T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİK TAKİBİNDE ULTRASONOGRAFİDE FETAL SEREBRAL VENTRİKÜLOMEGALİ SAPTANAN OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Arıca

İZMİR – 2017

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİK TAKİBİNDE ULTRASONOGRAFİDE FETAL SEREBRAL VENTRİKÜLOMEGALİ SAPTANAN OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Arıca

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Özeren

İZMİR – 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi çalışması sürecinde rehberlik, emek ve bilgisini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Özeren;

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleğimi daha çok sevmeme vesile olan değerli hocalarım Doç. Dr. Cüneyt Eftal Taner, Doç. Dr. Muzaffer Sancı, Op. Dr. Şivekar Tınar, Doç. Dr. Deniz Öztekin, Doç. Dr. Halil Gürsoy Pala, Doç. Dr. İbrahim Egemen Ertaş, Doç. Dr. İbrahim Uyar, Doç. Dr. İbrahim Gülhan, Doç. Dr. Emrah Töz, Op. Dr. Aşkın Doğan, Op. Dr. Azra Arıcı Yurtkul, Op. Dr. Ebru Şahin Güleç;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve diğer yardımcı personele;

Hayallerim için dua edip çaba göstermeyi bana öğreten, başarılarımın esas mimarları olan annem ve babama;

Yoğun tez döneminde sabır ve hoşgörü gösteren, beni her zaman daha çok çalışmaya teşvik eden ve bana moral kaynağı olan kardeşlerime;

Teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Arıca

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Tablo Dizini	v
Şekil Dizini	vi
Kısaltmalar	vii
1. ÖZET	**1**
2. SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET)	**3**
3. GİRİŞ VE AMAÇ	**5**
4. GENEL BİLGİLER	**7**
4.1. Fetal Santral Sinir Sistemi Gelişimi	7
4.2. Ventrikülomegali	10
4.2.1. İnsidans	11
4.2.2. Patogenez	12
4.2.3. Diagnoz	14
4.2.4. Prognoz	14
4.2.5.Takip ve Tedavi	16
4.2.6. Fetal Ventrikülomegali İle Birlikte Görülebilen Anomaliler	17
4.3. Fetal Biyometri	21
4.4. Fetal Santral Sinir Sistemi Görüntüleme	22
4.4.1. Ultrasonografi (USG)	22
4.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	23
4.5. Fetal Karyotipleme	26
4.5.1. Amniyosentez	26
4.5.2. Kordosentez	28
4.5.3. Koryonik Villus Örneklemesi (CVS)	28
4.5.4.Fetal Kan Örneklemesi ve Fetal Biyopsi	30
4.6. Gebelik ve TORCH Enfeksiyonları	30
4.6.1. Toksoplazma	31

4.6.2. Rubella 32
4.6.3. CMV 33
4.6.4. Herpes Simpleks Virüs 34
4.6.5. Diğer Enfeksiyonlar 36
5. MATERYAL VE METOT 40
5.1. Araştırmanın Tipi 40
5.2. Araştırmanın Evreni 40
5.3. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri 41
5.4. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri 41
5.5. Araştırmanın Değişkenleri 41
5.5.1. Bağımlı Değişkenler 41
5.5.2. Bağımsız Değişkenler 41
5.6. Araştırmada Kullanılan Araç-Gereç 42
5.7. Araştırmanın Uygulama Şekli 42
5.8. Etik Kurul İzni 42
5.9. Veri Girişi ve Verilerin Düzenlenmesi 42
5.10. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler 43
6. BULGULAR 44
7. TARTIŞMA VE SONUÇ 59
8. KAYNAKLAR 67

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Hidrosefali nedenleri	13
Tablo 2. Korelasyon Katsayısına Göre İlişki Durumu	43
Tablo 3. Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı	45
Tablo 4. Gebelerin TORCH Parametrelerinin Dağılımı	46
Tablo 5. Gebelerin Ortalama Gravide, Parite, Abortus, BPD'ye Göre Gebelik Haftaları ve USG'ye Göre Lateral Ventrikül Genişlik Ölçümleri	47
Tablo 6. Lateral Ventrikül Genişlikleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi	48
Tablo 7. Gebelerin USG'ye Göre Ventrikülomegali Derecesi, Lateralizasyon ve Ek Anomali Varlığı	49
Tablo 8. Gebelerin Yaş Gruplarına Göre Ventrikül Genişliklerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 9. Gebelerin Yaş Gruplarına Göre Bazı Değişkenlerin Dağılımı	51
Tablo 10. USG'ye Göre İzole ve Kombine Ventrikülomegali Varlığı İle Ventrikül Genişliklerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 11. USG'ye Göre İzole ve Kombine Ventrikülomegali Varlığı İle Ventrikülomegali Derecesinin Karşılaştırılması	52
Tablo 12. Ultrasonografide Ventrikülomegaliye Ek Olarak Saptanan Anomaliler	53
Tablo 13. MRG İle Ventrikülomegali Tanısı Konulma Durumu	54
Tablo 14. USG İle MRG'de Ventrikülomegaliye Ek Anomali Sayılarının Karşılaştırılması	55
Tablo 15. MRG'de Ventrikülomegaliye Ek Olarak Saptanan Anomaliler	56
Tablo 16. USG'ye Göre Ventrikülomegali Derecesi İle Gebelik Sonucu Arasındaki İlişki	57
Tablo 17. Ultrasonografiye Göre İzole ve Kombine Ventrikülomegali Varlığı İle Gebelik Sonucu Arasındaki İlişki	57
Tablo 18. Yenidoğanın USG veya MRG Değerlendirmesi	58

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Fetüste Ventrikülomegali Saptanan Gebelerin Yaş Dağılımı	46
Şekil 2. Ultrasonografide Saptanan Sol Ventrikül Çaplarının Dağılımı	47
Şekil 3. Ultrasonografide Saptanan Sağ Ventrikül Çaplarının Dağılımı	48
Şekil 4. Sol ve Sağ Lateral Ventrikül Ölçümleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi	49

KISALTMALAR

BOS: Beyin omurilik sıvısı

TORCH: Toksoplazma, others, rubella, cytomegalovirüs, herpes simplex virüs

USG, US: Ultrasonografi

MRG, MR: Manyetik rezonans görüntüleme

SSS: Santral sinir sistemi

BT: Bilgisayarlı tomografi

Mm: Milimetre

SD: Standart sapma

ETV: Endoskopik üçüncü ventrikülostomi

DWM: Dandy-Walker Malformasyonu

SSFSE: Single-shot fast spin echo

HASTE: Half-fourier acquired single-shot turbo spin echo

AFP: Alfa feto protein

HCG: İnsan koryonik gonadotropini

G: Gauge

NTD: Nöral tüp defekti

CVS: Koryonik villus örneklemesi

DNA: Deoksiribo nükleik asit

AKE: Asetil kolin esteraz

AS: Amniyosentez

FKÖ: Fetal kan örneklemesi

Ig: İmmünglobulin

PCR: Polymerase Chain Reaction

RNA: Ribo nükleik asit

CMV: Sitomegalovirüs

HSV: Herpes simpleks virüs

VZIG: Varisella zoster immunglobulin

HAV: Hepatit A virüsü

HBV: Hepatit B virüsü

HBC: Hepatit C virüsü

SPSS: Statistical package for the social sciences

Ort: Ortalama

1. ÖZET

Gebelik Takibinde Ultrasonografide Fetal Serebral Ventrikülomegali Saptanan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Konjenital ventrikülomegali terimi, intrauterin nedenlere bağlı olarak serebral ventriküler sistemin, özellikle lateral ventriküllerin genişlemesi için kullanılır. 10-12 mm hafif, 12-15 mm orta ve 15 mm ve üzeri ağır ventrikülomegali olarak değerlendirilir. Bu çalışmada, gebelik takibinde ultrasonografide fetal serebral ventrikülomegali saptanan olguların retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma, 2014-2016 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde USG ile fetüste ventrikülomegali saptanmış 98 gebe ile yapılmış tanımlayıcı bir araştırmadır. İstatistiksel analiz SPSS 19.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma, ortanca olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Gebelerin ortalama yaşı 27.7±6.1'dir. Gebeliklerin %4.5'i ikiz gebeliktir. Gebelerde %46.9 TORCH paneli, %19.4 karyotip bakılmıştır. Ortalama gravide 2.5, parite 1.1 ve abortus 0.4'tür. Ortalama ventrikülomegali saptanma haftası 22.6, ortalama ventrikül genişlikleri sol lateral 14.1, sağ lateral 13.0 mm'dir. USG'de vakaların %42.0'ı hafif, %24.7'si orta, %33.3'ü ağırdır. Ventrikülomegali %61.5 bilateral, %25.3 solda, %13.2 sağdadır. %49.0 vakada izole iken, %51.0'ında kombinedir. İzole vakaların %59.1'i hafif, %20.5'i orta, %20.5'i ağırdır. Kombine vakaların ise %23.4'ü hafif, %29.8'i orta, %46.8'i ağırdır ($p=0.002$). USG ile ventrikülomegaliye ek en sık saptanan anomaliler; nöral tüp defektleri (%64.0), ekstremite (%18.0) ve iskelet-vertebtra defektleri (%10.0) olmuştur. USG ile ventrikülomegali tanısı konulmuş vakaların %64.3'üne MRG yapılmıştır. MRG

%90.5 USG'yi doğrulamış ve ventrikülomegali tanısı koymuştur. MRG'de ventrikülomegalinin %69.2'si bilateral, %21.2'si sol, %9.6'sı sağ taraftadır. MRG'de %33.3 ek anomali saptanmıştır. USG'de saptanan ek anomalilerin %59.1'i MRG'de saptanırken, USG'de saptanamamış fakat MRG'de saptanan ek anomali oranı %19.5'tir. MRG'de en sık saptanan ek anomaliler korpus kallozum agenezisi (%33.3), nöral tüp defektleri (%28.6) ve tip 2 Chiari Malformasyonudur (%28.6). Tetkikler sonucu gebeliklerin %29.3'ü sonlandırılırken, %46.6'sı zamanında, %24.1'i erken doğum yapmıştır.

Tartışma ve Sonuç: USG'de ventrikülomegaliden şüphelenilen gebelere yeterince TORCH paneli ve karyotip analizi yapılmadığı, bazı gebelerde ventrikülomegalinin çok ileri gebelik haftalarında fark edildiği görülmüştür. Ventrikülomegalilerin çoğu hafif, bilateral ve kombinedir. Ventrikülomegalinin kombine olması şiddetini de artırmaktadır. Bu yüzden USG ve MRG ile ek anomali varlığı iyi değerlendirilmelidir. Ventrikülomegaliye yaklaşım kararı; görüntülemenin, enfeksiyon ve karyotip sonuçlarıyla değerlendirilmesiyle aileye yapılacak ayrıntılı bilgilendirme sonucu aileyle birlikte verilmelidir. Aileye rehberlik edilmeli, özellikle risk unsurlarının varlığında sonraki gebelikler oluşmadan danışmanlık için aileler yönlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Ventrikülomegali, TORCH enfeksiyonları, karyotip analizi, fetal görüntüleme, nöral tüp defektleri

2. SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET)

Retrospective Evaluation of Fetal Cerebral Ventriculomegaly With Ultrasonography in Pregnancy

Introduction: Congenital ventriculomegaly is a term used to describe expansion the cerebral ventricular system, especially the lateral ventricles, due to intrauterine causes. It is considered to be mild between 10 mm and 12 mm, moderate 12 mm to 15 mm, and severe ventriculomegaly above 15 mm. In this study, we aimed to retrospectively evaluation of fetal cerebral ventriculomegaly by ultrasonography in pregnancy.

Method: This study is a descriptive study of 98 pregnant women with fetal ventriculomegaly detected with USG at Tepecik Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic between 2014-2016. Statistical analysis was performed using the SPSS 19.0 program. Descriptive values are expressed as number, percentage, mean ± standard deviation, median. Pearson chi-square, Yates chi-square and Fisher tests were used to compare categorical variables. Continuous variables were compared with nonparametric tests (Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis test). Because continuous variables did not fit normal distribution. The relationship between variables was assessed by the Spearman Correlation Test. The level of significance was accepted as $p<0.05$.

Results: The average age of pregnant women is 27.7**.** 4.5% of pregnancies are twin pregnancies. TORCH panel for 46.9% of pregnancies and karyotype analysis for 19.4% of pregnancies were examined. The average gravide is 2.5, parity is 1.1 and abortus is 0.4**.** The mean week of detection of ventriculomegaly is 22.6**.** The mean ventricular widths were 14.1 in the left, 13.0 in the right. In USG, 42.0% of the cases are mild, 24.7% are medium and 33.3% are severe ventriculomegaly. 61.5% of ventriculomegaly is bilateral, 25.3% of the ventriculomegaly is on the left side and 13.2% on the right side. Ventriculomegaly was isolated in 49.0% of cases, while 51.0% of cases were combined. Of the isolated cases, 59.1% are mild, 20.5% are moderate and 20.5% are severe. In combined cases, 23.4% were mild, 29.8% were moderate and 46.8% were severe ($p=0.002$). The most common anomalies

detected in addition to ventriculomegaly were neural tube defects (64.0%), limbs defects (18.0%) and skeletal-vertebra defects (10.0%) with USG. MRI was performed in 64.3% of the cases diagnosed ventriculomegaly with USG. MRI confirmed 90.5% USG and diagnosed ventriculomegaly. In MRI; 69.2% of ventriculomegaly is bilateral, 21.2% left, and 9.6% right. 33.3% additional anomalies were detected in MRI. While 59.1% of additional anomalies detected in USG were detected in MRI, the rate of additional anomaly detected in MRI but not detected in USG was 19.5%. The most common anomalies detected in MRI were corpus callosum agenesis (33.3%), neural tube defects (28.6%) and type 2 Chiari malformation (28.6%). 29.3% of the pregnancies were terminate. 46.6% of pregnancies were born on time and 24.1% had premature births.

Conclusion: It was observed that TORCH panel and karyotype analysis were not performed adequately in the cases of suspected ventriculomegaly in USG. It has been observed that ventriculomegaly is noticed in very late gestational weeks in some pregnant women. Most of the ventriculomegaly are mild, bilateral and combined. The combination of ventriculomegaly also increases the severity of ventriculomegaly. Therefore, the presence of additional anomalies with USG and MRI should be evaluated well. Information should be given to the family by evaluating the images, infection and karyotype results. The decision to approach ventriculomegaly should be given together with the family. Families should be guided. Especially in the presence of risk factors, families should be directed to counseling before pregnancy occurs.

Key words: Ventriculomegaly, TORCH infections, karyotype analysis, fetal imaging, neural tube defects

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal ventrikülomegali, fetusun serebral ventrikül çapının gebelik haftasına göre beklenen değerlerden fazla olması durumudur. Konjenital ventrikülomegali terimi değişik intrauterin nedenlere bağlı olarak serebral ventriküler sistemin, özellikle lateral ventriküllerin genişlemesi için kullanılır (1).

Hidrosefali serebral ventriküler sistemde artmış beyin omurilik sıvısının (BOS) hacmine denir ve ventrikülomegali ile eş anlamlı olarak kullanılabilir. BOS, ventrikül duvarlarında bulunan koroid pleksuslarda üretilir. Lateral ve üçüncü ventriküllerden, dördüncü ventriküle ve subaraknoid alana geçer. Beyin ve spinal kordun çevresinde dolaşır ve santral sinir sistemi kapillerleri tarafından absorbe edilerek venöz sisteme geçer (2).

Lateral ventrikülün çapı 10 mm'nin üzerine çıktığında ventrikülomegali tanısı konulur; 10-12 mm arası hafif, 12-15 mm arası orta ve 15 mm ve üzeri ağır ventrikülomegali olarak değerlendirilir (3). Ventrikülomegali ek anomalilerin olup olmamasına göre kombine veya izole olarak iki gruba ayrılır. İzole hidrosefali, hidrosefali olgularında %20 sıklıkta görülür (2). Prognozu etkilediği için ventrikülomegalinin bilateral veya unilateral olması da önem taşımaktadır (4).

Ventrikülomegali; trizomi 21 gibi kromozomal bozukluklar ve birçok santral sinir sistemi anomalileri ile birlikte sık görülür. İntrauterin dönemde, TORCH (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs) grubu enfeksiyonları dediğimiz gebelikte var olması fetusa zarar verebilen birtakım hastalıklara bağlı olarak da ventrikülomegali gelişebilmektedir (4). Ventriküllerin borderline büyümesi, genellikle 15 ile 40. gebelik haftaları arasındaki atrial genişleme olarak tanımlanır, sık sık nöral ya da ekstranöral malformasyon ile birliktedir ve yaygın bir şekilde ultrasonografi (USG) için bir endikasyon olarak kabul edilir (5).

Son yıllarda anomali taraması için ultrasonografinin yaygın olarak kullanılması sonucunda izole ventrikülomegali görülme oranının %50 olarak bulunduğu çalışmalar mevcuttur (6). Günümüzde ventrikülomegalinin etyolojisini belirleyebilmek için fetal karyotipleme sonucunda kromozom analizleri yapılmaktadır. Fetal karyotipleme yöntemleri; amniyosentez, kordosentez, koryonik villus örneklemesi, fetal kan örneklemesi ve fetal biyopsidir. Ayrıca başta TORCH

grubu etkenler olmak üzere enfeksiyon parametrelerine de bakılmaktadır. Ek diğer anomalileri belirlemek için detaylı ultrasonografik inceleme, ventrikülomegali saptanan hastalarda tekrar ve daha dikkatli yapılmaktadır. Günümüzde konjenital ventrikülomegaliye neden olan santral sinir sistemi anomalilerini belirleyebilmek amacıyla fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ultrasonografiden daha duyarlı olduğu için ikinci düzey ultrasonografide ventrikülomegali saptanan hastalarda fetal MRG ile görüntüleme yönteminin kullanılması önerilmektedir (4).

Ventrikülomegali tanısı alan hasta sayısının artmasından dolayı prenatal ve postnatal takipleri ve sonuçları oldukça önem kazanmıştır. Prenatal taramanın yaygın olarak yapılmasından dolayı erken tanı konulmaya başlanmıştır. Ventrikülomegaliye nelerin sebep olduğunun incelenmesi ve ventrikülomegali ile ek anomalilerin birlikte değerlendirilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınması, bu patolojinin insidansının azaltılmasının en kolay yolu olacaktır. Bunun için de ventrikülomegali vakalarının ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gebelik takibinde ultrasonografide fetal serebral ventrikülomegali saptanan olguların retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Fetal Santral Sinir Sistemi Gelişimi

4.1.1. Ventriküller

Ventrikül duvarları germinal matriksten oluşur ve fetal serebral hemisferlerin en iç tabakasıdır. Gebeliğin ilk haftalarında oldukça kalın olan germinal matriksin ilerleyen haftalarda kalınlığı azalır ve 3. trimesterde regrese olur. Gebeliğin 25-26. haftasında yerini tek katlı epandimal hücre tabakasına bırakır. Germinal matriksin kalıntı hücreleri gebeliğin 33. haftasına kadar temporal hornların çatısında, oksipital hornların lateral duvarlarında ve kaudotalamik groove boyunca bulunur (7).

Lateral ventriküllerin atrium çapları 15-35. gebelik haftaları boyunca sabittir. Erken gebelik haftalarında ventriküller gelişmekte olan serebral parankime göre daha büyük boyutlarda olup dikkat çeken yapılardır (8). Normal fetuslarda talamusun hemen üzerinden koroid pleksusun arka ucundan aksiyal plandan yapılan ölçümlerde ventriküllerin atrium çapları ortalama 5.4 ile 7.6 mm arasında bulunmuştur (9). MRG tetkiklerinde de benzer ölçümler bildirilmiş olmakla beraber MRG'de aksiyal planda yapılan ölçümler USG ile karşılaştırıldığında 1-2 mm fazla bulunmuştur. Fakat koronal planda yapılan USG ve MRG ölçümleri daha uyumludur (10).

4.1.2. Supratentorial parankim

Prozensefalon kendi içinde dorsal telensefalon, ventral telensefalon ve telensefalon olmak üzere üçe ayrılır. Dorsal telensefalon, serebral korteks ve hipokampüsü; ventral telensefalon, striatum ve globus pallidusu; telensefalon ise talamus ve hipotalamusu oluşturur. Başlangıçta embriyonik keseciklerin duvarları (fetal ventriküler sistem) tek kat nöroepitelial hücrelerden oluşur. Gebeliğin 5. haftasından itibaren forebrain derin tabaka ve bunun daha üzerinde bazal tabaka olarak bilinen 2 tabakadan meydana gelir. Bazal tabakanın gelişimi ileride 4 korteksin birinci katını oluşturması nedeniyle nörogenezisin başlangıcı olarak kabul edilir (11).

4.1.3. Korpus Kallozum

Korpus kallozum gestasyonun 8 ve 20. haftaları arasında lamina reuniensin ventral parçasından gelişir. Serebral hemisferler arasındaki en geniş komissüral bağlantıdır; anterior ve hipokampal kommissürlerin oluşumu ile yakından ilişkilidir. Korpus kallozum MRG ile en iyi ince kesit sagital kesitlerde görüntülenebilir. T2A serilerde lateral ventriküllerin üst marjininde hipointens çizgisel eğri şeklinde bir yapı olarak görülür (12).

4.1.4. Hipokampüs

Hipokampüs ve hipokampal kommissür 8. gestasyonel haftadan sonra lamina reuniensin dorsal parçasından gelişmeye başlar. Hipokampüs, ön beynin dorsal ventriküler zonundan orijin alan hücrelerden ve telensefalik yapılardan oluşur. MRG'de T2A kesitlerde temporal lobun medialinde embriyolojik olarak kallozal sulkusla birleşik erken fetal dönemde saptanabilen hipokampal girusa bitişik hipointens yapı olarak izlenir. Başlangıçta hipokampüs vertikal yerleşimli olup, git gide dönerek yaklaşık 22-24. gestasyonel haftalarda horizontal yönelim gösterir (13).

4.1.5. Derin Gri Çekirdekler (Bazal Ganglionlar)

Striatum (kaudat ve putamen) ve globus pallidusun telensefalonun parçası olduğu düşünülmektedir. Ön beynin ve subpallidumun germinal matriks alanları olan medial ve lateral ganglionik eminensia hücreleri tarafından oluşturulur. Talamusun ise diensefalonun parçası olduğu düşünülmektedir ve talamik hücreler diensefalonun subventriküler-ventriküler matriksinden oldukça erken gebelik haftalarında (embriyonik periotta) orijin almaktadırlar (14).

Bazal ganglionların fetal MRG tetkikinde görünümleri fetusun gestasyonel yaşı ile değişim göstermektedir. Erken dönemde T2A imajlarda gelişmekte olan beyaz cevherle izointens veya hafif hipointens izlenirler. Gestasyonun 27.

haftalarında internal kapsüle göre T1A imajlarda daha hiperintens ve T2A imajlarda daha hipointens görünürler (15).

4.1.6. Sulkasyon

20 ve 35. gestasyonal haftalar arasında fetal beyin görünümü düz formdan sulkuslarla çevrili kompleks bir hale dönüşür. Sulkal gelişimin kortikal gelişimin bir sonucu olduğu, korteksin iç ve dış tabakalarının ayrı ayrı büyümeleri ve glial-aksonal liflerin korteks gelişimi sırasında ışınsal çekilmeleriyle uyguladıkları fiziksel gerilim sonucu olduğu düşünülmektedir (16).

Sylvian fissür ve insula fetal beyin gelişiminin en önemli göstergelerindendir. Parietooksipital fissür, oksipital lob ve parietal lobu ayıran, beynin medial yüzünde aşağı ve öne doğru genişleyen yarık şeklinde yapıdır. Kalkarin fissür oksipital lobun medial yüzünde görülür. Parietooksipital fissürün medial parçasından başlar ve arkaya oksipital uca doğru genişler. Singulat girus beynin medial kesiminde izlenir. Korpus kallozumun ön bitiş noktasından başlar ve rostruma paralel bir şekilde yukarı öne uzanır, sonrasında serebral hemisferin superior medial sınırına kadar korpus kallozumun korpusuna paralel yükselir.

Normal fetuslarda santral sulkus MRG'de gebeliğin 26. haftasında izlenmeye başlar. Santral sulkus başlangıçta yüksek parietal bölgeden oluşmaya başladığından itibaren sulkusun sonografik olarak vizüalize edilebilmesi kranyum kemik yapıları tarafından engellenmektedir. MRG'nin koronal, aksiyal ve sagital düzlemde görüntüleme yapabilmesi nedeniyle MRG lateral ve inferior serebral sulkusların değerlendirilmesinde USG'ye üstündür (17).

4.1.7. Posterior Fossa Yapıları

İnfratentorial beyin, mezensefalon (midbrain) ve rhombensefalondan gelişir. Kaudal mezensefalonda istmik organizatör adı verilen bölge, serebellar hemisferler, vermis ve pons gelişimini etkilemektedir. Medulla, myelensefalondan gelişir.

Yanlarda hemisferler ve orta hatta vermis olmak üzere serebellum, ventriküler zon ve rhombik kenarlar olarak bilinen iki alandan gelişir. Ventriküler

zon başlıca purkinje hücreleri ve derin serebellar çekirdeklerin oluşumunu sağlar (18). Rhombik kenarların rostral parçası serebellar granüler hücreleri, kaudal parçası pontin çekirdekleri ve inferior oliver çekirdekleri oluşturur. Serebellum, ventriküler zondaki nöroepitelial hücreler ile dış marjinal tabakanın hücrelerinden gelişir.

Fetal MRG tetkikinde 21. haftadan önce serebellum çok tabakalı olarak izlenir. Derin gri çekirdeklere karşılık gelen santral kesimi T2A serilerde hipointens, T1A serilerde hiperintens, araya giren parankim T2A serilerde hiperintens, dış granüler tabakayı içeren gelişmekte olan korteks T2A serilerde hipointens izlenir. Gestasyonun 20. haftasında serebellar vermis 4. ventrikülü kaplar. Primer fissür orta hatta sagital imajlarda 25-26. haftalarda izlenir. Pons ve medullanın dorsal kesimi gestasyonel 23-25. haftalar arasında T2A kesitlerde hipointens, T1A kesitlerde hiperintens izlenir. İnferior serebellar pedinküller gebeliğin 30-31. haftasında hipointens izlenir. Orta beynin dorsal kesimi gebeliğin 31-32. haftalarında T2A kesitlerde hipointens ve T1A kesitlerde hiperintens izlenir (19).

4.1.8. Myelinizasyon

Myelinizasyon gestasyonel 20. haftadan başlar ve 3 yaşına kadar devam eder. Fetal beyin gelişimi sürecinde beyaz cevherin lipid ve protein içeriği artarken sıvı içeriği azalır. Miyelinleşen alan T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens izlenir. Miyelinleşme kaudalden kraniale, posteriordan anteriora, santralden perifere doğrudur. Santral duyu bölgelerindeki myelinizasyon motor bölgelerden öncedir. Santral sinir sistemi (SSS) ’de primer fonksiyon bölgelerinin (projeksiyon yolları) myelinizasyonu assosiasyon liflerinden önce başlar. Myelinizasyon çoğu zaman uyarı iletim yönünde devam eder (20).

MRG miyelinizasyon ile ilişkili sinyal değişikliklerini tespit eder. 22. haftada tegmentum, 28. haftada orta serebellar pedinkül, 30. haftada internal kapsül arka bacağı, 35. haftada optik yollar, subkortikal perirolandik beyaz cevher, 36. haftada korpus pallidum T1 ağırlıklı serilerde hiperintens olarak izlenir (21).

4.2. Ventrikülomegali

Beyin omurilik sıvısı (BOS), koroid pleksus sekresyonları ile birlikte parankimal kapillerlerden hücresel metabolik işlemler sonucu oluşan interstisyel sıvının karışımıdır. BOS'un %80-90'ı koroid pleksuslardan, kalan %10-20'si beyin parankimi ve spinal korddan salgılanır. Koroid pleksus, başlıca lateral ventriküllerin atrial duvarlarının ependimal yüzeyleri boyunca, 3. ventrikül tavanında ve 4. ventrikülün posterior inferior yüzeyi boyunca yerleşmiştir. Koroid pleksus çok sayıda dallanan küçük arteryel ve kapillerlerden örülmüş bir ağ ve bunu çevreleyen tek tabakalı epitelyal hücrelerden oluşur (22).

Eskiden, BOS'un ventriküler sistemden çıkım foramenleri ile subaraknoid mesafeye geçtiği, buradan da dural sinüslere drene olduğu ve superior sagittal sinüsün her iki tarafındaki araknoid granülasyonlar tarafından emildiği düşünülürdü. Ancak çocuklarda araknoid granülasyonların fontaneller kapanıncaya kadar gelişmediği bilindiğinden BOS emilimini araknoid granülasyonlarla açıklamak mümkün değildir. Ayrıca araknoid granülasyonlarda anatomik olarak hiçbir mekanik valf gösterilememiştir. Bu nedenle yeni teoriye göre BOS'un %80-90'ı koroid pleksuslardan olmak üzere santral sinir sisteminin her yerinde üretilmekte ve yine santral sinir sisteminin kapillerlerinde emilmektedir. Yenidoğanda toplam BOS miktarı 50 ml'dir (22).

Ventrikülomegali, nedeni ne olursa olsun, çoğunlukla lateral ventriküllerde olmak üzere serebral ventriküler sistemin genişlemesini tanımlar. Ventrikülomegali, gelişimsel, destrüktif ve obstrüktif proçesler veya bunların kombinasyonu sonucu olabilir (23).

Ventrikülomegali, beynin gelişme bozukluklarında en sık ortaya çıkan bulgudur ve prenatal sonografide en sık saptanan SSS anomalisidir. Ancak altta yatan neden çoğunlukla bilinmediğinden hastalığın seyri hakkında bilgi vermek güçleşmekte ve tedavide sorunlar ortaya çıkmaktadır (24).

4.2.1. İnsidans

Konjenital ventrikülomegali insidansı farklı çalışmalarda 1000 canlı doğumda 0.3 ile 1.5 arasında bulunmuştur. Fakat bu sonuçlar klinik verilere dayandığı için olması gerekenden daha az olabilir. Ventrikülomegalinin in utero sıklığının daha fazla olması muhtemeldir. Çünkü doğumda asemptomatik olan ventrikülomegali olguları vardır (25).

Son yıllarda prenatal ultrasonografik incelemelerin artması sonucunda konjenital hidrosefali insidansında artış saptanmıştır. Bu artış özellikle izole hidrosefali vakalarında belirgindir. Çünkü doğumdan önce saptanır hale gelmiştir. İzole borderline ventrikülomegali insidansı değişkendir. Düşük riskli hastalara yapılan sadece 2 prospektif çalışmada 1/50'den 1/1600'e değişen oranlarda sonuçlar ortaya çıkmıştır (25).

İzole hidrosefali, hidrosefali vakalarının %50'sinde gölülür. İzole hidrosefali vakalarının %50'sinde üç etiyoloji sorumludur (6). Bunlar; Arnold Chiari Malformasyonu, akuadukt stenozu ve Dandy-Walker Malformasyonu'dur.

4.2.2. Patogenez

Ventrikülomegali, genellikle kranial ya da serebral malformasyonların veya yıkıcı olayların bir neticesidir ama başka birçok etiyolojiye sekonder de oluşabilir. Sıklıkla kromozom bozuklukları ve enfeksiyonları da içeren pek çok fetal sendrom ya da fetal anomaliyle ilişkili bulunmuştur (23). Ventriküler genişleme tipik olarak üç şekilde oluşur:

1. Azalmış rezorbsiyon veya nadiren de artmış üretim nedeniyle oluşan, venöz sistemle ilişkili olan ventriküller içindeki artmış rölatif sıvı basıncı.

2.Ventriküler büyüklükteki bir artışla sonuçlanan fetal beyin dokusunun anormal formasyonu.

3. Varolan beyin dokusunun atrofisi.

Ventrikülomegali terimi ventriküler genişlemenin tüm formlarını içine alır. Benzer anlamda kullanılan 'hidrosefali" terimi ise anormal BOS dinamiklerine (ör. BOS aşırı yapımı, BOS emilim bozukluğu, BOS dolaşımında tıkanıklık) bağlı olarak

ventriküler ya da subaraknoid boşlukların hacminin artmasıdır. Neden olan anomali spesifik olarak tanımlanmamışsa hidrosefali yerine ventrikülomegali terimi kullanılmalıdır. Fetustaki normal intraventriküler basınç 40-50 mmHg iken, hidrosefalide intraventriküler basınç 350-400 mmHg olarak ölçülmüştür (23).

Hidrosefali ya ventriküler sistem içindeki (nonkomunikan) veya ventrikül dışındaki (komunikan) alanda azalmış BOS klirensinden kaynaklanır. Nonkomunikan hidrosefali foramen Monro'dan foramen Magendi ve Luschka seviyesine kadar herhangi bir noktada mekanik bir tıkanıklık sonucu olabilir ve bilinen en yaygın nedeni akuaduktal stenozdur (23). Akuaduktal stenoz, lateral ve 3. ventrikülün genişlemesi ve küçük bir 4. ventrikül ile karekterizedir. Genellikle idiopatiktir fakat X kromozomuna bağlı geçiş bildirilmiştir. Erkeklerde X'e bağlı anormalliklerle (Bickers-Adams Sendromu) birlikte olanlarda prognoz daha kötüdür (26). Komunikan hidrosefali ise sıvı rezorbsiyonunu araknoid granülasyonlar düzeyinde engelleyen hemoraji veya infeksiyon sonucu oluşur. Ventriküler sistem içerisinde tıkanıklık söz konusu değildir. Tablo 1'de hidrosefali nedenleri özetlenmiştir (27).

Tablo 1. Hidrosefali nedenleri (27)

1. KOMÜNİKAN
Akondroplazi
Baziler impresyon
Subaraknoid aralığın benign genişlemesi
Subdural koleksiyon
Koroid pleksus papilloması
Meninks maligniteleri
Posthemorajik, postinfeksiyöz
2. NONKOMÜNİKAN
Akuadukt stenozu (infeksiyöz, X'e bağlı geçiş)
Arnold-Chiari malformasyonu
Dandy-Walker malformasyonu
Klippel-Feil sendromu
Yer kaplayan lezyonlar (Apse, hematom, tümör, Galen ven malformasyonu)
Walker-Warburg sendromu
3. HİDRANENSEFALİ
Holoprosensefali
Masif hidrosefali
Porensefali

4.2.3. Diagnoz

Ventrikülomegali tanısında kalitatif ve kantitatif ölçümler kullanılır. Kalitatif yaklaşım en doğrusudur. Ölçüm, bipariyetal çap ölçümü için kullanılan planın hemen üzerindeki transaksiyel plandan alınır. İşaretler ventriküler duvarı içermemeli ve ventriküler duvarlara dikey yerleştirilmelidir. Ön boynuzların, atriumların ve arka boynuzların normal büyüklüklerinin standartları vardır. Günümüzde atrium genişliklerinin ölçümü sıklıkla kullanılmaktadır. Onbeşinci ve kırkıncı gebelik haftaları arasında 10 mm'den küçük değerler normal kabul edilir (4).

Tanıda genellikle USG kullanılır ve gerekirse MRG, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi ileri radyolojik tetkikler istenebilmektedir. Fetal MRG ventrikülomegali veya hidrosefalinin nedenini belirlemede ve diğer SSS anomalilerini saptamada ultrasonografiye göre daha duyarlıdır (6).

USG'de tanıda tek belirleyici olan lateral ventriküller 13-14. haftalarda görülebilir. USG'de tanı için en uygun zamanlama 15-18. haftalardır ve lateral ventrikül / hemisfer oranı ile ventrikül çapı değerlendirilir. 15 ile 40. gebelik haftaları arasında lateral ventrikül atriumunun transvers çapı 7.6±0.6 mm olarak sabit kalır. Korteks geliştikçe ventriküllerin boyutları aynı kalmakla birlikte hemisfere olan oranı küçülür. Bu oran 17-20. haftalarda 0,5 iken 20. haftadan sonra 0,33'e düşer (3).

Lateral ventrikül çapı 10-12 mm arasında olanlar hafif ventrikülomegali, 12-15 mm arasında olanlar orta ventrikülomegali, 15 mm ve üzerinde olanlar ağır ventrikülomegali olarak sınıflandırılır. Bununla beraber bağlı koroidin medial ventrikülün duvarından ayrılması erken ventriküler dilatasyon için görünür bir iz olabilir. Lateral ventrikül koroid pleksusunun yassılaşması veya görülmemesi ile korteks kalınlığının azalması tanıyı destekleyen diğer bulgulardır. Özellikle korteks kalınlığının 10mm'den az olması kötü prognoza işaret eder (3).

4.2.4. Prognoz

Ventrikülomegalide prognozu, eşlik eden yapısal veya genetik anomaliler ile lateral vetrikülün atrial büyüklüğü belirler. Eşlik eden anomali varlığında prognoz kötüdür. Ventrikülomegali bariz olarak izole ise hafif olguların şiddetlilerden

ayrılması ayrıca önem taşır. Nitekim 10-12 mm arasındaki olgular ile 12 mm üzerinde olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı nörolojik prognoz farkı bulan çalışmalar mevcuttur. Aslında 10-12 mm arasında olan hafif borderline ventrikülomegali izole ise normalin bir varyantı sayılabilir (25).

1984 ve 1998 arasında yayınlanan 11 seride takip ve tedavi edilen izole hidrosefali vakalarının %48'inde normal gelişim bulunmuştur (6). 1999-2004 yılları arasında hafif ventrikülomegali (lateral ventrikül çapı 10-15mm olanlar) tanısı alan 63 vakanın incelenmesinde, 26 fetusta normal gelişim (%21), 10 fetusta (%16) progresyon görülürken, 27 fetusun (%43) gelişimi ise stabil kalmıştır (29).

2001 yılında yayınlanan bir çalışma (Graham) lateral ventrikül çapının 15 mm'den fazla olmasının anormal nörolojik gelişim ve şant gereksinimi riskini arttırdığını göstermektedir (30). Kinzler ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise unilateral ventrikülomegalinin genellikle izole olduğunu ve izole unilateral ventrikülomegalinin gelişime etkisinin çok az olduğunu ortaya koymuştur (31).

2005 yılında izole fetal ventrikülomegali ile ilgili yapılan bir derlemede hastaların %85'inde nörolojik gelişim normal iken, %7.9'unda hafif, %7.1'inde orta ve ağır gerilik saptanmıştır. Vakalar 10 yıl takip edilmiş, 24. gestasyonel hafta ve öncesinde izole fetal ventrikülomegali saptananlarda ek anomali yoksa normal gelişim %81.1; 24. gestasyonel haftadan sonra izole fetal ventrikülomegali tanısı alan ve ek anomalisi olmayanlarda normal gelişim %76.1 saptanmıştır (32).

Vergani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lateral ventrikül çapı<12 mm olanlarda %6, >12 mm olanlarda %56 ek yapısal anomali saptanmıştır (33). Pilu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lateral ventrikül çapı <12 mm olanlarda %3.8, >12 mm olanlarda %14 ciddi gelişim geriliği saptanmıştır (5). Signorelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lateral ventrikül çapı <12 mm olanlarda %100 normal gelişim saptanmıştır (34).

Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hafif ventrikülomegalisi olan olgularda ek anomali saptanma oranı ağır ventrikülomegalisi olan olgulardan belirgin olarak düşük bulunmuştur. 6. ayda hafif ventrikülomegalisi olan olguların %90'ında, ağır ventrikülomegalisi olan olguların ise %42.9'unda sağkalım saptanmıştır (4).

4.2.5. Takip ve Tedavi

Konjenital hidrosefalinin obstetrik yönetimi; ek anomalilerin varlığı, karyotip sonuçları, serolojik testlerin sonuçları ve ailenin vereceği karara göre değişmektedir. Genellikle ek patoloji saptanan hastalarda gebeliğin terminasyonu seçilmektedir. İzole konjenital hidrosefalisi olan gebeliklerde genellikle gebeliğin devamına karar verilir fakat mutlaka bu vakalarda kromozomal anomaliler ve enfeksiyonlar olabileceği için fetal karyotipleme ve serolojik testler yapılmalıdır (4).

İzole hidrosefalisi olan vakalarda günümüzde SSS anomalilerini saptamada daha duyarlı olduğu için MRG yapılması gerektiğini bildiren yayınlar vardır (35). İleri derecede ağır hidrosefalisi olan hastalarda gebeliğin terminasyonu seçilebilmektedir. Gebeliğin devamına karar verilen vakalarda 3-4 hafta aralıklarla ultrasonografik incelemeler tekrarlanmalıdır.

Lober ve arkadaşlarının izole kombine hidrosefalisi olan hastaların diğer gebeliklerindeki patolojileri saptamak içi yaptığı çalışmada %4 oranında SSS anomalisi ve %2 oranında hidrosefali saptanmıştır (36). Kromozomal ve diğer anomalilerin tekrarlama riski arttığı için sonraki gebeliklerinde fetal karyotipleme ve detaylı ultrasonografik inceleme yapılmalıdır.

Hidrosefalisi olan gebeliklerde sezaryen veya vaginal yolla doğum gerçekleştirilmektedir. Vaginal yolla doğumun olabilmesi için fetus verteks prezantasyonunda olmalı ve baş biometrisi gestasyonel yaşa göre 2 standart sapma (SD) 'nin üzerinde olmamalıdır. Ailenin sezaryen ile doğumu kabul etmediği veya hidrosefalinin çok kötü prognoza sahip anomalilerle (alobar holoprosensefali, hidransefali gibi) birlikte olduğu durumlarda sefalosentez ve sonrasında vaginal yolla doğum gerçekleştirilebilir. Sefalosentez ultrasonografi eşliğinde transabdominal veya transvaginal yolla yapılabilir (4).

Postnatal dönemde hidrosefalili bebeklere cerrahi şant tedavisi uygulanmadığı zamanlarda genellikle bebeklerde mental retardasyon, körlük ve başın ileri derecede genişlemesi görülmekteydi. Cerrahi şant tedavisinin uygulanmasından sonra prognozda belirgin iyileşme saptandı. Zekâ gelişimi hidrosefalinin tipi, ilk şant tedavisinin uygulanma yaşı, şant fonksiyonu ve hidrosefalinin derecesine bağlı olarak değişmektedir. Zekâ gelişimi, şant ilk 6 aydan önce uygulanırsa daha iyidir.

Günümüzde şant tedavisinin gelişmesi sonucunda bu hastalar erişkin yaşa geldiklerinde bağımsız yaşama, hamilelik ve kendi bakımlarını yapabilme şansına sahip olmuştur (37).

Günümüzde uygun vakalarda endoskopik üçüncü ventrikülostomi (ETV) yapılmaya başlanmıştır (38). ETV, BOS yollarında darlık veya tıkanıklık olan olgularda yapılmaktadır. Bu işlemde genellikle kafatasının sağ ön tarafından yaklaşık 1-2 cm boyutunda küçük bir delik açılır, 2-3 mm kalınlığındaki endoskop lateral ventriküle sokulur, buradan üçüncü ventriküle geçilir ve üçüncü ventrikül tabanında 5 mm çapında bir pencere oluşturulur. Yukarıda birikmiş olan fazla miktar ve basınçtaki BOS bu pencereden beyin tabanındaki yollara ve oradan da beyin çevresine ulaşır. Beyin çevresindeki BOS kafatasındaki damarlardan kana karışır (4).

Term infantlarda ETV'nin şant uygulanmasına göre komplikasyonlar açısından avantajları; vücuda yabancı bir cismin yerleştirilmemesi ve fizyolojik BOS'un dolaşımının korunmasıdır. ETV, infantlarda intraoperatif ve geç şant komplikasyonlarının (sekonder kraniosinostoz, slit ventrikül sendromu gibi) yüksek oranda görülmesinden dolayı tercih edilmektedir. ETV'de şanta göre enfeksiyon riski daha azdır ve gelişen enfeksiyonlar daha selimdir. Sadece antibiyotik ile tedavi edilebilir. ETV'de artmış erken mortalite ve nörolojik komplikasyon olduğuna ait görüşler vardır. Hastalarda uzun dönem mortalite, geç nörolojik komplikasyonlar ve hidrosefalinin tipi göz önüne alınarak tedavi seçilmelidir (38,39).

4.2.6. Fetal Ventrikülomegali İle Birlikte Görülebilen Anomaliler

Ventrikülomegali; diğer yapısal anomaliler, kromozom anomalileri (özellikle trizomi 21) ve genetik sendromlarla birlikte olabilir. Ultrasonografik olarak ventrikülomegali tespit edilmiş vakaların %50'den fazlasında fetal MRG'de; korpus kallozum agenezisi, kortikal malformasyon, periventriküler heterotopi, serebellar malformasyonlar, hemimegalensefali, periventriküler beyaz cevher hasarı, porensefali, multikistik ensefalomalazi, intraventriküler hemoraji ve germinal matriks hemorajisi gibi ek anormallikler saptanabilir (24,40,41). Ancak ventrikülomegalinin nedenini bulmak her zaman kolay değildir ve bazen prenatal

görüntüleme yöntemleri ile de etyoloji saptanamaz (24). Fetal ventrikülomegali üç grup altında toplanabilir:

1. Basit hidrosefali (sadece lateral ventrikülün genişlemesi)
2. Dandy-Walker Malformasyonu
3. Diğer serebral anomalilerle birlikte olan hidrosefali (dorsal indüksiyon anomalileri, ventral indüksiyon anomalileri ve destrüktif lezyonlar)

4.2.6.1. Dandy-Walker Malformasyonu

Dandy-Walker Malformasyonu (DWM), serebellar vermiste meydana gelen defekt sonucu dördüncü ventrikül ile ilişkili retroserebellar kist ile karakterizedir. Sisterna magna 10 mm'den büyüktür ve belirgin ventrikülomegali bulunur. Aksiyel transserebellar ya da sagital-koronal planlarda yapılan incelemeler ile kesin tanısı konur. DWM 25.000-30.000 yenidoğanda bir görülür ve hidrosefalinin %4-12'sinden sorumludur (6).

DWM'de foramen magendi çıkışındaki obstrüksiyon ve malformasyon sonucu hidrosefali gelişir. Postnatal 3. aya kadar %75 vakada hidrosefali gelişmez. Fetal olarak hidrosefali saptananlarda neonatal olarak hidrosefali saptananlara göre daha yüksek mortalite saptanır. Fetal hidrosefali saptanan DWM olgularının 1/2'si ile 1/3'ünde kromozomal anomali gözlenmektedir (42).

4.2.6.2. Dorsal İndüksiyon Anomalileri

Nöral kanalın kapanmasındaki yetersizlik sonucu meydana gelir. İnsidansı 1000 doğumda 1-2'dir. Multifaktoriyel olarak geçer. İnsidansı coğrafi lokalizasyon, aile hikâyesi, ilaca maruz kalma (valproik asit), genetik (Meckel-Gruber, Walker-Warburg sendromları) ve diyet faktörlerine (folik asit eksikliği) bağlı olarak değişir. Ailede spina bifidalı çocuk sayısıyla ilişkili olarak risk artar. En yaygın formları anensefali ve spina bifidadır; nadir olarak iniensefali, ensefalosel ve kranioraşizis görülür (4).

Anensefali**,** kraniyumun üst bölümünün ve telensefalonun yokluğu ile karakterizedir. Genellikle polihidramniyos saptanır. Spina bifida, talipes, yarık

dudak-damak ve omfalosel gibi anomaliler ile birlikteliği sıktır. En sık görülen nöral kanal defektidir.

Spina bifidalar genellikle iki alt gruba ayrılır:

1. Kapalı spina bifida: Vertebradaki defekt yumuşak dokularla kapalıdır. İki alt gruba ayrılır. Spina bifida okülta en hafif formudur. Genellikle asemptomatiktir ve nöral dokuların herniasyonu yoktur. Sıklıkla pigmente bölgeler, sinüs oluşumu, sakral kıllanma gibi deri değişiklikleri ile birlikte görülür.

2. Açık spina bifida (Spina bifida aperta): Cilt, cilt altı yumuşak dokular, vertebra ve nöral kanalın tümünde defekt vardır. Defekt meningeal membran ile kaplıysa meningosel, nöral doku kese içinde ise myelomeningosel terimi kullanılır. Doğumda hidrosefali hastaların tamamına yakınında bulunur. İkinci trimesterdeki fetusların %50'sinden azında saptanır. Ancak hidrosefalisi olan fetusların 1/4'ünde spina bifida bulunmaktadır (4).

Sefalosel intrakraniyal yapıların kemik defekten dışarı çıkmasıdır. Sıklıkla defekt oksipital kemikte ve orta hatta, daha az ise parietal ve frontal kemiklerdedir. Ultrasonografik incelemede kraniyuma komşu kitle görüldüğünde şüphelenilmelidir. Kemik defektin görülmesi kesin tanı için şarttır. Görülmezse kistik higroma, teratom ve hemanjiom ayırıcı tanıda düşünülmelidir (43).

4.2.6.3. Ventral İndüksiyon Anomalileri

Ventral indüksiyon terimi, gebeliğin 5. haftasından başlayan, embriyonik önbeyinde serebral hemisferlerin ve orta hat yapılarının oluşmasıyla ilişkili olayları tanımlar. Ventral indüksiyon anomalileri orta hat serebral defektleri içerir. Ventral indüksiyon ile yüzün orta hat gelişimi yakından ilişkili olduğu için tipik olarak kraniofasiyal malformasyonlarla birlikte bulunur (44).

Holoprosensefaliler, embriyonik ön beyine ait prosensefalonun divertikülleşmesinin oluşmaması sonucu serebral hemisferlerin ve diensefalona ait yapıların anormalliği ile karakterizedir. Genellikle izole ve sporadiktir. Fakat otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtımla geçen formları bildirilmiştir (45). Kromozom anomalileri (trizomi 13 ve triploidi), anensefali, Dandy-Walker Malformasyonu, ensefalosel, Di-George Sendromu ve Meckel Sendromu gibi

konjenital anomalilerle birlikte görülebilir. Abortuslar dâhil tüm gebeliklerde %0.4 oranında görülür. Holoprosensefaliler gebeliğin geç dönemlerinde nadir görülür. 2500 ile 16000 canlı doğumda bir görüldüğü bildirilmiştir (46).

Korpus kallozum agenezisi, korpus kallozumun kaudal bölümünün (korpus ve splenium) farklı derecelerde gelişmemesidir. Korpus kallozum gebeliğin 12 ile 18. haftaları arasında gelişimini tamamlar. İnsidansı toplumda %0.3-0.7, gelişimsel bozukluğu olan hastalarda ise %2-3'tür (47). Genellikle genetik faktörlere bağlı olarak gelişir. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtımları gösterilmiştir. Ek anomali %50 oranında bulunur. En sık Dandy-Walker Malformasyonu ve konjenital kalp anomalileri ile birlikte görülür. Anormal karyotip (trizomi 18 ve trizomi 8) %20 oranında saptanmıştır (48).

4.2.6.4. Destrüktif Serebral Lezyonlar

Konjenital porensefalide beyin dokusunda kistik boşluklar vardır ve bunlar ventriküllerde ve subaraknoid boşlukta bulunur (49). Beyin dokusundaki bozukluk morfogenetik (gerçek porensefali ya da şizensefali) ya da intrauterin dönemdeki ''disruption'' sonucu (pseudoporensefali) gelişir. Genellikle mikrosefali ile birliktedir. Pseudoporensefalide lezyon sıklıkla unilateraldir. Porensefali yapısal anomalilerle birlikte görülmez. BOS'un dolaşımının bozulmasına bağlı olarak hidrosefali gelişir. Hidranensefali pseudoporensefalinin en ağır şeklidir ve sıklığı 1/10000'dir. Serebral hemisferlerin yerinde sıvı bulunur. Beyin sapı ve rombensefalon vardır. Etyoloji heterojendir. İntrauterin enfeksiyonların (toksoplazma ve CMV) neden olduğu arteria karotis internanın tıkanıklığı sonucu gelişen olguların olduğunu bildiren yayınlar vardır (50).

Megalensefali normalden büyük beyin olarak tanımlanır. Unilateral veya bilateral olabilir. Zekâ kapasitesi normal ya da normalden fazla olabileceği gibi mental retardasyon ve nörolojik bozukluk ta olabilir (51). Megalensefali; Beckwith-Wiedemann Sendromu, akondroplazi, nörofibromatozis ve tuberoskleroz gibi konjenital anomali ve sendromların bir bulgusu olarak görülebilir. Bilateral olanlar genellikle asemptomatik ve sıklıkla aileseldir. Obstetrik ve pediatrik ultrasonografide hidrosefali ve intrakraniyal kitle olmaksızın, başın normalden büyük olduğu

durumlarda akla gelir. Unilateral megalensefali etiyolojisi tam olarak bilinmeyen nadir bir durumdur. Bir lobun ya da serebral hemisferin aşırı büyümesidir (52). Başlıca ultrasonografi bulguları serebral hemisferlerden bir tanesinin büyümesi, orta hat yapılarında kayma ve büyümüş serebral hemisferde hafif ventrikülomegalidir.

4.3. Fetal Biyometri

Fetal santral sinir sistemi gelişiminin normal olduğunu söylemek için bazı kanıtlar vardır ve fetal biyometri bunlardan biridir. Biyometrik çalışmalar, çeşitli serebral yapı ölçümlerinden oluşur. Birçok biyometrik bilgi sonografik çalışmalar ile sağlanmaktadır, ancak son birkaç yıldır MRG ile yapılan çalışmalar vardır. Fetal MRG ile başın pozisyonundan bağımsız olarak bu ölçümler yapılabilmektedir (53).

Fronto-oksipital çap: Orta hattan geçen sagital kesitte frontal ve oksipital lobların en uç noktaları arasındaki mesafedir.

Kemik biparietal çapı: Lateral ventriküllerin temporal hornlarından geçen koronal kesitte internal tabulalar arasındaki mesafedir.

Serebral biparietal çap: Lateral ventriküllerin temporal hornlarından geçen koronal düzlemde beynin en geniş transvers çapıdır. Kemik biparietal çapı ile birlikte değerlendirildiğinde, periserebral mesafe ile ilgili bilgi verir. Periserebral mesafe gebelik boyunca giderek azalmaktadır.

Korpus kallozum uzunluğu: Orta hattan geçen sagital kesitte spleniumun uç noktası ile genu arasındaki mesafedir. MRG'nin spasial rezolüsyonundaki limitasyon nedeniyle korpus kallozum kalınlığı sağlıklı olarak değerlendirilemez.

Lateral ventrikül çapı: Lateral ventriküllerin veya atriumun transvers çapı atriumlar düzeyinden geçen koronal kesitlerden ölçülür. Ölçüm ventrikülün aksına dik olacak şekilde, ventrikülün ortasından yapılır. Gebeliğin ilk trimestrinden sonra terme kadar ventriküllerin çapı sabit kalır. 10 mm ve üzeri patalojik kabul edilir. Fizyolojik olarak daha ince olan lateral ventriküllerin frontal hornları sadece genişlemiş olarak değerlendirildiğinde ölçülür.

Atrium çapı / serebral biparietal çap indeksi, beyin ile orantılandığında ventrikülün rölatif büyüklüğünü değerlendirmek amacıyla kullanılır.

Üçüncü ventrikül çapı: Üçüncü ventrikülün lateral çapı T2 ağırlıklı koronal kesitte ölçülür.

Üçüncü ventrikül çapı / serebral biparietal çap indeksi, beyin ile orantılandığında ventrikülün rölatif büyüklüğünü değerlendirmek amacıyla kullanılır.

Dördüncü ventrikül çapı: Dördüncü ventrikülün anteroposterior çapı orta hattan geçen sagital kesitte değerlendirilir. Ventrükül tabanı ve tavanının orta noktalarından ölçüm yapılır.

Dördüncü ventrikül çapı / fronto-oksipital çap indeksi, beyin ile orantılandığında ventrikülün rölatif büyüklüğünü değerlendirmek amacıyla kullanılır.

İnterhemisferik çap: İnterhemisferik çap temporal hornlar düzeyinden geçen koronal kesitte değerlendirilir. Verteks ve korpus kallozumdan eşit uzaklıkta, her iki hemisferin iç kesimlerinden, singular sulkusun hemen üzerinden ölçüm yapılır. Periserebral mesafenin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır.

Anteroposterior ve kraniokaudal mesafe: Anteroposterior ve kraniokaudal mesafeler 3. ventrikül düzeyinden sırasıyla aksial ve koronal kesitlerden ölçülür. Aksial kesitte silvian fissürün ön ve arka uç noktaları arasındaki mesafe ölçülür. Koronal kesitte silvian fissürün üst ve alt uç noktaları arasındaki mesafe ölçülür.

Vermis yüksekliği ve anteroposterior çapı: Orta hattan geçen sagital kesitten değerlendirilir. Yükseklik, vermis yüksekliğinin en fazla olduğu yerden ölçülür. Genellikle beyin sapına paralel bir aksı vardır. Anteroposterior çap ta yine en fazla olduğu yerden ölçülüp genellikle 4. ventrikül çatısının orta hattından geçer.

Vermis yüzeyi: Orta hattan geçen sagital kesitte manuel olarak ölçülür.

Transvers serebellar çap: Atriumlar düzeyinden geçen koronal kesitten değerlendirilir (53).

4.4. Fetal Santral Sinir Sistemi Görüntüleme

4.4.1. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi cihazı ile fetusun görüntülenmesi 1950'li yıllarda başlamıştır. Kullanım uygunluğu, hasta için rahat bir yöntem oluşu ve görece ucuz bir inceleme olması yaygınlaşmasının nedenleridir (54). USG ile fetusun ilk incelenen bölümü SSS olmuştur. Anensefali fetal viabilite sınırından önce USG ile tanısı konulabilen

ilk anomalidir. İlk yıllardan itibaren SSS'nin incelenmesi antenatal USG'nin temel konularından birini oluşturmuştur. Çünkü SSS anomalilerinde prognoz genellikle kötüdür (55). Yüksek frekanslı ve yüksek rezolüsyonlu transvajinal USG ile gelişen beyine ait önemli detayları elde edebilmek mümkündür. Fetal kraniumun ultrason biyometrisi çok önemli bir inceleme olup fetal büyümenin ve intrakranial anomalilerin tanımlanmasında kullanılır (56).

4.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntülemenin fetüs için kullanımı ilk kez Smith tarafından 1983 yılında olmuştur. Ancak görüntü alma süresinin uzun olması nedeniyle fetal hareket sorun olmuştur. Fetal hareketi önlemek için umblikal ven yoluyla pankuronyum bromid verilerek fetus paralize edilmiş ya da anneye verilen benzodiazepin ile fetusun sedasyonu sağlanmıştır (57). Daha sonra teknik gelişmeler sonucunda maternal ve fetal sedasyon uygulanmaksızın klinik uygulamalar başlamıştır. Günümüzde ultrafast T2 ağırlıklı MR görüntüleme tekniği olarak bilinen single-shot fast spin echo (SSFSE) veya half-fourier acquired single-shot turbo spin echo (HASTE) sekansları kullanılmaktadır. Ultrafast MRG sedasyona gerek kalmadan saniyeler içerisinde görüntü alınmasına olanak sağlar (58).

Fetal beyinde su oranı erişkine kıyasla yüksektir ve ekstraselüler alan oranı da 2 kat daha fazladır. Bu yüksek su içeriği nedeniyle, dokuların T2 farklılıklarını ortaya çıkartan HASTE gibi ağır T2 ağırlıklı bir sekansla, fetal beynin anatomisi ve parankimal değişiklikler daha iyi görüntülenmektedir. HASTE sekansı ile her görüntü, bir saniyeden daha kısa sürede ve ayrı ayrı elde edilir. Bu sayede yalnızca fetal hareketin olduğu görüntünün kalitesi bozulur diğer görüntülerde harekete bağlı artefakt ortaya çıkmaz (59).

Görüntüleme zamanının uzun oluşu, sinyal-gürültü oranının düşük oluşu nedeniyle T1 ağırlıklı incelemeler fetal beyin görüntülemesinde sık kullanılmaz. İleri MR görüntüleme teknikleri olan DWI, DTI ve proton H-MRS fetal beyin görüntülemesinde kullanılmaktadır. DWI beyin dokusundaki su moleküllerinin hareketini yansıtmakta olup erken dönem parankim hasarı hakkında bilgi verebilmektedir. DTI beyaz madde traktları ile ilgili bilgiler vermektedir ancak uzun

görüntüleme zamanı ve duyarlılığın fetal ve maternal harekete bağlı olması DWI ve DTI'nın klinik kullanımını sınırlandırmaktadır (60). H-MRS serebral metabolizma hakkında bilgi veren noninvaziv bir görüntüleme tekniği olup uzun görüntüleme zamanı gerektirdiğinden fetal incelemede uygulanması zordur.

4.4.2.1. Normal Fetal Beynin MR Görünümü

Fetal beyin gelişimi nöronal migrasyon, gyrasyon ve myelinizasyon evrelerinden oluşmaktadır. Gestasyonun 7-8. haftasında hücreler, germinal matriksten göç ederler. Germinal zon MR'de T1 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise hipointens görülür. Yaklaşık 20. haftada kortikal plate oluşur. Kortikal plate hücreden zengin olup T1 ağırlıklı kesitlerde oldukça hiperintens görülürken T2 ağırlıklı kesitlerde ise düşük sinyal intansitesinde görülür. Subplate gelişmekte olan beyinde subkortikal lif sisteminin geçiş zonu olarak kortikal plate'in hemen yanında görülür. Yaklaşık 22.gestasyonel haftada oldukça belirginken 30. gestasyonel haftadan sonra silikleşmeye başlar. Kortikal plate'in aksine subplate T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens görülürken T2 ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens olarak görülür. Germinal matriks ile kortikal plate arasında hücreden daha az zengin ak maddenin oluşturduğu intermediate zon ise intermediate sinyal intansitesine sahiptir (61).

Fetal MR ile beyin gelişiminde değerlendirilen bir diğer özellik sulkasyon formasyonudur. Sulkasyon kortikal gelişmenin ve maturasyonun önemli bir göstergesidir. Primer sulkus 18-24. haftalar arasında, sekonder sulkus yaklaşık 24.haftada, tersiyer sulkus ise 28-37. haftalar arasında oluşur. Gelişmekte olan fetal beyinde sulkasyondan sonra gyrasyon başlar (62). Myelinizasyon kaudalden rostrale doğru ilerler. Myelinizasyon kortekste konsantrik şekilde olurken beyaz cevherde ise duyusal traktlardan motor traktlara doğru fonksiyonel bir sıra takip eder. Myelin T1 ve T2 relaksasyon zamanını belirgin olarak kısalttığı için myelinizasyon prosesi devam ettikçe T1 hiperintansitesi ve T2 hipointansitesi belirginleşir (63).

4.4.2.2. Fetal MRG Güvenli Bir İnceleme Tekniği Midir?

MRG tetkikinin teorik olarak riskleri olmakla birlikte insanlarda kanıtlanmış teratojen etkisi gösterilememiştir (64,65). Diagnostik amaçla MRG yapılan fetuslarda gecikmiş sekel saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada (Myers) fetal MRG yapılan 74 vakada takipte büyüme geriliği saptanmamıştır (66). MRG'de radyofrekans uyarılarına bağlı ısı artımı oluşabilir. Sıvılar, özellikle göz içindeki lens bu ısıyı dağıtmada yetersiz kalabilir (67). Ancak gebe domuzlarda amniotik sıvı, fetal beyin ve fetal karında ısı ölçümü yapılan bir çalışmada hızlı MRG teknikleri ile (özellikle HASTE sekansı) ısı değişimi saptanmamıştır (68).

Fetal MRG cihazının çekim esnasında çıkardığı gürültü de potansiyel bir sorun olarak düşünülebilir. Fakat gebelik sırasında MRG ile inceleme yapılmış 2-4 yaş arası 25 çocukta yapılan bir çalışmada, çocuklarda duyma hasarı ve işitme anormalliği olmadığı gösterilmiştir (69). Fetal kalp hızı ve hareketi konusunda birkaç çalısmada MRG'nin potansiyel etkilerinden bahsedilmiştir (70,71). Bir çalışmada, maternal ısı, kalp hızı, kan basıncı, fetal kalp hızı ve hareketi, 33-39. gestasyonel haftalarında olan 8 gebede ölçülmüştür. Ölçümler MRG'den önce, MRG sırasında ve sonrasında yapılmıştır, ancak kısa dönem etki saptanmamıştır (72).

4.4.2.3. Fetal MRG Kontrendikasyonları

Ferromanyetik serebral anevrizma klipsleri veya kardiak pace-maker olan hastalarda diğer MRG incelemelerinde olduğu gibi fetal MRG işlemi de kontraendikedir. Bazı hastalar klostrofobi sebebiyle MR cihazına girememektedir. Bu tür hastalara, başları dışarıda ayak ve gövdeleri cihaz içinde olarak çekim yapılabilir. Açık MR cihazları da klostrofobi için bir çözüm olabilir. Hamile kadınlarda sırt üstü yatmak özellikle 3. trimesterde problemli olabilir. Bu vakalarda hastalar lateral dekübit pozisyonda iken çekim yapılabilir (73).

4.4.2.4. İntravenöz Kontrast Kullanımı

Hamilelikte MRG incelemede intravenöz kontrast kullanımı rölatif olarak kontraendikedir. İlaç, sadece elde edilecek bilgi, ilacın fetusa olan potansiyel yan etkisinden daha yüksekse kullanılmalıdır. Hamile sıçana magnevist (gadopentetate dimeglumine) ardışık 10 günde insan dozunun 2.5 katı ve ardışık 13 günde insan dozunun 7.5 katı verilmesiyle fetal gelişimde biraz gerileme olduğu gösterilmiştir (42). Tavşanlarda omniscan (gadodiamide)'in 13 gün boyunca insan kümülatif dozunun yaklaşık 2 katı verildiğinde iskelet malformasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir (74). Bu nedenlerle, günümüzde fetal görüntüleme için intravenöz kontrast kullanımının kabul edilmiş bir endikasyonu yoktur. Kar-zarar oranı vaka bazında değerlendirilmelidir.

4.5. Fetal Karyotipleme

Her insana özgü kromozom dizilimi "karyotip" veya "karyogram" olarak adlandırılmaktadır. Kromozom analizi yapma endikasyonları ileri anne yaşı, anormal alfa feto protein (AFP), östriol ve insan koryonik gonadotropini (HCG) düzeyleri, aile öyküsünün olması, daha önce kromozom anomalili çocuk doğurmuş olmak ve tekrarlayan abortuslardır. Kromozom anomalileri, fetal morbidite ve mortalitede önemli etiyolojik faktörlerdir. İnvaziv girişimler sonucu elde edilen dokulardan yapılan kromozom analizleri, kromozom anomalilerinin erken tanısına olanak vermektedir. Fakat fetal kayıp riski nedeniyle uygulama sadece riskli gebeliklerle sınırlı kalmaktadır (75).

4.5.1. Amniyosentez

Prenatal tanı amaçlı kullanılan invaziv girişimlerin en eskisi ve en çok kullanılanı amniyosentezdir ve bunların büyük kısmı sitogenetik çalışmaları kapsamaktadır. Ayrıca fetal durumun takibi ve tedavi amaçlarıyla da amniyosentez yapılabilmektedir (76).

Amniyosentez gebe uterusundan amniyotik sıvının bir iğne yoluyla USG eşliğinde aspire edilmesidir. Amniyosentez öncesi fetal canlılık, fetüslerin sayısı, plasental yerleşim, gebelik yaşı, amniyotik sıvının yeterliliği ve işlemin performansını etkileyebilecek uterin myom veya fetal herhangi bir anomalinin olup olmadığını ortaya koymak için USG yapılmalıdır.

Amniyosentez için uygun iğne kalınlığının 20-22 gauge (G) arasında olması önerilmektedir. USG incelemesi sonrası, geniş sınırlı cilt asepsisi sağlanmalı ve bölge örtülmelidir. İğnenin girişi için plasenta, lokalize kontraksiyon, uterin myom veya umblikustan kaçınılacak bir yer seçilmeli ve giriş USG kılavuzluğunda yapılmalıdır. Plasentanın önde olması işlem için kontrendikasyon değildir. Ancak plasentanın en ince yerinden giriş tercih edilmelidir. Enjekör iğneye uterusa girdikten sonra monte edilir ve hafif bir negatif basınçla aspirasyon yapılır. Aspire edilen sıvının ilk 0,5 ml'si olası maternal hücre kontaminasyonunu azaltmak için atılmalıdır. Yeni enjektör takılıp 15-20 ml amniyotik sıvı iki ayrı enjektöre çekilir. Ardından iğne çıkarılıp işlem sonu fetal kardiyak aktivite USG ile kontrol edilmelidir. İşlemde başarısızlık halinde bir günde ikiden fazla kez iğne ile uterusa girilmemelidir (76,77). Alınan sıvı miktarı ortalama 20-25 ml olmalıdır. 16-18. haftalar arasında yapılan amniyosentezde bu miktarda sıvının tamamlanması için geçen süre ortalama üç saattir. Hastada Rh uyumsuzluğu olması durumunda anti-D globulin uygulanması gereklidir (78). Amniyosentez sonrası Rh sensitizasyonu için artmış risk oranı %1 civarındadır. Ortalama sonuç alma süresi 2-3 haftadır.

Amniyosentez, 10. gebelik haftası ile term arası uygulanabilir. Ama genelde 16-18. gebelik haftaları arasında olmak üzere, 15. gebelik haftasından 20. haftaya kadar transabdominal yoldan uygulanır. Erken amniyosentez ise 15. haftadan önce yapılan amniyosentezdir. Erken amniyosentez, erken sitogenetik tanı koyma ve nöral tüp defekti (NTD) için alfa feto protein (AFP) tayinine olanak sağlaması açısından yararlı olabilir. 15. gebelik haftasından önce yapılan 541 amniyosentez sonrası işleme bağlı fetal kayıp %4.7 olarak saptanmış olup, daha geç haftalarda yapılan amniyosentezlerde fetal kayıp %0.5 olarak bildirilmiştir. Günümüzde kabul edilen görüş ise amniyosentezin düşük riskini sadece %1 arttırdığıdır (77,79). Amniyosentez sonrası amniyon sıvısında %1-2 oranında kaçak görülebilmekte olup bu durum 48 saat içinde sonlanmaktadır. İşlem sırasında oluşan fetal travmaya bağlı

göz harabiyeti, hemotoraks, pnömotoraks, kalp tamponadı, dalak-karaciğer-böbrek hasarı ve ileal atrezi bildirilmiştir (80). Amniyon sıvısında AFP bakılabilmesi amniyosentezin koryonik villus örneklemesine üstünlüğüdür.

İleri maternal yaş prenatal tanı amaçlı amniyosentez endikasyonlarından biridir. Pek çok ülkede yaş sınırı 35'dir, ancak yaş sınırını 33 ya da 37 kabul eden ülkeler de mevcuttur. İkiz gebeliklerde bu yaş sınırı 31'e kadar inmektedir (81). İlerleyen anne yaşına paralel olarak fetüste görülen kromozom anomalilerinin görülme oranı da artış göstermektedir (82).

4.5.2. Kordosentez

Kordosentez çoğunlukla fetal anomaliler nedeniyle fetal karyotip tayini için; şiddetli anemi ya da otoimmünizasyon durumlarında ise fetal hematokrit ölçümü için kullanılır. Yirminci gebelik haftasından önce kordosentez işlemini uygulamak oldukça zor olup işleme bağlı düşük oranları bariz şekilde daha yüksektir. Kordosentez işleminden önce de amniyosentezde olduğu gibi USG ile fetal anomali taraması yapılıp fetal canlılık, fetüs sayısı, fetal pozisyon, plasenta lokalizasyonu, gestasyonel yaş belirlenmelidir.

Umblikal kordonun plasentaya giriş noktası belirlenir, cilt asepsisi sağlanıp cilt örtülür. 20-22 G spinal iğne kullanılarak umblikal kordonun serbest kısmı ya da kordonun plasentaya giriş noktası tercih edilerek kan örneklemesi yapılır. Tercih edilen damar umblikal vendir. Bunun nedeni bu bölgede kan akımı rahat görülebilirken işlem sırasında fetal bradikardilerin görülmemesidir. Amniyon sıvısına maternal kan kontaminasyonu olasılığından şüphelenildiğinde, hücre kültüründe düşük oranda canlı hücre bulunduğunda, plasental anomali ve mozaisizmden şüphelenildiğinde kordosentez yapılabilir (79,83).

4.5.3. Koryonik Villus Örneklemesi (CVS)

CVS işlemi ile koryon villusundan küçük bir parça elde edilir. Bu parçadan kromozom yapısı incelemesi, biyokimya analizleri veya DNA testleri yapılabilir. En küçük koryon villus materyalinin sağladığı hücre sayısı bile 50 ml amniyon sıvısının

hücre sayısından daha fazla olup bu da prenatal tanıyı kolaylaştırmaktadır. Gebeliğin 10-13. haftaları CVS için en uygun zamandır. Endikasyonları; amniyotik sıvıda nöral tüp defekti için AFP düzeyi ve asetil kolin esteraz (AKE) aktivitesi belirlenmesi dışında amniyosentez ile aynıdır (76). Erken uygulanabilmesi, sonuçlarının erken alınabilmesi, fetüse doğrudan müdahale olmaması, fetal zarlara zarar vermemesi ve özellikle DNA çalışmaları için avantaj kabul edilebilecek biçimde fazla materyal elde edilebilmesi tercih nedenlerindendir (79).

İşlem karın veya serviks yoluyla yapılabilir; amniyosentezde olduğu gibi USG eşliğinde yapılır ve işlemden önce USG ile detaylı inceleme yapılmalıdır. Karın ve serviks yoluyla yapılan CVS'ler arasında örnekleme başarısı, gebelik kaybı, doğum ve yenidoğan ile ilgili sonuçlar açısından bir fark bulunamamıştır (84). Tecrübeli merkezlerde yapıldığında CVS ile AS arasında fetal kayıp açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (85). Buna karşılık CVS sonrası fetal kayıp oranının AS'den daha fazla olduğunu bildirin yayınlar da bulunmaktadır (86). CVS sonrası sık izlenen yakınmalar kramp tarzında ağrı, leke gelmesi ve vajinal kanamadır (87).

4.5.4. Fetal Kan Örneklemesi ve Fetal Biyopsi

Fetal biyopsi, bir genetik bozukluğu saptamak için çeşitli fetal dokulardan, özellikle fetal cilt, karaciğer ve kastan prenatal dönemde örnekleme yapılıp, bu dokuların incelenmesidir. İşleme bağlı gebelik kayıp oranları 20. gebelik haftasından önce bariz şekilde yüksek olup bu dönemde uygulamak ta çok zordur (79).

En önemli endikasyonlarından birisi hızlı karyotiplemedir. Fetal kan örneklemesini (FKÖ) takiben 2-3 gün içinde sonuç almak mümkündür. Diğer önemli bir endikasyon ise USG'de fetal anomali saptanmasıdır. Anöploidi riski izole anomali varlığında %10.6 iken birden fazla anomali varlığında %35.6'ya çıkmaktadır (88). Bu nedenle özellikle ciddi anomali veya birden fazla anomali varlığında karyotipleme gerekmektedir.

Hem annenin rahatlaması hem de fetus hareketlerini azaltmak amacıyla anneye parenteral sedasyon uygulanır. Gebenin batını steril hazırlanır, iğne ile giriş yerine lokal anestezi uygulanır. Takiben 22 veya 25 numara spinal iğne ile kordonun plasentaya giriş yerinden, USG eşliğinde, heparinli tüpe fetal kan alınır. Takiben

fetal kayıp oranı %1 olup yapısal anomalisi olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (89). Umblikal korda giriş yerinde ciddi kanama, fetusta hemofili, trombositopeni gibi patolojik durumlar bulunmamak kaydıyla nadir görülür (87).

4.6. Gebelik ve TORCH Enfeksiyonları

Gregg'in 1941 yılında rubella embriyopatisini tanımlamasından sonra gebeliğe ve fetusa zarar veren bazı virüs ve mikroorganizmalar TORCH adı altında toplanmıştır (90):

T=Toxoplazma

0=Others (Varisella, kızamık, boğmaca, coxacia-B, HIV l, HIV 2, parvo virüs, papillom virüs, treponema pallidum, listeria, gonokok, klamidia, borelia, sıtma, B grubu streptokok)

R=Rubella

C=CMV

H=Herpes simpleks

Organoganez dönemindeki virütik enfeksiyonlar ya doğrudan virütik çoğalma veya dolaylı olarak metarnal ve embriyonal immunolojik reaksiyonlar sonucu yapısal defektlere yol açar. 12. haftadan sonraki geç enfeksiyonlar ise kronik enfeksiyon nedeniyle gelişme geriliğine yol açabilir ve özellikle sistem anomalilerine neden olabilir (91).

Mikroorganizmalar anneden çocuğa hemotojen yolla, infekte genital yol lezyonlarından asendan olarak ya da doğum sırasında direk temasla bulaşır. Virüsler plesentayı kolay geçer. Annede viremi başlayınca virüsler plesantaya ulaşır, trofoblastlarda yerleşir ve ürerler. Sonunda fetal dolaşıma karışarak fetusu infekte ederler. Fetal dokular virüslerin üremesi için en uygun ortamdır. Bu dokularda hem immunolojik olarak gelişmemiş ve hem de virüslerin çok sevdiği hızlı hücre segmentasyonu vardır (91).

Gebelik öncesi hastalık geçirmiş ya da aşılanmış annelerde hastalığa karşı antikorlar mevcuttur. Tekrar mikroorganizma ile karşılaşılırsa antikor seviyesi hızla yükselmekte ve mikroorganizmanın üremesi, çocuğa geçmesi önlenmektedir (91).

Fetus antijen uyarısı karşısında 13. haftadan 20. haftaya kadar spesifik IgM ve IgA antikorları üretebilir ancak hücresel bağışıklık doğuma kadar baskılanmıştır. IgG antikor sentezi de 3. trimestrinin sonunda başlar postpartum 3. aydan sonra anlamlı şekilde artar. Maternal IgG antikorları plasentayı geçebilir. IgM ve IgA antikorları ise geçemez. Bu nedenle kordon ve yenidoğan kanında IgM ve IgA saptanması veya doğumda 6-8 ay sonra antikorların persiste etmesi prenatal veya perinatal enfeksiyon kanıtıdır (92).

Fetal enfeksiyonların tanısı günümüzde özellikle fetal kanda IgM antikoru saptanması ile yapılmaktadır. Fetal IgM 13-14. haftadan itibaren sentez edilir ancak 20. haftadan önce ölçülebilir düzeyin altındadır. Bu yüzden fetal kan gerektiğinde gebeliğin sonlandırılması için 24. haftadan hemen önce alınmalıdır. Fetoskopide abortus oranı kordosentezden daha yüksek olduğu için fetal kan alınması için kordosentez tercih edilmelidir. Prenatal tanı için oldukça önemli yardımcı yöntem de üç aşamalı ultrasonografik incelemedir (93).

4.6.1. Toksoplazma

Toksoplasmozis; zorunlu hücre içi bir parazit olan toksoplazma gondinin neden olduğu bir enfeksiyondur. Konjenital toksoplazma enfeksiyonu yenidoğanlarda 1/3500-1/1000 oranında görülür. Risk faktörleri arasında iyi pişirilmemiş et ürünleri ve kedi feçesi ile kontamine olmuş sebze ve meyveler vardır. Plasentadan geçiş vardır ve gebelik ilerledikçe parazitin geçişi artar fakat hastalığın şiddeti azalır (94).

Maternal klinik infeksiyoz mononükleoza benzer, nonspesifik bir tablodur; ateş, halsizlik, yorgunluk, lenfadenapati, fotofobi ve ağrılı servikal lenfadenopati olabilir. Toksoplasmozis; abortus, erken doğum ve fetüs ölümüne yol açabilir. Konjenital toksoplazmosis olgularının %87'sinde asemptomatik veya nonspesifik semptomlar mevcuttur. En sık fetal patoloji korioretinittir. Diğerleri; katarakt, körlük, sağırlık, mental retardasyon, hepatit, pnömoni, myokardit, lenfadenopati ve döküntüdür. USG'de ventrikülomegali, mikrosefali, intrakranyal kalsifikasyon, hepatik kalsifikasyon, asit, plasental kalınlık artışı görülebilir (95,96).

20. haftadan önce geçirilen enfeksiyon daha ağır nörolojik tutuluma, genellikle mikrosefali ve ventriküler dilatasyona neden olur. Ventrikülomegali, akuadukt çevresindeki inflamatuar reaksiyon sonucu geliştiğinden, lateral ventrikülleri ve 3. ventrikülü etkiler. En sık periventriküler olmak üzere, kortikal ve subkortikal alanlarda ve bazal ganglionlarda multifokal nekroz ve kalsifikasyon izlenir. Polimikrogiri, kavitasyonlar, hidransefali görülebilir. 20-30. haftalar arasında geçirilen enfeksiyon değişik derecelerde olmak üzere benzer bulgulara yol açar. 30. haftadan sonra kalsifikasyonların yaygınlığı daha az olur. Bu dönemde de ventrikülomegali gelişebilir. Ventriküler dilatasyon ve kalsifikasyonlar USG ile rahatlıkla görülebilirken, kaviter ve polimikrogirik lezyonlar MRG ile saptanabilir (94-96).

Maternal enfeksiyon tanısı kültür ve seroloji ile konur. Seri olarak alınan IgG düzeylerinde 4 kat artış oluşu akut enfeksiyon tanısını koydurur. Bu antikorlar enfeksiyon başlangıcından sonra 1-2 ay içinde pik düzeye ulaşırlar ve düşük titrelerde yıllarca devam ederler. IgM antikoru ise bir hafta içinde görünür ve bir yıl boyunca sebat eder. Tek bir pozitif sonuç akut enfeksiyonu göstermez. Bu nedenle, en az üç hafta ara ile alınan iki serum örneğinde antikor titresinde yükselme olmalıdır. Avidite testi düşük titre son 6 ay içinde geçirilmiş enfeksiyonu düşündürür. Fetal enfeksiyon tanısı kordosentez ile elde edilen fetal kan kültürü, amniyon sıvısı kültürü, fetal kanda IgM antikorları varlığı ve PCR ile konur. Toksoplazma için tarama önerilmez (94-96).

Spiramisin tedavisine, annede akut enfeksiyonun olduğu, ancak fetusta prenatal tanı ile enfeksiyonun saptanmadığı durumlarda başlanır ve gebelik süresince 2 haftalık aralar ile 3 haftalık (spiramisin 3x4g) tedaviye devam edilir. Fetusta enfeksiyon tanısı konulursa; 1. trimesterde, spiramisin 1g/saat sürekli; 2. trimesterde, primethamin 25 mg/gün+sulfodiazin 4 g/gün 3 hafta; daha sonra spiramisin günde 3x4g, üç hafta süre ile uygulanır. İlave olarak folik asit (2x10mg) kullanılabilir. Eğer enfeksiyon gebeliğin 2-10. haftaları arasında geçirilmiş, ultrasonografide majör lezyonlar gösteriliyor ve amniyosentezle fetal enfeksiyonun tanısı konulmuş ise gebeliğin sonlandırılması düşünülmelidir (94-96).

Önlem olarak; gebe olmayan enfekte kadınlar 6 ay süre ile gebe kalmamalıdırlar. Gebe kadınlar çiğ ya da az pişmiş etleri (66^0C üzerinde parazit inaktive olur) yemekten kaçınmalıdır. Çiğ et ellendikten hemen sonra eller yıkanmalıdır. Kedi feçesi içerebileceğinden bahçede çalışmaktan kaçınmalı ve toprakla temas edilirse eller yıkanmalıdır (94-96).

4.6.2. Rubella

Rubella; togovirüs ailesinden tek zincirli RNA virüsünün neden olduğu döküntülü bir enfeksiyondur. Enfekte kişilerin solunum yollarından çevreye yayılır. Konjenital rubella enfeksiyonu insidansı 1-2/10.000'dir. En önemli risk faktörü virüse karşı bağışık olmamaktır. Plasentadan geçiş özellikle viremi ile olur. Birinci trimesterde bulaş en fazladır. Solunum yolu ile bulaşan virüs, 2-3 haftalık kuluçka döneminden sonra semptomatik hale gelir. Annede halsizlik, ateş, baş ağrısı ve konjuktivitle birlikte 1-5 gün sonra yüzden başlayıp gövde ve ekstremitelere yayılan ve 3 gün süren maküler döküntüler izlenir. Subaurikular ve suboksipital lenfadenopatiler karekteristiktir. Abortus ve erken doğuma neden olabilir (94,97,98).

Gebedeki döküntüler, eğer son adet tarihine göre 12.gün ile 12. hafta arasında oluşmuş ise fetus ve yenidoğanda %81 oranında konjenital rubella sendromu gelişir. Eğer döküntüler 12. günden önce ise konjenital rubella sendromu için risk yoktur. Konjenital rubella sendromu; koryoretinit, katarakt, hidrosefali, sağırlık, mental retardasyon ve kalp hastalıklarını içerir. Ultrason bulgusu olarak; mikrosefali, hidrosefali, katarakt, pulmoner kapak stenozu, pulmoner arter stenozu, aort koarktasyonu, ventriküler septal defekt ve atrial septal defekt görülebilir (94,97,98).

Maternal tanı seroloji (Ig M-Ig G) ile fetal tanı fetal kanda IgM antikoru, kordosentez ve amniyosentez materyallerinde PCR ile virüs RNA'sının araştırılması ile konur. Tarama önerilmez, tedavi semptomatiktir. Önlem olarak serolojik olarak negatif olan kadınlar aşılanmalıdır. Aşıdan sonraki 1-3 aylık dönemde kontrasepsiyon uygulanması önerilir. Bağışık olmayan gebeler rubella şüphesi olanlardan uzak durmalıdır. Konjenitel rubella enfeksiyonu gebeliğin ilk 2 ayında geçirildiğinde nörolojik tutulum daha sık olur. Genellikle nörosensorial tutulum

şeklinde olup antenatal dönemde görüntüleme yöntemleri ile tanı koyulamaz. Ancak hidrosefali ve subependimal kistler görülebilir (94,97,98).

4.6.3. CMV

Sitomegalovirüs (CMV); herpes virüs grubundan, latent kalabilen çift sarmal DNA virüsüdür. Değişik toplumlarda gebelerin %40-80'i CMV enfeksiyonuna karşı bağışıktır ve bunların %1.2'sinde primer enfeksiyon gelişir. En sık görülen konjenital enfeksiyon CMV olup canlı doğumlarda %0.5-2.5 oranında görülür (99). Risk faktörleri geçirilmiş CMV enfeksiyonu, enfekte kişiler, HIV pozitifliğidir. Primer maternal enfeksiyonlarda vertikal bulaşma %15 (20.gebelik haftasından önce vertikal bulaşma olasılığı %40), rekürren olgularda vertikal bulaşma riski %0.5-1'dir. Eğer HBeAg pozitif ise %10-20 vertikal bulaşma riski vardır. Ayrıca serviksten yukarı doğru, doğum sırasında ve anne sütü ile de geçiş olmaktadır (94,100,101).

Maternal klinik %90 asemptomatiktir. Geri kalanlarda ateş, halsizlik, hafif lenfadenopati ve atipik lenfositoz ile seyreder. Uzun dönemde görülen en sık sekel unilateral veya bilateral sağırlıktır (%5-10). Abortus ve intrauterin gelişim geriliğine neden olabilir. Fetus ve yenidoğanda; sağırlık, mental retardasyon, hepatosplenomegali, sarılığa neden olabilir. Ultrason bulgusu olarak; intrauterin gelişim geriliği, serebral ventrikülomegali, hidrosefali, mikrosefali, intrakraniyel kalsifikasyon, asit, hepatik kalsifikasyon ve plasentada kalsifikasyon görülebilir (94,100,101).

Ventrikülomegali, antenatal görüntülemenin tek bulgusu da olabilir. Dilatasyon olmadan sadece ventriküler asimetri de görülebilir. Periventriküler kalsifikasyonlar hem erken, hem geç enfeksiyonda görülebilir. Fetal MRG'de subepandimal kistler subepandimal nekrozun bulgusudur. Rubella gibi diğer enfeksiyöz ve iskemik patolojilerde de benzer kistik lezyonlar izlenebilir. Antenatal CMV enfeksiyonunda görülen daha nadir bulgular arasında hemimegalensefali, hidransefali ve şizensefali sayılabilir (102).

Maternal tanı; kültür, seroloji (Ig M-Ig G) ile fetal tanı; amniyosentez, PCR ile konulur. Tarama önerilmez. CMV enfeksiyonunun kabul görmüş bir spesifik

tedavi ve profilaksisi yoktur. Gansiklovir (10mg/gün 5 gün - 15mg/gün 3gün) kullanılabilir. Önlem olarak el yıkama, cinsel ilişkilerde kondom kullanılması, enfekte kişilerden kaçınılması, transfüzyonlarda CMV negatif kan ürünü kullanılmasına dikkat edilmelidir (94,100,101).

4.6.4. Herpes Simpleks Virüs

Herpes simpleks virüs (HSV), herpes ailesinden bir DNA virüsüdür. Latent olarak kalabilir. HSV-1 oral hastalık formu ve HSV-2 de genital herpes etkenidir. Aslında genital infeksiyonların %30 kadarının nedeni HSV-1 olabilmektedir. Toplumun %20'si HSV seropozitiftir. Neonatal HSV enfeksiyonu insidansı 1-4/100.000'dir. En önemli risk faktörleri; geçirilmiş genital herpes infeksiyonu ve HIV pozitifliğidir. Plasentadan geçiş nadirdir. Membranlar açıldıktan sonra veya doğum sırasında doğrudan bulaşma olmaktadır (94,103,104).

Maternal klinikte şüpheli temastan 2-7 gün sonra yanma ve ağrı ile başlayan papül, vezikül ve ülser tipinde mültipl mukokütanöz lezyon, servikal lezyonlar, inguinal lenfadenopati, üriner retansiyon, sistemik viremi ve diğer organ patolojileri (pnömoni, hepatit, ensefalit…) vardır. Tekrarlayan infeksiyonda eski lezyonlar alevlenir, ancak sayıca daha azdır, daha az ağrılıdır, daha çabuk iyileşirler, servikste nadiren belirir, sadece yarısı kısa süreli virüs saçar. Daha önce HSV-1'e karşı oluşmuş antikorlar, primer HSV-2 infeksiyonun asemptomatik olmasına neden olabilir (94,103,104).

İlk trimesterde geçirilen primer infeksiyon, abortus oranını arttırmaz. İkinci ve üçüncü trimesterde geçirilen infeksiyon ise erken doğum riskini arttırır. Yenidoğan infeksiyonu (1/5000); yaygın, organa has (deri, mukoza, göz, SSS) veya asemptomatik olabilir. Primer infeksiyon sonrası %50, sekonder infeksiyon sonrası %5 neonatal infeksiyon söz konusudur (maternal antikorların koruyuculuğu). Pnömoni, hepatit, ensefalit, menenjit, konjonktivit, retinit görülebilir. Yaygın tipte mortalite %60'tır. Yaşayanların yarısında tedaviye rağmen SSS ve göz defektleri kalır. Ultrason bulgusu olarak; intrauterin gelişim geriliği, hidrosefali, mikrosefali, intrakraniyel ve plasental kalsifikasyon görülebilir (94,103,104).

Tanı serviks ve üretradan sitoloji, doku kültürü, seroloji ve PCR ile konur. İlk vizitte tüm gebeler ve partnerleri genital ve orolabial herpes bakımından sorgulanmalıdır. Bulgusu olmayanların doğum öncesi haftalık kültür taramaları yararsızdır ve amniyosentez önerilmez. Ayrıca infekte eş, asemptomatik lezyon varlığı, doğumdan sonra bulaşma olasılığı bütün olguları önceden belirlemeyi engeller (94,103,104).

Maternal morbidite ve mortalite riski göz önüne alınarak gebe hastaneye yatırılabilir ve asiklovir kullanılır. Topikal asiklovir minimal klinik faydası vardır. Oral ve parenteral uygulama hastalık süresini ve bulaşıcılığı azaltır. Asiklovirin olumsuz neonatal yan etkisi bildirilmemiştir. Analjezik, anestezikler ve idrar sondası yardımcı olabilir. Valasiklovir ve famsiklovirin gebelikte kullanımları konusunda bilgiler yeterli olmayıp, kullanımları kısıtlıdır. Gebelikte oral seks yapılmaması, koitte kondom kullanılması ve çok eşlilikten uzak durulması gereklidir (94,103,104).

Primer infeksiyon sonrası 36. haftadan sonra 4 hafta süre ile profilaktik 3x400mg/gün asiklovir kullanımı %1'lik herpes infeksiyonu nüksünü, sezaryen gereksinimini ve %5'lik neonatal infeksiyon riskini azaltır. Doğum eylemi öncesi ayrıntılı vulvar ve vaginal inspeksiyon yapılmalıdır. Aktif lezyon varlığında membran rüptürü üzerinden 4 saat geçmeden sezaryen yapılması önerilir. Ancak sezaryen virüsün geçiş olasılığını önlemez, azaltır (nomal doğumda HSV geçişi %7.7 iken; sezaryende %1.2 olarak tespit edilmiş). Riskli olgularda vaginal doğumda alet kullanımından (vakum, elektrod…) ve fetusta lezyon yaratılmasından kaçınılmalıdır. Yenidoğanda deri, salgı, serebrospinal sıvıdan gerekli kültürler alınmalıdır. Yenidoğanı annesinden ayırmak gerekli değildir. Fakat bu yenidoğanı diğer yenidoğanlardan izole etmek gerekir. Etkin önlem aşı geliştirilmesi ile olacaktır (94,103,104).

4.6.5. Diğer Enfeksiyonlar

4.6.5.1. Varisella Zoster

Varisella zoster virüsü, herpes grubundan latent kalabilen bir DNA virüsüdür. Temas veya solunum yolu ile bulaşır. Kuluçka dönemi 10-12 gündür. Konjenital varisella insidansı %0.4-2'dir. En önemli risk faktörü infekte bireylerle temastır. 20. gebelik haftasından önce annede varisella enfeksiyonu gelişirse, konjenital varisella zoster riski %2'dir. Doğuma yakın dönemde annede varisella enfeksiyonu gelişirse, yenidoğanın varisella zoster enfeksiyonu olma riski %20-40'dır. Gebelikte erken doğum ve fetüs ölümü olabilir (94,105).

Annede ateş, halsizlik ve vesiküler döküntü (göğüs, yüz, saçlı deri) yapabilir. Fetus ve yenidoğanda konjenital varisella sendromu tablosuna yol açabilir. Bu sendrom için risk 13. gebelik haftasından önce %0.4, 13-20 gebelik haftaları arasında %2 ve 2.trimester boyunca da en düşüktür. Konjenital sendrom; ekstremite hipoplazileri, oküler anomaliler, santral sinir sisteminde değişiklikler (atrofi-mental retardasyon) ve dermatoma sınırlı döküntü veya erupsiyon ile karekterizedir. Olguların %77'sinde nörolojik lezyonlar görülür (106). Mikrosefali (%12), hidrosefali, serebellar atrofi, iskemik lezyonlar, polimikrogiri ve intrakranial kalsifikasyonlar en sık bulgularıdır (107). Bu bulguların çoğu USG ile rahatlıkla saptanabilmekle birlikte MRG serebellar anomalilerin ve mikroftalminin gösterilmesi açısından avantajlıdır. Ultrason bulgusu olarak; ekstremitelerde hipoplazi, rudimenter parmak, mikrosefali, hidrosefali, katarakt, gelişme geriliği saptanabilir.

Maternal döküntü; doğumdan 5-21 gün önce olursa fetus orta derecede etkilenir. Eğer döküntüler doğumdan önceki 5 günlük periyotta veya sonraki 10 günlük periyotta olursa yenidoğan varisella enfeksiyonu gelişme riski %10-20'dir. Maternal zona fetus ve yanidoğan için risk oluşturmaz. Maternal tanı seroloji (Ig G-Ig M) ile fetal tanı; kordosentez, amniyosentez ve PCR ile konur. Tedavide varisella zoster immunglobulin (VZIG) ve asiklovir kullanılır. Seroloji taraması önerilmemektedir. Suçiçeği geçirmeyenler veya şüphesi olanlar taranmalıdır. Serolojik olarak negatif olan kadınlar aşılanmalıdır. Enfekte kişilerle teması olanlara

96 saat içinde VZIG verilmelidir. Enfekte gebe ve yenidoğan izole edilmelidir (94,105).

4.6.5.2. Hepatit Virüsleri

Hepatit A virüsü (HAV), enterovirüs ailesinden bir RNA virüsüdür. Fekal-oral, kontamine yiyecekler ve cinsel yolla bulaşır. Kuluçka dönemi 15-45 gündür. Ateş, bulantı, kusma ve sarılık ile kendini gösterir. Perinatal geçiş yoktur. Emzirme kontrendike değildir (94,108,109).

Hepatit B virüsü (HBV), çift sarmallı DNA virüsü olup parenteral ve cinsel yolla bulaşır. Kuluçka dönemi 60-90 gündür. İnsidansı bölgelere göre değişiklik gösterir. Risk faktörleri; transfüzyon yapılması, ilaç bağımlılığı, multipl cinsel partnerdir. Vertikal geçiş gebelik ilerledikçe artar. HBsAg pozitif olanlarda %10-15 vertikal geçiş olur. HBeAg pozitif veya 3. trimesterde aktif hepatit geçirenlerde %90 vertikal geçiş olur. Anti HBe pozitif olanlarda vertikal geçiş %10'dan daha düşüktür. Abortus ve erken doğuma neden olabilir. Gebe olguların 2/3'ü asemptomatiktir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, sarılık gibi semptomlar olabilir. Yenidoğanda kronik taşıyıcılık, hepatit, siroz ve kansere neden olabilir. Tanı seroloji (HBsAg, Anti HBs, AntiHBc, HBeAg) ile konur. Gebelikte destek tedavisi yapılır. Rutin ilk vizitte HBsAg pozitif ise HBeAg ve Anti HBe araştırılmalıdır. Serolojik olarak negatif olan kadınlar aşılanmalıdır. Enfekte kişilerle teması olanlar 14 gün içinde HBIG verilmelidir. Virüsü taşıyan gebelerin yenidoğanlarına aşı ve HBIG yapılmalıdır. Bu gebeler bebeklerini emzirebilir (94,108,109).

Hepatit C virüsü (HCV), tek sarmallı RNA virüsü olup parenteral ve cinsel yolla bulaşır. Kuluçka dönemi 30-60 gündür. Risk faktörleri; transfüzyon yapılması, ilaç bağımlılığı, multipl cinsel partnerdir. Vertikal geçiş ile gebelik haftası arasında ilişki yoktur. HCV RNA pozitif ise vertikal geçiş %10-20, eğer negatif ise %1'den azdır. Abortus ve erken doğuma neden olabilir. Gebe olguların %75'i asemptomatiktir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, sarılık gibi semptomlar olabilir. Yenidoğanda kronik taşıyıcılık, hepatit, siroz ve kanser gelişimine neden olabilir. Tanı seroloji (Anti-HCV) ve PCR (HCV RNA) ile konur. Gebelikte destek tedavisi

yapılır. Rutin ilk vizitte Anti-HCV pozitif ise HCV RNA araştırılmalıdır. Riskli davranışlardan kaçınmak gerekir. Bebeklerini emzirebilirler (94,108,109).

4.6.5.3. İnfluenza

İnfluenza virüs, tek sarmallı bir RNA virüsü olup, miksovirüs ailesindendir. İnkübasyon süresi 1-4 gündür. Klinikte; baş ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük, ateş, myalji gibi semptomlarla kendini gösterir. Fetusa etkisi gösterilmemiştir fakat fetal hipoksiye neden olabilir. Tanı kültür ve PCR ile konulabilir. Tedavisi semptomatiktir. Aşılanma (14. haftadan sonra tavsiye edilir) maternal enfeksiyon riskini azaltır (94).

4.6.5.4. Parvovirüs B19 (5. Hastalık)

Solunum yolu ile bulaşan bir DNA virüsüdür. İnkübasyon süresi 4-14 gündür. Virüs maruziyetinden 7-8 gün sonra viremi olur ve 4 gün sürer. Bundan sonra döküntüler ortaya çıkar ve bulaşıcılık kalmaz. Kalıcı immunite kazanılır. Gebelik durumunda akut enfeksiyon %3-4 civarındadır. En önemli risk faktöri enfekte kişilerle temastır. %17-33 oranında vertikal geçişlidir. Gebede abortusa neden olabilir (94,110).

Gebede, kontaminasyondan 14-21 gün sonra yanaktan başlayıp ekstremitelere yayılan makülopapüler döküntü, ateş ve solunum yolu enfeksiyonu bulguları olur. Simetrik poliartralji, sadece eritrosit aplazisi veya pansitopeni gelişebilir. %25 oranında asemptomatik seyreder. Maternal enfeksiyon 20. gebelik haftasından önce ise fetal kayıp %17, sonra ise %6'dır. Ayrıca fetal anemi, konjestif kalp yetmezliği ve hidrops saptanabilir. Hafif hidrops veya seroloji pozitif olan olgularda seri fetal eko takibi yapılmalıdır. Ulrasonografi bulgusu olarak asit, hidrops, bilateral hidrosel, kalp ventriküllerinin genişliğinde artma, hidrosefali, intrakranyal ve hepatik kalsifikasyon, oligohidroamniyos ve polihidroamniyos saptanabilir. Maternal tanı seroloji ile fetal tanı; amniyosentez ve kordosentez (fetal kan sayımı) materyallerinde PCR ile konur. Tedavi semptomatiktir. Fetal hemoglobin <8 ise fetal transfüzyon gerekir. Tarama önerilmez. Önlem olarak enfekte kişilerle temastan kaçınılmalıdır (94,110).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, tanımlayıcı bir araştırmadır. Retrospektif olarak 01.01.2014 ve 31.12.2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gebeliği sırasında ultrasonografi ile fetüste ventrikülomegali tespit edilmiş 98 gebe çalışmaya alınmıştır.

5.2. Araştırma Evreni

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH), İzmir merkezde şimdiki ismi Yenişehir olan semtte 6 Ekim 1971 tarihinde hizmete açılmıştır. 1976 yılında eğitim ve araştırma hastanesi hüviyetine kavuşmuş, dâhiliye ve cerrahi branşlarında asistan eğitimine başlanmıştır (111).

Şu an 40.000 m^2 alan üzerinde, yaklaşık 57.000 m^2 kapalı alanda hizmet vermekte olan hastane, 2005 yılında Sağlık Bakanlığı'na devredilmiştir. Bölgemizin en büyük hastanelerinden biri olması sıfatıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik EAH il nüfusunun %30'una hizmet vermekte ve çevre illerden yoğun sevk almaktadır (111).

5.3. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

01.01.2014 ve 31.12.2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gebeliği sırasında ultrasonografi ile fetüste ventrikülomegali tespit edilmiş veya çevre sağlık kurumlarında gebeliği sırasında ultrasonografi ile fetüste ventrikülomegali tespit edilip hastanemize sevk edilmiş tüm gebeler çalışmaya alınmıştır.

5.4. Hariç Tutulma Kriterleri

01.01.2014 ve 31.12.2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gebeliği sırasında ultrasonografi ile fetüste ventrikülomegali ön tanısı konulma durumuna uymayan ve tanı konulduktan sonra ileri tetkikleri yaptırmadan hastaneden kendi istekleri ile ayrılan gebeler çalışmaya alınmamıştır.

5.5. Araştırmanın Değişkenleri

5.5.1. Bağımlı Değişkenler

- Lateral ventrikül genişlikleri
- Ventrikülomegali derecesi
- Ventrikülomegalinin lateralizasyonu
- USG'de ek anomali varlığı
- TORCH paneli bakılma durumu
- Karyotip bakılma durumu
- MRG'de ventrikülomegali varlığı
- MRG'de ek anomali varlığı
- Gebelik sonucu

5.5.2. Bağımsız Değişkenler

- Yaş grupları
- Ventrikülomegalinin izole veya kombine olma durumu
- USG'de ek anomali varlığı
- Ventrikülomegali derecesi

5.6. Araştırmada Kullanılan Araç Gereçler

Microsoft Excel (2007) programı ile veri tabanı oluşturulmuş ve hasta bilgileri veri tabanına işlenmiştir. Daha sonra değerlendirme ve analiz için veri tabanı SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programına aktarılmıştır.

5.7. Araştırmanın Uygulama Şekli

Retrospektif olarak hastane veri tabanından 2014-2016 yılları arasında ventrikülomegali ön tanısı konmuş hastalar taranıp bulunmuştur. Daha sonra bu hastalara ait USG, MRG, TORCH paneli, karyotip analizi sonuçarının dökümü yapılmıştır. Tüm bilgiler veri tabanına girilmiş, sonrasında analizler yapılmış ve rapor yazımına geçilmiştir.

5.8. Etik Kurul İzni

Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Sağlık Bilimleri Ünversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan retrospektif çalışma olarak 26 Ocak 2017 tarihli toplantısında müzakere edilip etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (karar no: 16).

5.9. Veri Girişi ve Verilerin Düzenlenmesi

Araştırma verileri, Ocak 2017'de Microsoft Excel (2007) programına araştırmacı tarafından girilmiş, veri kontrolü yapılmış, daha sonra değerlendirme ve analiz için SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programına aktarılmıştır.

5.10. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler

Lateral ventrikül çapı 10-12 mm arasında olanlar hafif ventrikülomegali, 12-15 mm arasında olanlar orta ventrikülomegali, 15 mm ve üzerinde olanlar ağır ventrikülomegali olarak kabul edilmiştir. Lateral ventriküllerin ölçümleri talamusun hemen üzerinden koroid pleksusun arka ucundan aksiyal plandan ventrikül duvarlarını içermeyecek şekilde atrium çapları ölçülerek yapılmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.),

standart sapma (SD), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu Tablo 2'de sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. Korelasyon Katsayısına Göre İlişki Durumu (112)

Korelasyon Katsayısı	İlişki Durumu
0.00-0.24	Zayıf ilişki
0.25-0.49	Orta ilişki
0.50-0.74	Güçlü ilişki
0.75-1.00	Çok güçlü ilişki

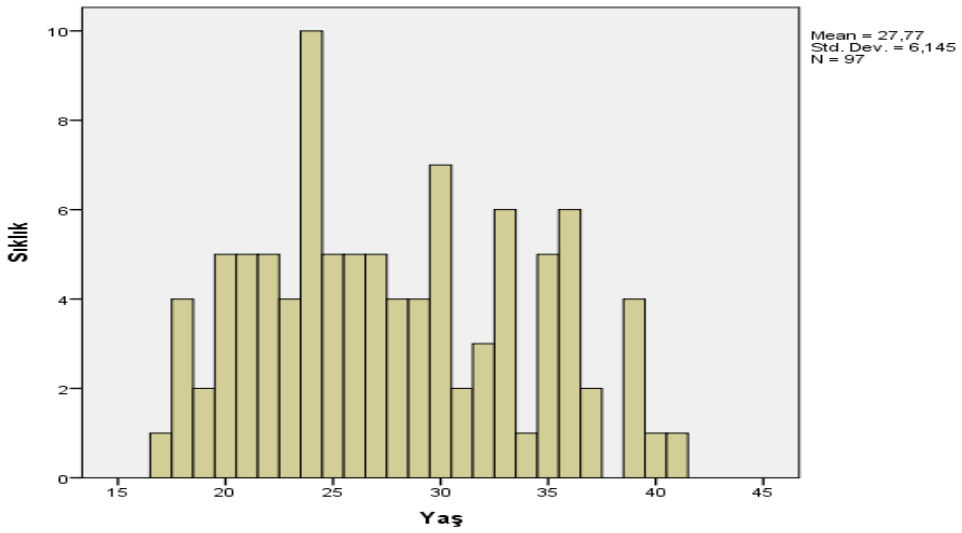
6. BULGULAR

Fetüste ventrikülomegali saptanan gebelerin ortalama yaşı 27.7±6.1'dir (ortanca yaş: 27, minimum 17, maksimum 41). Gebelerin %80.4'ünün (n=78) 35 yaş altı, %19.6'sının (n=19) ise 35 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür. Gebelerin yaş dağılımları Şekil 1'de sunulmuştur. Gebeliklerin 85'inde tek fetüs varken (%95.5), 4'ü (%4.5) ikiz gebeliktir. 46 (%46.9) gebede TORCH, 19 (%19.4) gebede ise karyotip bakılmıştır. 17 kişinin karyotip sonucu normal çıkarken, 2 kişide trizomi 18 tespit edilmiştir. USG'de ventrikülomegali saptanan toplam 98 gebenin 63 (%64.3)'üne ileri tetkik olarak MRG yapılmıştır. Yapılan tetkikler sonucu gebeliklerin %29.3'ü sonlandırılırken, %46.6'sı zamanında doğum yapmış, %24.1'i ise erken doğum yapmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

	Sayı (%)
Yaş (n=97)	
Ortalama±SD	27.7±6.1
Ortanca (minimum-maksimum)	27 (17-41)
Yaş Grupları (n=97)	
35 yaş altı	78 (80.4)
35 yaş ve üzeri	19 (19.6)
Gebelik Durumu (n=89)	
Tek fetüs	85 (95.5)
Çoğul gebelik	4 (4.5)
TORCH Bakılma Durumu (n=98)	
Var	46 (46.9)
Yok	52 (53.1)
Karyotip Bakılma Durumu (n=98)	
Var*	19 (19.4)
Yok	79 (80.6)
MRG Yapılma Durumu (n=98)	
Var	63 (64.3)
Yok	35 (35.7)
Gebelik Sonucu (n=58)	
Sonlandırıldı	17 (29.3)
Zamanında doğum	27 (46.6)
Erken doğum	14 (24.1)

%: Sütun yüzdesi; SD: Standart Sapma, *17 kişinin sonucu normal çıkarken, 2 kişide trizomi 18 tespit edilmiştir.



Şekil 1. Fetüste Ventrikülomegali Saptanan Gebelerin Yaş Dağılımı

Tablo 4'te TORCH bakılan gebelerin parametre dağılımları verilmiştir. En sık Anti Rubella IgG (%83.3), Anti CMV IgG (%85.0) pozitifliğine rastlanmıştır.

Tablo 4. Gebelerin TORCH Parametrelerinin Dağılımı

	n	Pozitif		Negatif	
		Sıklık	%	Sıklık	%
Anti Toxo İgM	47	1	2.1	46	97.9
Anti Toxo İgG	37	7	18.9	30	81.1
Anti Rubella İgM	47	0	0.0	47	100.0
Anti Rubella İgG	36	30	83.3	6	16.7
Anti CMV İgM	22	1	4.5	21	95.5
Anti CMV İgG	20	17	85.0	3	15.0

%: Satır yüzdesi

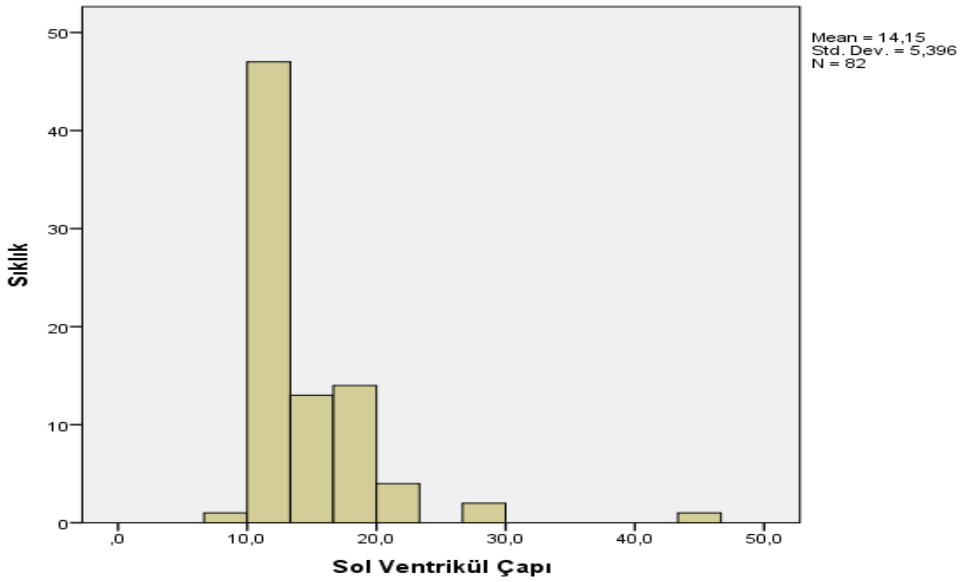
Gebelerin ortalama gravide, parite, abortus, BPD (biparietal diameter)'ye göre gebelik haftası sayıları ve lateral ventrikül genişlik ölçümleri incelenmiştir. Buna göre ortalama gebelik sayısı 2.5, ortalama parite 1.1 iken ortalama abortus

sayısı 0.4'tür. Fetüste ventrikülomegali saptanan gebelerin BPD'ye göre ortalama gebelik haftaları 22.6 iken, ortalama ventrikül genişlikleri ise sol lateral ventrikülde 14.1 ve sağ tarafta 13.0 mm olarak ölçülmüştür. Lateral ventrikül genişliklerinin ortanca değeri her iki taraf için de 12 mm'dir (Tablo 5, Şekil 2-3).

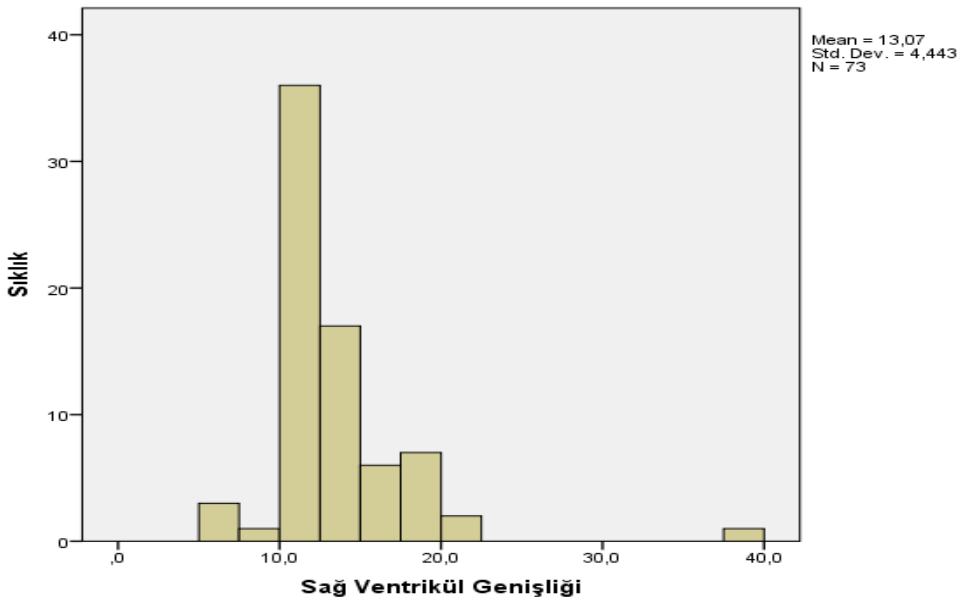
Tablo 5. Gebelerin Ortalama Gravide, Parite, Abortus, BPD'ye Göre Gebelik Haftaları ve USG'ye Göre Lateral Ventrikül Genişlik Ölçümleri

	Ortalama±SD	Ortanca	Minimum-maksimum
Gravide	2.5±1.5	2	1-8
Parite	1.1±1.2	1	0-5
Abortus	0.4±0.7	0	0-4
BPD'ye Göre Gebelik Haftası	22.6±4.0	22	17-35
Sol Lateral Ventrikül Genişliği	14.1±5.3	12	9.7-46.0
Sağ Lateral Ventrikül Genişliği	13.0±4.4	12	5.0-39.0

SD: Standart sapma



Şekil 2. Ultrasonografide Saptanan Sol Ventrikül Çaplarının Dağılımı



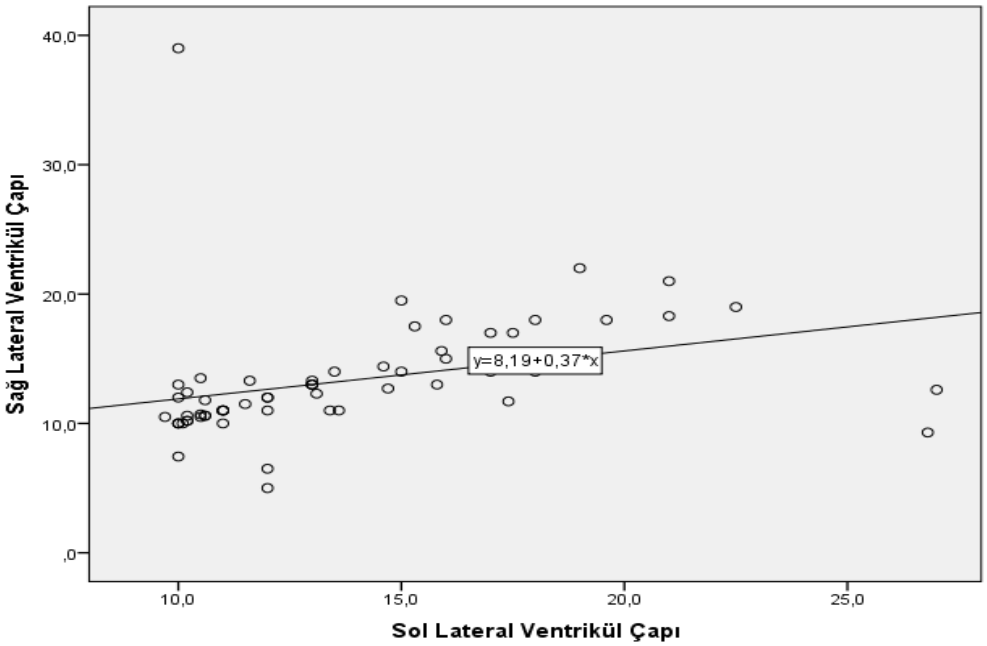
Şekil 3. Ultrasonografide Saptanan Sağ Ventrikül Çaplarının Dağılımı

Tablo 6 ve Şekil 4'te sol ve sağ lateral ventrikül genişlikleri arasındaki korelasyon ilişkisi gösterilmiştir. Buna göre bu iki ölçüm değerleri birbiriyle pozitif yönlü güçlü korelasyona sahiptir ($r=0.63$; $p<0.001$). Yani sol ve sağ lateral ventriküllerin birlikte artmış olma eğilimleri vardır. Bu da ventrikülomegalinin daha sık olarak bilateral olması anlamına gelmektedir.

Tablo 6. Lateral Ventrikül Genişlikleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi

	Sağ Lateral Ventrikül Genişliği	
Sol Lateral Ventrikül Genişliği	**r değeri**	**p değeri**
	0.63	<0.001

r: Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık değeri



Şekil 4. Sol ve Sağ Lateral Ventrikül Ölçümleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi

Ultrasonografi ile saptanan ventrikülomegali vakalarının %42.0'ı hafif, %24.7'si orta, %33.3'ü de ağır vakalardır. Yine bu vakaların %61.5'inde ventrikülomegali bilateral iken; %25.3'ünde solda, %13.2'sinde ise sağdadır. %49.0 hastada ventrikülomegali ek bir anomali içermeyip izole iken, vakaların %51.0'ı kombinedir (Tablo 7).

Tablo 7. Gebelerin USG'ye Göre Ventrikülomegali Derecesi, Lateralizasyon ve Ek Anomali Varlığı

		Sıklık	%
Ventrikülomegali Derecesi (n=93)	Hafif	39	42.0
	Orta	23	24.7
	Ağır	31	33.3
Ventrikülomegali Lateralizasyonu (n=93)	Bilateral	57	61.5
	Sol	24	25.3
	Sağ	12	13.2
Ek Anomali (n=98)	Var (Kombine Ventrikülomegali)	50	51.0
	Yok (İzole Ventrikülomegali)	48	49.0

Tablo 8'de gebelerin yaş gruplarına göre ventrikül genişlikleri ve diğer bazı değişkenlerin dağılımı verilmiştir. 17-34 yaş grubunun ortalama sol lateral ventrikül genişliği 14.3±5.6 mm, sağ lateral ventrikül genişliği ise 13.3±4.6 mm'dir. 35-41 yaş grubunun ise sol lateral ventrikül genişliği ortalama 12.9±3.7 mm, sağ lateral ventrikül genişliği ise 11.9±3.3 mm'dir. Yaş grupları arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur.

Tablo 8. Gebelerin Yaş Gruplarına Göre Ventrikül Genişliklerinin Karşılaştırılması

YaşGrupları		Sol Lateral Ventrikül	Sağ Lateral Ventrikül
17-34 arası (n=68)	Ortalama	14.3	13.3
	Standart Sapma	5.6	4.6
	Ortanca	12.5	12.1
	Minimum	9.7	6.5
	Maksimum	46.0	39.0
35-41 arası (n=13)	Ortalama	12.9	11.9
	Standart Sapma	3.7	3.3
	Ortanca	10.6	10.7
	Minimum	10.1	5.0
	Maksimum	21.0	18.3
	p*	0.381	0.326

*Mann Whitney U Testi

Yaş grupları arasında; ventrikülomegali derecesi, ventrikülomegalinin lateralizasyonu, ek anomali varlığı, TORCH ve karyotip bakılma sıklıkları, MRG'de ventrikülomegali ve ek anomali tespit edilme durumları ve gebeliğin sonuçlanma şekli açısından anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Gebelerin Yaş Gruplarına Göre Bazı Değişkenlerin Dağılımı

		Yaş Grupları				p
		17-34 arası		35-41 arası		
		Sıklık	%	Sıklık	%	
Ventrikülomegali derecesi (n=93)	Hafif	30	40.5	7	43.8	0.710*
	Orta	18	24.3	5	31.3	
	Ağır	26	35.1	4	25.0	
Ventrikülomegalinin lateralizasyonu (n=93)	Bilateral	49	66.2	7	43.8	
	Sol	17	23.0	5	31.3	0.181*
	Sağ	8	10.8	4	25.0	
USG'de ek anomali (n=98)	Var (Kombine Ventrikülomegali)	44	56.4	6	31.6	0.092**
	Yok (İzole Ventrikülomegali)	34	43.6	13	68.4	
TORCH bakılma durumu	Var	33	42.3	12	63.2	0.168**
	Yok	45	57.7	7	36.8	
Karyotip bakılma	Var	16	20.5	2	10.5	0.259***
	Yok	62	79.5	17	89.5	
MRG'de ventrikülomegali varlığı	Var	45	91.8	12	85.7	0.401***
	Yok	4	8.2	2	14.3	
MRG'de ek anomali	Var	15	30.6	6	42.9	0.592**
	Yok	34	69.4	8	57.1	
Gebelik sonucu	Sonlandırıldı	16	33.3	1	11.1	
	Zamanında doğum	22	45.8	4	44.4	0.226*
	Erken doğum	10	20.8	4	44.4	

*Pearson ki-kare, **Yates Düzeltmeli Ki-kare, ***Fisher's Exact Test

Tablo 10'da USG'ye göre izole ve kombine ventrikülomegali varlığı ile ventrikül genişliklerinin karşılaştırılması verilmiştir. Kombine venrikülomegalide ortalama sol lateral ventrikül genişliği 14.8±4.2 mm, sağ lateral ventrikül genişliği 13.6±5.2 mm'dir. İzole ventrikülomegalide ise sol lateral ventrikül genişliği ortalama 13.2±6.5 mm, sağ lateral ventrikül genişliği ise 12.2±2.5 mm'dir. Her iki taraf için de kombine ventrikülomegali değerleri daha yüksek ölçülmesine rağmen, sadece sol

lateral ventikül genişliği kombine ventrikülomegalide, izoleye göre anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0.004).

Tablo 10. USG'ye Göre İzole ve Kombine Ventrikülomegali Varlığı İle Ventrikül Genişliklerinin Karşılaştırılması

Ek Anomali		Sol Lateral Ventrikül	Sağ Lateral Ventrikül
Var / Kombine (n=46)	Ortalama	14.8	13.6
	Standart Sapma	4.2	5.2
	Ortanca	13.5	12.6
	Minimum	9.7	5.0
	Maksimum	27.0	39.0
Yok / İzole (n=36)	Ortalama	13.2	12.2
	Standart Sapma	6.5	2.5
	Ortanca	10.6	10.9
	Minimum	10.0	10.0
	Maksimum	46.0	19.5
	p*	**0.004**	0.108

*Mann-Whitney U Testi

Tablo 11'de USG'ye göre izole ve kombine (ek anomali olan) ventrikülomegali varlığı ile ventrikülomegali derecesinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre izole ventrikülomegali vakalarının %59.1'i hafif, %20.5'i orta, %20.5'i de ağır vakalardır. Kombine ventrikülomegali vakalarının ise %23.4'ü hafif, %29.8'i orta, %46.8'i ağır vakalardır. Kombine vakaların, izole vakalara göre anlamlı şekilde daha ağır olduğu görülmüştür (p=0.002).

Tablo 11. USG'ye Göre İzole ve Kombine Ventrikülomegali Varlığı İle Ventrikülomegali Derecesinin Karşılaştırılması

		Ventrikülomegali Derecesi		
		Hafif	Orta	Ağır
İzole	Sayı	26	9	9
	%	59.1	20.5	20.5
Kombine	Sayı	11	14	22
	%	23.4	29.8	46.8

Pearson Ki-kare p=0.002

Tablo 12'de ultrasonografi ile ventrikülomegaliye ek olarak saptanan anomaliler verilmiştir. En sık nöral tüp defektleri görülmüştür (%64.0). Onu ekstremite (%18.0) ve iskelet-vertebtra defektleri (%10.0) takip etmektedir.

Tablo 12. Ultrasonografide Ventrikülomegaliye Ek Olarak Saptanan Anomaliler*

	n	%
Nöral tüp defektleri	32	64.0
Ekstremite defektleri	9	18.0
İskelet ve vertebra defektleri	5	10.0
Dandy Walker Malformasyonu	4	8.0
Tip 2 Arnold Chiari Malformasyonu	4	8.0
Batın ön duvar defekti	3	6.0
Cavum septum pellisidum	2	4.0
Yarık dudak	2	4.0
Hidranensefali	2	4.0
Korpus kallozum agenezisi	1	2.0
Holoprozensefali	1	2.0
Diastematomyelia	1	2.0
İnce barsak herniasyonu	1	2.0
Dekstrokardi	1	2.0
Frontal bölgede kranium basıklığı	1	2.0
Duodenal dilatasyon	1	2.0
Ventriküler septal defekt	1	2.0
Artmış ense kıvrım kalınlığı	1	2.0
İntrakranial hemoraji	1	2.0
Kolposefali	1	2.0
Renal pelvis genişliği	1	2.0
Perikardial effüzyon	1	2.0
Ürinoma	1	2.0
Burun kökü basıklığı	1	2.0
Serebellar hipoplazi	1	2.0
Toplam USG'de ek anomasi olan fetüs	50	100.0

*Aynı fetüste birden fazla patoloji olabilir. %: Sütun yüzdesi

USG ile ventrikülomegali ön tanısı konulmuş 98 hastanın 63'üne MR ile ek görüntüleme yapılmıştır. MRG bu 63 hastadan 57'sinde (%90.5) USG'yi doğrulamış ve ventrikülomegali tanısı koymuştur. Tanı konulamayan 6 hastadan 4'ünün MR görüntülemesi tamamen normal iken diğer 2'sinde ventrikülomegali yok fakat başka anomali saptanmıştır. MRG de saptanan ventrikülomegalinin %69.2'si bilateral iken, %21.2'si sol taraf, %9.6'sı ise sağ taraftadır (Tablo 13).

Tablo 13. MRG İle Ventrikülomegali Tanısı Konulma Durumu

Ventrikülomegali	Sıklık	%
Var*	**57**	**90.5**
Bilateral	36	69.2
Sol ventrikül	11	21.2
Sağ ventrikül	5	9.6
Yok	**6**	**9.5**
Normal MRG	4	50.0
Başka anomali**	2	50.0

%: Sütun yüzdesi, *MRG'de ventrikülomegali olduğu söylenen 5 vakanın ventrikülomegali lateralizasyon bilgisine ulaşılamamıştır, **Birinde korpus kallozum agenezisi-disgenezisi ve hipertelorizm, diğerinde ise hipoplazik serebellar hemisferler, Dandy Walker malformasyonu görülmüştür.

Tablo 14'te USG ile MRG ventrikülomegaliye ek anomali sayılarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, MRG yapılan fetüslerin %33.3'ünde ek anomali saptanmıştır. USG'de saptanan ek anomalilerin %59.1'i MRG'de de saptanırken, %40.9'u MRG sonuçlarında yer almamaktadır. Ayrıca USG'de saptanamamış fakat MRG'de saptanmış ek anomali oranı %19.5'tir. USG ve MRG arasında ek anomali saptama açısından anlamlı fark bulunmuştur (p=0.004).

Tablo 14. USG ve MRG'de Ventrikülomegaliye Ek Anomali Sayılarının Karşılaştırılması

			MRG'de Ek Anomali		Toplam
			Yok	Var	
USG'de Ek Anomali	Yok	Sayı	33	8	41
		%	80.5	19.5	100.0
	Var	Sayı	9	13	22
		%	40.9	59.1	100.0
Toplam		Sayı	42	21	63
		%	66.7	33.3	100.0

Yates Düzeltmeli Ki-kare p=0,004

Tablo 15'te ventrikülomegali olan hastalarda MRG'de saptanan ek anomliler verilmiştir. En sık korpus kallozum agenezisi (%33.3), nöral tüp defektleri (%28.6) ve tip 2 Arnold Chiari Malformasyonuna (%28.6) rastlanmıştır.

Tablo 15. MRG'de Ventrikülomegaliye Ek Olarak Saptanan Anomaliler*

	n	%
Korpus kallozum agenezisi	7	33.3
Nöral tüp defektleri	6	28.6
Tip 2 Arnold Chiari Malformasyonu	6	28.6
Mega sisterna magna varyasyonu	4	19.0
Hipoplazik serebellum	3	14.3
Dandy Walker malformasyonu	2	9.5
Serebeller tonsiller herniasyon	2	9.5
Aquaduktal stenoz	1	4.8
Kistik higroma	1	4.8
Mikrognati	1	4.8
Pontoserebellar hipoplazi	1	4.8
Kolposefali	1	4.8
Küçük posterior fossa	1	4.8
Oblitere foramen magnum	1	4.8
Özefageal atrazi	1	4.8
TOF (Fallot tetralojisi)	1	4.8
Polihidramnioz	1	4.8
Kifozis	1	4.8
Toplam MRG'de ek anomalisi olan fetüs	21	100.0

*Aynı fetüste birden fazla patoloji olabilir. %: Sütun yüzdesi

Tablo 16'da ultrasonografiye göre ventrikülomegali derecesi ile gebelik sonucu arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre hafif derecede ventrikülomegali vakalarının %11.1'i sonlandırılırken, %83.3'ünde zamanında doğum, %5.6'sında ise erken doğum olmuştur. Orta derecede ventrikülomegali olan fetüslerin %72.7'si sonlandırılırken, %18.2'sinde zamanında doğum, %9.1'inde ise erken doğum olmuştur. Ağır vakaların ise %26.1'i sonlandırılırken, %34.8'inde zamanında doğum, %39.1'inde ise erken doğum olmuştur. Ventrikülomegalinin dereceleri arasında gebelik sonucu bakımından anlamlı fark vardır ($p<0.001$).

Tablo 16. USG'ye Göre Ventrikülomegali Derecesi İle Gebelik Sonucu Arasındaki İlişki

			Gebelik Sonucu		
			Sonlandırıldı	Zamanında doğum	Erken doğum
Ventrikülomegali Derecesi	Hafif	Sayı	2	15	1
		%	11.1	83.3	5.6
	Orta	Sayı	8	2	1
		%	72.7	18.2	9.1
	Ağır	Sayı	6	8	9
		%	26.1	34.8	39.1

Pearson ki-kare p<0.001, %: Satır yüzdesi

Tablo 17'de ultrasonografiye göre izole ve kombine ventrikülomegali varlığı ile gebelik sonucu arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre izole ventrikülomegali vakalarının %4.2'si sonlandırılırken, %75.0'ı zamanında doğum, %20.8'i ise erken doğum ile neticelenmiştir. Kombine ventrikülomegali vakalarının ise %50.0'ı sonlandırılırken, %23.5'i zamanında doğum, %26.5'i ise erken doğum ile neticelenmiştir. Ventrikülomegalinin izole ve kombine olması arasında gebelik sonucu bakımından anlamlı fark vardır (p<0.001).

Tablo 17. Ultrasonografiye Göre İzole ve Kombine Ventrikülomegali Varlığı İle Gebelik Sonucu Arasındaki İlişki

		Gebelik Sonucu		
		Sonlandırıldı	Zamanında doğum	Erken doğum
İzole	Sayı	1	18	5
	%	4.2	75.0	20.8
Kombine	Sayı	17	8	9
	%	50.0	23.5	26.5

Pearson ki-kare p<0.001, %: Satır yüzdesi

Tablo 18’de 25 yenidoğan canlı bebeğe yapılan USG ve/veya MRG sonucunda tespit edilen 40 bulgu sunulmuştur. Buna göre 6 (%24.0) bebek doğduğunda tamamen sağlıklı olarak tespit edilmiştir. 11 (%44.0) bebekte ventrikülomegali, 4 (%16.0) bebekte nöral tüp defektleri, 4 (%16.0) bebekte ise korpus kallosum agenezisi tespit edilmiştir.

Tablo 18. Yenidoğanın USG veya MRG Değerlendirmesi*

	n	%
Ventrikülomegali	11	44.0
Normal	6	24.0
Nöral tüp defektleri	4	16.0
Korpus kallosum hipoplazisi/agenezisi	4	16.0
Chiari tip 2 malformasyonu	3	12.0
Chiari tip 1 malformasyonu	2	8.0
Megasisterna magna varyasyonu	2	8.0
Kolposefali	1	4.0
Serebellar tonsiller herniasyon	1	4.0
Down sendromu	1	4.0
Akuaduktal stenoz	1	4.0
Myeloşizis	1	4.0
Diastometamyeli	1	4.0
Siringohidromyeli	1	4.0
Zellweger Sendromu	1	4.0
Toplam görüntüleme yapılan yenidoğan	25	100.0

*Aynı bebekte birden fazla bulgu olabilir, %: Sütun yüzdesi

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Prenatal tanı metodlarının gelişmesi sayesinde artık konjenital anomalilerin tanısı daha sık konulabilmektedir. Ventrikülomegali de anne karnında saptanabilen bu türden bir malformasyondur. Ventrikülomegali tanısını kolaylaştırabilecek, şiddeti ve prognozu hakkında bilgi verebilecek bazı yöntemler USG ile ek anomali taraması yapmak, fetal karyotip tayini, TORCH paneli bakmak ve fetal kraniyal MR ile ileri incelemedir (113). Bu çalışmada USG ile ventrikülomegali saptanmış fetüslerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Fetüste ventrikülomegali saptanan gebelerin ortalama yaşı 27.7'dir. Gebelerin %80.4'ünün 35 yaş altında, %19.6'sının ise 35 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür. Gebeliklerin %4.5'i ikiz gebeliktir. Ortalama gravide 2.5, ortalama parite 1.1 iken ortalama abortus sayısı 0.4'tür. Ortalama gebelik haftası 22.6'dır. Yapılan tetkikler sonucu gebeliklerin %29.3'ü sonlandırılırken, %46.6'sı zamanında doğum yapmış, %24.1'i ise erken doğum yapmıştır.

Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annelerin ortalama yaşı 26.4, gravide 2.0, abortus sayısı 0.2 bulunmuştur. %59.0 bebek canlı olarak dünyaya gelmiştir. Ventrikülomegali saptanma zamanı ortalama 23. haftadır (4). Karşıdağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ventrikülomegali olgularında ortalama yaş 26.3, gravide 2, parite 1 olarak bulunmuş, tanı anında ortalama gebelik haftası 22.2'dir (114). Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 61 gebe değerlendirilmiş, %45.9'unun ilk gebeliği olduğu görülürken, bu çalışmaya benzer şekilde %16.4'ü 35 yaş ve üzerinde tespit edilmiştir (115). Madazlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı sırasındaki ortalama gebelik haftası 21.8'dir. Olguların %61.5'ine tıbbi tahliye uygulanmıştır (116). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise terminasyon oranı %50.0'dır (55).

Yapılan çalışmalarda benzer şekilde yaş 26-28 aralığında bulunmuştur. Bu dönem doğurganlığın çok olduğu bir dönem olduğu için beklenen bir sonuçtur. Ventrikülomegali tespit edilen ortalama gebelik haftası 22-23. haftalardır. Ayrıntılı ultrasonografinin bu haftalarda yapılıyor olması bu durumu açıklamaktadır. Gravide, parite ve abortus sayıları bu çalışmada diğer çalışmalara göre bir miktar yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalar İstanbul ve Ankara'da yapılırken, bu çalışma İzmir'de

yapılmıştır. Hastane popülasyonlarının sosyodemografik faklılıkları ve hastalık profilleri bu farkı ortaya çıkarmış olabilir. Terminasyon oranları bu çalışmada %29 iken, yukardaki diğer çalışmalarda sırasıyla %41, %61 ve %50'dir. En düşük terminasyon oranı bu çalışmadadır. Kuşkusuz bunun nedeni ailelerin sosyoekonomik faklılıklarına bağlı olarak tercihleri olabileceği gibi ilerleyen teknolojik imkânların ve ileri görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması da bir neden olabilir. Nitekim artık MRG'nin yaygınlaşması ile USG'de ventrikülomegaliden şüphelenilen kimi durumlarda ileri yöntemlerle tanıdan vazgeçilmektedir. Bu da terminasyon oranlarını düşürmüş olabilir.

Bu çalışmada %19.4 gebede karyotip bakılmıştır. 17 kişinin karyotip sonucu normal çıkarken, 2 (%10.5) kişide trizomi 18 tespit edilmiştir. Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %16.4 vakaya karyotipleme yapılmıştır. 2 vakada trizomi 21 ve 1 vakada triploidi (69XXX) saptanmıştır (4). Karşıdağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ventrikülomegalide fetal kromozom analizi önerilen olguların %36.8'ine karyotip tayini yapılmış ve sonuçlar normal bulunmuştur (114). Nicolaides ve arkadaşları izole ventrikülomegali olgularında %3, kombine olgularda ise %36 kromozom anomalisi tespit etmiştir (117). Yapısal anomaliler saptanmasa da ventrikülomegali olgularında kromozom anomali riski %0-14 arasındadır (118,119). Gaglioti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %86.4 vakada fetal karyotipleme yapılmıştır (118). Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karyotip analizinde 3 fetüste Down Sendromu tespit edilmiştir (%4.9) (115). Yapılan birçok çalışma, izole ventrikülomegalinin başta trizomi 21 olmak üzere diğer kromozomal anomalilerle de birlikteliğini göstermektedir. Bu oran yaklaşık %2.8 olarak bildirilmiştir (120). İzole vakalarda kromozomal anomali oranını Sethna ve arkadaşları %10.2 (121), Melchiorre ve arkadaşları ise %2.8 olarak tespit etmişlerdir (122). Gezer ve arkadaşları şiddetli ventrikülomegali saptanan fetüslerdeki kromozom anomalisi insidansını (%6.8), hafif ventrikülomegali saptanan fetüslerden (%4.2) daha yüksek oranda bulmuştur. İzole ventrikülomegalili fetüslerdeki kromozom anomalisi insidansı (%8.6) ise ek anomalisi olanlara göre (%3.8) daha fazla saptanmıştır (123).

Ventrikülomegali olglarında karyotip bakma oranı çalışmalar arasında büyük faklılıklar göstermektedir. Bu da hekimlerin hassasiyetleriyle alakalı bir durumdur. Karyotip sonucunun pozitifliği ise izole olgularda %3-10 arasında değişirken,

kombine olgularda %36'lara kadar çıkmaktadır. Bu çalışmada tüm olgular için %10 karyotip pozitifliğine rastlanmıştır. Ventrikülomegalilerde kabaca 1/10 oranında karyotip pozitifliği olması riskli gebelere karyotip bakmanın önemini ortaya koymaktadır. Konjenital ventrikülomegalisi olan fetüslere karyotipleme yapılma sıklığı çok düşüktür. Bunun muhtemel nedenleri tanının geç konulması ve ailelerin bu yöntemleri kabul etmemeleri olabilir.

Bu çalışmada %46.9 gebede TORCH paneli bakılmıştır. Fakat akut enfeksiyonu düşündürebilecek olgu oranları %4.5'i geçmemektedir. Karşıdağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm hastalardan TORCH paneli istenmiş ve fakat hiçbir hastada akut enfeksiyon saptanmamıştır (114). Gaglioti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %17,1 vakada TORCH enfeksiyonu için inceleme yapılmıştır (118). Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelerin hiçbirinde toksoplazma, rubella, CMV ve HSV enfeksiyonlarına rastlanmamıştır (115). Dommergues ve arkadaşları yaptıkları çalışmada %29 vakada CMV pozitifliği tespit etmiştir (124). Çeşitli yayınlarda ciddi ventrikülomegalilerde %10–20 arası enfeksiyon pozitifliği izlenirken, hafif ventrikülomegalilerde ise bu oran %1–5'tir (125). TORCH paneline bakmak görece ucuz bir yöntem olduğu için tüm gebelere gebelik tespiti anında yapılmalıdır. Akut enfeksiyon bulguları olan gebeler mutlaka sıkı takibe alınmalı, riskli durumlarda erken müdahelede bulunulmalıdır.

Vakalara ait ortalama ventrikül genişlikleri sol lateral ventrikülde 14.1 ve sağ lateral ventrikülde 13.0 mm olarak ölçülmüştür. Sol ve sağ lateral ventrikül genişlik ölçümleri arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon tespit edilmiştir. Yani sol ve sağ lateral ventriküllerin birlikte artma eğilimleri vardır. Bu da ventrikülomegalinin daha sık bilateral olması anlamına gelmektedir. Nitekim USG'de vakaların %61.5'inde ventrikülomegali bilateral iken; %25.3'ünde solda, %13.2'sinde ise sağdadır. MRG'de ise USG'ye benzer şekilde ventrikülomegalinin %69.2'si bilateral iken, %21.2'si sol taraf, %9.6'sı ise sağ taraftadır. Karşıdağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (114) bu çalışmaya benzer şekilde ventrikülomegalilerin %57.9'u bilateraldir. Çin'de 18.200 gebe ile yapılan bir çalışmada ise ventrikülomegalilerin %30.3'ü bilateraldir (126). Çin çalışmasında bilateral ventrikülomegalinin düşük çıkmasının sebebi bu çalışmada hafif şiddette ventrikülomegali vakalarının fazla olmasıdır (%67). Zira hafif ventrikülomegaliler genelde tek taraflıdır.

Bu çalışmada ultrasonografi ile saptanan ventrikülomegali vakalarının %42.0'ı hafif, %24.7'si orta, %33.3'ü de ağır vakalardır. %49.0 hastada ventrikülomegali ek bir anomali içermeyip izole iken, vakaların %51.0'ı kombinedir. Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lateral ventrikül genişliğine göre hastalar sınıflandırıldığında %41.0 hafif ventrikülomegali, %6.6 orta ventrikülomegali ve %52.5 ağır ventrikülomegali saptanmıştır. Toplamda %44 izole ventrikülomegali, %56 kombine ventrikülomegali bulunmuştur (4). Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %65.6 hafif, %24.7 orta ve %4.8 ağır ventrikülomegali bulunmuştur (115). Gaglioti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hafif ventrikülomegali %43.0, ağır ventrikülomegali %34.0 saptanmıştır (118). Hamburg'da 29.000 gebenin tarandığı retrospektif bir çalışmada, 3.8/1000 oranında fetal ventikülomegali saptanmış, bunların %43.0'ı izole, %57.0'ı kombine ventrikülomegali olarak tespit edilmiştir (127). Sadece bir çalışmada ağır ventrikülomegali daha sık iken diğer çalışmalarda hafif ventrikülomegaliye daha sık rastlanmıştır. Bu durum tetkik yapılan merkezlerin imkânlarıyla alakalı olabilir. Zira hafif düzeyde ventrikülomegaliler her zaman tespit edilememektedir. Artan teknolojiyle birlikte tespit edilme sıklıkları artmıştır. Tanı yöntemlerinin gelişmesi ile ilerde tüm ventrikülomegaliler içinde hafif olanların sıklığının daha da artması beklenen bir durumdur. Tüm çalışmalarda kombine ventrikülomegaliler izole olanlara göre %2 ile 12 oranında daha fazla görülmüştür.

Kombine venrikülomegalide ortalama sol lateral ventrikül genişliği 14.8 mm, sağ lateral ventrikül genişliği 13.6 mm'dir. İzole ventrikülomegalide ise sol lateral ventrikül genişliği ortalama 13.2 mm, sağ lateral ventrikül genişliği ise 12.2 mm'dir. Her iki taraf için de kombine ventrikülomegali değerleri daha yüksek ölçülmesine rağmen, sadece sol lateral ventrikül genişliği kombine ventrikülomegalide, izoleye göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ventrikülomegali ilk saptandığı zaman izole vakalarda ölçülen ortalama lateral ventrikül genişliği 14.3; kombine hastalarda ölçülen ortalama lateral ventrikül genişliği 18.5 mm'dir. Kombine ventrikülomegalisi olan grupta lateral ventrikül genişliği ortalamaları izole ventrikülomegalisi olan gruptan istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (4). Kombine vakalar daha ileri vakalar olduğu için ventrikül genişliklerinin bu vakalarda daha yüksek olması beklenen bir durumdur. İki çalışma birbirini destekler niteliktedir.

17-34 yaş grubu gebelerin ortalama sol lateral ventrikül genişliği 14.3 mm, sağ lateral ventrikül genişliği ise 13.3 mm'dir. 35-41 yaş grubunun ise sol lateral ventrikül genişliği ortalama 12.9 mm, sağ lateral ventrikül genişliği ise 11.9 mm'dir. Yaş grupları arasında; ventrikül genişlikleri, ventrikülomegali derecesi, ventrikülomegalinin lateralizasyonu, ek anomali varlığı, TORCH ve karyotip bakılma sıklıkları, MRG'de ventrikülomegali ve ek anomali tespit edilme durumları ve gebeliğin sonuçlanma şekli açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Trizomi tespit edilen gebeler de 31 ve 33 yaşındadır. Her ne kadar 35 yaş ve sonrası gebelik durumunun risk olduğu söylense de ventrikülomegali parametreleri açısından 35 yaş altı ve üstü olma arasında bir fark gözlenememiştir. Ventrikülomegali için ileri yaşın risk olup olmadığı daha ileri çalışmalar yapılarak araştırılmalıdır.

USG'ye göre izole ve kombine ventrikülomegali varlığı ile ventrikülomegali derecesi karşılaştırıldığında, izole ventrikülomegali vakalarının %59.1'i hafif, %20.5'i orta, %20.5'i de ağır vakalardır. Kombine ventrikülomegali vakalarının ise %23.4'ü hafif, %29.8'i orta, %46.8'i ağır vakalardır. Kombine vakalar, izole vakalara göre anlamlı şekilde daha ağır seyretmektedir. Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole ve kombine ventrikülomegalisi olan gruplar lateral ventrikül genişliğine göre hafif, orta ve ağır ventrikülomegali olarak alt gruplara ayrıldığında, dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde kombine grupta ağır ventrikülomegalisi olan hastalar, izole olan grupta ise hafif ventrikülomegalisi olan hastaların yüksek olduğu gözlenmiştir (4). Kombine ventrikülomegali daha ağır bir tablo olduğu için, bu vakalarda ventrikül genişliklerinin fazla olması şaşırtıcı değildir.

Ultrasonografi ile ventrikülomegaliye ek anomali saptanma sıklığı %51.0'dır. En sık nöral tüp defektleri (%64.0), ekstremite defektleri (%18.0), iskelet-vertebra defektleri (%10.0) saptanmıştır. Karşıdağ ve arkadaşlarının çalışmasında USG'de ventrikülomegaliye ek yapısal anomali oranı %10.5'dur. Ek bulgular bir fetusta tek taraflı renal pelvikal ektazi ve diğer bir fetusta over kisti olarak saptanmıştır (114). Karşıdağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakalar başlangıçta izole seçildiği için sonradan yapılan USG'de tespit edilen ek anomali sıklığı düşüktür. Madazlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ilave yapısal anomali oranı %78.7 olarak saptandı. İlave yapısal anomaliler olarak olgular; %55.7'sinde spina bifida, %9.6

korpus kallozum agenezisi, %7.7 Dandy Walker Malformasyonu ve %5.1 sendromik patolojiler şeklindedir (116). Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USG'de ventrikülomegaliye eşlik eden anomaliler sıklık sırasına göre nukal kalınlıkta artış (%13.3), korpus kallozum agenezisi (%11.1), nazal kemik hipoplazisi (%8.9) olarak sıralandı (115). Sonuçlar gösteriyor ki ventrikülomegalilere yüksek oranda ek anomaliler eşlik etmektedir. En sık eşlik eden patoloji grubu ise nöral tüp defektleri ve ventrikülomegaliye bağlı komplikasyonlardır.

USG ile ventrikülomegali ön tanısı konulmuş hastaların %64.3'üne MR ile ek görüntüleme yapılmıştır. Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %44.3 gebeye ek olarak obstetrik manyetik rezonans tetkiki uygulanmıştır (115). Oranlar değişken olmakla birlikte riskli gebeliklerde, özellikle tanıyı kesinleştirmek için ileri görüntüleme yöntemi olarak MRG'nin tüm gebelere uygulanması uygun olacaktır.

Bu çalışmada MRG ile %90.5 USG doğrulanmış ve ventrikülomegali tanısı konmuştur. Tanı konulamayan 6 hastadan 4'ünün MR görüntülemesi tamamen normal iken diğer 2'sinde ventrikülomegali yok fakat başka anomali saptanmıştır. MRG yapılan fetüslerin %33.3'ünde ek anomali saptanmıştır. En sık saptanan anomaliler; korpus kallozum agenezisi (%33.3), nöral tüp defektleri (%28.6) ve tip 2 Arnold Chiari Malformasyonudur (%28.6). USG'de saptanan ek anomalilerin %59.1'i MRG'de de saptanırken, %40.9'u MRG sonuçlarında yer almamaktadır. Ayrıca USG'de saptanamamış fakat MRG'de saptanmış ek anomali oranı %19.5'tir. USG ve MRG arasında ek anomali saptama açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bu da MRG'nin USG'ye ek olarak tanı ve takip amaçlı kullanımının önemini ortaya koymaktadır.

USG'de saptanmayıp MRG'de saptanan ek anomali sıklığı yayınlarda %7 ile %51 arasında değişmektedir (128,129). Simon ve arkadaşlarının çalışmasında sadece USG bulguları değerlendirilip MRG göz önünde bulundurulmasaydı %46 olguda yönetimde değişiklik olabileceği bildirilmiştir (130). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %28'inde MRG ile ek bulgu saptanmıştır. Tanıda değişiklik %31, fetal bakımda değişiklik %18, olguyu yönlendirmede değişiklik %49 olarak bildirilmiştir (54). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MRG'nin tanıyı %29 oranında doğruladığı gösterilmiştir (131). Levine ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada, ultrasonografi ile saptanan ventrikülomegali vakalarının MRG incelemesi sonucunda %40'ında tanı değişmiştir (132). Salamon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %57.3 oranında MRG ile ultrasonografi uyumlu bulunmuştur (133). Morris ve arkadaşlarının çalışmasında ultrasonografi ile izole ventrikülomegali saptanan vakaların %50'sinde MRG ile ek anomali saptanmıştır (134). Özer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ek anomali oranı %9.7 (135), Karşıdağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %36.5'tir (114). Gaglioti %41 (118), Pilu %3.8 oranında ek anomali saptamıştır (5). Albayram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USG ve MRG bulguları karşılaştırıldığında fetal MRG %14.2 olguda tanıyı kesinleştirirken, %16.6 olguda anomalinin ayrıntılı olarak tanımlanmasını sağlamış %14.2 olguda ise ek patolojiyi göstermiştir (136). Manganaro ve arkadaşlarının çalışmasında, USG ile ek SSS anomalisi saptanma oranı %32.7 iken MRG ile bu oran %47.3'tür (137). Uluışık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USG'nin MRG'ye göre ek anomali saptanmasındaki yanlış negatif oranı %36.5 olarak bulunmuştur (23). Bizim çalışmada literatüre göre USG-MRG uyumu daha yüksek çıkarken, yanlış negatiflik oranı pek çok çalışmaya göre daha düşük tespit edilmiştir. MRG'de ek anomali tespit sıklığı ve USG'nin yanlış negatiflik sıklığı yapılan çalışmalarda çok değişken oranlarda tespit edilmiştir. USG işlemi yapan kişinin tecrübe ve yeteneğine göre bu türden faklı sonuçlara neden olabilir. Ek anomali sıklığının farklı olması da çalışmaların yöntem faklılıklarından kaynaklanabilir. Örneğin yukardaki bazı çalışmalar sadece izole vakalarla gerçekleştirilmiştir.

Ultrasonografiye göre hafif derecede ventrikülomegali vakalarının %11.1'i, orta derecede ventrikülomegali olan fetüslerin %72.7'si, ağır vakaların ise %26.1'i sonlandırılmıştır. Ventrikülomegalinin dereceleri arasında gebelik sonucu bakımından anlamlı fark vardır. Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağır ventrikülomegalisi olan grupta terminasyon oranı (%56.3), orta (%50.0) ve hafif (%20.0) ventrikülomegali olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada orta derecede ventrikülomegalisi olanlarda daha yüksek oranda terminasyon görülürken, yukardaki çalışmada ağır vakalarda terminasyon oranları daha sıktır. Bu faklılık hastaların tercihlerinden ve sosyokültürel durumlarından kaynaklanıyor olabilir. Zira her üç grup için de olası riskler gebelere anlatılmakta ve terminasyon önerilebilmektedir.

Ultrasonografiye göre izole ventrikülomegali vakalarının %4.2'si sonlandırılırken, %75.0'ı zamanında doğum, %20.8'i ise erken doğum ile neticelenmiştir. Kombine ventrikülomegali vakalarının ise %50.0'ı sonlandırılırken, %23.5'i zamanında doğum, %26.5'i ise erken doğum ile neticelenmiştir. Ventrikülomegalinin izole ve kombine olması arasında gebelik sonucu bakımından anlamlı fark vardır. Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kombine ventrikülomegalisi olan grupta terminasyon yapılma oranının (%64.7), izole gruba göre (%11.1) anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Kombine vakalar daha ağır seyrettiği için her iki çalışmada da gebeler ikna edilmiş ve yüksek terminasyon oranlarına ulaşılmıştır. Bu da beklenen bir sonuçtur.

Yenidoğan canlı bebeklere yapılan USG ve/veya MRG sonucunda bebeklerin %24'ünün doğduğunda tamamen sağlıklı olduğu görülürken, %44 ventrikülomegali, %68 ek anomali tespit edilmiştir. Tosun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum sonrası %13.9 ek anomali saptanmıştır. %63.9 olgunun doğum sonrası nörolojik muayenesi normal olarak tespit edilmiştir (4). Doğum sonrası ek anomalili birey bizim çalışmada daha sıktır. Kuşkusuz bu farklılıkta hastaların sosyokültürel düzeyleri ve önerilen sonlandırma seçeneklerini kabul etmemeleri etkili olabilir. Bizim çalışmada anne karnında yapılan USG'de ek anomalisi olan fetüsler de ventrikülomegali tanısıyla takip edilmişlerdir. Bunların bir kısmının doğumdan sonra yapılan değerlendirmelerde ventrikülomegalisinin olmadığı fakat başka bir anomalisinin olduğu anlaşılmıştır. Aradaki fark bundan da kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak, ultrasonografide ventrikülomegaliden şüphelenilen gebelere yeterince TORCH paneli ve karyotip analizi yapılmadığı görülmüştür. Bazı gebelerde ventrikülomegalinin çok ileri gebelik haftalarında fark edildiği görülmüştür. Bu konuda toplum bilgilendirilmelidir. Ventrikülomegalilerin çoğu hafif, bilateral ve kombinedir. Ventrikülomegalinin kombine olması şiddetini de artırmaktadır. Bu yüzden USG ve MRG ile ek anomali varlığı iyi değerlendirilmelidir. Ventrikülomegaliye yaklaşım kararı görüntülemenin enfeksiyon ve karyotip sonuçlarıyla değerlendirilmesiyle aileye yapılacak ayrıntılı bilgilendirme sonucu birlikte verilmelidir. Aile özellikle risk unsurlarının varlığında sonraki gebelikler oluşmadan danışmanlık için yönlendirilmelidir.

Bu çalışmada hastaların doğum sonrası akıbetleri konusunda bilgiye ulaşılmamış olması, hasta sayısının az olması, gestasyonel haftalar arasında faklılıklar olması kısıtlılıklardır. Çalışma sadece seçili bir hastanede yapıldığı için tüm Türkiye'yi temsil etmesi beklenemez.

8. KAYNAKLAR

1. Gaglioti P, Oberto M, Todros T. The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short and long term outcomes. Prenat Diagn 2009; 29: 381–388. Published online 30 January 2009 in Wiley InterScience.

2. Paidas MJ, Cohen A. Disorders of the central nervous system. Semin Perinatol.1994 Aug;18(4):266-82.

3. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, et al. editors. Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2003.p 225-231.

4. Tosun ÖA. Prenatal Dönemde Kombine İzole Ventrikülomegali Tanısı Alan Olgularda Takip ve Tedavi Protokollerimiz İle Prenatal ve Postnatal İzlem Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul 2008.

5. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:320–326.

6. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Magnetic resonance evaluation of fetal ventriculomegaly-associated congenital malformations and lessions. Seminaris in Fetal&Neonatal Medicine. 2005;10:429-443.

7. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: boulder comittee revisted. Nature 2008; 9:110-122.

8. Filly RA, Goldstein RB. The fetal ventricular atrium: fourth down and 10mm to go. Radiology 1994; 193:315-317.

9. Farrel TA, Hertzberg BS, Kliewer MA, et al. Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. Radiology 1994; 193:409-411.

10. Garel C, Alberti C. Coronal measurement of the fetal lateral ventricles: comparison between ultrasonography and magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27:23-27.
11. Kostovic I, Jovanov-Milosevic N. The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks' gestation. Semin Fetal Neonatal Med 2006;11:415-422.
12. Rados M, Judas M, Kostovic I. In vitro MRI of brain development. Eur J Radiol 2006; 57:187-198.
13. Righini A, Zirpoli S, Parazzini C, et al. Hippocampal infolding angle changes during brain development assessed by prenatal MR imaging. Am J Neuroradiol 2006; 27:2093-2097.
14. Petanjek Z, Dujmovic A, Kostovic I, et al. Distinct origin of GABAergik neurons in forebrain of man, nonhuman primates and lower mammals. Coll Antropol 2008; 32 (suppl 1):9-17.
15. Lan L, Yamashita Y, Tang Y, et al. Normal fetal brain development: MR imaging with a half fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequence. Radiology 2000; 215:205-210.
16. Fischl B, Rajendran N, Busa E, et al. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. Cereb Cortex 2008; 18:1973-1980.
17. Garel C, Chantrel E, Brisse H, et al. Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging. Am J Neuroradiol 2001; 22:184-189.
18. Ten Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, et al. Development and developmental disorders of the human cerebellum. J Neurol 2003; 250:1025-1036.
19. Stazzone MM, Hubbard AM, Bilaniuk LT, et al. Ultrafast MR imaging of the normal posterior fossa in fetuses. Am J Roentgenol 2000; 175:835-839.
20. Doğan S. Ventrikülomegali Saptanan ve Fetal Beyin MRG İle İncelenen Fetuslarda Normal Serebral Sulkal Gelişimin Ventrikülomegali Olmayan Olgularla Karşılaştırılması ve Ventrikülomegalinin Neden Olabileceği Sulkus Gelişim Geriliğinin Fetal Beyin MRG İle Saptanması. Tıpta Uzmanlık Tezi. İzmir, 2010.
21. Siegelman ES. Body MRI. 1. Baskı. Deniz Çelebi Olgun, İstanbul, Medikal Yayıncılık 2008; 343-369.

22. Süleyman M. BOS Akım Hastalıkları ve Hidrosefali. Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Sempozyum Bildiri Kitabı (Editör: Erden İ.) 80-96. Ankara. Mayıs 2006.

23. Uluışık TB. Fetal Ventrikülomegali ve Ventrüküler Sistemle İlişkili Anomalilerin Tanısında Fetal Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü, Tıpta Uzmanlık Tezi, Samsun, 2011.

24. Belen D, Kars HZ, Haberal A, et al. Fetal Serebral Ventriküler Morfolojinin MRG İle Gösterilmesi. Türk Nöroşirürji Dergisi, 1997; 7:11-16.

25. Serebral ventrikülomegali. Erişim http://tr.wikibooks.org / wiki / Kadın Hastalıkları ve Doğum/Serebral Ventrikülomegali 19-44. 7 Ağustos 2010 tarihinde güncellenmiştir.

26. Lyonett S, Pelet A, Royer G, et al. The Gene For X-Linked Hidrocephalus Maps to Xq28, Distal to DXS52, Genomics, 1992; 14:508-10.

27. Yapıcı Z. Sinir Sisteminin Doğumsal Hasarları ve Gelişimsel Hastalıkları. http://www.itfnoroloji.org/doğumsal/doğumsal.htm. Son Güncellenme Tarihi:29.05.2009.

28. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, et al. editors. Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2003.p 225-231.

29. Parilla PV, Endres LK, Dinsmoor MJ, Curan L. In utero progression of mild fetal ventriculomegaly. Int J Gyneacol Obstet. 2006 May;93(2):106-9.

30. Graham E, Duhl A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity. J Matern Fetal Med. 2001. Aug;10(4):258-63.

31. Kinzler WL, Smulian JC, McLean DA, Guzman ER, Vintzileos AM. Outcome of prenatally diagnosed mild unilateral cerebral ventriculomegaly. J Ultrasound Med. 2001;20(3):257-262.

32. Laskin MD, Kingdom J, Toi A, Chitayat D, Ohlsson A. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly: A systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005;18(5):289-298.

33. Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, Cavallone M, Ceruti P, Paterlini G, Ghidini A. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. Am J Obstet Gynecol.1998;178:218-222.

34. Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, Molin E, Cerri V, Groli C, Bianchi UA. Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23:14-18.

35. Blaicher W, Bernaschec G, Deutinger J, Messerschmidt A, Schindler E, Prayer D. Fetal and early Postnatal MR imaging-is there a difference? J Perinat Med. 2004;32(1):53-57.

36. Lorber J, De NC. Family history of congenital hydrocephalus. Developmental Medicine and Child Neurology. 1970;22:94-100.

37. Kestle JR. Pediatric hydrocephalus: current management. Neuro Clin. 2003;21:883-95.

38. Di Rocco C, Massimi L, Tamburini G. Shunt vs endoscopic third ventriculostomy in infants: are there types and/or rates of complications?: A review. Childs Nerv Syst. 2006;22:1573-1589.

39. Beni-Adani L, Biani N, Ben-Sirah L, Constantini S. The occurrence of obstructive vs absorptive hydrocephalus in newborns and infants: revelance to treatment choices. Childs Nerv Syst. 2006;22;1543-1563.

40. Wagenvoort AM, Bekker MN, Go AT, et al. Ultrafast Scan Magnetic Resonance In Prenatal Diagnosis. Fetal Diagn Ther 2000; 15:364-372.

41. Agid R, Lieberman S, Nadjari M, Prenatal MR Diffusion-Weighted İmaging In A Fetus With Hemimegalencephaly. Pediatr Radiol 2006; 36:138-140.

42. Russ PD, Preterius DH, Johnson MJ: Dandy-Walker syndrome: A review of fifteen cases evaluated by prenatal sonography. Am J Obstet Gynecol. 1989;401:161.

43. Nicolini U, Ferrazzi E, Minonzio M, et al. Prenatal diagnosis of Cranial masses by ultrasound: Report of five cases. J Clin Ultrasound. 1983;11:170.

44. Leech RW, Shuman RM. Holoprosencephaly and related midline cerebral anomalies. J Child Neurol.1986;1:3.

45. Bronshtein M, Wiener Z. Early transvaginal sonographic diagnosis of alobar holoprosencephaly. Prenat Diagn. 1991;11:459.

46. Matsunaga E, Shiota Y: Holoprosencephaly in human embriyos: Epidemiological of 150 cases. Teratolog 1977;16:261.

47. Grogono JL. Children with agenesis of the corpus callosum. Dev Med Child Neurol.1998;10:613.

48. Pilu G, Sandri F, Perolo A, et al. Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum: A survey of 35 cases. Ultrasound Obstet Gynecol.1993,3:318.
49. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies; A study of the congenital clefts in the cerebral mantle.II: Clefts with hydrocephalus and lips separated. J Neuropathol Exp Neurol.1964;5:169.
50. Halsey JH, Allen N, Chamberlin HR. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds.Handbook of Clinical Neurology, Vol 30 Amsterdam: Elservier; 1977;661-680.
51. DeMyer W. Megalencephaly in children. Clinical syndromes, Genetic Patterns and differantial diagnosis from other causes of megalencephaly. Neurology.1972;22:634.
52. Biagnami A, Palladini G, Zappella M. Unilateral megalencephaly with nevre cell hypertrophy. An anatomical and quantitative histochemical study.Brain Res.1968;9:103.
53. Doğan S. Ventrikülomegali Saptanan ve Fetal Beyin Mrg İle İncelenen Fetuslarda Normal Serebral Sulkal Gelişimin Ventrikülomegali Olmayan Olgularla Karşılaştırılması ve Ventrikülomegalinin Neden Olabileceği Sulkus Gelişim Geriliğinin Fetal Beyin Mrg İle Saptanması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İzmir. 2010.
54. Yılmaz E. Gebelik Takibinde Ultrasonografi Tetkikinde Saptanan Fetal Santral Sinir Sistemi Anomalilerinin Fetal Manyetik Rezonans Tetkiki İle Karsılastırılması, Fetal Manyetik Rezonans Tetkikinin Tanıya ve Gebelik Yönlendirmesine Katkıları, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Radiodiagnostik Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2012.
55. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology. 1996, 375-393
56. Grisolia G, Milano V, Pilu G, et al. Biometry of early pregnancy with transvaginal sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 1993;3:403.
57. Yuh WTC, Nguyen HD, Fisher DJ, Talı ET, et al. MR of fetal central nervous system abnormalities. AJNR 1994;15:459-464.
58. Lam YH, Sin SY, Lam C, Lee CP, Tang MHY, Tse HY. Prenatal sonographic diagnosis of conjoined twins in the first trimester: two case reports. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11:289-291.

59. Lan LM, Yamashita Y, Tang Y, et al. Normal fetal brain development: MRI with HASTE. Radiology 2000; 215:205-210.

60. Garel C. New advances in fetal MR neuroimaging. Pediatr Radiol 2006; 36:621-625.

61. Prayer D, Kasprian G, Krampl E, Ulm B, Witzani L, Prayer L, Brugger PC: MRI of normal fetal brain development. Eur J Radiol 2006; 57: 199–216.

62. Abe S, Takagi K, Yamamoto T, Kato T: Assessment of cortical gyrus and sulcus formation using magnetic resonance images in small-for-gestational-agefetuses. Prenat Diagn 2004; 24: 333–338.

63. Rados M, Judas M, Kostovic I: In vitro MRI of brain development. Eur J Radiol 2006; 57: 187–198.

64. Glenn OA, Goldstein RB, Li KC, et al. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum . J Ultrasound Med 2005;24:791-804

65. Barkovich A, Kjos B, Jackson J, et al. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. Radiology 1988; 166:173-180.

66. Myers C, Duncan KR, Gowland PA, Johnson IR, Baker PN. Failure to detect intrauterine growth restriction following in utero exposure to MRI. Br J Radiol 1998;71:549-551.

67. Alkan A, Kutlu R, Baysal T, Siğirci A, Altinok T, Orkan I, Hallaç T, Saraç K. Associated brain anomalies and clinical findings in corpus callosum dysgenesis. Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi. 2003 Dec;9(4):411-7

68. Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, Delezoide AL**,** Brunelle FO. MR imaging of fetal cerebral anomalies. Pediatr Radiol 1998; 28:212-222.

69. Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. AJR 1988; 151:171-179.

70. Tekgül H, Dizdarer G, Yalman O, Şener RN, Yünten N, Tütüncüoğlu S. Associated brain abnormalities in patients with corpus callosum anomalies. Turkish Journal of Pediatrics 1999; 41:173-180.

71. Utsunomiya H, Ogasawara T, Hayashi T, Hashimoto T, Okazaki M. Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies: MRI. Neuroradiology1997; 39:302-310.

72. Schaefer GB, Bodensteiner JB, Thompson JN, Wilson DA. Clinical and Morphometric Analysis Of The Hypoplastic Corpus Callosum. Arch Neurol 1991; 48:933-936.

73. Özbayrak M. Fetal İntrakranial Patolojilerin Fetal MR İle Görüntülenmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2009.

74. Estroff J.A, Scott M.R, Benacerraf B.R. Dandy-Walker variant: prenatal sonographic features and clinical outcome. Radiology 1992;185:755-58

75. Zeytinoğlu T. Nöral Tüp Defektlerine Eşlik Edebilecek Santral Sinir Sistemi Dışı Anormalliklerin Saptanmasında Fetal Ultrasonografinin Yeri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara. 2014.

76. Tayyar M, Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Amniyosentez ve Çölosentez. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Ders Kitabı İstanbul: Akademisyen, 2001; 242-268.

77. Sürmeliler E, Kadayıfçı O. Prenatal tanı amaçlı, kromozom analizi gerektiren amniyosentez endikasyonları ve sonuçlarının değerlendirilmesi. Çukurova Üni. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Adana 2005.

78. Finegan JK. Amniotic fluid and midtrimester amnioncentesis. Br J Obstetr Gynecol 1984; 91:745.

79. Erez S, Erez R. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji 1. baskı İstanbul: Yüce, 1997; 201-221.

80. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2. Baskı Ankara: Güneş, 2006; 399-409.

81. Meyers C, Adam R, Dungan J, Penger V. Aneuploidy in twin gestations: When is maternal age advanced?. Obstetr Gynecol 1997; 89:248-251.

82. Oğur G. Genetik Hastalıklarda Prenatal Tanı. Fetal Tanı ve Tedavi 1. baskı Ankara: Güneş, 1998; 15-42.

83. Orlandi F, Damiani G, Jahil C. The risk of early cordocentesis (12-21 weeks): Analysis of 500 procedures. Prenatal Diagn 1990; 10:425-428.

84. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al: Arandomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. N Engl J Med 1992;327:594-8.

85. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al: The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. N Eng J Med 1989;320:609-17.

86. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling, MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. Lancet 1991;337:1491-99.

87. Gürel SA. Kromozom Anomalili Fetusların Değerlendirilmesinde Ultrasonografi ve Tanıda Kullanılan İnvaziv Testler. TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 2004;7:100-107.

88. Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L: Prenatal karyotyping in malformed fetuses. Prenat Diagn 1990; 10:17-23.

89. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P: Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:892-7.

90. Aydınlı K: Torch ve Gebelik. Pretanal Tanı ve Tedavi, Birinci Baskı, Perspektiv Yayınevi, İstanbul, 1992, 242-273.

91. Scott J.R., Disaia P.J, Hammond C.B., Spellacy W.N: Perinatal Enfeksiyonlar. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji, 7 Edisyon, Yüce Yayım, İstanbul, 1997, 465-488.

92. Varolan A, Altın AA, Davas İ. TORCH. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 2000

93. Lynch L, Daffos F, Emanuel D, Gİovangrandİ Y, Mesiel R, ForestİerF, Cathomas G, BerkwİtzRL: Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol, Sep; 1991.

94. Arısoy R, Yayla M. Gebelik ve TORCH Enfeksiyonları Doktor Dergisi. 2009. İnternet Erişim Tarihi: 12.02.2017 http://www.muratyayla.com/default.asp?CatId=59

95. Rorman E, Zamir CS, Rilkis I, Ben-David H: Congenital toxoplasmosis – prenatal aspects of toxoplasma gondii infection. Reprod Toxicol. 2006; 21(4):458-72.

96. Ross DS, Jones JL, Lynch MF: Toxoplasmosis, cytomegalovirus, listeriosis and preconception care. Matern Child Healt J. 2006; 10 (5 suppl.):187-91.

97. Tang JW, Aarons E, Hesketh LM, Strobel S, Schalosta G, Jauniaux E, Brink NS, Enders G: Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. Prenat Diagn. 2003; 23(6) 509-12.

98. Gyorkos TW, Tannenbaum TN, Abrahamowicz M, Delage G, Carsley J, Marchand S: Evaluation of rubella screening in pregnant women. CMAJ. 1998; 159(9):1091-7.

99. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol 2001; 97:443-448.

100. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahau G: Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary Maternal İnfection In The Third Trimester. BJOG. 2008; 115(7): 830-5.

101. Pass RF, Zhacg C, Evans A, Simpson T, Andrews W, et al: Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl Med. 2009; 360(12):1191-9.

102. Castanedo B, de Laveaucoupet J, Audibert F, et al: Decouverte systematique d'une seroconversion a CMV en cours de grossesse: faut il faire une IRM cerebrale foetale lorsque l'echographie cerebrale antenatale est normale? (abstract) J Radiol 2001; 82:1363.

103. Askienazy- Elbhar M, Sifer C: Pathogenesis of HSV and CMV infection in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol. 1997; 5(2):133-41.

104. Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L. Genital herpes complicating pregnancy. Obstet Gynecol. 2005; 106:845-56.

105. Meyberg-Solomayer GC, Fehm T, Muller Hansen I, Enders G, Poets C, Wallaiener D, Solomayer EF: Prenatal ultrasound diagnosis, follow up and outcame of congenital varicella syndrome. Fetal Diagn Ther. 2006; 21(3): 296-301.

106. Dufour P, de Bievre P, Vinatier D, et al: Varicella and pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 66:119-123.

107. Sauerbrei A, Pawlak J, Luger C, Wutzler P. Hints of intracerebral varicella-zoster syndrome. Eur J Pediatr 2003; 162:354-355.

108. APGO Educational Series on Women's Health Isseus. Hepatit B and C: the Ob/ Gyn's role. APGO, Maryland. 2002.

109. Viral hepatitis in pregnancy. ACOG Educational Bulletin No:248, July 1998.

110. Von Kaisenberg CS, Jonat W: Fetal parvovirus B 19. Ultrasound Obstet Gynecol.2001; 18: 280-8.

111. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneler Kurumu İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik

Eğitim ve Araştırma Hastanesi resmi internet sitesi. Anasayfa/ Hastanemiz/ Hakkında sekmesi. http://tepecikeah.saglik.gov.tr/ContentViewer.php?id=73. İnternet Erişim Tarihi: 14.02.2017.

112. Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayın Komisyonu Yayını; ISBN 957-93363-0-08. D.E.Ü. Rektörlük Matbaası. İzmir, 2001.

113. Aydın Ö, et al. Evaluation of fetal ventriculomegaly. J Clin Exp Invest. 2013;4(2):14-7.

114. Karşıdağ AYK, Giray B, Subaş S, Büyükbayrak EE. İzole Fetal Ventrikülomegali Saptanan Olguların Değerlendirilmesi. Causapedia 2016; 5 (1): 50-54.

115. Kalaycı H, Özdemir H, Gülümser Ç, Parlakgümüş A, Çok T, Tarım E, Yanık FB. Ventrikülomegali Vakalarının Ultrasonografik Değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi 2015;23(1):1–5.

116. Madazlı R, Şal V, Sağlam B, Gezer A, Ocak V. Hafif Fetal Ventrikülomegali Prenatal Tanısı Olan 52 Olgunun İrdelenmesi. Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2010;20(3):165-9.

117. Nicolaides KH, et al. Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther. 1990;5:5-14.

118. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombro M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(4):372-7.

119. Terry M, et al. Aneuploidy and isolated mild ventriculomegaly. Attributable risk for isolated fetal marker. Fetal Diagn Ther. 2000;15:331-4.

120. Bingöl B, Kurdoğlu Z, Abike F, Biri AA. Fetal İzole Hafif Ventrikulomegali, Ne Kadar Önemli. Van Tıp Dergisi: 21(1): 54-59, 2014.

121. Sethna F, Tennant PWG, Rankin J, C Robson S. Prevalence, natural history, and clinical outcome of mild to moderate ventriculomegaly. Obstet Gynecol 2011;117:867–76.

122. Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, Pilu G, Papageorghiou AT. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:212–24.

123. Gezer C, Ekin A, Özeren M, Taner CE, Özer Ö, Koç A, et al. Fetal serebral ventikülomegalide kromozomal anomali sıklığı. Perinatoloji Dergisi 2013;21 Suppl 1:S32.

124. Dommergues M, Mahieu-Caputo D, Fallet-Bianco C, Mirlesse V, Aubry MC, Delezoide AL, et al. Fetal serum interferon-alpha suggests viral infection as the aetiology of unexplained lateral cerebral ventriculomegaly. Prenat Diagn 1996;16:883–92.

125. Ouahba J, Luton D, Vuillard E, Garel C, Gressens P, Blanc N, et al. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases. BJOG 2006;113:1072–9.

126. Xie AL, Wang YH, Zhao YP, Ye Y, Chen XM, Jin HP, et al. Outcome and prognosis of isolated mild fetal ventriculomegaly in uterus. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2011; 46(6):418-421.

127. Weichert J, Hartge D, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Fliedner R. Prevalence, characteristics and perinatal outcome of fetal ventriculomegaly in 29,000 pregnancies followed at a single institution. Fetal Diagn Ther 2010; 27(3):142-148.

128. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Li W, Edelman RR. Fetal central nervous system anomalies: MR imaging augments sonographic diagnosis. Radiology 1997;204:635-42

129. Malinger G, Ben-Sıra L, Lev D, Ben-Aroya Z, Kidron D, Lerman-Sagie T. Fetal Brain Imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23:333-340

130. Simon EM, Goldstein EB, Coakley FV, et al. Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21: 1688-98

131. Wang GB, Shan RQ, Ma YX, et al. Fetal central nervous system anomalies: comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis. Chin Med J (engl). 2006;119:1272-7

132. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Abott J, Mehta T, Edelman PR. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal MRI. Obstet Gynecol. 1999;94:1011-9.4

133. Salamon LJ, Ouahba J, Delezoide AL, Vuillard E, Oury JF, Sebag G, Garel C. Third-trimester fetal MR in İsolated 10 to 12 mm ventriculomegaly: is it worth it? BJOG. 2006;113(8):942-7.

134. Morris JE, Rickard S, Paley MN, Griffiths PD, Rigby A, Whitby EH. The value of in-utero magnetic resonance imaging fetal isolated ventriculomegaly. Clin Radiol. 2007;62(2):140-4.

135. Özer I. Antenatal İzole Sınırda Ventrikülomegali Tanısı Alan Hastaların Nörogelişimsel Değerlendirilmesi. İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı Gelişim Nörolojisi Programı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2011.

136. Albayram S. Fetal İntrakranial Patolojilerin Fetal MR İle Görüntülenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2009.

137. Manganaro L, Savelli S, Francioso A, Di Maurizio M, Coratella F, Vilella G, Noia G, Giancotti A, Tomei A, Fierro F, Ballesio L. Role of fetal MRI in the diagnosis of cerebral ventriculomegaly assessed by ultrasonography. Paediatr. Radiol. 2009, 114, 1013-1023.