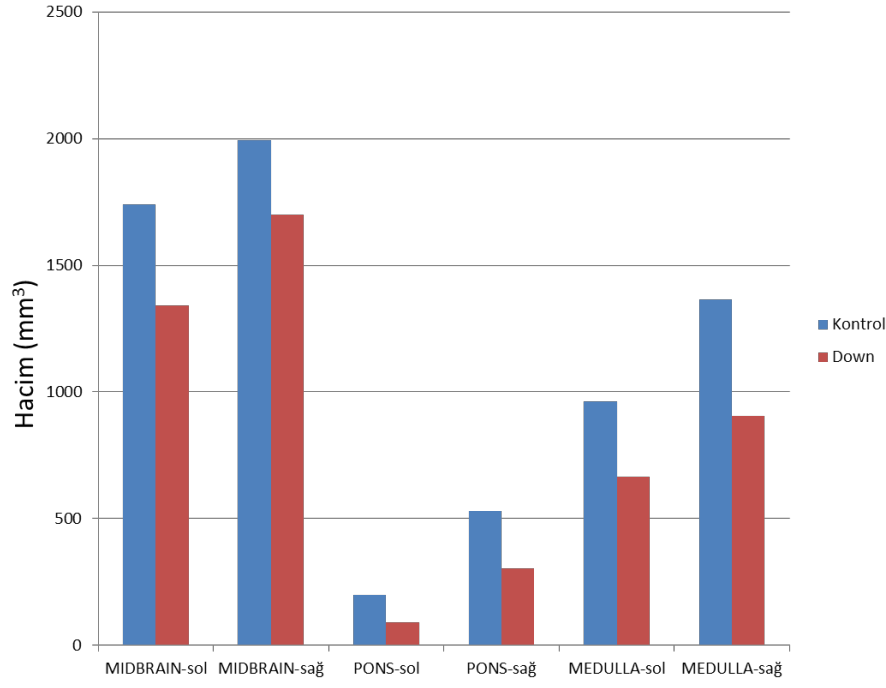
Şekil 4.6. Cerebellum hacim değerleri

Tablo 4.7. Cerebellum hacim değerleri (mm³).

	Kontrol	Down	p
Cerebellum-sağ	67398±15631	43092±17697	0.050*
Cerebellum-sol	67032±17521	40582±16242	0.038*

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

DS grupta cerebellum hacmi kontrol grubuna göre daha düşük değerde bulunmuştur ($p<0.05$), (Şekil 4.6), (Tablo 4.7).

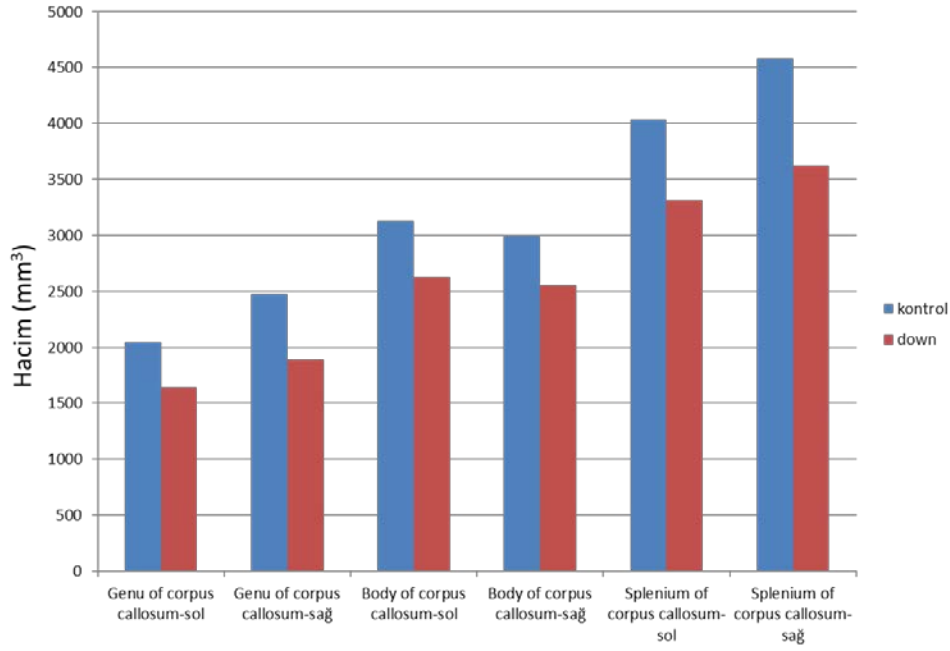


Şekil 4.7. Beyin sapı ile ilgili yapıların hacimdeğerleri

Tablo 4.8. Beyin sapı ile ilgili yapıların hacim değerleri (mm³).

Beyin sapı yapıları	Kontrol	Down	p
MIDBRAIN-sol	1738±498	1340±411	0.206
MIDBRAIN-sağ	1992±516	1699±593	0.429
PONS-sol	200±62	91±23	0.006**
PONS-sağ	530±181	302±140	0.057
MEDULLA-sol	963±386	663±231	0.175
MEDULLA-sağ	1365±543	905±321	0.142

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

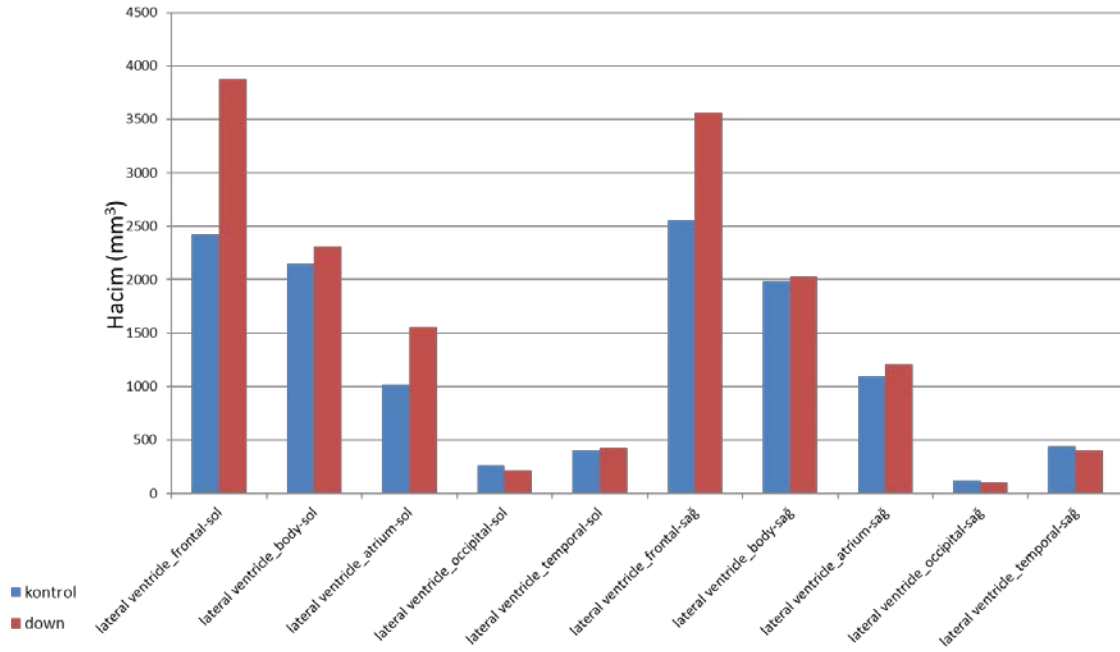


Şekil 4.8. Corpus callosum ile ilgili yapıların hacim değerleri

Tablo 4.9. Corpus callosum ile ilgili yapıların hacim değerleri (mm³).

Corpus callosum ile ilgili yapılar	Kontrol	Down	p
Genu of corpus callosum-sol	2043±323	1642±568	0.269
Genu of corpus callosum-sağ	2473±482	1888±579	0.159
Body of corpus callosum-sol	3131±680	2630±883	0.226
Body of corpus callosum-sağ	2998±515	2551±947	0.231
Splenium of corpus callosum -sol	4033±931	3315±1179	0.373
Splenium of corpus callosum-sağ	4579±1090	3623±1368	0.223

p: İstatistiksel anlamlılık değeri



Şekil 4.9. Lateral ventriküller ile ilgili yapıların hacim değerleri

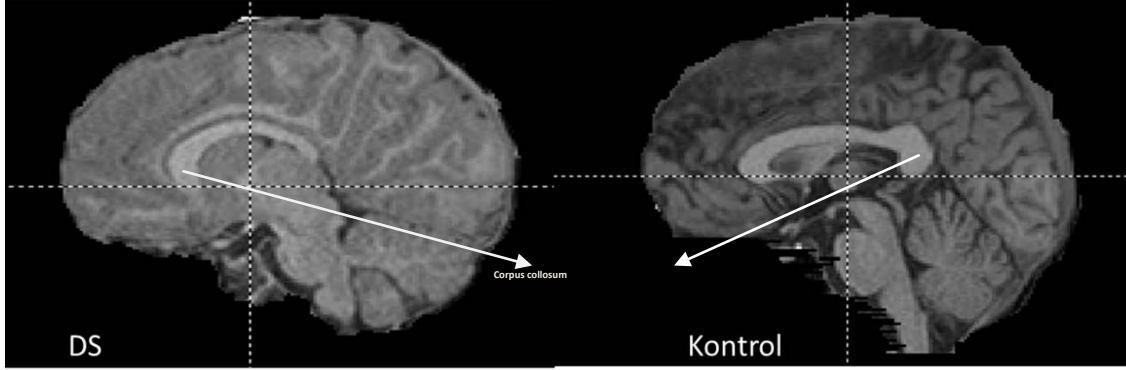
Tablo 4.10. Lateral ventriküller ile ilgili yapıların hacim değerleri

Subkortikal alanlar	Kontrol	Down	p
lateral ventricle _frontal sol	2421±696	3878±2995	0.320
lateral ventricle _body sol	2147±478	2314±1563	0.825
lateral ventricle _atrium sol	1018±149	1554±1186	0.356
lateral ventricle _occipital sol	262±70	210±77	0.305
lateral ventricle _temporal sol	399±93	428±156	0.727
lateral ventricle _frontal sağ	2550±526	3555±2602	0.422
lateral ventricle _body sağ	1986±254	2023±1268	0.950
lateral ventricle _atrium sağ	1090±274	1212±716	0.732
lateral ventricle _occipital sağ	124±42	100±50	0.431
lateral ventricle _temporal sağ	439±116	400±144	0.650

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

Lateral ventrikül ile ilgili yapıların hacim değerleri kontrol grubunda DS li gruba göre daha yüksek değerde bulunduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.8-10), (Şekil 4.7-9).

Şekil 4.10 de DS'li ve kontrol bireye ait sagittal MR görüntüsü görülmektedir. Şekil incelendiğinde beynin farklı olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle corpus collosumun şekilsel olarak farklılığı dikkat çekmektedir (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Kontrol ve DS'li bir olgunun MR sagittal kesitinde corpus collosum un görüntüsü

4.3. Denver tarama testi ile hacim değerlerinin karşılaştırılması

4.3.1. Frontal Bölgede Bulunan Yapıların Hacim Değerleri İle Denver Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki

DS'li bireylerin frontal bölge içerisinde bulunan yapıların hacim değerleri ile Denver II tarama testi sonucu tespit edilen gelişim geriliği arasındaki korelasyona bakıldığında, frontal bölgedeki hacim küçülmelerine bağlı olarak gelişim geriliğinde artma gözlenmesine rağmen bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Frontal bölgede bulunan yapıların hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel gelişim	sosyal	İnce gelişimi	motor	Dil gelişimi	Kaba gelişim	motor
	r	p	r	p	r	p	p
Frontal bölge alanları							
Superior frontal gyrus (posterior segment)-Sol	-0,397	0,508	-0,381	0,526	-0,424	0,477	0,423
Superior frontal gyrus (posterior segment)-Sağ	-0,447	0,450	-0,515	0,375	-0,556	0,330	0,261
Superior frontal gyrus (prefrontal cortex)-Sol	-0,295	0,629	-0,380	0,528	-0,426	0,474	0,373
Superior frontal gyrus (prefrontal cortex)-Sağ	-0,390	0,516	-0,483	0,410	-0,522	0,366	0,282
Superior frontal gyrus (frontal pole)-Sol	-0,543	0,344	-0,515	0,375	-0,559	0,327	0,301
Superior frontal gyrus (frontal pole)-Sağ	-0,534	0,353	-0,491	0,400	-0,517	0,373	0,355
Middle frontal gyrus (posterior segment)-sol	-0,395	0,510	-0,453	0,444	-0,492	0,400	0,324
Middle frontal gyrus (posterior segment)-Sağ	-0,430	0,470	-0,436	0,463	-0,455	0,441	0,398
Middle frontal gyrus (Dorsal prefrontal cortex)-Sol	-0,423	0,478	-0,461	0,434	-0,509	0,381	0,315
Middle frontal gyrus (Dorsal prefrontal cortex)-sağ	-0,457	0,439	-0,412	0,491	-0,444	0,454	0,422

r: Spearman korelasyon katsayısı

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

4.3.2. Parietal Bölgede Bulunan Yapıların Hacim Değerleri İle Denver Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki

Down sendromlu bireylerin parietal bölge içerisinde bulunan yapıların hacim değerleri ile Denver II tarama testi sonucu tespit edilen gelişim geriliği arasındaki korelasyona bakıldığında, parietal bölgedeki hacim küçülmelerine bağlı olarak gelişim geriliğinde artma gözlemlendiği fakat bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Parietal bölgede bulunan yapıların hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel gelişim		sosyal gelişim		İnce motor gelişimi		Dil gelişimi		Kaba motor gelişim	
Parietal bölge alanları	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
POSTCENTRAL GYRUS sol	-0,566	0,319	-0,559	0,327	-0,595	0,290	-0,624	0,261		
POSTCENTRAL GYRUS sağ	-0,493	0,398	-0,484	0,409	-0,522	0,367	-0,559	0,327		
PRECENTRAL GYRUS sol	-0,513	0,377	-0,506	0,384	-0,538	0,349	-0,573	0,313		
PRECENTRAL GYRUS sağ	-0,504	0,387	-0,475	0,419	-0,515	0,375	-0,545	0,342		
SUPERIOR PARIETAL GYRUS sol	-0,560	0,326	-0,639	0,246	-0,672	0,214	-0,726	0,165		
SUPERIOR PARIETAL GYRUS sağ	-0,284	0,644	-0,425	0,488	-0,455	0,441	-0,557	0,330		
SUPRAMARGINAL GYRUS sol	-0,391	0,515	-0,481	0,412	-0,529	0,360	-0,610	0,275		
SUPRAMARGINAL GYRUS sağ	-0,498	0,393	-0,515	0,375	-0,547	0,340	-0,590	0,295		
ANGULAR GYRUS sol	-0,588	0,297	-0,540	0,348	-0,570	0,316	-0,581	0,304		
ANGULAR GYRUS sağ	-0,794	0,109	-0,811	0,095	-0,832	0,081	-0,829	0,083		

r: Spearman korelasyon katsayısı

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

4.3.3. Subkortikal Bölgede Bulunan Yapıların Hacim Değerleri İle Denver Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki

Down sendromlu bireylerin subkortikal bölge içerisinde bulunan yapıların hacim değerleri ile Denver II tarama testi sonucu tespit edilen gelişim geriliği arasındaki korelasyona bakıldığında, subkortikal bölgedeki hacim küçülmelerine bağlı olarak gelişim geriliğinde

artma gözlemlendiği fakat bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 13 a,b ve 14).

Tablo 4.13a. Subkortikal bölgede bulunan yapıların hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel gelişim	sosyal	İnce gelişimi	motor	Dil gelişimi	Kaba gelişim	motor
Subkortikal alanlar	r	p	r	p	r	p	p
PARAHIPPOCAMPAL	-0,599	0,286	-0,493	0,399	-0,531	0,357	0,367
GYRUS-sol							
PARAHIPPOCAMPAL	-0,414	0,488	-0,408	0,495	-0,457	0,439	0,384
GYRUS-sağ							
INSULAR-sol	-0,552	0,335	-0,506	0,384	-0,546	0,341	0,321
INSULAR-sağ	-0,441	0,457	-0,480	0,413	-0,525	0,364	0,300
AMYGDALA-sol	-0,661	0,225	-0,490	0,402	-0,524	0,365	0,413
AMYGDALA-sağ	-0,521	0,368	-0,468	0,427	-0,515	0,375	0,353
HIPPOCAMPUS-sol	-0,662	0,224	-0,663	0,223	-0,703	0,186	0,170
HIPPOCAMPUS-sağ	-0,489	0,403	-0,530	0,359	-0,577	0,309	0,253
CAUDATE NUCLEUS-sol	-0,641	0,244	-0,562	0,324	-0,596	0,289	0,294
CAUDATE NUCLEUS-sağ	-0,558	0,328	-0,491	0,401	-0,527	0,362	0,350

r: Spearman korelasyon katsayısı

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

Tablo 4.13b. Subkortikal bölgede bulunan yapıların hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel gelişim	sosyal	İnce gelişimi	motor	Dil gelişimi	Kaba gelişim	motor
Subkortikal alanlar	r	p	r	p	r	p	p
PUTAMEN-sol	-0,198	0,750	-0,399	0,506	-0,427	0,474	0,34
PUTAMEN-sağ	-0,446	0,452	-0,553	0,333	-0,586	0,299	0,22
GLOBUS PALLIDUS - sol	-0,442	0,457	-0,516	0,374	-0,536	0,352	0,29
GLOBUS PALLIDUS - sağ	-0,554	0,333	-0,502	0,389	-0,524	0,364	0,35
THALAMUS-sol	-0,485	0,408	-0,498	0,393	-0,518	0,371	0,33

								3
THALAMUS-sağ	-0,528	0,361	-0,520	0,369	-0,548	0,339	-0,577	0,30
								8
r: Spearman korelasyon katsayısı					p: İstatistiksel anlamlılık değeri			

Tablo 4.14. Subkortikal çekirdek yapılarının hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel sosyal gelişim		İnce motor gelişimi		Dil gelişimi		Kaba motor gelişim	
Subkortikal çekirdekler	r	p	r	p	r	p	r	p
Hypothalamus-sol	-0,454	0,44	-0,402	0,50	-0,450	0,44	-0,479	0,41
		3		2		7		4
Hypothalamus-sağ	-0,474	0,42	-0,381	0,52	-0,428	0,47	-0,439	0,45
		0		7		2		9
Red Nucleus-sol	-0,451	0,44	-0,346	0,56	-0,390	0,51	-0,401	0,50
		5		9		6		4
Red Nucleus-sağ	-0,534	0,35	-0,448	0,44	-0,488	0,40	-0,496	0,39
		4		9		4		6
Substantia Nigra-sol	-0,642	0,24	-0,522	0,36	-0,540	0,34	-0,515	0,37
		3		7		8		5
Substantia Nigra-sağ	-0,248	0,68	-0,316	0,60	-0,329	0,58	-0,396	0,50
		7		4		9		9
r: Spearman korelasyon katsayısı					p: İstatistiksel anlamlılık değeri			

4.3.4. Beyin Sapı ve Ventriküllerin Hacim Değerleri İle Denver Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki

Down sendromlu bireylerin beyin sapı ve ventriküllerin hacim değerleri ile Denver II tarama testi sonucu tespit edilen gelişim geriliği arasındaki korelasyona bakıldığında, beyin sapı ve ventriküllerin hacim küçülmelerine bağlı olarak gelişim geriliğinde artma gözlemlendiği fakat bu

artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 15, 16, 17 ve 18).

Tablo 4.15. Cerebellumun hacimleri ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel gelişim	sosyal	İnce gelişimi	motor	Dil gelişimi		Kaba gelişim	motor
	r	p	r	p	r	p	r	p
Cerebellum-sağ	-0,559	0,328	-0,491	0,401	-0,520	0,369	-0,528	0,361
Cerebellum-sol	-0,509	0,381	-0,479	0,415	-0,512	0,377	-0,540	0,347
r: Spearman korelasyon katsayısı					p: İstatistiksel anlamlılık değeri			

Tablo 4.16. Beyin sapı yapıları ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel gelişim	sosyal	İnce gelişimi	motor	Dil gelişimi	Kaba gelişim	motor	
Beyin sapı yapıları	r	p	r	p	r	p	r	p
MIDBRAIN-sol	-0,360	0,551	-0,426	0,475	-0,469	0,425	-0,546	0,341
MIDBRAIN-sağ	-0,395	0,510	-0,444	0,454	-0,481	0,421	-0,547	0,340
PONS-sol	-0,033	0,959	-0,268	0,662	-0,334	0,583	-0,482	0,411
PONS-sağ	-0,236	0,702	-0,321	0,599	-0,331	0,586	-0,402	0,502
MEDULLA-sol	-0,379	0,529	-0,537	0,350	-0,573	0,312	-0,670	0,216
MEDULLA-sağ	-0,269	0,662	-0,465	0,430	-0,517	0,372	-0,639	0,245
r: Spearman korelasyon katsayısı				p: İstatistiksel anlamlılık değeri				

Tablo 4.17. Corpus callosum ile ilgili yapılar ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel sosyal gelişim		İnce motor gelişimi		Dil gelişimi		Kaba motor gelişim	
Corpus callosum ile ilgili yapılar	r	p	r	p	r	p	r	p
Genu of corpus callosum-sol	-0,227	0,713	-0,551	0,336	-0,548	0,339	-0,658	0,227

Genu of corpus callosum - sağ	-0,132	0,832	-0,465	0,431	-0,463	0,432	-0,586	0,300
Body of corpus callosum - sol	-0,489	0,403	-0,581	0,304	-0,600	0,285	-0,656	0,229
Body of corpus callosum - sağ	-0,526	0,362	-0,597	0,287	-0,609	0,276	-0,650	0,235
Splenium of corpus callosum -sol	-0,160	0,797	-0,490	0,402	-0,507	0,383	-0,647	0,238
Splenium of corpus callosum-sağ	0,000	1,000	-0,370	0,540	-0,398	0,507	-0,567	0,318
r: Spearman korelasyon katsayısı					p: İstatistiksel anlamlılık değeri			

Tablo 4.18. Subkortikal alanlar ile gelişim geriliği arasındaki ilişki ve istatistiği.

	Kişisel gelişim		sosyal gelişim		İnce motor gelişimi		Dil gelişimi		Kaba motor gelişim	
Subkortikal alanlar	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
lateral ventricle_frontal-sol	-0,713	0,176	-0,464	0,432	-0,488	0,404	-0,398	0,507		
lateral ventricle_body -sol	-0,795	0,108	-0,586	0,299	-0,607	0,278	-0,523	0,366		
lateral ventricle_atrium-sol	-0,727	0,164	-0,473	0,420	-0,496	0,395	-0,389	0,518		
lateral ventricle_occipital - sol	-0,800	0,104	-0,784	0,116	-0,817	0,091	-0,789	0,113		
lateral ventricle_temporal - sol	-0,612	0,273	-0,637	0,248	-0,683	0,203	-0,712	0,177		
lateral ventricle_frontalğ-sağ	-0,676	0,210	-0,493	0,399	-0,521	0,368	-0,471	0,423		
lateral ventricle_body-sağ	-0,666	0,219	-0,596	0,289	-0,622	0,262	-0,615	0,270		
lateral ventricle_atrium-sağ	-0,514	0,376	-0,488	0,404	-0,537	0,351	-0,566	0,320		
lateral ventricle_occipital-sağ	-0,441	0,457	-0,550	0,337	-0,593	0,292	-0,672	0,214		
lateral ventricle_temporal-sağ	-0,371	0,539	-0,498	0,394	-0,547	0,340	-0,641	0,244		
r: Spearman korelasyon katsayısı					p: İstatistiksel anlamlılık değeri					

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda intraserebral patolojilerin tanı ve takiplerinde hacimsel radyolojik yöntemler gittikçe artan oranlarda kullanılmaktadır. İntraserebral hemorajide, beyin metastazlarında, brakiterapi sonrası küçülen tümör hacmini göstermede, multipl sklerozda, olfaktor bulbus hacmini belirlemede, Alzheimer hastalığında, epilepside, serebral infarktta hacimsel çalışmaların yapıldığı bildirilmiştir (3-8). Alzheimer'lı hastalarda medial temporal lob ile temporoparyetal ve posterior singulat kortekste atrofi geliştiği (94), epilepsili çocuklarda hipokampal volumün azaldığı, gliomalı hastalarda brakiterapi sonrası tümör hacminin azaldığı (3), MS hastalarında olfaktor volumün ve fonksiyonun korele olarak azaldığı bulunmuştur (5). Serebral palsi'li hastalarla serebellum ve beyin sapı hacmini ölçerek yaptıkları çalışmada, serebral palsi'li çocukların serebellar hemisfer ve beyin sapı hacimlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptamıştır. Beyin hacim değişiklikleri birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar için önemlidir. Otizm, hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, multiple skleroz, epilepsi, preterm doğum, fragile X sendromu, Tourette sendromu ve DS gibi birçok hastalıkta yapılan çalışmalarda beyin hacmindeki değişimler vurgulanmıştır (95).

Sinir sisteminin görüntülenmesine yönelik çalışmalar erişkinlerdeki psikiyatrik bozukluklarda yaygın olarak çalışılmaktadır. Sinir sistemi görüntülenmesi sırasında değişik derecelerde karşılaşılan radyasyonun, gelişmekte olan sinir sistemi ve gelişen beden üzerine kısa ve uzun dönemdeki olası etkilerine yönelik kaygılar çocuklarda sinir sistemi görüntüleme çalışmalarını geciktirmiştir. Positron emisyon tomografisi (PET) ve tek-foton emisyon tomografisi (Single-photon emission computerized tomography :SPECT) gibi teknikler hala bir miktar radyasyonla karşılaşmayı gerektirirken, işlevsel MRG yöntemi çocukların beyin yapısı ve işlevinin radyasyonla karşı karşıya kalmadan çalışılmasını kolaylaştırmıştır. Sinir

sistemi görüntüleme çalışmalarındaki bu sınırlılıklara karşın, çocuk ve ergenlerdeki nöropsikiyatrik bozukluklarda beyin yapısı ve işlevlerinin anlaşılmasıyla ilgili önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (96).

DS özel yüz görünümü, iskelet, kas, eklem ve organ anormallikleri ile orta ya da ileri derecede zeka geriliği ileri karakterize genetik bir hastalıktır. Bazı çalışmalarda DS'lu bireylerde, genel büyüme eksikliği sonucunda kraniyal uzunluğun azaldığı, kraniyal taban açısının arttığı ve bunun anatomik bir karakteristik olduğu belirtilmiştir (97). Çocuklarda santral sinir sisteminde oluşan lezyon ile ortaya çıkan fonksiyonel hasarlanma arasındaki ilişki zamanla değişim gösterebilmektedir.

Bu bağlamda literatür incelendiğinde yüksek çözünürlüklü MRG ve voksel-tabanlı morphometry (VTM) kullanılarak DS'li çocuk, adolesan ve genç erişkinlerin beyinleri incelenerek yapılmış çalışmalar mevcuttur .(10-13). Ancak DS'li hastalarda atlas temelli analiz yöntemi kullanılarak yapılan araştırma bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda DS olan hastalarda genel beyin hacminde normal kontrollere oranla belirgin azalma, özellikle daha fazla hipofrontalite gösterilmiştir. Genel beyin gri maddesi hacmiyle karşılaştırıldığında limbik bölge gri maddesi daha fazla azalmıştır. Bu bulgunun bir miktar bozukluğa özgü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca temporal limbik gri madde azalması sağa kıyasla solda daha fazladır. Frontal korteks ile uyumlu olmak üzere anterior korpus kallosum orta hat kesit alanında azalma da bildirilmektedir. Kortikal ve kallosal bulguların hipoplastik ya da atrofik bir süreç olup olmadığı bilinmemektedir.

Frontal ve pariyatal bölgeyi içeren metabolik örüntüler ve özellikle de dil sistemi ile ilgili anormallikler de dikkat çekmekte ve bu yapısal ve işlevsel bulguların DS'de sıklıkla görülen konuşma yetersizliğini yansıttığı düşünülmektedir.

DS tanısı alan kişilerde talamus ve hipotalamus gibi diensefalon ve lentiküler nükleus hacimleri yönünden kontrol grubu arasında bir fark gösterilmemesi, subkortikal motor ve duyu sistemlerinin görece korunduğunu göstermektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DS'de serebellar hacim ve tüm vermiyan lobüllerin ölçümleri azalmış olarak bulunmuştur (98).

Bilgisayarlı Tomografi (CT) çalışmaları ile DS olanlarda hafif derecede yaygın serebral atrofi gösterilmiştir. SPECT çalışmalarında ise temporopariyetal bölgede iki taraflı ve simetrik azalmış bölgesel serebral kan akımı oldu ğu ortaya çıkarılmıştır. Yapılan bir SPECT çalışmasında ise iki taraflı posteriyor pariyetal ve sağ temporal loblarda azalmış bölgesel kan

akımı gösterilmiştir. Bu olgulara ek olarak frontal ve sağ temporal loblarda da azalmış serebral kan akımı bildirilmiştir (99). Bunun dışında son yıllarda Down sendromlu hastaların MRG ile ilgili çalışma sayılarında artış bulunmaktadır (12, 13). DS'li çocuk ve adolesanların beyin morfolojisindeki değişimlerin ve gri madde, beyaz cevher, serebrospinal sıvıdaki olası temporal anatomik anormalliklerin tespiti için 21 tane DS'li hastanın beynini yüksek çözünürlüklü MRG ve VBM yöntemi ile incelemişlerdir. Araştırmalarına aynı yaş grubundaki sağlıklı 27 adet bireyi kontrol grubu olarak almışlardır. Araştırma sonucunda DS'li çocuk ve adolesanlarda kontrol grubuna göre toplam beyin hacminde anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir. Sadece toplam beyin hacminde değil aynı zamanda cerebellumdaki gri madde, frontal lop, limbik lobun frontal bölgesi, parahipocampal girus ve hipokampus, cerebellumun beyaz cevheri, parietal lop, lob altı bölgeler ve beyin sapı volumlerinde de kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir (10). Literatüre uygun olarak çalışmamızda DS'li olgularda pons ve cerebellum hacminde azalma tespit ettik (Şekil 4.6-7).

DS'li adolesanlarda bölgesel gri cevher yoğunluğunu 12 tane DS'li adolesanda MRG kullanarak incelemişler ve araştırmada aynı yaş grubundaki 12 tane sağlıklı adolesanı kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Araştırmada DS'li hastalar nöropsikolojik değerlendirmeye tabii tutulmuş ve beyin hacimleri ile zeka, dil, görme ve motor yetenekler, hafıza gibi bilişsel yetenekler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçlarını kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında DS'li adolesanlarda beyin hacminde anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Aynı zamanda DS'li çocukların beyinlerinde sol cerebellum (posterior), sağ alt temporal girus/ medial temporal lop(fusiform girus, hipocampus) ve sol medial temporal lop (fusiform girus) gibi beyin kısımlarında gri cevher yoğunluğunda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca araştırmada bölgesel gri cevher yoğunluğu ile dil, görme ve motor yetenekler, hafıza gibi bilişsel yetenekler arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (11).

16 tane DS'li çocuk ve genç erişkinde (yaş aralığı: 5-23) yüksek çözünürlüklü MRG kullanarak toplam beyin hacmini, bölgesel beyin volümlerini ve doku bileşimlerini incelemişlerdir. Çalışmalarında 15 tane aynı yaş grubunda sağlıklı çocuk da kontrol grubu kullanılmışlardır. Araştırma sonucunda DS'li çocuklar kontrol grubuna göre toplam gri ve beyaz cevher hacimlerinde azalma, toplam beyin hacminde orantısız azalma, subkortikal ve parietal gri maddede ve temporal beyaz cevher bileşenlerinde artma tespit etmişlerdir (12). Bu çalışmada hipokampus hacminde önemli derecede azalma olduğu, amigdala hacminde de azalma olduğu ancak bu azalmanın istatistiksel öneme sahip olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamız sonucu DS li olgularda hipokampus ve amigdala hacminde azalma olduğu ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.3, Tablo 4.4). DS’li olgularda bu çıkarım ile amigdala ve hipokampus gibi hafıza merkezlerinin etkilendiği düşünülmektedir.

Yapılan başka bir çalışmada DS’li olgularda toplam beyin hacminde azalma olduğunu ve bunun yanı sıra cerebellum ve subkortikal çekirdeklerin hacmin de anlamlı şekilde azalma olduğunu tesbit edilmiştir (13). Cavalieri yöntemi ile DS ve kontrol gruplarını karşılaştırmışlar ve sonuç olarak beyin hacimlerinin DS de kontrole göre daha düşük değerde olduğu tespit edilmiştir (100).

DS’li erişkinlerde yapılan post-mortem çalışmalarda total beyin ağırlığında azalma, serebral sulcusların derinliğinde azalma ve ventrikülomegali gibi bazı anormalliklerin yanında beyin sapı, beyincik, frontal ve temporal lop gibi bazı yapılarda küçülme olduğunda rapor edilmiştir (101, 102). Çalışmamız sonucunda DS grupta ventrikül hacimlerinde artma olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucu ile literatür sonuçları uyumlu görülmektedir. Literatürde hacim hesaplamalarında değişik yazılımlar ve değişik yöntemler kullanıldığı tespit edilmiştir. Bazen bu yazılımların pahalı olması ya da yazılımların kullanımının zor olması gibi hacim hesaplamalarının dezavantajları bulunmaktadır. Çalışmamızda otomatik beyin parselasyonu yapan MriStudio kullanılmıştır. Bu yazılım hem avantajları hem de dezavantajları vardır. En büyük avantajı parasız olması iken en büyük dezavantajı Mac gibi sistemlerde çalışmamaktadır.

Öte yandan DS’li çocuklarda yapılan postmortem çalışmalarda gecikmiş santral sinir sistemi gelişimi ve kortikal disgenenezis görülmüştür. DS’li çocuklarda tespit edilen bu anormalliklerin yukarıda bahsedilen erişkin hastalardaki nöropatolojik durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (103).

Yukarıdaki araştırmalar incelendiğinde DS’li hastalarda beyin ve beyin ile ilgili yapıların etkilendiği anlaşılabacaktır. Dolayısıyla çalışmamızda MRG uygulaması yaparak beyinde bulunan tüm yapıların hacimleri, cerebellum ve beyin sapı hacimleri, beyin ventrikülleri ve subaraknoid bölgede bulunan sıvı hacmini hesaplanmıştır.

Son yıllarda genetik hastalıkların hem genotipleri hem de beyin ile ilgili yapılar arasında ilişkilerin incelendiği araştırmalar giderek çoğalmaktadır.

14 yetişkin DS’li olgunun beyin hacimlerini Freesurfer gibi MAC tabanlı bir yazılımla incelemişler bunun dışında DS’li hastalara Dementia Questionnaire for People with Learning

Disabilities testi uygulanmıştır. Bu test ile hastaların konuşma, kısa ve uzun dönem hafıza, motor ve bilişsel düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçta her hasta için 0 ila 60 arası bir skor elde edilmiş ve sonuçlar karşılatırılmıştır. DS'li olgularda kan örnekleri alınarak DNA analizi ve apolipoprotein E (APOE) enzimi genotiplemesi araştırılmıştır.

Çalışmalarının sonucu DS'li olgularda kontrole göre yaşla beraber beynin gri maddesi ve orbitofrontal korteks and the parietal kortekslerde arasında bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer sonuç ise DS'li grubun kognitif sonuçları ile APOE ϵ 4 ve lateral ventrikül hacimleri arasında ilişki tespit etmişlerdir (104).

Çalışmamızda DS'li olgularda Denver II gelişim ve tarama testi sonucu beyin hacmi ile ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir.

DS'li bireylerin frontal bölge içerisinde bulunan yapıların hacim değerleri ile Denver II tarama testi sonucu tespit edilen gelişim geriliği arasındaki korelasyon'a bakıldığında, frontal bölgedeki hacim küçülmelerine bağlı olarak gelişim geriliğinde artma gözlenmiş fakat bu artmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Yine DS'li bireylerin parietal bölge içerisinde bulunan yapıların hacim değerleri ile Denver II tarama testi sonucu elde edilen verilerden hesaplanan gelişim geriliği arasında, parietal bölgedeki hacim küçülmelerine bağlı olarak gelişim geriliğinde artma gözlenmiş ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Bunlara ilaveten DS'li bireylerin subkortikal bölge içerisinde bulunan yapıları, beyin sapı ve ventriküllerinin hacim değerleri ile Denver II tarama testi ile edilen gelişim geriliği arasındaki ilişkiye bakıldığında, yine subkortikal bölgede içerisindeki yapılar, beyin sapı ve ventriküllerinin hacim değerlerindeki küçülmelere bağlı olarak gelişim geriliğinde artma gözlenmiş ancak bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Bu sonuçlar bize DS'li bireylerin beyin yapılarına ait belirli bölgelerin hacimlerinin kontrol grubuna göre daha küçük olduğunu ve bu küçülmeye bağlı olarak gelişim geriliğinin arttığını göstermiştir.

MRG, elektromanyetik alan içerisinde vücuttaki protonların Radyo frekansı dalgalarıyla etkileşimi sonucunda oluşan enerji ile görüntü elde edilmesidir. Radyasyon içermemesi, çok planda kesitsel görüntü elde edilmesi, çok iyi kontrast rezolüsyonu ve özellikle yumuşak doku patolojilerinin gösterilmesindeki üstünlükleri avantajları arasındadır.

DS'li olgularda MRG çekim işlemleri rutin olarak yapılmaktadır. Ancak MRG çekimlerinde çocukların uyutulma problemleri, ilaç verilmesi ve hareket etmesi gibi durumlar yüzünden MRG sonuçları temiz ve net olarak elde edilememektedir. Çalışmamızın en büyük

limitasyonu olgu sayısının azlığıdır. Uzun uğraş ve çabalardan sonra ancak bu vakaya ulaşılabilmektedir. Bunun dışında DS'lu olguların aile sahiplerinin psikolojik olarak çocuklarına bağılılıkları ve çocukları için istenen MRG çekimlerine de sıcak bakmamaktadır. Çalışmamız için her ne kadar da etik kurul onayı alınsa da çalışma için ancak bu kadar sayıda deneye ulaşılabilmiş ve ailelerin onayı alınmıştır.

Çok sayıda bilgisayar yazılımı ile sınırlandırılan herhangi bir bölgenin yüzey alanı ölçülebilir. Bu yazılımlar sayesinde hızlı ve güvenilir sonuçlar elde edilebilir, ancak bazı yazılımların özellikle bu cihazların yüksek maliyetlerine bağılı olarak sıkıntılara neden olmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız yazılım ücretsiz olup tamamen kullanıcı dostu olarak tasarlanmıştır. Konu ile ilgi duyan birisi yazılımın web sitesine girerek hem bilgisayara indirme hem de kullanma ile ilgili bir çok bilgiye kolay ve rahatça ulaşabilir.

Sonuçlar

1. DS'li grupta kontrol grubuna göre beyindeki yapıların hacimsel değeri daha düşük değerde hesaplanmıştır. Ancak serebellum hacmi, dorsoprefrontal kortesk hacmi, beyin sapının bazı bölgelerinde hacimlerde azalmanın istatistiksel öneme sahip olduğu,
2. Beyindeki bir çok yapı DS'ler de düşük değerde elde edilmesine rağmen lateral ventrikül ile ilgili alt yapıların hacimsel olarak arttığı tespit edilmiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
3. Yine beyin içerisinde bulunan ve sağ ve sol hemisferi birbirine bağlayan ana yol olan corpus callosum ile ilgili alt yapıların daha düşük değerde hacime sahip olduğu ancak bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).
4. DS'li bireylerde Denver II tarama testi sonucu tespit edilen gelişim geriliğinin, bu bireylerin beyinin belli bölgelerinin hacimlerindeki azalmaya bağılı olarak arttığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Daha büyük çalışma serileri ve ilave biyomarkerlar kullanılarak yeni çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Greber-Platzer S, Schatzmann-Turhani D, Wollenek G, et al. Evidence against the current hypothesis of gene dosage effects of Trisomy 21: ets-2, encoded on chromosome 21 is not overexpressed in hearts of patients with Down syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 395–399.
2. Antonarakis SE, Lyle R, Chrast R, Scott HS: Differential gene expression studies to explore the molecular pathophysiology of Down syndrome. *Brain Res Rev* 2001; 36: 265–274.
3. Julow J, Kolumbán Z, Viola Á, et al. Prediction of volumetric change in the triple ring caused by glioma I-125 brachytherapy. *Neuro Oncol.* 2008;10: 583-92.
4. Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, et al. Comparison of the ABC/2 Estimation Technique to Computer-Assisted Trial Volumetric Analysis of Intraparenchymal and Subdural Hematomas. *Stroke* 1998; 9: 1799-1801.
5. Goektas O, Schmidt F, Bohner G, et al. Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. *Rhinology* 2011; 49: 221-226.
6. Julow J, Viola A, Major T, et al. Volumetric changes following 125I interstitial brachytherapy of gliomas. *Ideggyogy Sz* 2005; 58: 120-132.
7. Kosior JC, Idris S, Dowlatshahi D, et al. Quantomo: validation of a computer-assisted methodology for the volumetric analysis of intracerebral haemorrhage. *Int j Stroke* 2011; 6: 302-305.
8. Wang CW, Juan CJ, Liu YJ, et al. Volume-dependent overestimation of spontaneous intracerebral hematoma volume by the ABC/2 formula *Acta Radiol* 2009; 50: 306-331.
9. Rachidi Mohammed, Lopes Carmela. Molecular Mechanisms of Mental Retardation in Down Syndrome. *Focus on Mental Retardation Res* 2007; 4: 82-89.
10. Filippo Carducci, Paolo Onorati. Whole-brain voxel-based morphometry study of children and adolescents with Down syndrome. *Functional Neurology* 2013; 28: 19-28.

11. Menghini D, Costanzo F, Vicari S, et al. Relationship Between Brain and Cognitive Processes in Down Syndrome. *Behav Genet* 2011; 41: 381–393.
12. Pinter JD, Brown WE, Eliez S, et al. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high-resolution MRI study. *Neurology* 2001; 56: 972-974.
13. Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, et al. Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1659-1665.
14. Faria AV, Hoon A, Stashinko E, et al. Quantitative analysis of brain pathology based on MRI and brain atlases-applications for cerebral pals. *Neuroimage* 2011; 54: 1854–1861.
15. Özdamar S, Sorkun HÇ, Genel Embriyoloji, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Kayseri, 2002: 36
16. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. North Carolina, 1995: p 51–84.
17. Yıldırım M. Temel Nöroanatomî, 1. Nobel Tıp kitapevi, İstanbul, 2000: ss. 53–64.
18. Moore KL, Persaund TVN. Human Embriyoloji. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi (6th ed), Yıldırım M., Okar I., Dalcik H. (edts), Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002: p 453–477.
19. WEB_1. (2012). Evrim ağacı web site. <http://www.evrimagaci.org/makale/335> (25.09.2015).
20. Dere F, Atlaslı Nöroanatomî Fonksiyonel Nöroloji, 4. baskı, Nobel Kitabevi, Adana, 2012: ss11-106.
21. Rothenburger A, Gay R. Color Atlas of embryology. Renkli Embriyoloji Atlası, Aytekin Y., Gürsoy E., Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2000: 237-238.
22. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 2. cilt, 4. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006: ss 299-303.
23. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, et al. A quantitative magnetic resonance-imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994; 5: 874-887.
24. Caviness VS Jr, Kennedy DN, Richelme C, et al. The human brain age 7–11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cereb Cortex*. 1996; 6: 726–736.

25. Resnick MB, Armstrong S, Carter RL. Developmental intervention program for high-risk premature infants: effects on development and parent-infant interactions. *J Dev Behav Pediatr* 1988; 9: 73-78.
26. Creasey H, Rumsey JM, Schwartz M, et al. Brain morphometry in autistic men as measured by volumetric computed tomography. *Arch Neurol* 1986; 43: 669–672.
27. Wang D, Chalk JB, Rose SE, et al. MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures. Part II: application to a study of Alzheimer's disease and normal aging. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 41–48.
28. Ronan L, Doherty CP, Delanty N, et al. Quantitative MRI: a reliable protocol for measurement of cerebral gyrification using stereology. *Magn Reson Imaging* 2006; 24: 265–272.
29. Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 10. baskı, ODTÜ Yayıncılık, Ankara, 2011: 248-255.
30. <http://player.slideplayer.biz.tr/12/3668627/#> (29.10.2015).
31. <http://www.gehirnlernen.de/gehirn/das-gro%C3%9Fhirn/die-gro%C3%9Fhirnrinde-neo-oder-isocortex/> (29.10.2015).
32. Putz R, Pabst R. Sobotta İnsan Anatomi Atlası Cilt I. Urban & Fisher, Münih 2006: p 289
33. Hickey F, Hickey E, Summar KL. Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner. *Advances in pediatrics* 2012; 59: 137–57.
34. Evans M, Fay F. Down syndrome. New York: Chelsea House, 2009: 12.
35. Hassold TJ, Jacobs PA. Trisomy in man. *Annu Rev Genet* 1984; 18: 69–97.
36. Epstein CJ. Down syndrome (trisomy 21). In: Scriver CA, et al. (Ed). *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill, New York, 1995: 749–794.
37. Tolmie JL. Down syndrome and other autosomal trisomies. In: Rimoin D, O'Connor JM, Pyeritz RE, Emery AEH, (Eds). *Principles and Practices of Medical Genetics*. 3rd edn, WB, Saunders, Livingstone, Scotland UK, 1997: 925–971.
38. Allen EG, Freeman SB, Druschel C, et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects *Hum Genet* 2009; 125: 41–52.

39. Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet* 2009; 126: 195-214.
40. Holtzman DM, Epstein CJ, Mobley WC. The Human Trisomy 21 Brain: Insights From Mouse Models Of Down Syndrome. *Mental Retardation And Developmental Disabilities Res Rev* 1996; 2: 66-72.
41. The American Academy of Pediatrics. Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders in the Medical Home: An Algorithm for Developmental Surveillance and Screening. *Pediatrics* 2006; 118: 405-420.
42. [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5303a4,htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5303a4.htm) (03.11.2015).
43. Muller F, Rebiffe M, Taillandier A, Oury J.F, Mornet E. Parental origin of the extra chromosome in prenatally diagnosed fetal trisomy 21. *Hum. Genet* 2000; 106: 340-344.
44. Antonarakis SE, Avramopoulos D, Blouin JL, et al .Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nat. Genet* 1993; 3: 146-150.
45. Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S, et al. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995–2011). *Prenatal diagnosis* 2012; 32: 142–153.
46. Mansfield C, Hopfer S, Marteau TM, et al. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. *European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality)*. *Prenatal diagnosis* 1999; 19: 808–812.
47. Roizen NJ, Patterson D . Down's syndrome. *Lancet (Review)* 2003; 361: 1281–1289.
48. http://www.bebek.com/down-sendromlu-cocuklarin-gelisim-ozellikleri_m (14.07.2016).
49. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskrift for den Norske laegeforening* 2013; 133: 290-291.
50. Kliegma, Robert M. Down Syndrome and Other Abnormalities of Chromosome Number. *Nelson textbook of pediatrics*. (19th ed.). Philadelphia, Saunders, 2011: p 76-82.

51. Weijerman ME, Winter JP . Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *European journal of pediatrics* 2010; 169: 1445–1452.
52. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam Raoul CM. Syndromes of the Head and Neck. Fourth Edition, Oxford Universty Press, 2001; pp 35-41.
53. Reilly C. Behavioural phenotypes and special educational needs: is aetiology important in the classroom? *Journal of Intellectual Disability Research* 2012; 56: 929–946.
54. Batshaw, Mark, ed. *Children with disabilities* (5th ed.), Paul H. Brookes, Baltimore, 2005: 308.
55. Patterson T, Rapsey CM, Glue P. Systematic review of cognitive development across childhood in Down syndrome: implications for treatment interventions. *Journal of Intellectual Disability Research* 2013; 57: 306–318.
56. Rondal JA, Quartino AR. *Therapies and rehabilitation in Down syndrome*. J Wiley & Sons, Chichester, England, 2007: 116.
57. Kent RD, Vorperian HK . Speech impairment in Down syndrome: a review. *Journal of speech, language, and hearing research* 2013; 56: 178–210.
58. McGuire, Dennis and Chicoine, Brian . *Mental Wellness in Adults with Down Syndrome*. Bethesda, MD: Woodbine House, 2006: 49.
59. M. William Schwartz, ed. *The 5-minute pediatric consult* (6th ed. ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 289.
60. Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EM, et al. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Disease models & mechanisms* 2011; 5: 586–595.
61. Hammer, edited by Stephen J. McPhee, Gary D. *Pathophysiology of Selected Genetic Diseases*. *Pathophysiology of disease : an introduction to clinical medicine* (6th ed. ed.). New York: McGraw-Hill Medical Chapter, 2010: 2.
62. Nelson MR. *Pediatrics*. New York: Demos Medical. 2011: 88.
63. Howard Reisner . *Essentials of Rubin's Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013:129–131.
64. <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome.html> (03.11.2015).

65. Kausik Mandal . Treatment & prognosis in pediatrics. Jaypee Brothers Medical P, 2013: 391.
66. Fletcher-Janzen, edited by Cecil R. Reynolds, Elaine. Encyclopedia of special education a reference for the education of children, adolescents, and adults with disabilities and other exceptional individuals (3rd ed. ed.). New York, John Wiley & Sons, 2007: 458.
67. Zhang DY, Cheng L, David Y. Clinical Molecular Biology, In: Molecular genetic pathology (2), Cheng Liang, Zhang David Y, Eble JN. (Eds.), Springer-Verlag New York, 2013: 3-41.
68. David AK. Family Medicine Principles and Practice (Sixth Edition ed.). New York, NY: Springer New York, 2013: 142.
69. Cummings M. Human Heredity: Principles and Issues (10 ed.), Cengage Learning, 2013: 138-139
70. Jerome Frank Strauss, Robert L. Barbieri. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology : physiology, pathophysiology, and clinical management (6th ed. ed.), Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009: 791-793
71. Menkes JH, Sarnat HB. Child neurology (7th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 228-230.
72. Gardner RJM, Grant R. Sutherland LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling (4th ed. ed.), Oxford: Oxford University Press, 2012: 292.
73. Rahmani Z , Blouin JL , Creau-Goldberg N, et al. Down syndrome critical region around D21S55 on proximal 21q22.3. Am J Med Genet Suppl 1990; 7: 98-103.
74. Michael H. Ebert, ed. Psychiatric Genetics. Current diagnosis & treatment psychiatry (2nd ed. ed.). New York: McGraw-Hill Medical, 2008: p 3-5.
75. Weksler ME, Szabo P, Relkin NR, et al. Alzheimer's disease and Down's syndrome: treating two paths to dementia. Autoimmunity reviews 2013; 12: 670-675.
76. Roberts JE, Price J, Malkin C. Language and communication development in Down syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2007; 13: 26–35.
77. Pradhan M, Dalal A, Khan F, et al. Fertility in men with Down syndrome: a case report. Fertil Steril 2006; 86: 1765-1767.

78. <https://translate.google.com.tr/translate?hl=tr&sl=en&u=https://www.kcdsg.org/files/content/Educating%2520Students%2520with%2520Down%2520Syndrome%2520With%2520Their%2520Typical%2520Peers.pdf&prev=search> (10.07.2015).
79. Eroz R, Okur M, Berik O. Down sendromlu çocuklarda AgNOR sayısı ile gelişim arasında bir ilişki var mı? Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2011; 1: 8-11.
80. Eroz R, Okur M, Ozkan A, Berik, et al. Does higher NORs expression affect the developmental stages of down syndrome infants? Genetic Counseling 2012; 23: 249-253.
81. Savasır I, Sezgin N, Erol N: Ankara Gelişim Tarama Envanteri. 2nd ed. Ankara, Turkey, Türk Psikologlar Derneği 1993; 1: 17-25
82. OYAR O. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin Klinik Uygulamaları Ve Endikasyonları. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 5: 31-40.
83. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1998: 151-210.
84. Bushong SC. Radiologic Science for Technologists. Physics, Biology, and Protection. Third edition, C.V. Mosby Company, St Luis, 1984: 387-412.
85. Yeşildağ A, Oyar O. Manyetik rezonans görüntüleme fiziği. Oyar O, Gülsoy UK ed. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Tisamat Basım, Ankara, 2003: 281-372.
86. Edelman RR, Wielopolski PA. Fast MRI. In: Edelman RR, Hessellink JR. eds. Clinical Magnetic Resonance Imaging. Second ed. W.B Saunders Company, Philadelphia 1996: p 302-304.
87. Viola A, Major T, Julow J. The importance of postoperative ct image fusion verification of stereotactic interstitial irradiation for brain tumors. Int. J. Radiation Oncology 2004; 60: 322-328.
88. Bachus R. Developing trends in MR imaging and spectroscopy. Electro-medica 1989; 57: 8-19.
89. Yalaz K, Anlar B, Bayoğlu BU. Denver II Gelişimsel Tarama Testi. Türkiye Standardizasyonu. Gelişim Çocuk Nöroloji Yayını, 2013: 11-15.
90. Frankenburg WK, Dodds JB. The denver developmental screening test. Journal of Pediatrics 1967; 71: 181-91.

91. Anlar B, Bayoğlu B, Yalaz K. DENVER II gelişimsel tarama testi. Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu. Ankara, 2009: 5-6.
92. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, et al. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992; 89: 91-97.
93. Faria AV, Landau B, Li X, et al. Quantitative analysis of gray and white matter in Williams syndrome. *Neuroreport* 2012; 28: 283-289.
94. Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, et al. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain* 1996; 119: 2001-2007.
95. Kulak W, Sobaniec W. Magnetic resonance imaging of the cerebellum and brain stem in children with cerebral palsy. *Advances in Medical Sciences* 2007; 52: 180-182.
96. Şenol S, Öncüoğlu HE. Çocuk ve Ergen Nöropsikiyatrik Bozukluklarında Sinir Sistemi Görüntülenmesi. *Klinik psikiyatri* 1998;1: 42-50.
97. Uysal C, Aslan B.I, Nörogelişimsel bozukluklar ve ortodonti. *Acta Odontologica Turcica* 2014; 31: 36-42.
98. Peterson BS. Neuroimaging in child and adolescent neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1560-1576.
99. Puri BS, Zhang Z, Singh I. SPECT in adult mosaic Down's syndrome with early dementia. *Clin Nuclear Medicine* 1994; 19: 989- 991.
100. Weis S, Weber G, Neuhold A. Rett Down syndrome: MR quantification of brain structures and comparison with normal control subjects. *AAJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 1207-1211.
101. Zellweger H. Down syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW(Eds) *Handbook of Clinical Neurology*. New York, ElsevierPress 1997: 6-13.
102. Kemper TL. Down syndrome. In: Peters A Jones EG(Eds) *Normal and Altered States of Function. Cerebral Cortex Vol. 9*, New York, Plenum, 1991: 511-526.
103. Wisniewski KE. Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7: 274-281.

104. Koran ME, Hohman TJ, Edwards CM, Vega JN, Pryweller JR, Slosky LE, Crockett G, Villa de Rey L, Meda SA, Dankner N, Avery SN, Blackford JU, Dykens EM, Thornton-Wells TA. Differences in age-related effects on brain volume in Down syndrome as compared to Williams syndrome and typical development. *J Neurodev Disord* 2014; 6: 8-10.