



T.C. SAĞLIK BAKANLIğI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İKİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİDE İZOLE
HİPEREKOJEN BAĞIRSAK İZLENEN FETÜSLERİN ANTENATAL
VE POSTNATAL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Dilek POLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İzmir / 2021



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İKİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİDE İZOLE
HİPEREKOJEN BAĞIRSAK İZLENEN FETÜSLERİN ANTENATAL
VE POSTNATAL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Dilek POLAT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İzmir / 2021

TEŞEKKÜR

Tez hocam, deneyimi ve bilgi birikiminden her zaman yararlandığım Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN'e

Uzmanlık eğitimim süresince kazandığım bilgi ve becerimin çoğunu borçlu olduğum, saygıdeğer hocam, eski klinik sorumlumuz Doç. Dr. Cüneyt Eftal TANER'e,

Her sorunumuzda her zaman yanımda olan, deneyim, bilgi ve becerileri ile her zaman yolumuza ışık tutan klinik şefimiz Doç. Dr. Aşkın DOĞAN'a,

Arkadaşım, abim, mesleğimi öğrenmemde ve tezimi yazmamda bana en çok yardımcı olan Op. Dr. Burak BAYRAKTAR'a ve bildiği herşeyi bana öğreten çok sevdiğim abim Op. Dr. Uygur TANYERİ'ne,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm klinik uzmanlarıma,

Tüm zorluklarına rağmen çalışmayı keyifli hale getiren, hastane koridorlarında birlikte gülüp birlikte ağladığım, her zaman sırtımı yaslayabileceğim sevgili dostlarım, canım eşkıdemlerime,

Ailemden daha fazla vakit geçirdiğim, kardeşimden ayırmadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin hemşirelerine, ebelerine ve yardımcı sağlık personellerine,

Bu günlere gelmemde en çok emeği olan, karşılıksız ve sınırsız, sevgi ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime,

12 yıldır her anımda her koşulda yanımda olan Ezgi, Gizem ve Tuğba'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilek POLAT

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	6
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	7
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	8
ÖZET.....	10
ABSTRACT.....	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Tarama Testleri.....	15
2.1.1. İlk Trimester Tarama Testleri.....	15
Şekil 1. NT ölçümü	17
2.1.2. İkinci Trimester Tarama Testleri.....	17
Tablo 1. Birinci ve ikinci trimester maternal serum belirteçlerinin kromozomal hastalıklarda değişimi	18
Şekil 2. Testlerin anöploidi saptama oranları	19
2.1.3. Serbest fetal DNA Testi (cell-free DNA, cfDNA).....	19
2.2. Fetal Anöploidi İle İlgili Ultrasonografi Bulguları.....	20
Tablo 2. İkinci trimester standart ultrasonografi fetal anatomik inceleme	21
2.2.1. İlk Trimester’de Artmış NT.....	22
2.2.2. İlk Trimester Kistik Higdroma.....	22
Şekil 3. Kistik higdroma	23
2.2.3. İkinci Trimester Ense Pili Kalınlığı.....	23
2.2.4. Hiperekojen İntrakardiyak Odak (HİO).....	23
Şekil 4. Hiperekojen intrakardiyak odak (HİO)	24
2.2.5 Renal Piyelektazi (RP).....	24
Şekil 5. Renal pelvis çapı ölçümü	25
2.2.6. Hiperekojen Bağırsak (HEB).....	25
Şekil 6. Fetal bağırsakların normal görünümü	26
Şekil 7. Hiperekojen bağırsak	26
2.2.7. Hafif Ventrikülomegali.....	29
Şekil 8. Ventrikül ölçümü	30
2.2.8. Koroid Pleksus Kisti.....	30

Şekil 9. Koroid Pleksus Kisti	31
2.2.9. Uzun Kemiklerde Kısalık.....	31
2.2.10. Nazal Kemik Yokluğu veya Hipoplazisi.....	32
Şekil 10. Nazal kemik	32
2.2.11. Tek Umblikal Arter	32
Şekil 11. Tek umblikal arter	33
Şekil 12. Umblikal kord enine kesiti iki arter bir ven	34
2.3. Tanı Testleri	36
2.3.1. Koryonik Villus Örnekleme (CVS).....	36
2.3.2. Amniyosentez.....	36
2.3.3. Fetal Kan Örnekleme (Kordosentez).....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı	37
3.2. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	38
Tablo 3. Gebelerin ve fetüslerin demografik ve medikal özellikleri	39
Tablo 4. Ek testler, teşhisler ve sonuçları.....	41
Tablo 5. Obstetrik sonuçlar	42
Tablo 6. Canlı-tekil gebeliklerden doğan yenidoğanların sonuçları.....	42
Tablo 7. İHEB’li gebelerin ve fetüslerin demografik ve medikal özelliklerinin kontrol grubuyla kıyaslanması	44
Tablo 8. İHEB’li gebelerin ve fetüslerin ek testler, teşhisler ve sonuçlarının kontrol grubuyla kıyaslanması	45
Tablo 9. İHEB’li gebelerin ve fetüslerin obstetrik sonuçlarının kontrol grubuyla kıyaslanması.....	46
Tablo 10. Canlı-tekil yenidoğanların neonatal sonuçlarının İHEB ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
KAYNAKLAR.....	54

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo 1. Birinci ve ikinci trimester maternal serum belirteçlerinin kromozomal hastalıklarda değişimi</u>	18
<u>Tablo 2. İkinci trimester standart ultrasonografi fetal anatomik inceleme</u>	21
<u>Tablo 3. Gebelerin ve fetüslerin demografik ve medikal özellikleri</u>	39
<u>Tablo 4. Ek testler, teşhisler ve sonuçları</u>	41
<u>Tablo 5. Obstetrik sonuçlar</u>	42
<u>Tablo 6. Canlı-tekil gebeliklerden doğan yenidoğanların sonuçları</u>	42
<u>Tablo 7. İHEB’li gebelerin ve fetüslerin demografik ve medikal özelliklerinin kontrol grubuyla kıyaslanması</u>	44
<u>Tablo 8. İHEB’li gebelerin ve fetüslerin ek testler, teşhisler ve sonuçlarının kontrol grubuyla kıyaslanması</u>	45
<u>Tablo 9. İHEB’li gebelerin ve fetüslerin obstetrik sonuçlarının kontrol grubuyla kıyaslanması</u>	46
<u>Tablo 10. Canlı-tekil yenidoğanların neonatal sonuçlarının İHEB ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması</u>	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil 1. NT ölçümü</u>	17
<u>Sekil 2. Testlerin anöploidi saptama oranları</u>	19
<u>Sekil 3. Kistik higroma</u>	23
<u>Sekil 4. Hiperekojen intrakardiyak odak (HİO)</u>	24
<u>Sekil 5. Renal pelvis çapı ölçümü</u>	25
<u>Sekil 6. Fetal bağırsakların normal görünümü</u>	26
<u>Sekil 7. Hiperekojen bağırsak</u>	26
<u>Sekil 8. Ventrikül ölçümü</u>	30
<u>Sekil 9. Koroid Pleksus Kisti</u>	31
<u>Sekil 10. Nazal kemik</u>	32
<u>Sekil 11. Tek umbilikal arter</u>	33
<u>Sekil 12. Umbilikal kord enine kesiti iki arter bir ven</u>	34

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji

AFP: Alfa fetoprotein

B-hCG: Beta insan koryonik globülini

cfDNA: cell-free DNA, serbest fetal DNA testi

CRL: Baş popo mesafesi

CMV: Sitomegalovirüs

CPD: Sefalopelvik uyumsuzluk

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat

DIA: Dimerik inhibin A

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMR: Erken membran rüptürü

FAT: Fetal anomali taraması

HBYS: Hastane bilgi yönetim sistemi

HEB: Hiperekojen bağırsak

HİO: Hiperekojen intrakardiyak odak

HSV: Herpes simpleks virüs

IUMF: İntrauterin mortal fetüs

IVF: In vitro fertilizasyon

İHEB: İzole hiperekojen bağırsak

İUGG: İntrauterin gelişme geriliği

KF: Kistik fibrozis

MoM: Ortalamanın katları (multiple of the median)

NICU: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

NIPS: Non invaziv prenatal tarama

NIPT: Non invaziv prenatal test

NT: Nukal translusensi

PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein A

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PEMR: Preterm erken membran rüptürü

RP: Renal piyelektazi

uE3: Unkonjuge östriol

USG: Ultrasonografi

TORCH: Toksoplazma, diğer (sfiliz, varisella-zoster, parvovirus B19), rubella, sitomegalovirüs (CMV) ve herpes virüs

VSD: Ventriküler septal defekt



ÖZET

İKİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİDE İZOLE HİPEREKOJEN BAĞIRSAK İZLENEN FETÜSLERİN ANTENAL VE POSTNATAL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç

Bu çalışmanın amacı; ikinci trimester ultrasonografi de izole hiperekojen bağırsak izlenen fetüslerin antenatal ve postnatal sonuçlarını incelemektir.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmada; Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri'ne başvurup ikinci trimester ultrasonografide izole hiperekojen bağırsak tanısı almış ve doğumlarını hastanemiz doğumhanesinde yapan hastalar ile kontrol grubu olarak hastanemiz doğumhanesinde doğumlarını gerçekleştiren normal sağlıklı gebeler kullanıldı. Ultrasonografide izole hiperekojenik barsak (İHEB) saptanan 353 gebeden 85'i verilerine ulaşılarak çalışmaya dahil edildi. İzole hiperekojen bağırsak mevcut olup gerçekleşen her doğum için 4 kontrol hastası seçildi. Kontrol grubu, çalışma grubu ile aynı gün doğum yapan (geriye ve ileriye yönelik kriterlerimize uygun ilk iki doğum) hastalardan oluşturuldu. Bilgiler ve veriler hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS), hastaların medikal kayıtlarından ve telefon aracılığıyla hastalar ile görüşülerek elde edildi. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 sürümü (IBM Corporation, Armonk, New York, US) paket programı kullanıldı.

Bulgular

Kliniğimizde Ocak 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında fetal anomali taraması yapılan 15089 hasta ve 15461 fetüsün ultrasonografi raporları incelendiğinde 353 gebelikte (prevelans %2.33) ve 357 fetüste (prevalans %2.30) izole hiperekojen bağırsak bulgusu izlendi. İHEB sıklığı tekil ve çoğul gebelikler için ayrı ayrı bakıldığında; tekil gebeliklerde ve fetüslerde 336/15089 (prevelans %2.22), çoğul gebeliklerde 17/352 (%4.82), çoğul fetüslerde 21/712 (prevelans: %2.94) olarak izlendi. Kriterlerimize uyan toplam 85 gebenin ve 86 fetüsün verilerine ulaşıldı. Dahil ettiğimiz hastalardan 13'üne non invaziv prenatal test, 36'sına kistik fibrozis taraması yapılmıştı. Tüm bu testlerde patolojik bulgu izlenmedi. 1 (%1.2) fetüste invaziv tanı metoduyla (amniyosentez) Trizomi 21 tespit edildi. 70 hastaya TORCH taraması yapıldı. 2 (%2.8) hastada Rubella Ig M + iken, 1 (%1.4) hastada Toksoplazma Ig M + izlendi. 6 (%7.1) hastada fetal anomali taraması esnasında amniyon sıvısında partiküller izlendi ve intraamniyotik kanama düşünüldü. Doğum sonrası yenidoğan muayene ve tetkikleriyle 1

(%1.2) yenidoğana kısmi anormal pulmoner venöz dönüş, 1 (%1.2) yenidoğana patent duktus arteriyozus, 1 (%1.2) yenidoğana duodenal obstrüksiyon tanısı konuldu. Diğer yenidoğanlar normal muayene bulgularına sahipti. 9 (%11) fetüste fetal gelişme geriliği saptandı. 1 (%1.2) gebelik trizomi 21 nedeniyle sonlandırılırken, 1 (%1.2) fetus de gebelik kaybı gerçekleşti. 1 (%1.2) gebelik intrauterin ölü doğum ile sonuçlandı.

İHEB'li yenidoğanlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; anne yaşı, pariteler, vücut kitle indeksleri, fetal anomali taraması yapılma haftaları, yenidoğan cinsiyet dağılımları, doğum haftaları, makrozomi prevelansları, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skoru <7 yenidoğan sayısı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve neonatal ex açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Yine abortus imminens öyküsü, gestasyonel diyabet ve gebeliğin hipertansif hastalığı açısından gruplar arası anlamlı farklılık görülmedi. Gruplar arası ölü doğum oranları benzerdi. İntrauterin gelişme geriliğine sahip fetus oranı İHEB'li grupta %10.5 (n=8) iken, kontrol grubunda %4.6 (n=14) idi ve İHEB'li grupta İUGG lehine anlamlı bir fazlalık izlendi (p=0,048). İHEB grubunda 5 hastada (%6.6) fetal anomali taraması esnasında amniyon sıvısında partiküller izlendi ve intraamniyotik kanama düşünüldü. Bu rakam kontrol grubunda 2 (%0.6) hastada kaldı. Aralarında ki bu fark anlamlı olarak izlendi (p<0,001). İHEB grubunda, fetal anomali taraması esnasında saptanamayan ve doğum sonrası izlenen anomali sayısı anlamlı olarak daha yüksek izlendi (n=3 (%3.9) vs n=1 (%0.3), p=0,005). Düşük doğum ağırlıklı bebek oranı İHEB grubunda 13 (%17.1) olup kontrol grubunda 28 (%9.2) idi ve İHEB grubunda anlamlı derecede yüksek izlendi (p=0,049).

Sonuç

İHEB çoğunlukla normalin varyantı olmasına rağmen; kromozomal anomaliler, enfeksiyonlar, kistik fibrozis, intrauterin gelişme geriliği gibi sonuçlarla ilişkisi olabilmektedir. İHEB varlığında öncelikle detaylı ultrasonografi tekrarı ve fetal ekokardiyografi yapılmalıdır. Anöploidiler, kistik fibrozis, TORCH taramaları hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Tüm bulguları normal olan hastalar intrauterin gelişme geriliği açısından takip edilebilir. Sonuçlar yeni çalışmaların önünü açmakla birlikte İHEB'in kötü maternal-neonatal sonuçlara ve kromozomal anomaliler üzerine öneminin açıklığa kavuşması için randomize kontrollü prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler

Hiperekojenik bağırsak, ultrasonografi, anöploidi, kistik fibrozis

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ANTENATAL AND POSTNATAL RESULTS OF THE FETUSES WITH ISOLATED ECHOGENIC BOWEL DETECTED IN SECOND TRIMESTER ULTRASONOGRAPHY

Objective

The aim of this study is to examine the antenatal and postnatal results of fetuses with isolated echogenic bowel in second trimester ultrasonography.

Materials and Methods

In this retrospective study; between January 2018 – December 2018 at Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital and were diagnosed with isolated echogenic bowel in second trimester ultrasonography and normal healthy pregnant women who gave birth in our hospital delivery unit (as a control group) were used. 85 of 353 pregnant women who were found to have isolated fetal echogenic bowel (IFEB) in ultrasonography were included in the study by reaching their data. 4 control groups patients were selected for each isolated echogenic bowel delivery. The control group was composed of patients who gave birth on the same day as the study group (accordance with the first two backward and forward deliveries to our criteria). The information was obtained from the hospital information management system (HIMS) and medical records of the patients retrospectively. Statistical Package for the Social Sciences version (SPSS) 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, US) package program was used to analyze the data.

Results

When the ultrasonography reports of 15089 patients and 15461 fetuses between January 2018 and December 2018 in our clinic were examined, findings of IFEB were observed in 353 pregnant women (prevalence 2.33%) and 357 fetuses (prevalence 2.30%). When looked separately for single and multiple pregnancies; 336/15089 in singleton pregnancies and fetuses (prevalence 2.22%), 17/352 (4.82%) in multiple pregnancies, 21/712 in multiple fetuses (prevalence: 2.94%). Data of a total of 85 pregnant women and 86 fetuses were reached. Of the patients, 13 had non-invasive prenatal testing and 36 had cystic fibrosis screening. No pathological finding was observed in all these tests. Trisomy 21 was detected in 1 (1.2%) fetus by invasive diagnosis method (amniocentesis). TORCH scan was performed in 70 patients. While Rubella Ig was M + in 2 (2.8%) patients, Toxoplasma Ig M + was observed in 1 (1.4%) patient. Particles were observed in amniotic fluid Intraamniotic bleeding was considered during fetal anomaly screening in 6 (7.1%) patients. With the postnatal

examination and examinations of the newborn, 1 (1.2%) newborn was diagnosed with partial anomalous pulmonary venous return, 1 (1.2%) newborn with patent ductus arteriosus, and 1 (1.2%) newborn with duodenal obstruction. Other newborns had normal. Fetal growth retardation was found in 9 (11%) fetuses. While 1 (1.2%) pregnancy was terminated due to trisomy 21, pregnancy loss occurred in 1 (1.2%) fetus. 1 (1.2%) pregnancy resulted in intrauterine stillbirth.

When the newborns with IFEB were compared with the control group; maternal age, parities, body mass indexes, fetal anomaly screening weeks, neonatal gender distributions, delivery weeks, macrosomia prevalence, 1st minute and 5th minute APGAR score <7 newborn number, neonatal intensive care need and neonatal ex were similarly between the groups. There was no significant difference between the groups in terms of threatened abortion, gestational diabetes and gestational hypertensive diseases. Stillbirth rates between the groups were similar. While the rate of fetuses with intrauterine growth retardation was 10.5% (n = 8) in the group with IFEB, it was 4.6% (n = 14) in the control group, and a significant excess was observed in favor of IUGR in the group with IFEB (p = 0,048). In 5 patients (6.6%) in the IFEB group, particles were observed in the amniotic fluid during fetal anomaly scanning and intraamniotic bleeding was considered. This number remained in 2 (0.6%) patients in the control group. This difference between them was observed to be significant (p <0,001). In the IFEB group, the number of anomalies that were not detected during fetal anomaly screening and followed up after delivery were significantly higher (n = 3 (3.9%) vs n = 1 (0.3%), p = 0,005). The rate of low birth weight babies was 13 (17.1%) in the IFEB group and 28 (9.2%) in the control group, and it was significantly higher in the IFEB group (p = 0,049).

Conclusion

Although FEB is mostly a variant of normal; it may be associated with consequences such as chromosomal anomalies, infections, cystic fibrosis and intrauterine growth retardation. The presence of isolated hyperechogenic bowel, detailed ultrasonography repetition and fetal echocardiography should be performed again. Patient should be informed about aneuploidies, cystic fibrosis, TORCH screening. Patients with normal findings can be followed up in terms of intrauterine growth retardation. Although the results open the way for new studies, randomized controlled prospective and multicenter studies are needed to clarify the importance of isolated echogenic bowel on poor maternal-neonatal results and chromosomal anomalies.

Keywords

Echogenic bowel, ultrasonography, aneuploidy, cystic fibrosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antenatal bakım, gebeliğin saptanmasından doğuma kadar geçen sürede annenin ve fetüsün düzenli ve periyodik kontrollerinin yapılmasıdır (1). Antenatal takibin asıl amacı anne için gebeliğe bağlı oluşacak riskleri en aza indirmek ve sağlıklı bir bebeğin doğumuna yardımcı olmaktır. Bu amaçla; doğum öncesi bakıma başlama zamanı, muayene sıklığı ve sayısı, her muayene de yapılması gereken testler ve muayeneler esnasında hastaya verilmesi gereken eğitimler yapılan çalışmalar sonucunda belli bir standarta kavuşmuştur (1).

T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2018 yılında yayınlanan Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi'ne göre komplike olmayan bir gebelikte anne ve fetüs en az 4 kez doktor tarafından görülmelidir. Bu kılavuza göre; birinci izlem gebeliğin ilk 14 haftası içinde, ikinci izlem 18-24. gebelik haftaları arasında, üçüncü izlem 28-32. gebelik haftaları arasında ve dördüncü izlem 36-38. gebelik haftaları arasında olmalıdır (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılında yayınlanan Antenatal Bakım Kılavuzu'na göre ise her gebe doğum öncesi en az 8 kez görülmelidir (3). Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji'ne (ACOG) göre komplikasyonsuz ilk gebelik için önerilen izlem sıklığı; 28. gebelik haftasına kadar 4 haftada bir, 28-36. gebelik haftaları arası 2 haftada bir, 36. gebelik haftasından sonra haftalık takip şeklindedir (4).

Dünyada her yıl doğan yenidoğan bebeklerin %3'ünde en azından bir tane doğum defekti bulunmaktadır ve bu doğum defektleri yenidoğan ölümlerinin önde gelen sebeplerindendir (5). Prenatal tarama ve tanı testleri fetal malformasyonların, kromozom anomalilerinin ve diğer genetik sendromların saptanmasını sağlar. Test sonuçları hakkında ailelere erken dönemde danışmanlık verilir ve gebeliğin sonlandırılması da dahil olmak üzere izlenecek yol belirlenir. Antenatal tarama, takip ve tanı için kullanılan en önemli yöntemlerden birisi ultrasonografidir (USG). USG'de görüntü fetüs, amniyon sıvısı ve plasentadan geri yansıyan ses dalgaları sayesinde oluşur. Ses dalgaları doku katmanları arasından geçer ve yoğunluk farkıyla karşılaştıklarında tekrar proba geri döner. Kemik gibi yoğun dokulardan yansıyan ses dalgaları hızlıdır ve ekranda beyaz ekolar olarak görülür. Tam tersi sıvılar gibi düşük yoğunluklu yapılardan daha az yansıma olur ve ekranda koyu veya anekoik olarak görülürler (6).

Normal fetal bağırsağın ekojenitesi, karaciğerden biraz daha az ekojenik ve fetal kemiğe göre önemli ölçüde daha az ekojenik olarak tanımlanmıştır (7). Hiperekojen bağırsak (HEB), genellikle alt karın içinde iyi tanımlanmış, gölgeli alan içermeyen, homojen hiperekoik bir lezyon olarak görselleştirilir (7,8). Çalışmamız 18-24. gebelik haftaları arasında yapılan ikinci trimester fetal anomali USG'sinde izole hiperekojenik bağırsak (İHEB) saptanan fetüsler üzerinedir. Hastanemiz protokolüne göre, tanı için fetal bağırsakların en parlak kısmı, krista iliaka ve vertebranın görüntülediği fetal abdomen kesiti aynı karede görüntülenir. Fetal bağırsak ekodansitesi krista iliaka ve vertebra dansitesi ile kıyaslanır (8).

İHEB, normalin varyantı olabileceği gibi; kromozomal anöploidiler, kistik fibrosis, ince bağırsak obstrüksiyonları, Hirschsprung's hastalığı, bağırsak atrezisi, intraamniotik kanamalar ve intrauterin gelişme geriliği (İUGG) gibi durumlarla birlikte de saptanmıştır (9). Daha nadir olarak toksoplazma, diğer ajanlar (sfiliz, varisella-zoster, parvovirus B19), rubella, sitomegalovirüs (CMV) ve herpes enfeksiyonlarının (TORCH) yanı sıra son zamanlarda metabolik hastalıkla olan birlikteliği de saptanmıştır (10). Çok fazla nedenle ilişkilendirilmesinden ancak buna rağmen normalin de varyantı olabilmesinden ve sıklığından ötürü antenatal ve postnatal takipleri önem arz etmektedir. Çalışmamızın amacı da ikinci trimester ultrasonografide izole hiperekojen bağırsak izlenen fetüslerin antenatal ve postnatal sonuçlarının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarama Testleri

Tarama testleri, toplumda sık görülen bir hastalığın asemptomatik bireyler arasından; hastalığın bulunma olasılığı yüksek olan bireyleri saptamak amacıyla yapılır. Hastalığın tanısını koydurmaz veya hastalığı ekarte etmez. Tarama sonucunda hastalığın bulunma ihtimali yüksek olan bireyler belirlenir ve böylece sadece bu bireylere mortalite ve morbidite riski olan ve/veya maliyeti yüksek tanı testleri yapılır.

2.1.1. İlk Trimester Tarama Testleri

ACOG tüm kadınlara gebeliğin 20. haftasından önce anöploidi taramasını önermektedir ve ACOG'a göre hastalara genetik tarama yerine tanısal invaziv bir tanı testi seçeneği de sunulmalıdır (11).

2.1.2.1. Kombine Test

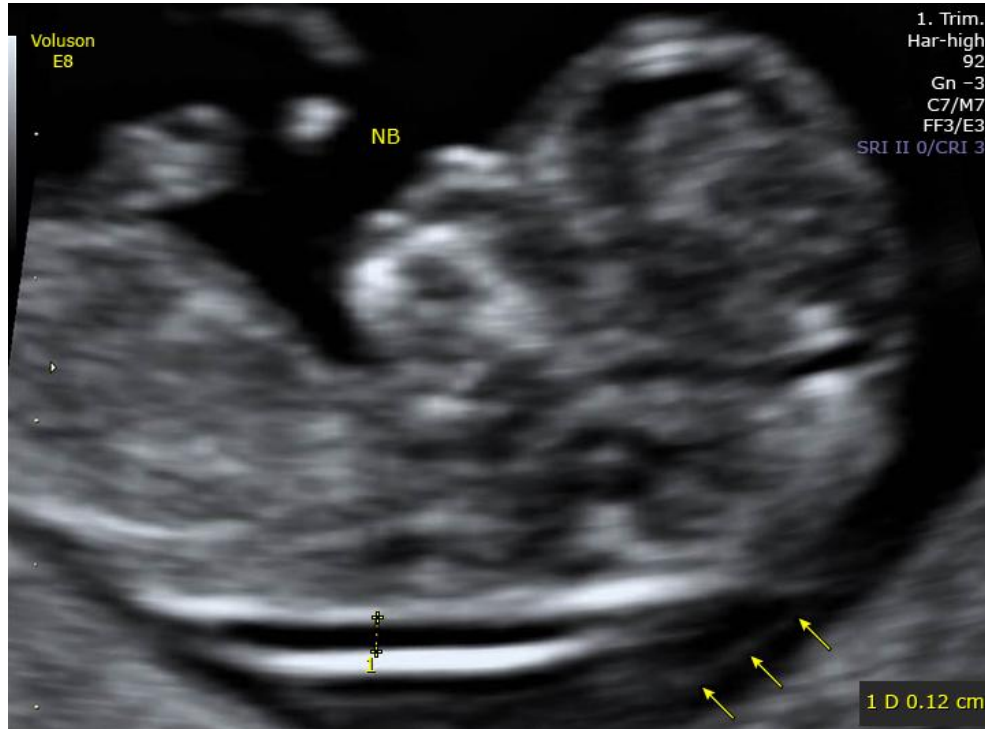
11 hafta ile 13 hafta 6 gün arasında yapılır. Üç belirteçten oluşur: maternal serum beta-insan koryonik globülini (b-hCG), maternal serum gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A),

ense saydamlığının ultrasonografik ölçümüdür. Bu üç belirteç ve anne yaşı ile birlikte kişiye özel bir risk belirlenir (12). Kan örneği ultrasonografinin yapıldığı gün ile aynı günde alınmalıdır. Kombine testin anöploidi saptama oranı %85, yanlış pozitiflik oranı %5'tir (13).

B-hCG; serbest veya total b-hCG şeklinde bakılabilir.

PAPP-A; 9 ile 13+6 gebelik haftaları arası bakılır. Doğruluk performansı artan gebelik haftası ile azalmaktadır (14).

Ense kalınlığı (nukal translusensi: NT); baş popo mesafesi (CRL) 36-84 mm arasında olduğunda yaklaşık olarak 10+3 ile 13+6 gebelik haftaları arasında ultrasonografi ile bakılır (15,16). NT, tek başına Down sendromunun 10. haftada yüzde 51, 11. haftada yüzde 59, 12. ve 13. haftada yüzde 62 oranında tespitini sağlar (15). Yani doğruluk için en ideal ölçüm 12. ve 13. gebelik haftalarında yapılır. NT servikal omurga hizasında yumuşak doku ile deri arasındaki hipoekoik alanın ultrasonografi aracılığıyla ölçülmesi ile bakılır. Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile yapılabilir. Fetüs nötr pozisyonda, mid-sagittal planda olmalı, burun, damak ve diensefalon görülüyor olmalıdır ve fetüs ekranın en az %75'ini kaplamalıdır. Amniyon zarı yanlış ölçümü engellemek için ayırt edilmelidir (12). İleri invaziv tanı testleri kombine riski yüksek saptanan hastalara yapılsa da NT'nin 3-4 mm civarında ve üzerinde ölçülmesi durumunda biyokimyasal belirteçlere bakılmaksızın direk invaziv tanı testleri önerilebilir (15).



Şekil 1. NT ölçümü

2.1.2. İkinci Trimester Tarama Testleri

2.1.2.1. Entegre Testler

Tam entegre test; birinci trimesterde, 9 ile 13+6 gebelik haftaları arasında PAPP-A alınır. 10+3 ile 13+6 gebelik haftaları arasında ultrasonografi ile NT ölçümü yapılır. İkinci trimesterde dörtlü tarama testi belirteçleri olan alfa fetoprotein (AFP), unkonjuge estriol (uE3), B-hCG, inhibin-A istenir. Bu altı parametre ve anne yaşı da kullanılarak bir risk hesaplanır. Anöploidi saptama oranı %85 iken, yanlış pozitiflik oranı %1'dir. Yanlış pozitiflik oranı dörtlü tarama testine ve kombine teste göre düşüktür (17). Bu da gereksiz invaziv tanı testlerine daha az başvurulmasını sağlar.

Serum entegre test; NT ölçümü yapılamayan yerlerde geri kalan beş parametre ile yapılır. NT ölçümü olmayan ve serbest fetal DNA testinin (cell-free DNA=cfDNA) yapılamadığı yerlerde en çok saptama oranına sahip olan testtir. Anöploidi saptama oranı %85 iken, %4'lük yanlış pozitiflik oranına sahiptir (13).

AFP; nöral tüp defekti taramasında önemli bir serum belirteçidir. Her gebelik haftası için multiple of the median'ın (MoM) katları olarak ifade edilir. AFP için 2-2.5 MoM değeri anormal bir sonuç olarak değerlendirilir (18).

Unkonjuge estriol (uE3); gebelik östrojeni olarak bilinir. Majör kaynağı dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'tir. DHEA-S'in kaynağı da fetal adrenallerdir. Estriol üretimi fetüs ve plasenta ortaklığı ile gerçekleşir ve fetoplasental iyilik halini gösterir. Down sendromlu fetüslerde düzeyi azalır ancak Down sendromu taramasında en az etkili belirteçtir (19).

İnhibin A; gebelikte önce korpus luteumdan sonra plasentadan salınmaktadır. Üçlü test belirteçlerine eklendiğinde test dörtlü test adını alır. Down sendromunda düzeyi artar ve yaklaşık 1.9 MoM civarında olur (20).

2.1.2.2. Üçlü Tarama (Triple Test)

15 ile 22+6 gebelik haftaları arasında yapılır. Maternal serumda AFP, serbest veya total b-hCG, uE3 bakılır. Bu üç belirteç ve anne yaşı ile birlikte risk hesabı yapılır. Testin anöploidi saptama oranı %73, yanlış pozitiflik oranı %5'tir (21).

2.1.2.3. Dörtlü Tarama (Quadruple Test)

15 ile 22+6 gebelik haftaları arasında yapılabilir. Maternal serumda AFP, serbest veya total b-hCG, uE3, dimerik inhibin-A (DIA) bakılır. Dört serum belirteci ve anne yaşı ile birlikte risk hesaplaması yapılır. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın Down sendromu tarama testi olarak bu test kullanılıyor. Anöploidi saptama oranı %85 iken %7'lik yanlış pozitiflik oranına sahiptir (22).

Trizomi 21'de AFP, uE3, PAPP-A azalırken; b-hCG, inhibin-A artar.

Trizomi 18'de AFP, uE3, inhibin-A, b-hCG azalır, PAPP-A azalır.

Trizomi 13'de AFP, uE3, inhibin-A, b-hCG değişmez, PAPP-A azalır.

Nöral tüp defektinde AFP, b-hCG artar, uE3 azalır.

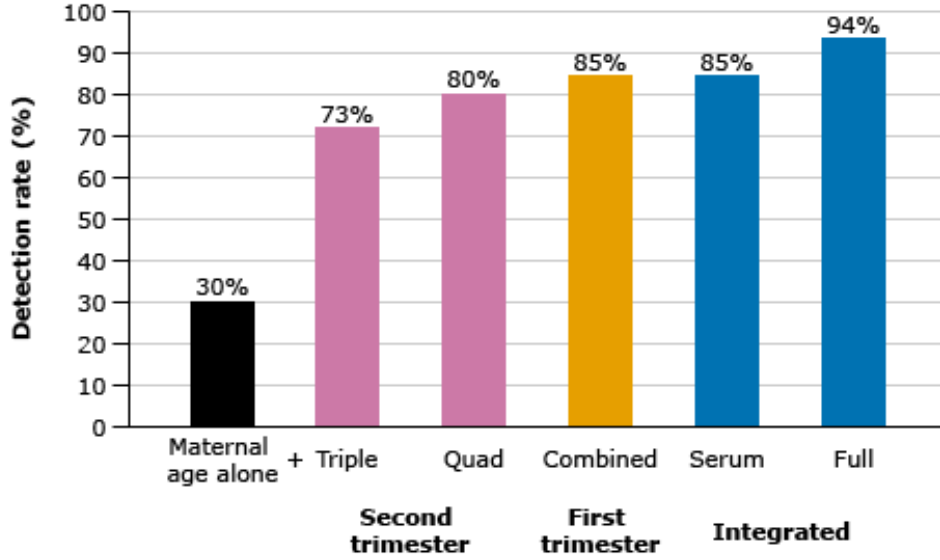
Tablo 1. Birinci ve ikinci trimester maternal serum belirteçlerinin kromozomal hastalıklarda değişimi

Genetik hastalıklar	İkinci trimester maternal serum belirteçleri				Birinci trimester maternal serum belirteçleri		
	AFP	uE3	Serbest bhCG	İnhibin A	NT	PAPP-A	Serbest bhCG
Trizomi 21	Azalır	Azalır	Artar	Artar	Artar	Azalır	Artar
Trizomi 18	Azalır	Azalır	Azalır	Değişmez	Artar	Azalır	Azalır
Trizomi 13	Değişmez	Değişmez	Değişmez	Değişmez	Artar	Azalır	Azalır
45X (hidropsla birlikte)	Azalır	Azalır	Artar	Artar	Artar	Değişken sonuç verir	Değişken sonuç verir
45X (hidrops olmadan)	Azalır	Azalır	Azalır	Azalır	Artar	Değişken sonuç verir	Değişken sonuç verir
Triploidi (paternal)	Değişmez	Azalır	Artar	Artar	Artar	Değişken sonuç verir	Artar
Triploidi (maternal)	Değişmez	Azalır	Azalır	Azalır	Artar	Değişken sonuç verir	Azalır
Cinsiyet kromozom anöploidileri	Değişmez	Değişmez	Değişmez	Değişmez	Değişmez	Değişmez	Değişmez

2.1.2.4. Kademeli Sıralı Test

Entegre taramanın ilk trimesterdeki aşaması yapılır. Yüksek riskli bulunan hastalara invaziv tanı testi önerilir. Riski düşük bulunan hastalarda testin ikinci trimester kısmına devam edilir. Böylece yüksek riskli fetüsler erken tespit edilmiş olur. Riski düşük çıkan fetüsler için de

ikinci trimester testlerine devam edilerek daha yüksek saptama oranı ve daha düşük yanlış pozitiflik oranıyla bir sonuç elde edilmiş olur (23).



Şekil 2. Testlerin anöploidi saptama oranları

2.1.3. Serbest fetal DNA Testi (cell-free DNA, cfDNA)

Non invaziv prenatal tarama (NIPS) veya non invaziv prenatal test (NIPT) olarak da adlandırılır. Trizomi 21 (Down sendromu), trizomi 13 (Patau sendromu), trizomi 18 (Edward sendromu) ve bazı yaygın cinsiyet kromozom anöploidilerinin prenatal taramasında kullanılır. Maternal kandaki serbest fetal DNA'lar ölçülerek bakılır. Anne ve feto-plasental birim serbest DNA üretir. Fetal kısmın en önemli kaynağı plasental hücrelerin (sinsityotrofoblastların) apoptozisidir.

Fetal fraksiyon; maternal kanda serbest fetal DNA'nın konsantrasyonunu gösterir. Bu değerin en az %3-4'ün üzerinde olması istenir (24). Gebeliğin 10. haftasından önce fetal fraksiyon önemli ölçüde düşük olduğu için test 10. gebelik haftasından sonra yapılır (25). 10. gebelik haftasından önce tarama, yetersiz örnek toplama, maternal obezite, çoğul gebelik, in vitro fertilizasyon (IVF) yoluyla gebe kalma, annenin düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanıyor olması gibi pek çok faktör fetal fraksiyonu azaltabilir ve test başarısızlığına neden olabilir (26,27).

Trizomi 21 için saptama oranı %99.5; yanlış pozitiflik oranı %0.05

Trizomi 18 için saptama oranı %97.7; yanlış pozitiflik oranı %0.04

Trizomi 13 için saptama oranı %96.1; yanlış pozitiflik oranı %0.06 olarak bulunmuştur (28).

Cinsiyet kromozom anöploidileri için saptama oranları daha düşük bulunmuştur. Örneğin monozomi x için saptama oranı %90.3; yanlış pozitiflik oranı %0.23 olarak bulunmuştur (29).

Test sonucu düşük riskli gelen ailelere sonucun %100 olmadığı ancak fetüsün çok yüksek oranda sağlıklı olduğu anlatılmalıdır. Test sonucu yüksek riskli gelen hastalardan ileri invaziv tanı testleri istenmelidir.

Test daha önce birinci veya ikinci trimesterde yapılan tarama testlerinde yüksek riskli bulunmuş hastalarda, anne yaşının 35 ve/veya üzerinde olduğu hastalarda, birinci ve ikinci trimester fetal ultrasonografide yumuşak belirteçlerden biri bulunan hastalarda, daha önce cfDNA ile tespit edilmiş trizomi öyküsü olan hastalarda, artmış trizomi 21 ve 13 riski ile ebeveynde dengeli robertsonian translokasyonu taşıyan hastalarda ikincil tarama testi olarak da kullanılabilir. Böylece ikincil taramada düşük riskli görülen hastalarda gereksiz invaziv tanı testlerinden kaçınılmış olur (30).

2.2. Fetal Anöploidi İle İlgili Ultrasonografi Bulguları

Üç tip sonografik değerlendirme vardır. Bunlar standart, özellikli ve sınırlı ultrasonografi başlıkları altında değerlendirilir.

Standart ultrasonografi en yaygın kullanılan incelemedir.

Birinci trimester standart ultrasonografide bakılması gerekenler (31);

- Gebelik kesesi yeri, büyüklüğü, sayısı
- Embriyonun ve yolk kesesinin saptanması
- Baş-popo mesafesi
- Fetal kardiyak aktivite
- Çoğul gebeliklerde koryonisite ve amniyosite belirlenmesi
- Birinci trimestere uygun fetal anatomisinin değerlendirilmesi
- NT ölçümü
- Maternal uterus ve adnekslerin değerlendirilmesi

İkinci ve üçüncü trimester standart ultrasonografide bakılması gerekenler (31);

- Çoğul gebeliklerde amniyosite ve koryonisitenin belirlenmesi
- Fetal kardiyak aktivite
- Fetüsün önde gelen kısmı
- Plasenta lokalizasyonu, görünümü, internal os ile ilişkisi

- Amniyon sıvısının değerlendirilmesi
- Fetal ağırlık tahmini
- Maternal adnekslerin ve uterusun değerlendirilmesi
- Fetal anatominin değerlendirilmesi

Tablo 2. İkinci trimester standart ultrasonografi fetal anatomik inceleme

İkinci üçüncü trimester standart ultrasonografide fetal anatomik değerlendirmede bulunması gerekenler (32)	
Baş	Kafatası bütünlüğü Kavum septum pellucidum Falks serebri Talamuslar Ventriküller Serebellum Sisterna magna
Yüz	Her iki orbita Ağız Üst dudak
Boyun	15-20. gebelik haftaları arasında ense kalınlığı ölçümü
Göğüs/kalp	Göğüs kafesi ve akciğer şekil ve boyutu Kalbin 4 odacık görüntüsü Sol ventrikül çıkış yolu Sağ ventrikül çıkış yolu Diafragma hernisi açısından inceleme
Batın	Mide varlığı, lokalizasyonu, büyüklüğü Böbrekler Mesane Umbilikal kord giriş yeri
İskelet	Sagital ve enine kesitte omurgada kusur veya kitle görünümünün incelenmesi Kollar, eller Bacaklar, ayaklar
Plasenta	Yerleşimi
Göbek kordonu	Umbilikal kord
Cinsiyet	Çoğul gebelik veya tıbbi endikasyon varlığında

Özellikli ultrasonografi; standart muayenede anormal bulgu saptanan hastalarda hedeflenmiş olarak şüphelenilen anatomik bölgeye özel ultrasonografi yapılmasıdır. Ekokardiyografi buna örnek olarak verilebilir.

Sınırlı ultrasonografi; daha önce standart veya özellikli ultrasonografi yapılan hastalarda özgün bir klinik sorun için yapılır. Amniyotik sıvı değerlendirilmesi, plasenta lokalizasyonunun değerlendirilmesi örnek olarak verilebilir.

Anöploid fetüslerde yapısal anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, amniyon sıvı anomalileri ve fetal anöploidi belirteçleri görülebilir.

Yapısal anomaliler veya majör belirteçler, anöploid fetüslerde diafragma hernisi, gastroşizis, omfalosel gibi gastrointestinal sistem anomalileri, merkezi sinir sistemi anomalileri, kardiyak defektler, genitoüriner sistem anomalileri, hidrops fetalis ve ekstremité anomalileri gibi bulguları içermektedir. Trizomi 13 ve 18'li fetüslerde ultrasonografide majör belirteçler genellikle saptanırken, trizomi 21'li fetüslerin yaklaşık %25'inde ultrasonografide saptanan bir majör belirteci vardır (33).

Yumuşak belirteçler (soft marker) veya minör belirteçler genellikle normalin varyantı olarak değerlendirilen ultrasonografi bulgularıdır. Genellikle ilerleyen gebelik haftalarında veya doğumdan sonra düzelirler. İzole yumuşak belirteçler normal fetüslerin %11-17'sinde görülebilirler (34). Birden fazla belirtecin birlikte olması anöploidi riskini artırır.

2.2.1. İlk Trimester'de Artmış NT

11-13+6 gebelik haftaları arasında bakılır. Artmış NT ölçümü fetal anöploidi, genetik hastalıklar, yapısal anomalilerle ilişkilidir.

3 mm ve üzerinde invaziv tanı testleri önerilmelidir, genetik konsültasyonu istenmelidir. İkinci trimesterde ayrıntılı ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi önerilmelidir.

2.2.2. İlk Trimester Kistik Higroma

Fetal boyunda lenfatik sistemin tıkanmasına bağlı olarak juguler lenfatik keselerde lenf sıvısı birikmesiyle ortaya çıkar. Tek ya da multiloküler olabilir. İlk trimesterde saptanan kistik higromalar trizomilerle, ikinci trimesterde saptanan kistik higromalar ise monozomi x ile yakın ilişkilidir. Multiloküle kistik higroma saptanan fetüslerin %50'si anöploiddir (35). Kistik higroma saptanan hastalara genetik konsültasyonu istenilmelidir, invaziv tanı testleri önerilmelidir, ikinci trimesterde ayrıntılı ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi önerilmelidir.



Şekil 3. Kistik higroma

2.2.3. İkinci Trimester Ense Pili Kalınlığı

NT'nin ikinci trimester ölçümüdür. Ultrasonografide biparietal çapın ölçüldüğü kesitin altında, serebellum ve posterior fossanın görüldüğü kesitte, oksipital kemiğin dış kenarı ile cilt dış kenarı arasındaki ölçümdür. 15-21. gebelik haftaları arasında ölçüm yapılır (36). $\geq 6\text{mm}$ patolojik olarak değerlendirilmektedir (37). Bu değer ve üstünde tespit edildiğinde ayrıntılı ultrasonografi yapılmalı ve invaziv tanı testleri önerilmelidir, genetik konsültasyonu istenmelidir. Down sendromlu fetüslerin %20-30'unda ense pili kalınlığı artmıştır (38). Down sendromu için en güçlü ikinci trimester belirticidir.

2.2.4. Hiperekojen İntrakardiyak Odak (HİO)

Hiperekojen intrakardiyak odak ultrasonografide, kalbin dört kadrant kesitinde parlaklığı çevre kemiklere eşit veya daha ekojen görünen alandır. Genellikle sol ventrikülde tek odak şeklinde görülür (39). Ancak multipl odak, biventriküler veya sağ ventrikülde de görülebilir. Papiller kasların ve chordae tendinaelerin mikrokalsifikasyonu olarak tanımlanır. Genellikle ilerleyen gebelik haftalarında veya doğumdan sonra kaybolur. Down sendromlu fetüslerin %20-

28'inde, öploid fetüslerin %3-5'inde saptanmaktadır (40). Asya ırkında daha sık oranda görülmektedir (41). İzole ise anöploidi taraması yapılmamışsa öncelikle tarama testi önerilmelidir. Tarama testi sonucunda düşük risk gelirse ek teste gerek yoktur.



Şekil 4. Hiperekojen intrakardiyak odak (HİO)

2.2.5 Renal Piyelektazi (RP)

Renal piyelektazi fetal renal pelvisin genişlemesi olarak tanımlanır. Fetal renal pelvis genişliğinin anteroposterior düzlemde ölçülmesi ile elde edilir. 30. gebelik haftasına kadar $\geq 4\text{mm}$, 30. gebelik haftasından sonra $\geq 7\text{mm}$ patolojik olarak değerlendirilir (42). Down sendromlu fetüslerin %10-25'inde, öploid fetüslerin %1-3'ünde saptanmaktadır (38). İzole renal piyelektazi varsa anöploidi taraması önerilmelidir. Üçüncü trimesterde üriner sistem obstrüksiyonları açısından tekrar ultrasonografi kontrolü yapılmalıdır.



Şekil 5. Renal pelvis çapı ölçümü

2.2.6. Hiperekojen Bağırsak (HEB)

Hiperekojenik bağırsak ultrasonografik incelemede fetal bağırsakta artmış ekojenite olarak tanımlanır. Tanı için fetal bağırsakların en parlak kısmı, krista iliaka ve vertebranın görüntülendiği fetal abdomen kesiti ile aynı karede incelenir. Fetal bağırsak ekodansitesi krista iliaka ve vertebra dansitesi ile kıyaslanır. Down sendromlu fetüslerin %13-20'sinde, öploid fetüslerin %1-2'sinde HEB görülür (43). Hiperekojen bağırsak ayrıca Down sendromu dışındaki diğer kromozomal bozukluklar, kistik fibrozis, intraamniyotik kanama, konjenital enfeksiyonlar, gastrointestinal obstrüksiyonlarla da ilişkili bulunmuştur (8). İzole hiperekojen bağırsak saptanan fetüslerin %90'nından fazlasında herhangi bir etiyoloji bulunamamıştır ve doğum sonrası muayeneleri de olağandır (43).



Şekil 6. Fetal bağırsakların normal görünümü



Şekil 7. Hiperekojen bağırsak

Hiperekojenik bağırsak saptanan hastalara genetik konsültasyonu ve kistik fibrozis, konjenital enfeksiyonlar için tarama testi önerilmelidir. Anöploidi için cfDNA tarama testi veya invaziv tanı testleri önerilmelidir.

İkinci trimesterde fetal ekojenik bağırsak saptanan gebelerde;

- Kromozomal anomaliler %4-25
- İUGG (kromozomal anomali olmayan fetüslerde) %0-19
- Perinatal ölüm (kromozomal anomali olmayan fetüslerde) %0-17
- Konjenital enfeksiyon %0-10
- Kistik fibrozis %0-5 oranında görülmüştür (44).

Hiperekojen bağırsak görünümüne neden olan sebepler;

2.2.6.1. İntraamniyotik kanama

Plasental veya desidual kanamalarda amniyon sıvısında bulunan kan fetüsün amniyon sıvısını yutmasıyla bağırsaklara gelir ve ultrasonografide hiperekojenik olarak görülür. Bu tür kanamalar nadir değildir ancak yine de hiperekojen bağırsak nedeni olabilecek diğer durumlar dışlanmalıdır (45).

2.2.6.2. Anöploidi

Fetüsün bağırsak hareketlerinde azalma ve su emiliminde artış ile ultrasonografide hiperekojen bağırsak görünümü oluşur. En yaygın anöploidi trizomi 21'dir (46). Trizomi 21'li fetüslerin %11.8'inde görülür (47). Trizomi 21 için spesifik veya sensitif bir bulgu değildir. Diğer anöploidilerden sık görülen bazıları 45X, trizomi 13, trizomi 18, triploidi, 45XXY'dir.

2.2.6.3. Kistik Fibrozis (KF)

2015 yılından beri Türkiye'de yenidoğan tarama programı içerisinde yer almaktadır. 3000-4000 doğumda bir görülmektedir (48). Pankreas enzim sekresyonlarında anormallik bağırsaklarda visköz kalın mekonyuma neden olur ve ultrasonografide hiperekojen bağırsak olarak görülür. Hiperekojen bağırsak saptanan fetüslerin %3'ünde KF saptanmıştır (49).

2.2.6.4. İntrauterin Gelişme Geriliği (İUGG)

Gelişme geriliği olan fetüslerde kan akımının fetüs için hayati olan adrenal bezler, beyin, kalp gibi organlara daha fazla yönlendiğiyle bağırsaklara giden kan akımı azalır ve bağırsaklar hiperekojen görülür (50). HEB saptanan fetüslerin %4-21'inde İUGG görülmüştür (50).

Fetal ekojenik barsak ile İUGG, oligohidroamniyoz ve artmış maternal serum AFP birlikteliği kötü prognoz olarak görülmüştür (51).

2.2.6.5 Konjenital Enfeksiyonlar (TORCH)

- Toksoplazma

- Other (diğer; sfiliz)
- Rubella (kızamıkçık)
- CMV (sitomegalovirüs)
- Herpes simpleks virüs (HSV)

TORCH fetal enfeksiyon nedenidir. Bunun dışında parvovirüs B19, varisella-zoster virüs, enterovirüsler de enfeksiyon etkenleridir. ACOG ilk prenatal muayenede rubella ve sfiliz açısından tarama yapılmasını önermektedir (52). Bu ajanlardan en sık CMV enfeksiyonun hiperekojen bağırsak nedeni olduğu görülmüştür (53). Fetal enfeksiyonun nedeni transplasental bulaştır. Maternal enfeksiyon veya fetüste ultrasonografi bulguları varsa fetüsün enfeksiyonundan şüphelenilir ve tanı için amniyosentez önerilir. Amniyotik sıvıda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV DNA bakılır.

Ultrasonografide CMV enfeksiyonu düşündüren bulgular şunlardır;

- Periventriküler kalsifikasyon (bilateral periventriküler kalsifikasyon en karakteristik bulgudur)
- Ventrikülomegali
- Hiperekojen bağırsak
- Hidrops
- İUGG
- Serebellar hipoplazi
- Mikrosefali
- Hepatosplenomegali
- Plevral veya perikardiyal efüzyon
- Oligohidroamniyoz veya polihidroamniyoz

Toksoplazma enfeksiyonu da fetal ekojenik bağırsak görüntüsüne sebep olabilen bir diğer etkindir. Akut enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Semptom olsa bile bunlar ateş, miyalji, terleme, titreme gibi nonspesifik semptomlardır. Hepatosplenomegali ve makülopapüler döküntüler olabilir. Lenfadenopati en yaygın bulgudur (hamile kadınların yaklaşık %7'sinde) (55). Maternal enfeksiyon bulguları veya fetüste ultrasonografi bulguları varsa fetüsün enfeksiyonundan şüphelenilir. Tanı için amniyosentez yoluyla PCR ile toksoplazma gondii DNA bakılır (56).

Ultrasonografide toksoplazma enfeksiyonu düşündüren bulgular;

- İntrakraniyal hiperekojen odak (intrakraniyal kalsifikasyon)
- Ventriküler dilatasyon
- Ekojenik bağırsak
- Hepatosplenomegali
- İntrahepatik kalsifikasyon
- Gelişme geriliği
- Hidrops fetalis
- Fetal ölüm

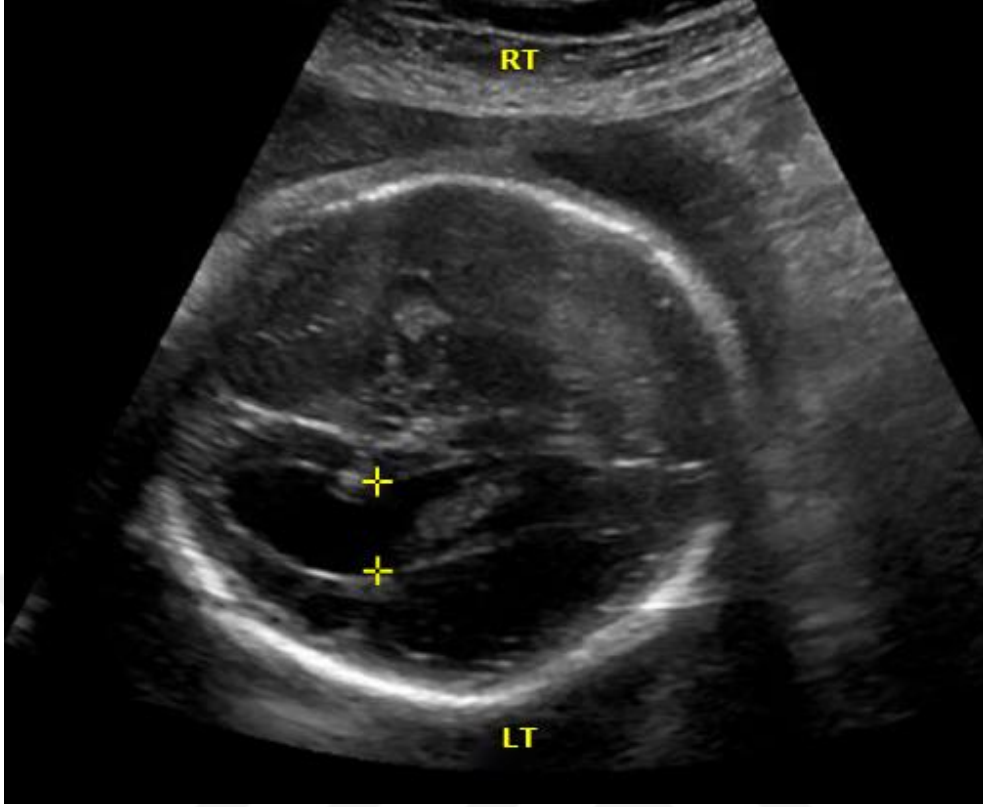
Kanıtlanmış fetal enfeksiyonu olan gebelerde, fetal ölüm %1.3-1.6 civarındadır (57).

2.2.6.6. Gastrointestinal Obstrüksiyonlar

Tıkalı bağırsakta mekonyumdan intestinal sıvının emilimi artar ve ultrasonografide bağırsak ekojenitesi artmış olarak görülür. İnce bağırsak obstrüksiyonlarında ultrasonografi bulgusu olarak polihidroamniyoz ve genişlemiş barsak ansları görülür (5).

2.2.7. Hafif Ventrikülomegali

Lateral ventrikülün atriümü kavum septum pellucidum ve frontal boynuzlar seviyesinde transventriküler düzlemde ultrasonografik olarak ölçülür. Ventrikülün uzun aksına dik olarak ve imleçler iç kenarlara yerleştirilerek ölçülür. ≥ 10 mm ventrikülomegali olarak tanımlanır. 10-12 mm hafif ventrikülomegali, 13-15 mm orta şiddette ventrikülomegali, ≥ 16 mm şiddetli ventrikülomegali olarak sınıflandırılmaktadır (38).



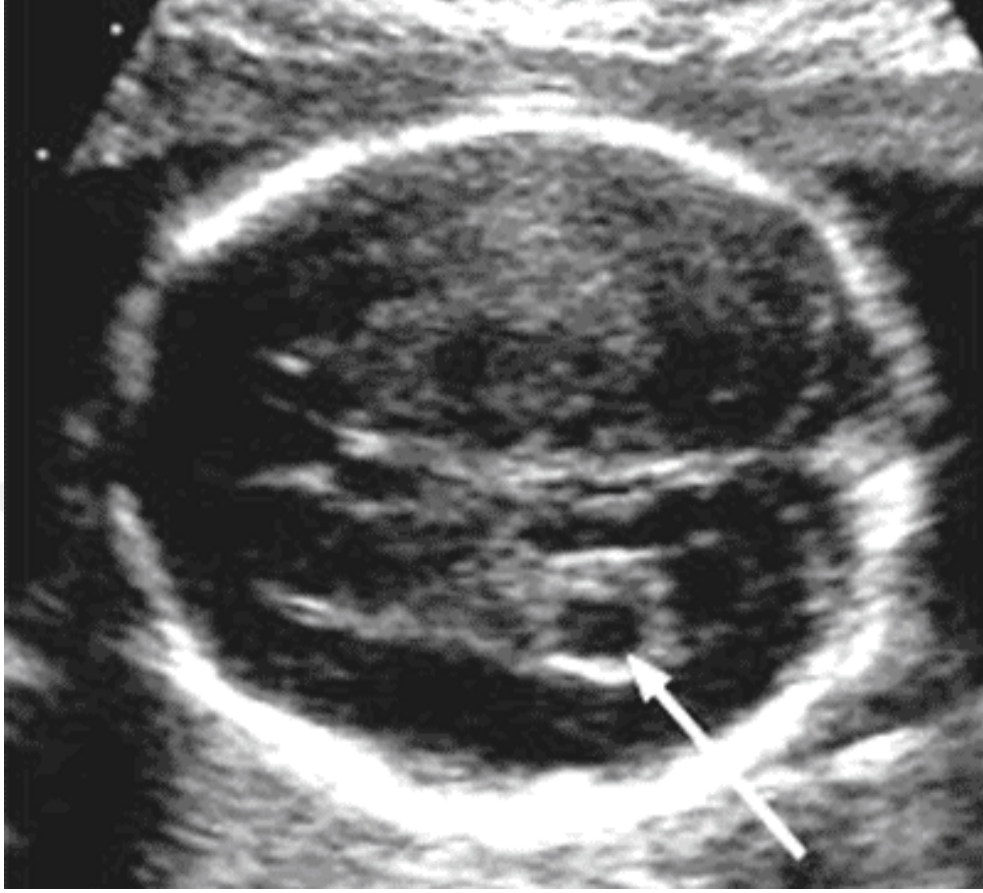
Şekil 8. Ventrikül ölçümü

Hafif ventrikülomegali (10-12 mm) genellikle normalin bir varyantı olarak kabul edilir. Doğum sonrası takiplerde genelde normale döner. Down sendromlu fetüslerin %4-13'ünde, öploid fetüslerin %0.1-0.4'ünde görülmektedir (58). Genetik konsültasyonu, CMV ve anöploidi için tanısal testler önerilmelidir. Üçüncü trimester de ventriküller tekrar ultrasonografik olarak değerlendirilmelidir.

2.2.8. Koroid Pleksus Kisti

Lateral ventrikül içerisinde beyin omurilik sıvısını üreten koroid pleksuslar bulunur. Koroid pleksuslar içerisinde oluşan sınırları iyi belirlenmiş kistik yapılara koroid pleksus kisti denir. Tek taraflı veya bilateral; tek veya multipl olabilir. Genellikle ikinci trimesterde görülür ve genellikle üçüncü trimesterde kaybolur (59). Boyutları genellikle 1 cm'den küçüktür (60,61) . İkinci trimesterdeki fetüslerin %1-3'ünde görülebilir. Trizomi 18'li fetüslerin %30-50'sinde görülür (62). Koroid pleksus kisti saptanan hastalara ikinci trimesterde ayrıntılı ultrasonografi önerilmelidir. Üst üste binmiş parmaklar, yumruk yapılmış el gibi Trizomi 18'in ultrasonografik bulgularına da ayrıca dikkat edilmelidir. İzole koroid pleksus kisti var ise ek

taramaya ihtiyaç yoktur. Koroid pleksus kistine ek olarak başka ultrasonografi bulguları var ise invaziv tanı testleri düşünülmelidir.



Şekil 9. Koroid Pleksus Kisti

2.2.9. Uzun Kemiklerde Kısalık

Anöploidiler, ekstremitte displazileri, İUGG ile ilişkili olabilir. Down sendromlu bireylerin femur ve humerus boyları normal popülasyona göre daha kısadır. Hesaplama biparietal çap/femur uzunluğu veya izlenen uzunluk/beklenen femur uzunluğu şeklinde yapılır (63). Biparietal çap/femur uzunluğu ile ortama 1.5 standart sapma üst düzey olarak belirlenmiş ve bu düzeyin üstünde saptanan fetüslerde trizomi 21 saptanma oranı %51, yanlış pozitiflik oranı %7 olarak bulunmuştur (64). İzlenen/beklenen femur uzunluğuna göre hesaplandığında oranın 0.91 ve/veya altında olması anöploidi riski artışı olarak belirlenmiş ve beklenen femur uzunluğu biparietal çapa göre özel bir formülle belirtilmiştir (64). İkinci trimesterde iskelet displazileri için ayrıntılı anatomik değerlendirme yapılmalı ve bu fetüsler üçüncü trimesterde fetal büyüme açısından değerlendirilmelidir. Humerus kısalığının Down sendromu ile ilişkisi femur kısalığından daha fazladır. Femur ve humerus kısalığının birlikte olduğu durumlarda Down sendromu riski yaklaşık 11 kat artmaktadır (65).

2.2.10. Nazal Kemik Yokluğu veya Hipoplazisi

Mid-sagittal planda fetal profil görüntülenir. Nazal kemik burun köprüsü içince ince ekojenik bir çizgi olarak görülür. Nazal kemik ilk olarak CRL 42 iken görülür. Değerlendirme en iyi CRL 65-74 mm arasındayken yapılır (66).



Şekil 10. Nazal kemik

Nazal kemik yokluğu; ilk trimesterde Down sendromlu fetüslerin %60'ında, trizomi 18'li fetüslerin %53'ünde, trizomi 13'lü fetüslerin %45'inde, öploid fetüslerin %0.3-2.5'unda görülür (67).

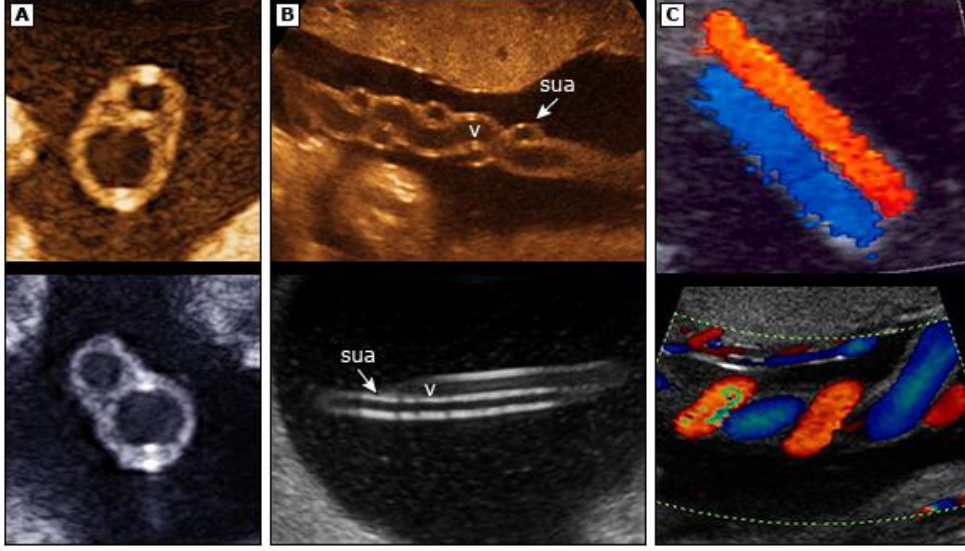
İkinci trimesterde duyarlılığı daha düşüktür. Trizomi 21'li fetüslerin %30-40'ında, öploid fetüslerin %0.3-0.7'sinde görülür (38).

Nazal hipoplazi nazal kemik uzunluğunun <2.5 mm olması veya biparietal çap/nazal kemik oranının ≥ 10 veya ≥ 11 olması şeklinde belirlenir (68,69). Trizomi 21'li fetüslerin %50-60'ında, öploid fetüslerin %6-7'sinde görülür (70).

2.2.11. Tek Umblikal Arter

Umblikal kord 2 arter 1 venden oluşur. ACOG doğum öncesi ultrasonografide rutin olarak umblikal kordun görüntülenmesini ve korddaki damar sayınının değerlendirilmesini önermektedir (71). Normalde iki arterin birisi mesanenin sağından birisi solundan geçerek

kord içine girerek ven ile sarmal şekilde devam eder. Tek umblikal arterli fetüslerde 1 umblikal arter ve 1 umblikal ven vardır. Sol arterin yokluğu sağa göre daha sık görülür ancak klinik bir önemi bulunmamaktadır (72).



Şekil 11. Tek umblikal arter

Kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, kas iskelet sistemi, merkezi sinir sistemi, plasental yapı anomalileri eşlik edebilir. İUGG ve preterm doğum ile de ilişkisi gösterilmiştir (73,74). Bu yüzden ikinci trimesterde ayrıntılı ultrasonografi yapılmalı ve ek bulguların olup olmadığı araştırılmalıdır. Üçüncü trimesterde yapılan ultrasonografilerle gelişme geriliğine dikkat edilmelidir (75). İzole tek umblikal arterin anöploidi riskini arttırmadığı görülmüştür (76). Hastalara sadece rutin anöploidi taraması önerilebilir. Tarama sonucunda yüksek risk görülen hastalara invaziv tanı testleri önerilmelidir.



Şekil 12. Umbilikal kord enine kesiti iki arter bir ven

Bazı Down sendromu soft markerlerinin olasılık oranları (LR) şu şekildedir (77);

- Hiperekojen intrakardiyak odak; 1.4-1.8
- Renal piyelektazi; 1.5-1.6
- Hiperekojen bağırsak; 5.5-6.7
- Ense pili kalınlık artışı; 11-18.6
- Hafif ventrikülomegali; 25
- Kısa femur uzunluğu; 1.2-2.2

Bazı anöploidilerin ultrasonografik bulguları şu şekildedir;

Trizomi 21;

- Hidrops fetalis
- Endokardiyal yastık defekti, ventriküler septal defekt (VSD)
- Artmış ense pili kalınlığı (Down sendromu için 15-20. gebelik haftaları arasında artmış ense pili kalınlığı sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek belirteçtir)

- Kısa humerus boyu
- Kısa femur boyu
- Hiperekojen intrakardiyak odak
- Hiperekojen bağırsak
- Renal pelviyektazi
- Hafif ventrikülomegali
- Hipoplastik nazal kemik veya nazal kemiğin olmaması
- 5.parmağın orta falanksının hipoplazisi
- Klinodaktili
- Genişlemiş iliak açısı
- Sandal gap
- Küçük kulak
- Küçük frontal lob

Trizomi 13;

- Alobar holoprozensefali
- Polikistik böbrek
- Korpus kallozum agenezisi
- Ventrikülomegali
- Ense pili kalınlık artışı
- Posterior fossa anomalileri
- İskelet sistemi anomalileri (polidaktili)
- Gastrointestinal sistem anomalileri (diafragma hernisi)
- Ürogenital sistem anomalileri (atnalı böbrek)
- Kardiyak anomaliler (fallot, hipoplastik sol ventrikül)
- Orta hat yüz anomalileri

Trizomi 18;

- Ürogenital anomaliler (at nalı böbrek)
- Gastrointestinal anomaliler (omfalosel)
- Kardiyovasküler sistem anomalileri
- Nöral tüp defekti
- Ventrikülomegali

- Çilek şeklinde kalvariylum
- Tek umblikal arter
- Fasyal anomaliler (migrognati, yarık damak dudak)
- Kistik higroma, ense pili kalınlık artışı
- Serebellar hipoplazi
- Koroid pleksus kisti

2.3. Tanı Testleri

Doğum öncesinde genetik tanı testlerinin kullanılmasının sebepleri;

- Kromozom anomalisi veya genetik hastalığı olan çocuk doğurma öyküsü
- Her iki ebeveynin de otozomal resesif bir hastalığın taşıyıcısı olması
- Birinci veya ikinci trimester ultrasonografide konjenital anomali varlığı
- Birinci veya ikinci trimesterde yapılan anöploidi taramalarında anormal sonuç elde edilmiş olması
- Ebeveynlerden birinin dengeli translokasyon veya diğer yapısal kromozom anomalilerinin taşıyıcısı olması
- Kadın ebeveynin cinsiyetle ilişkili bir hastalığın taşıyıcısı olması

2.3.1. Koryonik Villus Örneklemesi (CVS)

Gebeliğin 10-13. haftalarında ultrasonografi eşliğinde transabdominal veya transservikal olarak plasentadan koryonik villüslerden örnek alınması işlemidir. Transabdominal yöntem daha çok tercih edilir. Transabdominal yaklaşımda transservikal yaklaşıma göre daha az kanama riski, daha az fetal kayıp, daha az enfeksiyon riski vardır ve bir kere de daha fazla örnek toplama şansı sağlar. Transservikal yöntem uterusun retrofleksiyonda olduğu veya plasentanın posteriorda olduğu durumlarda tercih edilebilir. CVS’de amniyosenteze göre daha erken haftalarda sonuç elde edildiği için sonlandırma kararı verilecekse, sonlandırmanın daha erken haftalarda yapılabilmesini sağlar. Transabdominal CVS işlemi sonrası 14 gün içerisinde fetal kayıp %0.7 olarak hesaplanmıştır (78). Amniyosentezde bu oran %0.6 şeklinde hesaplanmıştır (79). İşlem sonrası fetomaternal kanama alloimmünizasyona neden olabilir. Rh negatif annelere anti-D Rh immünglobulin profilaksisi yapılmalıdır.

2.3.2. Amniyosentez

Amniyosentez ultrasonografi eşliğinde bir iğne yardımıyla uterus boşluğundan amniyotik sıvının çekilmesi işlemidir. En ideal zaman 15-17+6 gebelik haftaları arasındadır ve 15. gebelik haftasından önce yapılan amniyosenteze erken amniyosentez denir ve fetal kayıp,

kültür başarısızlığı riski daha yüksektir (77). Amniyotik sıvı sızıntısı, doğrudan veya dolaylı fetal yaralanma, enfeksiyon, izoimmünizasyon ve kanama amniyosentez sonrası meydana gelen diğer olası komplikasyonlardır (80). İşlem sonrası 14 gün içerisindeki fetal kayıp oranı %0.6 olarak hesaplanmıştır (78). CVS sonrasında olduğu gibi amniyosentez sonrasında da Rh negatif annelere anti-D Rh immünglobulin profilaksisi yapılmalıdır.

2.3.3. Fetal Kan Örnekleme (Kordosentez)

Ultrasonografi eşliğinde tercihen kordonun plasentaya girdiği sabit bir bölgeden umblikal venden transabdominal yolla yerleştirilmiş bir iğne aracılığıyla kan alınır. Beraberinde amniyosentez de yapılacaksa kan ile amniyon sıvısının kontaminasyonunu önlemek amacıyla önce amniyosentez yapılmalıdır. Umblikal arter yerine umblikal venin tercih edilme sebebi; arterden yapılan girişimde kanama, bradikardi ve fetal kayıp riski daha fazladır (81). Fetal kan örnekleri pıhtılaşmanın önlenmesi için heparinli tüplere alınır. Uygulanma zorluğu nedeniyle gebeliğin 20. haftasından sonra uygulanır. Alınan kan örneği miktarı o gestasyonel yaş için fetoplasental kan hacminin %6-7'sini geçmemelidir (82). Fetal kanama, kordon hematomu, fetomaternal kanama, enfeksiyon, bradikardi, fetal kayıp gibi önemli komplikasyonları vardır. İşlem sonrası gebelik kaybı %1.4-1.9 oranında görülmektedir (83). Rh negatif annelere işlem sonrası anti-D Rh immünglobulin yapılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Bu retrospektif çalışmada; 2018 yılında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri'ne başvurup ikinci trimester ultrasonografide izole hiperekojen bağırsak tanısı almış ve doğumlarını hastanemiz doğumhanesinde yapan hastalar ile kontrol grubu olarak hastanemiz doğumhanesinde doğumlarını gerçekleştiren normal sağlıklı gebeler kullanılmak üzere Tip 1 hata $p=0.05$ kabul edilerek G-Power ile güç analizi yapıldı. Buna göre toplam katılması gereken minimum kişi sayısı her grup için 48 olarak hesaplandı. İzole hiperekojen bağırsak mevcut olup gerçekleşen her doğum için 4 kontrol hastası seçildi. Kontrol grubu, çalışma grubu ile aynı gün doğum yapan (geriye ve ileriye yönelik kriterlerimize uygun ilk iki doğum) hastalardan oluşturuldu. Bilgiler ve veriler hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS), hastaların medikal kayıtları ve telefon aracılığıyla hastalar ile görüşülerek elde edildi.

Dahil edilme kriterleri:

18-24. gebelik haftaları arasında yapılan fetal anomali taramasında fetüste izole hiperekojen bağırsak bulgusu görülmesi (Hasta grubu)

18-24. gebelik haftaları arasında yapılan fetal anomali taramasında yapısal anomali gözlenmeyen tekil gebelikler ve fetüsler (Kontrol grubu)

Hastanemiz doğumhanesinde doğum yapmak

Hariç tutulma kriterleri:

Bilgilerine ulaşamayan ve/veya bilgileri eksik izlenen hastalar

Çalışma için tez olur onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Akademik Kurulu'ndan, etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences 26.0 sürümü (IBM Corporation, Armonk, New York, US) paket programı kullanıldı. Numerik datalar ortalama $\pm$ (SD) veya minimum,maksimum (min,maks) olarak verildi. Niteliksel veriler yüzde olarak hesaplandı. Gruplar arası kategorik değişkenler için Ki kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Normal dağılan ikili değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T testi, normal dağılım göstermeyen ikili değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanıldı. $P < 0,05$ olan bulgular anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

2018 yılı boyunca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplam 15089 hastaya fetal anomali taraması uygulandı. Fetal anomali taraması yapılan toplam fetüs sayısı 15461 idi. 353 gebelikte İHEB saptanırken (prevalans: %2.33), toplam 357 fetüs İHEB bulgusu gösterdi (prevalans: %2.30). İHEB sıklığı tekil ve çoğul gebelikler için ayrı ayrı bakıldığında; tekil gebeliklerde ve fetüslerde 336/15089 (prevalans: %2.22), çoğul gebeliklerde: 17/352 (prevalans: %4.82), çoğul fetüslerde: 21/712 (prevalans: %2.94) olarak izlendi. Bu gebeliklerden toplam 85'i (81 tekil, 4 ikiz) ve toplamda 86 fetüs (3 ikiz gebelikte tek fetüs, 1 ikiz gebelikte her iki fetüs) verilerine ulaşarak çalışmamıza dahil edildi.

Çalışma grubunda ki gebelerin ve fetüslerin demografik ve medikal özellikleri tablo 3'de incelendi.

Tablo 3. Gebelerin ve fetüslerin demografik ve medikal özellikleri

Parametreler	Bulgular (n=85)
Maternal yaş (yıl) (ortalama±SD) (min-maks)	29,2±5,5 (18-42)
Adölesan gebelik ≤19 (n,%)	2 (%2.4)
İleri yaş gebelik ≥ 35 (n,%)	16 (%18.8)
Çoğul gebelik prevelansı (n,%)	4 (%4.7)
Parite (n,%)	
Nulliparite	28 (%32.9)
Multiparite	57 (%67.1)
VKI kg/m2 (ortalama±SD)	24,2±4,5
Fetal anomali taraması haftası (ortalama±SD) (min-maks)	19,6±1,6 (18-24)
In vitro fertilizasyon (IVF) (n,%)	1 (%1.2)
Sigara kullanımı (n,%)	12 (%14.1)
İlaç kullanımı ^a (n,%)	
Yok	75 (%88.2)
İnsülin	3 (%3.5)
Levotiroksin	3 (%3.6)
Spiramisin	1 (%1.2)
Karbamezapin	1 (%1.2)
Tenofovir	1 (%1.2)
Albuterol	1 (%1.2)
Gebelik öncesi ek hastalık varlığı (n,%)	12 (%14.1)
Abortus imminens (n,%)	21 (%24.7)
Selektif fetal büyüme geriliği (İUGG) (n,%) ^b	
Evet / oligohidroamniyoz	1 (%1.2)
Evet / Umblikal arterde end-	5 (%6)

diastolik akım kaybı ve ductus venozus a dalgası pozitifliği	
Evet / Umbilikal arterde direnç artışı	3 (%3.7)
Hayır	65 (%77.2)
Hayır / Oligohidroamniyoz	7 (%8.3)
Hayır / Polihidroamniyoz	2 (%2.4)
Hayır / Umbilikal arterde direnç artışı	1 (%1.2)
Gestasyonel diyabet (n,%)	15 (%17.6)
Gebelikliğin hipertansif hastalığı (n,%)	2 (%2.4)
Intrauterin mortal fetüs (n,%)^b	1 (%1.2)
Abortus (terminasyon) (n,%)	1 (%1.2)
Gebelik kaybı (n,%)	1 (%1.2)

^a Gebeliğin rutin takviyeleri dışında

^b 84 fetüs

^c 83 kadın

Buna göre çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları $29,2 \pm 5,5$ (minimum-maksimum: 18-42) olup 2 (%2.4) gebe adölesan, 16 (%18.8) gebe ileri yaş grubunda izlendi. 4 (%4.7) gebelik çoğul olup tamamı ikiz gebelikti. Bu ikiz gebeliklerden 3 tanesinde tek fetüste İHEB izlenirken, 1 gebelikte her iki fetüste de İHEB mevcuttu. Gebelerin çoğu multipar idi (n=57, %67.1). Gebelerin ortalama vücut kitle indeksi $24,2 \pm 4,5$ kg/m² olarak izlendi. Fetal anomali USG'si ortalama $19,6 \pm 1,6$ (min-maks: 18-24) haftalarda uygulanmış idi. Gebeliklerin 1 (%1.2) tanesi IVF gebelik idi. 12 (%14.1) gebe sigara kullanırken, toplam 10 (%11.8) gebe rutin gebelik takviyesi (antianemik, vitamin) dışı ilaç kullanmakta idi. 12 (%14.1) gebede ek hastalık mevcuttu. 21 (%24.7) gebede abortus imminens, 15 (%17.6) gebede gestasyonel diyabet, 2 (%2.4) gebede gebeliğin gestasyonel hipertansiyonu/preeklampsi gözlemlendi. Toplam 9 (%11) fetüste fetal gelişme geriliği saptandı. 1 (%1.2) fetüs trizomi 21 nedeniyle sonlandırılırken (abortus-terminasyon 500 gram altı), 1 (%1.2) fetüs de gebelik kaybı gerçekleşti. 1 (%1.2) gebelik intrauterin ölü doğum ile sonuçlandı.

Yapılan ek testler, teşhisler ve sonuçları tablo 4’te incelendi.

Tablo 4. Ek testler, teşhisler ve sonuçları

Parametreler	Anormal bulgular (n=85)
Non invaziv prenatal test (NIPT) (13 gebelikte) (n,%)	0
Anöploidi ^a (n,%)	
Trisomi 21	1 (%1.2)
Kistik fibrozis (36 gebelikte) (n,%)	0
TORCH (70 gebelikte) (n,%)	
Rubella IgM +	2 (%2.4)
Toxoplasma IgM +	1 (%1.2)
Fetal anomali taramasında şüpheli intraamniyotik kanama (n,%)	6 (%7.1)
Doğumda fetal anomali ^a (n,%)	
Kısmi anormal pulmoner venöz dönüş (PAPVD)	1 (%1.2)
Patent duktus arteriyozus (PDA)	1 (%1.2)
Duodenal obstrüksiyon	1 (%1.2)

^a 86 fetüs

13 hastaya non invaziv prenatal test, 36 hastaya kistik fibrozis taraması yapılmıştı ve tüm bu testlerde patolojik bulgu izlenmedi. 1 fetüste invaziv tanı metoduyla (amniyosentez) trizomi 21 saptandı. 70 hastaya TORCH taraması yapıldı ve 2 (%2.8) hastada Rubella IgM + iken, 1 (%1.4) hastada Toxoplasma IgM + olarak izlendi. 6 (%7.1) hastada fetal anomali taraması esnasında amniyon sıvısında partiküller izlendi ve intraamniyotik kanama düşünüldü. Doğum sonrası yenidoğan muayene ve tetkikleriyle 1 (%1.2) yenidoğanda kısmi anormal pulmoner venöz dönüş, 1 (%1.2) yenidoğanda patent duktus arteriyozus, 1 (%1.2) yenidoğanda duodenal obstrüksiyon izlendi. Kalan yenidoğanlar normal muayene bulgularına sahipti.

Hastaların obstetrik sonuçları tablo 5’de incelendi.

Tablo 5. Obstetrik sonuçlar

Parametreler	Bulgular (n=83)
Doğum şekli (n,%)	
Vajinal doğum	36 (%43.4)
Sezaryen	47 (%56.6)
Primer sezaryen prevalansı (n,%)	18 (%21.7)
Sezaryen endikasyonu (n,%)	
Geçirilmiş sezaryen	24 (%51)
Güven vermeyen fetal durum	6 (%12.7)
Sefalopelvik uyumsuzluk (CPD)	3 (%6.3)
Makat prezentasyon	3 (%6.3)
Diğerleri	11 (%23.7)
Erken membran rüptürü (EMR) (n,%)	15 (%18.1)
Preterm erken membran rüptürü (PEMR) (n,%)	3 (%3.6)

47 (%56.6) gebelik sezaryen doğumla sonuçlanırken 18 (%21.7) gebeye primer sezaryen uygulanmıştı. En sık sezaryen doğum endikasyonu 24 (%51) gebede olmak üzere; eski sezaryenli olmak idi. 15 (%18.1) gebede erken membran rüptürü (EMR), 3 (%3.6) gebede preterm erken membran rüptürü (PEMR) izlendi.

Canlı-tekil gebeliklerden doğan yenidoğanların sonuçları tablo 6’de incelendi.

Tablo 6. Canlı-tekil gebeliklerden doğan yenidoğanların sonuçları

Parametreler	Bulgular (n=78)
Cinsiyet (n,%)	

Erkek	42 (%53.8)
Kız	36 (%46.25)
Doğum haftası (hafta) (mean±SD)	38,2±2,8
Doğum ağırlığı (g) (mean±SD)	3084,3±762,6
Düşük doğum ağırlığı (LBW) (<2500 g) (n,%)	16 (%20.5)
Makrozomi (≥4000 g) (n,%)	7 (%8.9)
Baş çevresi (cm) (ortalama±SD)	34,1±2,4
Boy (cm) (ortalama±SD)	48,5±3,8
APGAR Skoru (n,%)	
1. dakika <7	4 (%5.1)
5. dakika <7	2 (%2.5)
Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) yatış (n,%)	7 (%8.9)
Neonatal Ex (n,%)	1 (%1.2)

Canlı-tekil yenidoğanların 42'si (%53.8) erkek, 36'sı (%46.2) kız idi. Yenidoğanların ortalama kilosu 3084,3±762,6 gram, ortalama baş çevresi ölçümleri 34,1±2,4 cm, ortalama boyları 48,5±3,8 cm olarak izlendi. 16 (%20.5) yenidoğan düşük doğum ağırlığına sahipken 7 (%8.9) yenidoğan makrozomik idi. 4 (%5.1) yenidoğanda 1. dakika APGAR skoru <7 iken 2 (%2.5) yenidoğanda 5. dakika APGAR skoru <7 olarak izlendi. 7 (%8.9) yenidoğan yoğun bakımda izlenirken bu yenidoğanlardan 1 tanesi neonatal ex oldu (Plesanta previa nedeniyle takip edilen ve 25. gebelik haftasında abondan kanama nedeniyle acil sezaryen ile doğumu gerçekleşen 1 yenidoğan).

İHEB'li gebelerin ve fetüslerin demografik ve medikal özellikleri kontrol grubuyla kıyaslandı ve sonuçlar tablo 7'de incelendi.

Tablo 7. İHEB’li gebelerin ve fetüslerin demografik ve medikal özelliklerinin kontrol grubuyla kıyaslanması

	Serum belirteçleri negatif İHEB (n=76)	Kontrol grubu (n=304)	P değeri
Maternal yaş (yıl) (ortalama±SD) (min- maks)	29,2±5,5 (18-42)	28,1±6,4 (17-47)	0,081
Adölesan gebelik ≤19 (n,%)	2 (%2.4)	23 (%7.5)	0,120
İleri yaş gebelik ≥ 35 (n,%)	14 (%18.8)	56 (%18.4)	0,990
Parite (n,%)			
Nulliparite	25 (%32.9)	104 (%34.2)	0,828
Multiparite	51 (%67.1)	200 (%65.6)	
VKI kg/m2 (ortalama ±SD)	24,2±4,5	25,5±5,5	0,350
Fetal anomali taraması haftası (ortalama±SD) (min- maks)	19,6±1,6 (18-24)	20,1±1,3 (18-24)	0,255
In vitro fertilizasyon (IVF) (n,%)	0	0	-
Sigara kullanımı (n,%)	10 (%13.1)	56 (%18.4)	0,278
Abortus imminens (n,%)	19 (%25)	49 (%16.1)	0,070
Selektif fetal büyüme geriliği (İUGG) (n,%)	8 (%10.5)	14 (%4.6)	0,048
Gestational diabet (n,%)	8 (%10.5)	25 (%8.2)	0,523
Gebelikliğin hipertansif hastalığı	2 (%2.6)	13 (%4.2)	0,510

(n, %)			
---------------	--	--	--

Buna göre anne yaşı, adölesan anne yaşı, ileri anne yaşı, pariteler, vücut kitle indeksleri, fetal anomali taramasının yapılma zamanı açısından gruplar benzerdi. Yine abortus imminens öyküsü, gestasyonel diyabet ve gebeliğin hipertansif hastalığı açısından gruplar arası anlamlı farklılık görülmedi. Gruplar arası ölü doğum oranları benzerdi. İUGG'ye sahip fetüs oranı İHEB'li grupta %10.5 (n=8) iken, kontrol grubunda %4.6 (n=14) idi ve İHEB'li grupta İUGG lehine anlamlı bir fazlalık izlendi (p=0,048).

İHEB'li gebelerin ve fetüslerin ek testler, teşhisler ve sonuçlarının kontrol grubuyla kıyaslanması tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. İHEB'li gebelerin ve fetüslerin ek testler, teşhisler ve sonuçlarının kontrol grubuyla kıyaslanması

	Serum belirteçleri negatif İHEB (n=76)	Kontrol grubu (n=304)	P değeri
Fetal anomali taramasında şüpheli intraamniyotik kanama (n,%)	5 (%6.6)	2 (%0.6)	<0,001
Doğumda fetal anomali (n,%)			0,005
Kısmi anormal pulmoner venöz dönüş (PAPVD)	1 (%1.3)	0	
Patent duktus arteriyozus (PDA)	1 (%1.3)	0	
Duodenal obstrüksiyon	1 (%1.3)	0	
Ventriküler septal defekt (VSD)	0	1 (%0.3)	

İHEB grubunda 5 hastada (%6.6) fetal anomali taraması esnasında amniyon sıvısında partiküller izlendi ve intraamniyotik kanama düşünüldü. Bu rakam kontrol grubunda 2 (%0.6) hastada kaldı ve aralarında ki bu fark anlamlı olarak izlendi (p<0,001). Yine İHEB grubunda,

fetal anomali taraması esnasında saptanamayan ve doğum sonrası izlenen anomali sayısı anlamlı olarak daha yüksek izlendi (n=3 (%3.9) vs n=1 (%0.3), p=0,005).

İHEB'li gebelerin ve fetüslerin obstetrik sonuçları kontrol grubuyla kıyaslandı ve bulgular tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. İHEB'li gebelerin ve fetüslerin obstetrik sonuçlarının kontrol grubuyla kıyaslanması

	Serum belirteçleri negatif İHEB (n=76)	Kontrol grubu (n=304)	P değeri
Doğum şekli (n,%)			0,504
Vajinal doğum	34 (%44.4)	149 (%49)	
Sezaryen	42 (%55.3)	155 (%51)	
Primer sezaryen prevalansı (n,%)	16 (%21.1)	93 (%30.6)	0,100
Sezaryen endikasyonu (n,%)			0,662
Geçirilmiş sezaryen	21 (%27.6)	75 (%24.6)	
Güven vermeyen fetal durum	6 (%7.9)	34 (%11.2)	
Sefalopelvik uyumsuzluk (CPD)	3 (%3.9)	15 (%4.9)	
Makat prezentasyon	3 (%3.9)	9 (%2.9)	
Diğer	9 (%11.8)	22 (%7.2)	
Erken membran rüptürü (EMR) (n,%)	14 (%18.4)	38 (%12.5)	0,134
Preterm erken membran rüptürü (PEMR) (n,%)	2 (%2.6)	12 (%3.9)	0,586

Doğum şekli (vajinal-sezaryen), primer sezaryen oranı, sezaryen endikasyonları, EMR ve PEMR açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Canlı-tekil yenidoğanların neonatal sonuçlarını İHEB ve kontrol grubu arasında kıyaslandı ve bulgular tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Canlı-tekil yenidoğanların neonatal sonuçlarının İHEB ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	Serum belirteçleri negatif İHEB (n=76)	Kontrol grubu (n=304)	P değeri
Cinsiyet (n,%)			0,472
Erkek	41 (%53.9)	150 (%49.3)	
Kız	35 (%46.1)	154 (%50.7)	
Doğum haftası (hafta) (mean±SD)	38,2±2,9	38,4±2,4	0,694
Doğum ağırlığı (g) (mean±SD)	3090,5±767,9	3192,3±600,5	0,214
Düşük doğum ağırlığı (<2500 g) (n,%)	13 (%17.1)	28 (%9.2)	0,049
Makrozomi (≥4000 g) (n,%)	7 (%8.9)	22 (%7.2)	0,562
Baş çevresi (cm) (ortalama±SD)	34,1±2,4	34,3±2	0,488
Boy (cm) (ortalama±SD)	48,4±3,8	49,1±2,9	0,154
APGAR Skoru (n,%)			
1. dakika <7	4 (%5.2)	14 (%4.6)	0,617
5. dakika <7	2 (%2.6)	9 (%2.9)	0,878
Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) yatış (n,%)	7 (%9.2)	23 (%7.5)	0,634

Neonatal Ex (n,%)	1 (%1.3)	2 (%0.6)	0,562
--------------------------	----------	----------	-------

Yenidoğanların cinsiyet dağılımları ve doğum haftaları istatistiksel olarak benzerdi. Yine yenidoğanların ortalama doğum kiloları, baş çevresi ölçümleri ve boyları benzerdi. Düşük doğum ağırlıklı bebek oranı İHEB grubunda 13 (%17.1) olup kontrol grubunda 28 (%9.2) idi ve anlamlı derecede yüksek izlendi ($p=0,049$). Gruplar arası makrozomi prevalansları benzerdi. 1. dakika ve 5. dakika APGAR skoru <7 yenidoğan sayısı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve neonatal ex açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak, konjenital malformasyonların hala önde gelen bir yer tuttuğu anne ve çocuk sağlığı hizmetlerinin bir görevidir. Son yıllarda, konjenital ve kalıtsal fetal patolojinin tanısında antenatal ultrasonografi belirteçlerinin geliştirilmesine önem verilmiştir. Bunun en büyük nedeni USG'nin non invaziv olması ve gelişen teknolojiyle beraber görüntüleme kalitesinin artmasıdır. Bu amaçla ikinci trimesterde yapılan fetal anatomi taraması, gebelikte yapılan en önemli ultrasonografi muayenelerinden biridir. Fetal anomali taraması günümüzde çoğu büyük kuruluş tarafından rutin olarak önerilmektedir (84–87).

Fetüsün bağırsak ekojenitesi, fetal anomali taramasının önemli bileşenlerinden birisidir. Sıklıkla normalin varyantı olmasına rağmen, anöploidi başta olmak üzere konjenital anomalilerle görülebilmesi USG'de HEB saptanan fetüsleri önemli kılmaktadır. Günümüzde hiperekoben bağırsak hakkında ki araştırmalar sıklıkla eşlik eden patolojiler ve belirteçlere odaklanmıştır. İzole hiperekoben bağırsağın değerlendirmesinin fetal patolojiler açısından prognostik değeri hala netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızda 353 gebelikte izole hiperekoben bağırsak saptanırken (prevalans: %2.33), toplam 357 fetüs izole hiperekoben bağırsak bulgusu gösterdi (prevalans: %2.30). Tekil ve çoğul gebelikler için ayrı ayrı bakıldığında; tekil gebeliklerde ve fetüslerde 336/15089 (prevalans: %2.22), çoğul gebeliklerde 17/352 (prevalans: %4.82), çoğul fetüslerde 21/712 (prevalans: %2.94) olarak izlendi. Literatüre bakıldığında, ikinci trimesterde bakılan fetal hiperekoben bağırsağın prevalansı %0.2 ile %1.8 arasında değişmektedir (88,89). Hastanemizde İHEB prevalansı bu aralıktan biraz daha yüksek izlenmektedir. Çalışmamızda daha sık görülmesi en başta tersiyer bir merkez olmamıza bağlı, tarafımıza dış merkezlerden yönlendirilen hastalardan dolayı olabilir.

Bromley ve ark. 1994 yılında yaptıkları çalışmalarında 50 HEB'li fetüsü araştırmışlardır (90). Bu HEB'li 50 fetüsten 29'unu (%58) normal; kalanlar (n=21, %42) içerisinde 6 trizomi 21, 1 trizomi 13 ve 1 Turner sendromu dahil olmak üzere 8 (%16) anöploidi saptamışlardır. Anöploidili 8 fetüsün tamamında ekojenik bağırsağa ek olarak sonografik anomaliler saptamışlardır. 50 fetüsten 8'inde (%16) İUGG görülmüş ve diğer 5'inin (%10) normal karyotipleri olduğunu saptamışlardır. 8 (%16) İUGG olan fetüs arasında 5 intrauterin veya neonatal ölüm, 1 elektif kürtaj izlemişler, 2 fetüste canlı doğum gözlemlemişlerdir. Ek olarak, Down sendromlu ve ekojenik bağırsağı olan 6 fetüs, çalışma süresi boyunca laboratuvarında karyotiplenen tüm ikinci trimester Down sendromlu fetüslerin %12.5'ini temsil etmiştir. Mevcut çalışmanın sonuçları (6 Down sendromlu fetüs) literatürdeki üç çalışma (21 ek Down sendromlu fetüs) ile birleştirildiğinde, ekojenik bağırsak ve Down sendromlu toplam 27 fetüs belirlemişlerdir, bunlardan 11'inde (%40.7) başka sonografik bulgularda izlenmektedir. Yazarlar hesaplarına göre, eğer 1.000.000 ikinci trimester fetüsü taranırsa, 5105'in tek bulgu olarak hiperekojen bağırsağa sahip olacağını, bunlardan 71'inin Down sendromlu olacağını ve 5034'ün olmayacağını hesaplamışlardır. Bu hesaba göre İHEB'li fetüslerde Down sendromu riskini 5105'te 71 veya %1.4 olarak bulmuşlardır.

MacGregor ve ark. 1995 yılında yaptıkları çalışmalarında 45 izole hiperekojen bağırsak olgusunu incelemiş ve hiçbir olguda anöploidi saptamamışlardır (91). 3 olguda intauterin fetal ölüm, 2 olguda kistik fibrozis, 1 olguda kistik fibrozis dışında abdominal kalsifikasyonlar (postnatal X-ray incelemesinde), 1 olguda CMV, 1 olguda toksoplazma ve 1 olguda fetal alkol sendromu gözlemişlerdir. 8 (%21) gebede preterm doğum, 6 (%15) gebede EMR izlemişlerdir. Canlı doğan 39 fetüsün 5'i (%13) düşük doğum ağırlığı ve 6'sı (%15) makrozomik olarak izlemişlerdir.

Patel ve ark. 2004 yılında 108 İHEB'li hastayı (56 dişi, 52 erkek fetüs) incelemişlerdir (92). 103 bebek canlı olarak doğmuş ve doğum öncesi veya doğum sonrası hemen saptanan herhangi bir konjenital anormallik izlememişlerdir. 5 vakada ise; 1 intrauterin ölüm, 2 KF, 1 Trizomi 21 ve 1 VACTERL patolojilerini izlemişlerdir.

Goetzing ve ark. 2011 yılında 260 HEB'li hasta incelemişlerdir (89). HEB insidansını %0.4 olarak bulmuşlardır. Bu hastalardan 188 (%72.3) olguda izole bulgu olarak ekojenik bağırsak izlemişlerdir. Bu çalışmada izole ekojenik bağırsağı olan hastaları, majör fetal anomalisi olmayanlara kıyasla daha yüksek İUGG riski altında bulmuşlardır (%12.9 vs %19.7; düzeltilmiş OR 2.1, %95CI 1.4-3.0). Yine izole ekojenik bağırsağı olan hastaların, daha

yüksek intrauterin fetal ölüm riski altında olduğunu bulmuşlardır (%0.8 vs %5.3; düzeltilmiş OR 7.4, %95CI 3.9-14.1).

Mailath-Pokorny ve ark. 2012 yılında 84 İHEB'li hastayı değerlendirmişlerdir (93). Bu hastalardan 2'sinde (%2.3) abortus imminens gözlemişlerdir. Hiçbir İHEB'li fetüste kromozomal anomali gözlememişlerdir. 6 (%7.1) gebelikte TORCH taraması pozitif; kızamıkçık (n=1), parvovirüs (n=2), sitomegalovirüs enfeksiyonu (CMV) (n=2) ve toksoplazmozis (n = 1) izlemişlerdir. Taramayı kabul eden gebeler arasında 3 (%3.5) fetüste KF tespit etmişlerdir.

Buiter ve ark. 2012 yılında 116 HEB'li hastayı incelemiş (88) ve bunların 48 (41.4%) tanesini İHEB, 11 (%9.4) tanesini İHEB+İUGG olarak sınıflandırmışlardır. 1/48 yenidoğanda KF pozitifliği gözlemişlerdir, İHEB'li fetüslerde kromozom anomalisi ve TORCH pozitifliği izlememişlerdir. İHEB+İUGG grubunda yüksek oranda fetal ölüm 7/11 ve neonatal ölüm (bu çalışmada 2 canlı doğan bebek de erken doğumdan hemen sonra ex olmuştur) saptamışlardır. Çalışmada bu grupta sadece 2 yenidoğanın hayatta kaldığını gözlemlemişlerdir. Bu 11 olgunun 9'unda plasenta patolojik incelemesi yapmışlardır. Bu 9 plasantanın hepsi hipoplastik olarak gözlenmiş, 6'sında enfarktüs ve iskemi bulguları bulunmuş ve 1'inde subkoryal hematoma izlenmiştir. İHEB+İUGG grubunda kromozom anomalisi ve TORCH pozitifliği izlememişlerdir.

Van den Berg LAJ ve ark. 2015 yılında İHEB'li 862 hastayı incelemişlerdir (94). Olguların 118'inde (%13.7) İUGG, 8 (%0.9) vakada kistik fibroz (KF), konjenital enfeksiyonlu 19 (%2.2) olgu (n=11 CMV, n=6 parvovirüs ve n=2 toksoplazma), 23 (%2.7) kromozomal ve genetik anomalili olgu ve gastrointestinal anormallikleri olan 15 vaka (%1.7) saptamışlardır. Bu araştırma da toplamda 16 olguda anöploidi saptanmıştır (n=10 trizomi 21; n=1 trizomi 18; n=1 trizomi 13; n=4 triploidi). Trizomi 21 izlenen 10 vakadan 4'ünde (%40) tek ultrason belirteci olarak İHEB izlenmiştir. Genel olarak, 768 fetüs (%89.1) canlı doğmuş ve bunların 562'sinde (%73.2) normal kısa vadeli neonatal sonuç gözlemişlerdir. Sonuçta bu çalışmada idiyopatik olan grupta sağ kalımı %97.9 olarak izlemişlerdir.

Ronin ve ark. 2017 yılında 409 HEB'li hastayı incelemişlerdir (95) ve bunların 223'ünü (%54.5) izole saptamışlardır. İzole grupta 1 olguda postnatal atrezi izlemişlerdir. 2 olguda KF pozitif, 1 olguda CMV pozitif, 1 olguda Toksoplazma pozitif izlemişlerdir. Bu grupta Trizomi 21 ve intrauterin ölüm izlememişlerdir, ancak 2 Klinifelter sendromu ve 1 Trizomi X izlemişlerdir.

Ekin ve ark. 2017 yılında 281 HEB'li gebeliği incelemişler (96) ve bu 281 fetüsten 105'ini (%37.37) izole saptamışlardır. İzole grupta 7 fetüste (%6.7) kromozomal anomali bulmuşlardır ve bunların tamamının Trizomi 21 olduğunu gözlemişlerdir.

Massini ve ark. 2018 yılında 148 izole hiperekojen olguyu incelemişlerdir (97). Bunlardan 125'inin (%85) tekil, 23'ünün (%15) çoğul gebelik olduğunu görmüşlerdir (toplam 20 ikiz, 3 üçüz). Toplam etkilenen fetus sayısını 154 olarak bulmuşlardır. 65 (%44) hastaya invaziv karyotipleme yapmışlar ve 2 fetüste Trizomi 21, 1 fetüste tetraploidi saptamışlardır. 2 olgu ise postnatal Trizomi 21 ve Angelman Sendromu tanısı almıştır. Toplam kromozomal anomali görülme sıklığını 5/154 (%3.2) olarak izlemişlerdir. 114 (%77) hastaya kistik fibrozis testi uygulamış ve 2 pozitif fetus izlemişlerdir. Toplam KF görülme sıklığını 2/154 (%1.3) olarak bulmuşlardır. 145 (%98) hastaya TORCH taraması yapmışlardır. Rubella ve sfiliz tüm hastalarda negatif izlenmiş, 1 (%0.7) hastada Toksoplazma saptanmıştır. 144 hastaya CMV bakılmış 4 (%2.7) tanesinde pozitiflik izlemişlerdir. Bu çalışmada İUGG insidansı %34 (53/154) olarak saptanmıştır ve vakaların %1.3'ünde (2/154) intraamniyotik kanamanın sonografik kanıtını gözlenmiştir. Postnatal olarak 3 (%1.9) fetus de renal displazi, intestinal perforasyon ve intestinal atrezi izlemişlerdir.

D'Amico ve ark. 2020 yılında HEB ile ilgili 25 çalışmayı içeren meta analiz yayınlamışlardır (98). Toplam 12971 HEB olgusunun 2832'sini (%21.8) İHEB olarak bulmuşlardır. Toplam 18 çalışmada İHEB'in kromozomal anomalilerle ilişkisi araştırmışlardır. Genel olarak, İHEB'li fetusların %3.3'ünde (%95CI 2.4-4.2; 50/1530) kromozomal anomalilerin mevcut olduğunu görmüşlerdir. İHEB'li fetuslerde saptanan en yaygın kromozomal anomali, Trizomi 21 (PP: %2.4, %95CI 1.2-4.0; 39/1530) ve 2. en sık olanı cinsiyet kromozomlarını içeren anöploidiler olarak saptamışlardır (PP: 0.7, %95CI 0.3-1.2; 6/1237). Trizomi 18 ve 13'ün sıklığını sırasıyla %0.4 (%95CI 0.01-0.8; 1/1237) ve %0 (%95CI 0-0.6; 0/1237) olarak izlemişlerdir. İHEB'li fetusların %2.2'sinde (%95CI 1.0-3.7; 30/1474) KF bulmuşlardır, diğer genetik sendromları %0.4'ünde teşhis etmişlerdir (%95CI 0.1-0.8; 1/1237). Bu metanalize göre dokuz çalışma (1206 fetus), İHEB'in prenatal tanısı olan fetuslerde konjenital enfeksiyonların insidansını araştırmaktaydı. İHEB'li fetusların toplam %2.2'sinde (%95CI 1.0-3.7; 25/1206) konjenital enfeksiyonun serolojik veya virolojik doğrulaması vardı. İHEB'li fetuslerde en sık görülen konjenital enfeksiyon CMV iken (PP: 1.4, %95CI 0.6-2.4; 10/805) Toksoplazma ve Parvovirüs B19 enfeksiyonlarının insidansı %0.6 (%95CI 0.2-1.2; 3/860) ve %0.9 (%95CI 0.2-1.9; 5/694) olarak gözlendi. Varisella, HSV veya sfiliz enfeksiyonu vakası yoktu, doğuştan kızamıkçık ise %0.3 (%95CI 0.04-0.9; 1/694) olarak izlendi. Araştırılan makalelerde

İUGG, İHEB'li gebeliklerin %12.6'sını (%95CI 6.1-21.1; 145/1025) komplike etti. İHEB'lilerde esas olarak gastrointestinal anomalilerden oluşan vakaların %2.1'inde (%95CI 0.8-3.8; 22/1260) doğumda anomaliler saptanmış ve doğum öncesi ultrasonografide gözden kaçmıştır. Son olarak, 15 çalışma (1278 fetüs) İHEB'li fetüslerde ölüm riskini araştırdı. İntrauterin mortal fetüs (IUMF), esas olarak şiddetli İUGG nedeniyle, vakaların %3.2'sinde (%95CI 1.6-5.2; 41/1278) meydana geldi. Tersine, yapısal veya kromozomal anomalilerden, genetik sendromlardan, enfeksiyonlardan ve majör anomalilerden etkilenen vakalar dışlandığında, IUMF insidansı %1.2 idi (%95CI 0.6-2.0; 12/944). Bu çalışmada, neonatal ölüm ve perinatal ölüm sırasıyla %0.4 (%95CI 0.1-0.9; 2/1220) ve %3.1 (%95CI 1.5-5.3; 34/1120) olarak izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda 1 (%1.2) fetüs Trizomi 21 tanısı almıştır ve bu fetüs için terminasyon kararı verilmiştir. 9 (%11) fetüste takipler sırasında İUGG görülmüştür. 1 (%1.2) fetüste duodonal obstrüksiyon saptanmıştır. 3 (%3.6) gebede TORCH enfeksiyonları saptanmıştır. Hiçbir fetüste KF görülmemiştir. 5 (%6.6) fetüste fetal anomali taraması esnasında intraamniyotik kanama bulguları saptanmıştır.

İHEB'li grup ile kontrol grubunu kötü maternal-obstetrik ve neonatal sonuçlar açısından kıyaslayan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Rogers ve ark. 2007 tarihli çalışmalarında İHEB ile preeklampsi ve intrauterin ölüm arasında anlamlı bir ilişki izlerken; İUGG, ve preterm erken membran rüptürü açısından anlamlı bir farklılık gözlememişlerdir (99). Goetzinger ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında intrauterin ölüm ve İUGG ile İHEB arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (100). Aynı çalışmada İHEB ile abortus imminens öyküsü arasında anlamlı bir ilişki izlenirken, preeklampsi ve gestasyonel diyabet açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlememişlerdir. Pokorny ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında İHEB'li grupta ortalama doğum haftasını daha erken, doğum kilosunu daha düşük, intrauterin ölümü ve İUGG'yi daha yüksek izlemişlerdir (101). D'Amico ve ark. 2015 yılında yayınlanan metaanalizlerinde İHEB ile İUGG ve intrauterin ölüm arasında anlamlı ilişki izleselerde, bu kıyaslamada serum tarama belirteçleri anormal olan ve kromozom anomalileri olan fetüsler dışlanmamıştır (102).

Görüldüğü gibi farklı popülasyonlarda farklı oranlar elde edilmiştir, ancak tüm çalışmaların ortak yanı İHEB'in çoğunlukla normalin varyantı olmasına rağmen; kromozomal anomaliler, enfeksiyonlar, kistik fibrozis, intrauterin gelişme geriliği gibi faktörlerle ilişkisi olabileceğidir.

Çalışmamız da kısıtlılıklarımız; öncelikle çalışmamızın retrospektif bir çalışma olmasıdır. Literatürde son zamanlarda HEB ile ilişkilendirilen Parvovirus enfeksiyonu olgularımızda

incelenememiştir, bu da kısıtlılıklarımızdan birisi olabilir. Çalışmamızda invaziv karyotiplemeyi kabul etmeyen hastalar olsa da, tüm hastaların yenidoğan muayeneleri ve uzun dönem sonuçlarına ulaştık ve bu kısıtlılığı giderdik. Ayrıca hasta seçim kriterlerimizi çok sıkı tutarak sonuçlarımızın güvenilir olmasını amaçladık.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; İHEB varlığında öncelikle detaylı USG tekrarı ve fetal ekokardiyografi yapılmalıdır. Sonuç yine İHEB yönünde ise; anöploidiler, kistik fibrozis, TORCH taramaları hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Tüm bulguları normal olan hastalar intrauterin gelişme geriliği açısından takip edilebilir. Sonuçlar yeni çalışmaların önünü açmakla birlikte İHEB'in kötü maternal-neonatal sonuçlara ve kromozomal anomaliler üzerine öneminin açıklığa kavuşması için randomize kontrollü prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Dowswell T, Carroli G, Duley L, Gates S, Gülmezoglu AM, Khan-Neelofur D, et al. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2021 Feb 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927721/>
2. Sağlığı H, Müdürlüğü G. DOĞUM ÖNCESİ BAKIM YÖNETİM REHBERİ [Internet]. [cited 2021 Jan 17]. Available from: www.sistemofset.com.tr
3. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience [Internet]. [cited 2021 Jan 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
4. PERINATAL CARE PERINATAL CARE Eighth Edition Guidelines for [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 17]. Available from: <https://lccn.loc.gov/2017020397>
5. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: Clinical importance. Radiology [Internet]. 1993 [cited 2021 Jan 19];188(2):527–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8327709/>
6. Cunningham FG LJBSSCD. S.Williams Obstetrik. Ed: Yıldırım G. 24. Baskı. 2015: 194. In.
7. Awadh A, Salram S. The Significance of Isolated Hyperechoic Bowel. BMUS Bulletin [Internet]. 2001 Nov 25 [cited 2021 Mar 15];9(4):4–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1742271X0100900402>
8. Marcus-Soekarman D, Offermans J, van den Ouweland AMW, Mulder ALM, Muntjewerff N, Vossen M, et al. Hyperechogenic fetal bowel: Counseling difficulties. European Journal of Medical Genetics [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Jan 19];48(4):421–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16378926/>
9. Lee M, Cook CR, Wilkins I. A new association of second-trimester echogenic bowel and metabolic disease of the neonate. Journal of Ultrasound in Medicine [Internet]. 2007 [cited 2021 Jan 19];26(8):1119–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17646378/>
10. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 20];136(4):e48–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804883/>
11. Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: Serum biochemical markers. Seminars in Perinatology [Internet]. 1999 [cited 2021 Jan 21];23(5):359–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10551789/>
12. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17249384/>
13. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective [Internet]. Vol. 111, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. BJOG; 2004 [cited 2021 Jan 21]. p. 521–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15198778/>
14. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Malone FD, Ball RH, et al. Comparison of serum markers in first-trimester Down syndrome screening. Obstetrics and Gynecology. 2006 Nov;108(5):1192–9.

15. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, et al. First-trimester septated cystic hygroma: Prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2005 [cited 2021 Jan 21];106(2):288–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055577/>
16. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2018 Nov 1;37(11):E13–24.
17. Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2021 Jan 24];2012(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696388/>
18. Reichler A, Hume RF, Drugan A, Bardicef M, Isada NB, Johnson MP, et al. Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum α -fetoprotein. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1994 [cited 2021 Feb 21];171(4):1052–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7524324/>
19. Bradley LA, Canick JA, Palomaki GE, Haddow JE. Undetectable maternal serum unconjugated estriol levels in the second trimester: Risk of perinatal complications associated with placental sulfatase deficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1997 [cited 2021 Feb 21];176(3):531–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9077601/>
20. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 1996 Feb [cited 2021 Feb 21];16(2):143–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8650125/>
21. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: The results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technology Assessment* [Internet]. 2003 [cited 2021 Jan 24];7(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12709291/>
22. Odibo AO, Stamilio DM, Nelson DB, Sehdev HM, Macones GA. A cost-effectiveness analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2005 [cited 2021 Jan 24];106(3):562–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135588/>
23. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, Leung TY, Sun H, Chan KCA, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: Large scale validity study. *BMJ* [Internet]. 2011 Jan 22 [cited 2021 Jan 25];342(7790):217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224326/>
24. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, Leung TY, Sun H, Chan KCA, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: Large scale validity study. *BMJ* [Internet]. 2011 Jan 22 [cited 2021 Feb 21];342(7790):217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224326/>
25. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Open accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 6, *BMJ Open*. BMJ Publishing Group; 2016 [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781507/>

26. Burns W, Koelper N, Barberio A, Deagostino-Kelly M, Mennuti M, Sammel MD, et al. The association between anticoagulation therapy, maternal characteristics, and a failed cfDNA test due to a low fetal fraction. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Feb 21];37(11):1125–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881030/>
27. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Feb 21];33(7):662–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553731/>
28. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: Updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Jan 25];45(3):249–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639627/>
29. Hui L, Hutchinson B, Poulton A, Halliday J. Population-based impact of noninvasive prenatal screening on screening and diagnostic testing for fetal aneuploidy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Feb 2];19(12):1338–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28518169/>
30. Rosati P, Guariglia L. Prognostic value of ultrasound findings of fetal cystic hygroma detected in early pregnancy by transvaginal sonography. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2000 [cited 2021 Jan 25];16(3):245–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11169290/>
31. Cunningham FG LJBSSCD. S.Williams Obstetrik. Ed: Yıldırım G. 24. Baskı. 2015: 194-230. In.
32. Klinik Standartlar Komitesi adına J SALOMON IL, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-andrade E, Johnsen SL, et al. İkinci üçayda fetusun rutin ultrasonografi incelemesi için uygulama rehberi. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(1).
33. Vintzileos AM, Egan JFX. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1995 [cited 2021 Feb 21];172(3):837–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7892872/>
34. Breathnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram [Internet]. Vol. 145, *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. Am J Med Genet C Semin Med Genet; 2007 [cited 2021 Feb 21]. p. 62–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304556/>
35. Olson G, Saade GR, Zlatnik M, Dildy GA, Belfort M. The effect of fetal neck position on nuchal fold thickness. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2000 [cited 2021 Jan 25];183(4):995–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035352/>
36. Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariani S, et al. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2000 [cited 2021 Jan 25];182(1 D):192–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10649178/>
37. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21 [Internet]. Vol. 41, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2013 [cited 2021 Jan 25]. p. 247–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23208748/>

38. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21 [Internet]. Vol. 41, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Ultrasound Obstet Gynecol; 2013 [cited 2021 Jan 25]. p. 247–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23208748/>
39. Simchen MJ, Toi A, Silver M, Smith CR, Hornberger LK, Taylor G, et al. Fetal cardiac calcifications: Report of four prenatally diagnosed cases and review of the literature [Internet]. Vol. 27, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Ultrasound Obstet Gynecol; 2006 [cited 2021 Feb 22]. p. 325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16485251/>
40. Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaides KH. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Jan 26];31(2):132–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18085527/>
41. Rebarber A, Levey KA, Funai E, Monda S, Paidas M. An ethnic predilection for fetal echogenic intracardiac focus identified during targeted midtrimester ultrasound examination: A retrospective review. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 2004 Jun 25 [cited 2021 Feb 22];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219230/>
42. Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: Kidney and renal pelvis measurements. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 2003 Nov [cited 2021 Feb 21];23(11):891–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634973/>
43. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Streltsoff J, Chervenak FA. The clinical significance of fetal echogenic bowel. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Mosby Inc.; 2001 [cited 2021 Jan 26]. p. 1035–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11717628/>
44. Sepulveda W, Sebire NJ. Fetal echogenic bowel: A complex scenario. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;16(6):510–4.
45. PETRIKOVSKY B. Intra-amniotic bleeding and fetal echogenic bowel. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 1999 May [cited 2021 Feb 25];93(5):684–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10912967/>
46. Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, Malinge MC, Girodon E, Denamur E, et al. Hyperechogenic fetal bowel: A large French collaborative study of 682 cases. *American Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 Feb 25];121 A(3):209–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923859/>
47. D'Amico A, Buca D, Rizzo G, Khalil A, Silvi C, Makatsariya A, et al. Outcome of fetal echogenic bowel: a systematic review and meta- analysis. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 2020 Jan 25 [cited 2021 Feb 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981377/>
48. TÜRKİYE MATERNAL FETAL TIP VE PERİNATOLOJİ DERNEĞİ.
49. Achiron R, Mazkereth R, Orvieto R, Kuint J, Lipitz S, Rotstein Z. Echogenic bowel in intrauterine growth restriction fetuses: Does this jeopardize the gut? *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2002 [cited 2021 Jan 27];100(1):120–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100813/>
50. Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, Malinge MC, Girodon E, Denamur E, et al. Hyperechogenic fetal bowel: A large French collaborative study of 682 cases. *American Journal of Medical*

- Genetics [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 Jan 27];121 A(3):209–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923859/>
51. Goetzinger KR, Cahill AG, MacOnes GA, Odibo AO. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: Evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Feb 25];117(6):1341–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606744/>
 52. Shet A. Congenital and perinatal infections: Throwing new light with an old TORCH. In: *Indian Journal of Pediatrics*. Springer; 2011. p. 88–95.
 53. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2007 Sep [cited 2021 Jan 27];114(9):1113–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617198/>
 54. Fox NS, Monteagudo A, Kuller JA, Craigo S, Norton ME. Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jan 26];219(1):B2–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705191/>
 55. Gilbert R, Prusa A, Hayde M, Pollak A, Wallon M, Peyron F, et al. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2021 Feb 28];110(2):112–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12618153/>
 56. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PEAA, Guida L, Moreira MEL. Performance of Polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Mar 1];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055272/>
 57. Picone O, Fuchs F, Benoist G, Binquet C, Kieffer F, Wallon M, et al. Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOF. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Feb 28];49(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428782/>
 58. Fetüste koroid pleksus kistleri: iyi huylu bir anatomik varyant mı yoksa patolojik bir antite mi? 41 vakanın raporu ve literatürün gözden geçirilmesi - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292976/>
 59. Benacerraf BR, Laboda LA. Cyst of the fetal choroid plexus: A normal variant? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1989 [cited 2021 Feb 21];160(2):319–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2644832/>
 60. Lodeiro JG, Feinstein SJ, Lodeiro SB. Late Disappearance of Fetal Choroid Plexus Cyst: Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Perinatology*. 1989;6(4):450–2.
 61. Gray DL, Winborn RC, Suessen TL, Crane JP. Is genetic amniocentesis warranted when isolated choroid plexus cysts are found? *Prenatal Diagnosis*. 1996 Nov;16(11):983–90.
 62. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal down syndrome [Internet]. Vol. 29, *Seminars in Perinatology*. Semin Perinatol; 2005 [cited 2021 Jan 26]. p. 386–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16533652/>

63. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD. Sonographic Identification of Second-Trimester Fetuses with Down's Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1987 Nov 26 [cited 2021 Feb 21];317(22):1371–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2960895/>
64. Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M, et al. A sonographic screening method for Down syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1987 [cited 2021 Feb 21];157(4):803–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2960238/>
65. Ville Y. What is the role of fetal nasal bone examination in the assessment of risk for trisomy 21 in clinical practice? [Internet]. Vol. 195, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Am J Obstet Gynecol; 2006 [cited 2021 Jan 26]. p. 1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813740/>
66. Ville Y. What is the role of fetal nasal bone examination in the assessment of risk for trisomy 21 in clinical practice? [Internet]. Vol. 195, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Am J Obstet Gynecol; 2006 [cited 2021 Feb 21]. p. 1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813740/>
67. Moreno-Cid M, Rubio-Lorente A, Rodríguez MJ, Bueno-Pacheco G, Tenías JM, Román-Ortiz C, et al. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome [Internet]. Vol. 43, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Ultrasound Obstet Gynecol; 2014 [cited 2021 Jan 26]. p. 247–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151178/>
68. Moreno-cid M, Rubio-lorente A, Rodr MJ, Bueno-pacheco G, Ten JM, de San Juan A. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:247–53.
69. Cicero S, Sonek JD, Mckenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaidis KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Jan 26];21(1):15–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.19>
70. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. *Journal of Ultrasound in Medicine* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Jan 26];37(11):E13–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jum.14831>
71. Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, Hyjanek J, Mickova I, Vomackova K, et al. Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: Relation to chromosomal defects. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Jan 26];27(4):327–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17286313/>
72. Pretorius DH, Chau C, Poeltler DM, Mendoza A, Catanzarite VA, Hollenbach KA. Placental cord insertion visualization with prenatal ultrasonography. *Journal of Ultrasound in Medicine* [Internet]. 1996 [cited 2021 Jan 26];15(8):585–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8839406/>
73. Hua M, Odibo AO, MacOnes GA, Roehl KA, Crane JP, Cahill AG. Single umbilical artery and its associated findings. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Jan 26];115(5):930–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410765/>

74. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 Jan 26];36(3):291–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20549772/>
75. Hua M, Odibo AO, MacOnes GA, Roehl KA, Crane JP, Cahill AG. Single umbilical artery and its associated findings. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Feb 21];115(5):930–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410765/>
76. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jan 26];127(5):e123–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938574/>
77. Mujezinovic F, Alfirovic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: A systematic review. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2007 Sep [cited 2021 Jan 27];110(3):687–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17766619/>
78. Mujezinovic F, Alfirovic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: A systematic review. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2007 Sep [cited 2021 Feb 21];110(3):687–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17766619/>
79. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jan 27];127(5):e108–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938573/>
80. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1991 [cited 2021 Jan 27];165(4 PART 1):1020–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1951506/>
81. Nicolaides KH, Clewell WH, Rodeck CH. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1987 [cited 2021 Jan 27];157(1):50–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3605267/>
82. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirirhotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jan 27];184(4):719–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11262478/>
83. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1993 [cited 2021 Jan 27];168(5):1339–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8498409/>
84. Salomon LJ, Alfirovic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Mar 15];37(1):116–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842655/>
85. Alt S, McHugh A, Permalloo N, Pandya P. Fetal anomaly screening programme. Vol. 30, *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. Churchill Livingstone; 2020. p. 395–7.
86. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal Imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2021 Mar 15];33(5):745–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7863/ultra.33.5.745>

87. Antenatal care for uncomplicated pregnancies [Internet]. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 [cited 2021 Mar 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31961630>
88. Buitter HD, Holswilder-Older Scholtenhuis MAG, Bouman K, van Baren R, Bilardo CM, Bos AF. Outcome of infants presenting with echogenic bowel in the second trimester of pregnancy. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition [Internet]. 2013 [cited 2021 Mar 15];98(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990134/>
89. Goetzinger KR, Cahill AG, MacOnes GA, Odibo AO. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: Evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Mar 15];117(6):1341–8. Available from: </pmc/articles/PMC3110147/>
90. Buitter HD, Holswilder-Older Scholtenhuis MAG, Bouman K, van Baren R, Bilardo CM, Bos AF. Outcome of infants presenting with echogenic bowel in the second trimester of pregnancy. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2013;98(3).
91. MacGregor SN, Tamura R, Sabbagha R, Brenhofer JK, Kambich MP, Pergament E. Isolated hyperechoic fetal bowel: Significance and implications for management. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 1995 [cited 2021 Mar 15];173(4):1254–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7485332/>
92. Patel Y, Boyd PA, Chamberlain P, Lakhoo K. Follow-up of children with isolated fetal echogenic bowel with particular reference to bowel-related symptoms. Prenatal Diagnosis. 2004 Jan;24(1):35–7.
93. Mailath-Pokorny M, Klein K, Klebermass-Schrehof K, Hachemian N, Bettelheim D. Are fetuses with isolated echogenic bowel at higher risk for an adverse pregnancy outcome? Experiences from a tertiary referral center. Prenatal Diagnosis [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Mar 15];32(13):1295–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23097266/>
94. den Berg LAJ V, Heus de R, Vugt JMG van. Perinatal outcome after second trimester ultrasound diagnosis of isolated fetal echogenic bowel.
95. Ronin C, Mace P, Stenard F, Loundou A, Capelle M, Mortier I, et al. Antenatal prognostic factor of fetal echogenic bowel. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Mar 15];212:166–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391132/>
96. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M. The effect of associated structural malformations in the prediction of chromosomal abnormality risk of fetuses with echogenic bowel. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2016 Jan 2;29(1):41–5.
97. Masini G, Maggio L, Marchi L, Cavalli I, Ledda C, Trotta M, et al. Isolated fetal echogenic bowel in a retrospective cohort: The role of infection screening. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2018 Dec 1;231:136–41.
98. D'Amico A, Buca D, Rizzo G, Khalil A, Silvi C, Makatsariya A, et al. Outcome of fetal echogenic bowel: a systematic review and meta- analysis. Prenatal Diagnosis [Internet]. 2020 Jan 25 [cited 2021 Mar 15]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981377/>
99. Rogers D, Endres L, Andrea K, Wilkins I. 193: Echogenic bowel. A predictor of adverse pregnancy outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2007 Dec

[cited 2021 Mar 20];197(6):S65. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937807014068>

100. Goetzinger KR, Cahill AG, MacOnes GA, Odibo AO. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: Evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Mar 20];117(6):1341–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606744/>
101. Mailath-Pokorny M, Klein K, Klebermass-Schrehof K, Hachemian N, Bettelheim D. Are fetuses with isolated echogenic bowel at higher risk for an adverse pregnancy outcome? Experiences from a tertiary referral center. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Mar 20];32(13):1295–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23097266/>
102. D’Amico A, Buca D, Rizzo G, Khalil A, Silvi C, Makatsariya A, et al. Outcome of fetal echogenic bowel: a systematic review and meta- analysis. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 2020 Jan 25 [cited 2021 Mar 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981377/>

