



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**İL K TRİMESTER GEBELİK TARAMASINDA FETAL BEYİN
AÇISI'NIN İNTRAUTERİN DÖNEMDE YAPILAN FETAL
ÖLÇÜMLER İLE İLİŞKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin DADAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**İL K TRİMESTER GEBELİK TARAMASINDA FETAL BEYİN
AÇISI'NIN İNTRAUTERİN DÖNEMDE YAPILAN FETAL
ÖLÇÜMLER İLE İLİŞKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin DADAŞ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Seval ÖZGÜ ERDİNÇ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde özverisi ile bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan iyi birer hekim olarak yetişmemiz için büyük emekler sarf eden saygıdeğer başhekimimiz; sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren ve tezimin her aşamasında manevi desteğini esirgemeyen, gösterdiği sabır, paylaştığı tecrübe, harcadığı emek ve zaman ile örnek aldığım değerli hocam, tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Ayşe Seval ÖZGÜ ERDİNÇ'e,

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başlayan ve Ankara Şehir Hastanesi'nde devam eden uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız, her birinden çok şey öğrendiğim başta hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarıma, asistan hekim arkadaşlarıma,

Çalıştığımız her ortamda nezaketiyle ve mütevazılığı ile hayran olduğum, zorlu tez sürecimde her an destek eli uzatan, bilgi ve becerilerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen Doç. Dr. Atakan TANAÇAN'a,

Bu süreçte birlikte güzel işler yaptığımız daha da nice başarılı işler yapacağımız yakın arkadaşlarım Ceren, Gülbahar, Kevser, Eda ve Ayşenur'a,

Hayatımın her anında yanı başımda olan, benden maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, karşılıksız sevgilerini her daim hissettiğim, nöbetlerimde benimle uyumayan, sevinçlerimde benden çok mutlu olan, asistanlık sürecimde belli olmayan çıkış saatime rağmen saatlerce beni kapıda bekleyen, her zaman kendilerine minnettar kalacağım sevgili annem Gülsüm Çoban'a, babam Mustafa Çoban'a, her sıkıntıda telefonun ucunda saatler geçirdiğim ablam Emine Demir'e, kardeşlerim Erdem-Hicran Çoban, Fatih-Emel Ulaş, Yıldırım Demir'e ve yeğenlerim Nefes, Eymen, Alptuğ ve Mustafa Jr.'a,

Son olarak tez yazım sürecimde bile yanı başımda olan en büyük destekçim, zor günlerimde hep yanımda olup geleceğe umutla bakmamı sağlayan, sevgisini,

saygısını bana olan sahiplenifinden her daim hissettiğim, sevgili eşim, hayat arkadaşım Sercan DADAş'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Yasemin DADAş



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PRENATAL TANI	3
2.1.1. Giriş.....	3
2.1.2. Hedefler.....	4
2.1.3. İlk Prenatal Taramanın Bileşenleri	5
2.1.3.1. Tıbbi/obstetrik öykü.....	5
2.1.3.2. Tahmini doğum tarihinin hesaplanması	6
2.1.3.3. Fiziksel muayene.....	6
2.1.3.4. Standart laboratuvar paneli	6
2.1.3.5. Sonografik muayene	7
2.1.3.6. Konjenital anomaliler.....	7
2.1.3.7. Konjenital anomaliler için erken tarama ve bu taramaların değerlendirilmesi	7
2.1.3.8. Anöploidi ve anatomik anomaliler.....	8
2.1.4. Birinci Trimester Tarama.....	9
2.1.4.1. Nukal translusensi (NT)	9
2.1.4.2. Serum belirteçleri.....	9
2.1.4.3. İlk trimester ultrasonografi.....	10
2.1.4.4. Cell Free DNA (cfDNA).....	13
2.1.5. İkinci Trimester Tarama	13
2.1.5.1. Serum belirteçleri.....	14
2.1.5.2. Sonografik tarama.....	14

2.1.6. Prenatal Taramada İnvaziv Yöntemler	17
2.1.6.1. Endikasyonlar.....	17
2.1.6.2. Koryon villus örnekleme (CVS).....	19
2.1.6.3. Amniyosentez (AS).....	20
2.1.6.4. Perkütan Göbek Kordonundan Kan Örnekleme- Kordosentez (PUBS)	22
2.2. SANTRAL VE PERİFERAL SİNİR SİSTEMİ	
ULTRASONOGRAFİSİ (NÖROSONOGRAFİ).....	23
2.2.1. Transventriküler Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar	24
2.2.2. Transtalamik Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar	25
2.2.3. Transserebellar Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar	25
2.2.4. Midsagittal veya Median Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar	25
2.2.5. Sağ ve Sol Parasagittal Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar	26
2.2.6. Koronal Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar	26
2.3. SON TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ	26
2.3.1. Fetal Biyometri ve İyilik Hali	26
2.3.2. Biparyetal Çap (BPD)	27
2.3.3. Baş Çevresi (HC)	28
2.3.4. Abdomen Çevresi (AC)	28
2.3.5. Femur Uzunluğu (FL)	28
2.3.6. Tahmini Fetal Ağırlık (TFA-EFW)	28
2.3.7. Amniyotik Sıvı Volüm Değerlendirmesi (AFİ)	29
2.3.8. Doppler Ultrasonografi	29
2.4. FETAL GELİŞME GERİLİĞİ.....	30
2.4.1. Tanım	30
2.4.2. Risk Faktörleri	31
2.4.3. Delphi Protokolü	32
2.4.4. Doğum Zamanlaması	33
2.5. MAKROZOMİ.....	34
2.6. FETAL BEYİN AÇISI (BRAIN ANGLE – BA)	36

3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. YÖNTEM.....	39
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	40
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	40
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ	73
9. EKLER	75
EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	75
EK-2: ETİK KURUL KARARI.....	80
EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	84

KISALTMALAR

BA	: Beyin Açısı (Brain Angle)
WHO- DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
SGA	: Gebelik Haftasına Göre Küçük Fetus (Small Gestational Age)
NT	: Nuchal Translucency (Ense saydamlığı)
cfDNA	: Cell Free Deoksiribo Nükleik Asit
CVS	: Koryon Villüs Örneklemesi
AS	: Amniyosentez
PUBG	: Perkütan Göbek Kordonundan Kan Örneklemesi
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein A
sβhCG	: serbest βeta Human Chorionic Gonadotropin
CRL	: Baş Popo Mesafesi
MOM	: Multiple of Median
NB	: Nasal Bone (Nazal Kemik)
FMY	: Frontomaksiller Yüz Açısı
DV	: Duktus Venozus
AFP	: Serum Alfa Fetoprotein
uE3	: Unkonjuge Estriol
DİA	: Dimerik İnhibin A
AVSD	: Atrioventriküler Septal Defekt
CM	: Cisterna Magna
ARSA	: Aberran Sağ Subklavyen Arter
AP	: Anteroposterior
NİPD	: Noninvaziv Prenatal Diagnosis
NAP	: Nötrofil Alkalen Fosfataz
NTD	: Nöral Tüp Defekti
HIV	: Human İmmündeficiency Virüs
CSP	: Kavun Septum Pellusidum
VM	: Ventrikülomegali
BPD	: Biparyetal Çap

HC	: Fetal Baş Çevresi
IT	: Intracranial Translucency
FL	: Femur Uzunluğu
AC	: Abdomen Çevresi
OFD	: Oksipitofrontal Çap
TFA-EFW	: Tahmini Fetal Ağırlık
FGR	: Fetal Gelişme Geriliği
AFİ	: Amniyotik Sıvı İndeksi
EDTC- DVP	: En Derin Tek- Dikey Cep
NST	: Nonstres Test
UA-PI	: Umblikal Arter Pulsatilite İndeksi
SAT	: Son Adet Tarihi
ÇAG - IQR	: Çeyreklikler Arası Genişlik (Interquartile Range)
ROC	: Receiver Operating Characteristic
AUC	: Area Under Curve (Eğri altında kalan alan)
QF-PCR	: Kantitatif fluorezan polimeraz zincir reaksiyon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
HT	: Hipertansiyon
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
AGA	: Gebelik yaşına uygun fetüsler
MAD	: Fetal mezensefalon anteroposterior çap
MTD	: Mezensefalon Transvers Çapı
PAD	: Pons Anteroposterior Çapı
PTD	: Proksimal Transvers Çap

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnvaziv Prenatal Tanıların Karşılaştırılması ³⁸	19
Tablo 2. Hasta-Kontrol gruplamasına göre 11+0 - 13+6 hafta arasındaki NT ve CRL ölçümlerinin mm cinsinden ve 28 – 32 hafta arasındaki fetal ölçümlerin persentil cinsinden değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 3. Hasta-Kontrol gruplamasına göre 11+0 - 13+6 hafta arasında yapılan ölçümlere göre Beyin Açısı, Nasal Bone değerlerinin karşılaştırılması....	44
Tablo 4. Brain Angle için elde edilen eğri altında kalan alanlar	45
Tablo 5. Hasta-Kontrol gruplamasına göre Yaş, Boy, Kilo, Tansiyon Sistolik, Tansiyon Diastolik, Nabız, Evlilik Yılı, İlk Gebelik Yaşı değerlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 6. Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması	47
Tablo 7. Hasta-Kontrol gruplamasına göre BHCG, BHCG-MoM, PAPP-A, PAPP-A-MoM değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 8. B-hCG, B-hCG-MoM, PAPP-A, PAPP-A-MoM Tanımlayıcı İstatistikleri	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 11 ile 14. haftalar arasında fetal ultrason ile görüntülenebilen ölçümler.....	12
Şekil 2: İlk trimesterde midsagital planda beyin yapılarının gösterilmesi.....	24
Şekil 3: Standart fetal biyometri. Ultrason ölçümleri: (a) baş çevresi (HC), (b) abdomen çevresi (AC) ve (c) femur uzunluğu (FL)	27
Şekil 4: Beyin Açısı'nı Gösteren Resim.....	38
Şekil 5: Brain Angle değişkenine ait ROC eğrisi	45



ÖZET

Amaç: Bu çalışma gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftaları arasında yapılacak ultrason taraması yoluyla Beyin Açısı olarak tanımlanan fetal orta beyin yapısındaki değişikliklerin; son trimester fetal ölçümler ile ilişkisini ve olası erken başlangıçlı FGR'yi veya makrozomiye öngörmesindeki önemini incelemek, tanısal bir değerinin veya bunlar için bir cut off değerinin olup olmadığını araştırmak için yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma, sağlıklı gönüllü gebelerde, başvuru anında onamları alınarak yapılan prospektif kohort bir çalışmadır. Çalışmamızda gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftaları arasında NT ve NB'nin ölçüldüğü, fetüsün baş ve göğüs kafesinin ekranın üçte birine yerleştirildiği midsagital planda; talamus ve mezensefalon kafa sınırını teğet geçen çizgi ile, beyin sapı alt sınırından geçen çizgi arasındaki açı olarak tanımlanan Beyin Açısı (BA) ölçüldü. 28 ile 32. haftalar arasında yapılan fetal ultrasonografik ölçümler ile Beyin Açısı arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Bu açı erken başlangıçlı FGR veya makrozomi tespit edilen hasta grupları ile normal büyüme eğrisine sahip olan hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (E2-22-1844)'ndan 27/05/2022 tarihinde onay alınmış olup (E2-22-3082) Etik kurul kararı ile 23/12/2022 tarihinde revize edilmiştir. Mayıs 2022'den Mart 2023'e kadar, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Antenatal (Gebe) Polikliniği'ne başvuran 11-14 haftalık rutin ikili taramasına ve 28-32. haftalar arasında kontrol muayenesine katılan ve dışlama kriterleri ekarte edilen 511 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Çoğul gebelik veya 11 ile 14. gebelik haftaları dışında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Maternal gebelik yaşı, son adet tarihine (SAT) göre hesaplandı ve erken gebelikte baş-popo uzunluğunun (CRL) sonografik ölçümü ile doğrulandı. Çalışmamızda fetal ölçümler için transabdominal yaklaşım ile Voluson™ S10 Expert ultrason cihazı kullanıldı. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftaları arasında ölçülen Beyin Açısı'nın (BA) 91,5 derece ve üzerinde olmasının erken başlangıçlı FGR tespiti için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösterdik.

Kontrol ve hasta grupları arasında PAPP-A-MoM değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmişken ($p=0.003$); B-hCG, B-hCG-MoM ve PAPP-A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Değerlendirilen 511 gebeden 10'unda erken başlangıçlı FGR tespit edildi. FGR tespit edilenler hasta grubu, ölçümleri normal olanlar ise kontrol grubu olmak üzere iki ayrı grup olarak ele alındı. Çalışmamıza göre BPD, AC, FL, TFA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). ROC analizi sonucunda; Beyin Açısı değerlendirme sonucu için eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hasta-Kontrol gruplamasına göre Beyin Açısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin Beyin Açısı ortalaması 82.39 ± 6.34 , hasta grubunda yer alan bireylerin Beyin Açısı ortalaması $95.20\pm8,12$ olarak belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre FGR prediksyonu için Beyin Açısı değişkenine ait cut-off noktası 91,5 olarak tespit edilmiştir. Beyin Açısı ≥ 91.5 için duyarlılık %70 seçicilik %98,6 olarak elde edilmiştir.

Beyin Açısı ölçümü 101 olarak saptanan bir hastada izole mikrosefali izlendi. Beyin açısı 91.5 dereceden yüksek ölçülen hastalardan birinde AVSD, polihidroamnios, hipoplastik sol kalp, hidrops fetalis görülmüş ve fetal ölüm ile sonuçlanmış olup ölçümleri hidrops fetalis sebebi ile makrozomik bulunmuştur.

Çalışmamızda FGR tespit edilen grup ile normal grup arasında Nasal Bone ve umbilikal arter doppler ölçümlerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Çalışmamızın detaylı analizinde Beyin Açısı yüksek olan hastalara multiple anomalilerin de eşlik ettiği izlenmiştir.

Sonuç: Gebeliğin ilk trimesterinde rutin ultrasonografi ile rahatlıkla uygulanabilecek yeni bir metot olarak Beyin Açısı'nın (BA) 91,5 derece ve üzerinde olmasının, erken başlangıçlı FGR tespiti için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Trizomi 21, midbrain, beyin açısı, aç, screening, fetal gelişme geriliği, mikrosefali, makrozomi



ABSTRACT

Objective: This study was carried out between 11+0 and 13+6 weeks of pregnancy, through the use of ultrasound; A review of its relevance to last trimester fetal measurements and its importance in predicting possible early-onset FGR or macrosomia was conducted to explore whether a diagnostic surveillance or a cut-off maintenance for these.

Materials and Methods: This study was designed as a prospective cohort study conducted with healthy volunteer pregnant women after obtaining their consent at the time of application. In our study, NT and NB were measured between 11+0 and 13+6 weeks of pregnancy, and the head and thorax of the fetus were placed on one third of the screen in the midsagittal plane; Brain Angle (BA), which is defined as the angle between the line tangentially passing the thalamus and mesencephalon head border and the line passing through the lower brainstem border, was measured. It was investigated whether there was a correlation between the fetal ultrasonographic measurements performed between 28 and 32 weeks and the Brain Angle. This angle was compared between groups of patients with early-onset FGR or macrosomia and those with normal growth curves. Our study was approved by the Health Sciences University Ankara Bilkent City Hospital Clinical Research Ethics Committee (E2-22-1844) on 27/05/2022 (E2-22-3082) It was revised on 23/12/2022 with the decision of the ethics committee. From May 2022 to March 2023, 511 patients who applied to Ankara Bilkent City Hospital Obstetrics and Gynecology Department Antenatal (Pregnant) Outpatient Clinic, participated in the 11-14-week routine dual screening and 28-32 weeks of control examination, and excluded the exclusion criteria; healthy pregnant women were included in the study. Patients with multiple pregnancies or those outside of 11 to 14 weeks of gestation were excluded from the study. Maternal gestational age was calculated from the date of last menstrual period and confirmed by sonographic measurement of head-rump length in early pregnancy. In our study, Voluson™ S10 Expert ultrasound device was used with transabdominal approach for fetal measurements. IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) and MS-Excel 2007 programs were used for statistical analysis and calculations.

Results: In our study, we showed that a Brain Angle (BA) of 91.5 degrees and above, measured between 11+0 and 13+6 weeks of pregnancy, has high sensitivity and specificity for early-onset FGR detection.

While there was a statistically significant difference in PAPP-A-MoM values between the control and patient groups ($p=0.003$); No statistically significant difference was found between B-hCG, B-hCG-MoM and PAPP-A values ($p>0.05$)

Early-onset FGR was detected in 10 of 511 pregnant women evaluated. Those with FGR were considered as the patient group, and those with normal measurements as the control group. According to our study, a statistically significant difference was found between BPD, AC, FL and EFW values ($p<0.001$). The mean values of BPD, AC, FL, and EFW of the individuals in the control group were higher than those of the patient group. As a result of the ROC analysis carried out to determine the sick and healthy status of individuals; The area under the curve for the Brain Angle evaluation result was found to be statistically significant ($p<0.001$). A statistically significant difference was found between Brain Angle values according to Patient-Control grouping ($p<0.001$). The mean Brain Angle of the individuals in the control group was 82.39 ± 6.34 , and the mean of the Brain Angle of the individuals in the patient group was 95.20 ± 8.12 . According to the Patient-Control grouping, the cut-off point of the Brain Angle variable for the prediction of FGR was 91.5. For Brain Angle $\geq 91.5^\circ$, the sensitivity was 70% and the specificity was 98.6%.

Isolated microcephaly was observed in one patient whose Brain Angle measurement was found to be 101. AVSD, polyhydramnios, hypoplastic left heart, hydrops fetalis were seen in one of the patients whose brain angle was higher than 91.5 degrees and resulted in fetal death, and the measurements were macrosomic due to hydrops fetalis.

In our study, a statistically significant difference was found between the group with FGR and the normal group in terms of the distribution of Nasal Bone and umbilical artery Doppler measurements.

In the detailed analysis of our study, it was observed that patients with high Brain Angle were accompanied by multiple anomalies.

Conclusion: As a new method that can be easily applied with routine ultrasonography in the first trimester of pregnancy, we have shown that a Brain Angle

(BA) of 91.5 degrees and above has high sensitivity and specificity for detecting early-onset FGR.

Key Words: Trisomy 21, midbrain, brain angle, angle, screening, fetal growth restriction, microcephaly, macrosomia



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışma gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftaları arasında yapılacak ultrason taraması yoluyla Beyin Açısı olarak tanımlanan fetal orta beyin yapısındaki değişikliklerin; fetal ölçümler ile ilişkisini ve olası erken başlangıçlı FGR'yi veya makrozomiye öngörmesindeki önemini incelemek, tanısal bir değerinin veya bunlar için bir cut off değerinin olup olmadığını araştırmak için yapılmıştır.

Tanınamayan fetal gelişme geriliği, termde açıklanamayan ölü doğumların yarısının sebebidir. Makrozomik fetüslerin ise daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşıdığı ve maternal komplikasyonlara yol açtığı için erken dönemde tanınması önemlidir. Fetal gelişme geriliğine (FGR) ve makrozomiye sahip olan gebeliklerin doğru ve erken tanınması, bu gebeliklerin yönetimi, doğum zamanlaması ve şeklinin belirlenebilmesi açısından önem taşımaktadır.

Latif H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Beyin hacmi, AGA (gebelik yaşına uygun fetüsler) grubuna kıyasla SGA ve FGR gruplarında anlamlı olarak düşük bulundu¹. Ancak yapılan nörosonografik çalışmaların hep son trimesterde FGR'nin yol açmış olduğu beyin hasarının tespitini öngörmek amaçlı olduğu görülmüş olup, beyin yapısındaki değişikliklerin FGR'yi veya makrozomiye öngörmeye etkisinin olup olmadığına dair literatürde bizim çalışmamıza benzer herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

FGR ve makrozominin erken tanısının konması, perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan son derece önemlidir. FGR ve makrozomi gibi normalden sapan gelişim anormallikleri; fetal, neonatal ve yetişkin yaşamı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. FGR'nin prematürite, serebral palsi, intrauterin fetal kayıp ve neonatal ölüm gibi perinatal durumların yanı sıra obezite, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi yetişkin hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir².

FGR için risk faktörleri oldukça geniş bir yelpazede ele alınır. Bu amaçla incelenen risk faktörleri ile tanıya yardımcı olup olunamayacağının değerlendirilmesi planlandı.

Pomorski ve ark. (2012) ikinci ve üçüncü trimesterde plasenta hacmini ölçmüşler ve preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi plasenta

yetersizliklerinde plasenta hacminin azaldığını göstermişlerdir³. Bu tarz çalışmalarla şüphelenilen gebelerin FGR açısından yakın takibi sağlanabilecek ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan FGR'nin erken dönemde teşhis edilmesi ve gerekli müdahalelerle önlenmesi mümkün olabilecektir. Bu sebeple basit ve uygulanabilir bir yöntem olan ultrasonografi ile gebeliğin ilk trimesterinde tarama testlerinin yanında Beyin Açısı ile FGR ve makrozomi gibi fetal ölçümlerde oluşan normalden sapmaların korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Fetal mezensefalon ve ponsun ultrasonografik kesitsel görüntülemesinin elde edilmesi yüksek oranda tekrarlanabilir ve kolaydır. Burada, Yang R. ve arkadaşları ultrasonografik görüntülemenin fetal mezensefalon ve ponsun çaplarını ölçmek için yararlı olduğunu ve fetal santral sinir sistemi gelişiminin incelenmesine yardımcı olacak referans değerlerin oluşturulmasında kullanılabileceği göstermiştir⁴. Bu bulgulardan yola çıkarak çalışmamızın amacı; Beyin Açısı'nın son trimester fetal ölçümlerdeki anormallikleri predikte etmedeki rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRENATAL TANI

2.1.1. Giriş

Prenatal tanı, fetusteki malformasyonları, doğum kusurlarını, kromozomal anormallikleri ve diğer genetik sendromları belirleme bilimidir. Prenatal tanı, anöploidi ve nöral tüp defektleri için rutin tarama, koryon villus örnekleme ve amniyosentez gibi invaziv tanı testleri, belirli genetik bozukluklar için yüksek risk taşıyan kişiler için ek tarama ve önerilen tanı testleri ve özel ultrason ve diğer fetal görüntüleme teknikleri ile yapısal malformasyonların tanımlanmasını içerir. Amaç, prognoz, nüks riski ile olası tedaviler hakkında doğru bilgiler sağlayarak danışmanlık hizmetlerini geliştirmek ve sonuçları iyileştirmektir. %3 gebelikte önemli doğumsal anomaliler hemen gebelik sırasında veya doğum ardından teşhis edilir. Bu anormallikler, bebek ölümlerinden sorumludur ve erken doğumu aşan bebek ölümlerinin önde gelen nedeni haline gelmiştir.

Fetal yapısal anormallikler en az üç şekilde ortaya çıkabilir. En yaygın neden malformasyon'dur. Örnekler spina bifida ve omfaloseldir. İkinci tip, genetik olarak normal bir fetüsün, rahim içerisinde maruz kaldığı mekanik kuvvetler sonucu anormal gelişmesi ile ortaya çıkan deformasyon'dur. Bilateral renal ageneziye bağlı oligohidramnios nedeni ile normal bir uzuvda kontraktürlerin gelişmesi buna bir örnektir. Üçüncü tip, genetik olarak normal olan dokuların belirli bir hasar nedeniyle değiştirildiğinde şekil veya işlevinde çok ciddi değişikliklerin meydana geldiği bozulma'dır. Bir örnek, uzuv redüksiyon anormalliğine neden olan amniyotik bant hasarıdır.

Bazen birden fazla yapısal veya gelişimsel anormallik, bir bireyde bir kompleks, sıra veya birliktelik içinde bir arada bulunabilir. Sendrom, aynı nedenden kaynaklanan birden fazla anomaliye veya kusur grubundan oluşabilir. Örneğin Trizomi 18. Anomaliler ayrıca bir sekans oluşturabilir, yani tüm anomaliler bir ilk hasar sonrası sırayla gelişir. Bir örneği mikrognati nedeniyle dilin geri çekilmesi sonucu arka damakta dairesel bir yarığın oluştuğu Pierre- Robin sekansıdır. Etiyolojik

olarak belirlenemeyen bir grup anomalinin sıklıkla birlikte görülmesi bu anomalilerin ilişkili olduğunu düşündürür. Örneğin, VACTERL tanısı için aşağıdaki anormalliklerden en az üçünün varlığı gerekir: vertebral malformasyonlar, anal atrezi, kardiyak defektler, trakeaözofageal fistül, böbrek anomaliler ve ekstremité anormallikleri. Anormalliklerin örtüşen gelişimsel yolları nedeniyle, fetal anormallikleri sınıflandırmanın zor olabileceği ve yeniden sınıflandırmayı gerektirebileceği açıktır.⁵

Prenatal bakımın en önemli bileşenleri; risk analizi, terapötik müdahale, sağlığın geliştirilmesi ve eğitimidir. Kaliteli bir prenatal bakımla, maternal ve fetal komplikasyonlar önlenabilir veya erken tanı ve tedavisi sağlanabilir. Hamilelik ve doğum komplikasyonları, dünya çapında doğurganlık çağındaki kadınlarda önde gelen hastalık ve ölüm nedenidir.

2.1.2. Hedefler

Doğum öncesi taramaların öncelikli amacı, anneye yönelik riskleri minimize ederken sağlıklı bir yenidoğanın doğumunu sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için birkaç unsur gereklidir:

- Gebelik haftasının erken ve doğru teşhisi
- Anne veya fetus için morbidite ve mortalite açısından yüksek risk taşıyan gebeliklerin tanınması
- Anne ve fetusun sağlığının düzenli izlenmesi
- Morbiditeyi engellemek veya minimize etmek için müdahaleyle problemlerin tahmin edilmesi
- Sağlığı iyileştirme, eğitim ve ortak katılım
- Sağlığın sosyal ve yapısal bileşenlerinin ve sağlık bakımındaki eşitsizliklerin gebelik sonuçları üzerindeki etkisinin öngörülmesi

Standart doğum öncesi ziyaret sayısı ve ziyaret sayısını azaltan faktörler ülkeden ülkeye değişir. Düşük riskli gebeliklerde doğum öncesi bakım sağlanmasına ilişkin çalışmaların bir meta-analizinde, yüksek gelirli ülkelerde sınırlı ziyaret grubundaki hastalar 8 ila 12 doğum öncesi ziyarete sahipken; düşük ve orta gelirli ülkelerde yürütülen çalışmalarda, sınırlı ziyaret grubundaki birçok hasta beşten az

doğum öncesi ziyarete gitmiştir. Alt grup analizinde, yüksek gelirli ülkelerde ölüm sayısı düşüktü. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, sınırlı ziyareti olan grupta perinatal mortalite anlamlı olarak daha yüksekti.

Doğum öncesi bakım ilk trimesterde, tercihen gebeliğin 10. haftasında başlamalıdır, çünkü bu haftada bazı tarama ve tanı testleri yapılabilir. Taramaya erken başlama, gebelik yaşının ve temel ölçümlerin (örn. kilo [vücut kitle indeksi], kan basıncı, kronik hastalığı olan hastalarda laboratuvar testleri) yapılabilmesi ve gerektiğinde erken sosyal desteğin ve müdahalelerin sağlanmasında da yararlıdır. Gebeliğinin birinci trimesterinde takibe gelen gebelerin oranı, maternal sağlık hizmetlerinin kalitesini ölçmek için kullanılan standart klinik performans parametrelerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya genelinde hamile kadınların %60'ının doğum öncesi bakıma hamileliğin 12. haftasından önce başladığını tahmin etmektedir; ancak bölgesel ve gelir farklılıkları mevcuttur. Düşük gelirli ülkelerde bu oran %25'e kadar düşmektedir.

2.1.3. İlk Prenatal Taramanın Bileşenleri

Uygun özgeçmiş taraması, muayene bulguları ve laboratuvar değerleri, tıbbi komplikasyonlar, gebelik komplikasyonları veya fetal anomaliler açısından yüksek riskli gebelerin tespit edilmesine yardımcı olabilir. Bu hastaları erken teşhis etmek, sağlık uzmanlarına bu sorunları ve bunların yönetimini hastayla değerlendirme ve olumsuz risk barındıran durumlarda riski önlemek veya en aza indirmek için müdahaleler önerme fırsatı sağlar. Ancak, zaman kısıtı bir başka zorluktur.

2.1.3.1. Tıbbi/obstetrik öykü

Demografik bilgiler (yaş, eğitim, okur yazarlığı, meslek, ırk/etnik köken, medeni hal evlilik yılı, obstetrik hikaye)

Alerji, ilaçlar ve aşılar gibi tıbbi özgeçmiş; kalıtsal hastalıklar ve yasa dışı uyuşturucu ve alkol kullanımı, enfeksiyon öyküsü.

Bariyatrik cerrahi de dahil olmak üzere geçmiş cerrahi öykü.

Adet ve jinekolojik tarih.

Hastanın gebe kalma arzusu da dahil olmak üzere yakın geçmişteki gebelik öyküsü.

Toksik çevresel faktörlere maruz kalma (Kanser ilaçları, sigara dumanı, ağır metaller, radyasyon, kimyasallar)

Önceki gebelikteki negatif bir sonuç öyküsü olması, bir sonraki gebelikte olumsuz bir sonuç alma riskini artırır.

2.1.3.2. Tahmini doğum tarihinin hesaplanması

Doğru tarihleme, özellikle fetal büyümenin zamanlanması ve izlenmesi söz konusu olduğunda, gebelik yönetimi için hayati önem taşır.

2.1.3.3. Fiziksel muayene

-Muayenenin bir parçası olarak, temel kan basıncı, kilo ve boy kaydedilmelidir. Vücut kitle indeksinin hesaplanması, hamilelik sırasında doğru kilo alımı konusunda tavsiyede bulunmayı kolaylaştırır. Gebeliğin başlangıcındaki kan basıncı yüksekse, hekim hastanın gebelik öncesi kan basıncı kayıtlarını bulmaya çalışmalıdır. Kronik hipertansiyon varlığı veya gebeliğin ikinci yarısında kan basıncı yükselmesi arasında kalımsız, preeklampsiye karşı kronik hipertansiyon varlığı açısından doğru tanı konabilir.

2.1.3.4. Standart laboratuvar paneli

İlk prenatal vizitte tüm gebelere aşağıdaki testler yapılır:

- Rh D ve eritrosit tipi antikorlar.
- Hematokrit/hemogloblin ve ortalama eritrosit hacmi (MCV).
- Kızamıkçık ve suçiçeği bağışıklığının belgelenmesi.
- İdrarda proteinin kalitatif tayini.
- Asemptomatik bakteriürinin değerlendirilmesi ve idrar kültürü örneği.
- Standart kılavuzlara göre rahim ağzı kanseri taraması.
- Sfiliz, Hepatit B Antijeni, Hepatit C Antikorları ve Klamidia Testi.
- HIV testi için ekartasyon yaklaşımı.

2.1.3.5. Sonografik muayene

Gebeliğin ilk üç ayında ultrason taraması, gebelik yaşının belirlenmesi için özellikle adet düzensizliği, son adet bilinmediği veya belirsiz olduğu durumlarda, doğum kontrol hapı alırken gebe kalan hastalarda ve rahim boyutunun rahim ile uyuşmadığı durumlarda özellikle önemlidir. Rutin erken ultrason (gebeliğin 20. haftasından önce), gebelik yaşının menstrüel verilere göre daha iyi tahmin edilmesini sağlar, bu da doğum sonrası gebelikte doğum indüksiyonunu ve erken doğum şüphesi olan vakalarda tokolizi önemli ölçüde azaltır. Gebelik haftası fazla tahmin edilirse, iyi gelişmiş bir fetüs/yenidoğan gebelik yaşına göre küçük (SGA) olarak yanlış sınıflandırılabilir.

2.1.3.6. Konjenital anomaliler

Birinci trimester ultrasonu, klinik olarak şüphelenilmeyen fetal malformasyonların (anöploidi dahil) erken saptanmasını ve çoğul gebeliklerin erken saptanmasını sağlayabilir. Gebeliğin ilk trimesterinde fetal anormalliklerin saptanması, fetüs boyutu ve progresif fetal gelişimi nedeniyle sınırlıdır (özofageal atrezinin bir göstergesi olarak polihidroamnios, ikinci trimesterin sonlarına kadar görülmeyebilir). Bununla birlikte, ultrason teknolojisi hızla ilerliyor ve gebeliğin ilk üç ayında fetal anatomisinin değerlendirilmesi daha yaygın hale geliyor. 1991'den 2014'e kadar 30 çalışmanın 2017 sistematik incelemesinde, birinci trimester ultrasonun fetal anomalileri tespit etme duyarlılığı düşük riskli veya seçilmemiş popülasyonlarda yüzde 32 iken yüksek riskli popülasyonlarda yüzde 61 olarak bulunmuştur. Yalnızca majör anomaliler dikkate alındığında, düşük riskli veya seçilmemiş popülasyonlarda duyarlılık %46 idi. Fetal anatomisinin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için ikinci trimester değerlendirmesine çoğu hastada ihtiyaç duyulacaktır.

2.1.3.7. Konjenital anomaliler için erken tarama ve bu taramaların değerlendirilmesi

Taranan hastalar, tarama testi ile tanı testi arasındaki farkı anlamalıdır. Bu, çiftlerin neyin test edilip edilmediğini, pozitif ve negatif tarama sonuçlarının yorumlanmasını, yanlış pozitif ve negatif olma olasılığını, olası invaziv tetkik gerektiren genetik taramada özellikle önemlidir.

2.1.3.8. Anöploidi ve anatomik anomaliler

Tüm gebe hastalara doğum öncesi genetik tarama önerilmesi (NT, serum taraması veya cell free DNA) ve tarama yerine tanısal invaziv prosedür seçeneğine sahip olması gerektiğine inanıyoruz. Tanısal test, anöploid olan fetüsleri tanımlamak için tipik olarak koryon villus örnekleme veya amniyosentez gibi invaziv bir prosedürle elde edilen numuneler üzerinde genetik test yapılmasını içerir. Tarama testleri, yüksek anöploid açısından risk taşıyan fetüsleri tanımlar ve iki ana kategoriye ayrılır:

Trizomi 21-18-13 ve cinsiyet kromozom anomalileri için maternal dolaşımdaki cell free DNA'nın değerlendirilmesi giderek daha popüler hale gelen bir tarama yöntemidir.

Diğer bir seçenek, spesifik ultrason belirteçleri belirlenerek veya belirlenmeden, trizomi 21 ve trizomi 18 ile ilişkili spesifik biyokimyasal belirteçlerin maternal serum düzeylerinin belirlenmesidir. Bu yaklaşım, birincil hedeflerin dışındaki fetal durumların saptanmasına yol açabilir.

Hasta bilinçli bir karar vermek için testten önce uygun genetik danışmanlık aldığı sürece her iki yaklaşım da kabul edilebilir. Hastaya maliyeti, yaklaşıma bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir, bu da hastanın dikkate alması gereken başka bir faktördür. Giderek artan bir şekilde, birinci trimester fetal anatomi taraması, birinci trimester anöploidi taramasından önce, sırasında veya sonrasında yapılmaktadır. Genetik tarama yaptırmayı seçen hastalarda, fetüsün gebelik yaşı ve kalp atış hızını belirlemek, fetüsün anatomisi 10-13. gebelik haftalarında (tercihen bu aralığın son kısmında, 12-13. haftada) fetüs sayısını doğrulamak ve artmış ense saydamlığı gibi anöploidi belirteçleri değerlendirilmelidir. Cell free DNA için kan örneği genellikle bu ziyaret sırasında alınır. Bununla birlikte, artmış ense kalınlığı veya çoklu soft markerları olan hastalar tanısal testleri ultrasona tercih edebilir. Ultrason normal ise hasta 18 ila 20. haftada detaylı anatomik muayene için tekrar gelir. Tanı testlerini tarama testlerine tercih eden hastalara 10 ila 13. gebelik haftaları içinde koryon villus örnekleme (CVS) yapılabilir. Amniyosentezi CVS'e tercih eden nadir hastalar için, önceki genetik testlerin endikasyonlarını (örneğin, artmış ense saydamlığı) kontrol

etmek için 10 ila 13. gebelik haftaları uygundur. Amniyosentez (AS) için 16 hafta makbuldür.⁶

2.1.4. Birinci Trimester Tarama

İlk trimester taramada en sık kullanılan protokol, gebeliğin 10 3/6 ile 13 0/6. haftaları arasında yapılan ultrasonda ense saydamlığı (Nukal Translusion -NT) ile iki maternal serum belirtecini ("pregnancy associated plasma protein A" (PAPP-A) ve serbest β -hCG) kombine eder^{5,7}. Gebelik haftası, maternal yaş ve maternal kromozom anomalisi olan çocuk doğurup doğurmadığı bilgileri, NT ölçümü, serbest kan β hCG ve PAPP-A seviyeleri sonuçları ile birlikte değerlendirilir. Bu değerlendirmeden sonra kromozomal anomalilerin (trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 gibi) görülme riskleri hesaplanmaktadır.^{8,9}

2.1.4.1. Nukal translusion (NT)

Fetusun boynunun arka kısmında cilt ile vertebra arasındaki saydam bölgenin ölçülebilen en büyük kalınlığıdır. Bu ölçüm fetusun baş ile popo arasındaki mesafe (CRL) 38 ile 84 mm arasındayken bakılır. NT'nin ölçümü, anöploidi taramasında kullanılan belirteçlere benzeyen bir şekilde, gebelik haftasına özgü ortalamanın katı olarak ifade edilir. Ancak bu belirteçlerden bağımsız bir riske işaret eder. NT yüksekliği fetüste bir anormalliği göstermekten çok o gebeliğin artmış riski ile ilgili bir belirteçtir. NT'si artmış olarak ölçülen üç fetüsten biri bir kromozomal anomaliye sahip olacaktır ve bunların yarısı da Down Sendromudur. Çoğul gebeliklerde serum belirteçleri doğru bilgi vermediği için NT tek başına risk belirtir. NT'nin 3-4 mm'yi geçtiği durumlarda anöploidi riski serum belirteçlerinden bağımsız çok yüksek olduğundan invaziv tetkikler önerilir. Bu yüzden NT 3,5 mm'den yüksek ise fetal karyotipleme, sonografik değerlendirme ve fetal ekokardiyografi yapılması önerilir. Tüm bunlardan bağımsız olarak NT'nin anöploidiyi işaret edebilmesi için büyük bir hassasiyetle ölçülmesi önemlidir.⁵

2.1.4.2. Serum belirteçleri

İlk trimester taramada kullanılan iki parametre human koryonik gonadotropin (serbest β -Hcg) ve gebelikle ilişkili plazma protein A'dır (PAPP-A). Down Sendromlu

bir fetüste ilk trimesterde bakılan maternal hCG düzeyleri yaklaşık 2,0 MoM, PAPP-A düzeyi 0,5 MoM olarak gösterilmiştir. ⁵Her iki serum belirtecinin düzeyi trizomi 18 ve 13'te düşüktür. Çoğul gebeliklerde bu serum belirteçlerinin düzeyi yaklaşık iki katıdır. Prospektif çalışmalarda Down Sendromu belirleme oranı %79 ile %87 arasındadır, %5'lik yalancı pozitiflik oranı vardır.¹⁰

Trizomi 13 ve 18 saptama oranı %90 olarak bildirilmiş olup %2'lik yalancı pozitiflik oranı mevcuttur.¹¹

2.1.4.3. İlk trimester ultrasonografi

Öploid fetüslerden anomalili fetüslerin ayırıcı tanısında kullanılan sonografik taramada baş popo mesafesi olan CRL'nin 45 ile 84 mm olduğu haftalar (11 ile 13 6/7) tercihen optimal görüntülemeyi verir. Taramada kullanılan diğer parametreler arasında nazal kemik (NB), frontomaksiller yüz açısı (FMY), duktus venozus doppleri (DV) ve triküspit regürjitasyonudur (TR).

2.1.4.3.1. Ense saydamlığı (Nuchal Translucency–NT)

Bu sonografinin en önemli bileşenleri daha önce bahsedilen NT ölçümüdür. NT ölçüm tekniği kritiktir. İlk trimester sonografinin kritik unsurları; fetüsün yüzü yukarı dönük ve ensesi nötral pozisyonunda olmalıdır, midsagital düzlemde nötral pozisyonunda palatum, mezensefalon ve nazal kemiğin (NB) de içine alınacak şekilde görüntülenmesi, sadece baş ve üst toraksın görüntünün içine alınacak şekilde büyütüldüğü, ense cildi ve amniyotik membran arasındaki ayrımın yapılabildiği fetal hareketin gözlemlendiği ve ekolüsen alanda içten içe ölçümün yapılmasıdır. Bu ölçümün 13. haftadan ziyade 11. haftaya yakın yapılması tercih edilir.¹²

2.1.4.3.2. Burun kemiği (Nazal Bone – NB)

Yüksek riskli bir popülasyonda yapılan araştırmaya göre trizomi 21'li fetüslerin % 73'ünde NB izlenmezken, normal fetüslerde bu oran %5'tir.¹³ Yeterli inceleme için fetal baş ve üst toraks tüm ekranı kaplamalı, fetüsün yüzü yukarı dönük olmalı. Fetal profil ile 45 derecelik bir uygulama açısı olmalı, midsagital kesitte fetal profil iyi tanımlanabilmeli, burun ucu, üçüncü ve dördüncü ventrikül izlenmeli, nazal kemik üzerindeki ciltten daha parlak olarak veya cilt ile eşit parlaklıkta izlenmelidir.⁵

2.1.4.3.3. Duktus venozus doppleri

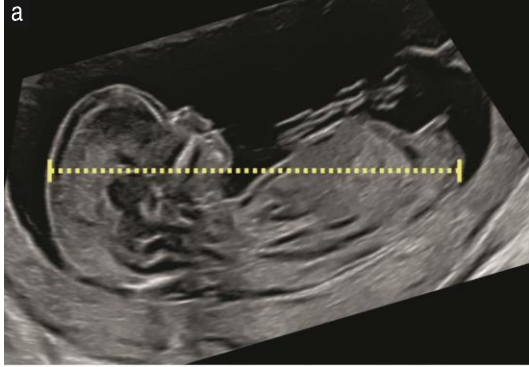
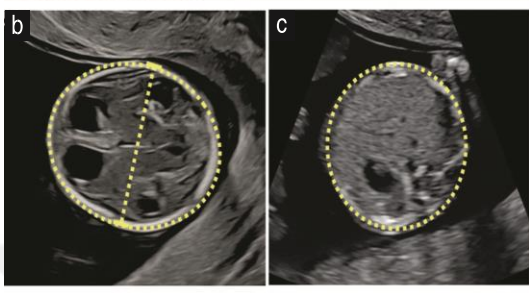
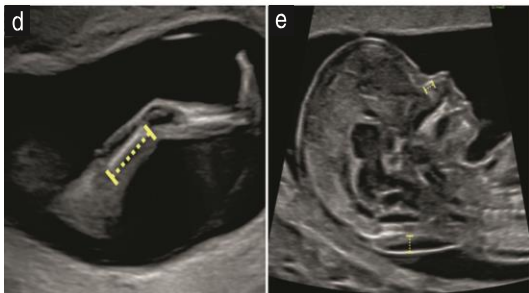
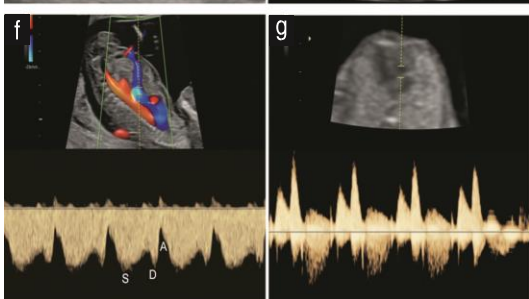
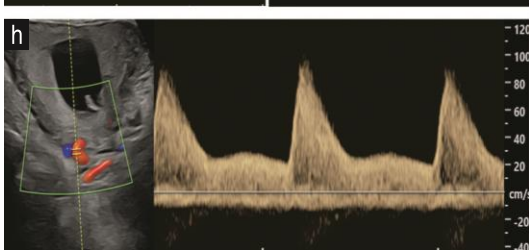
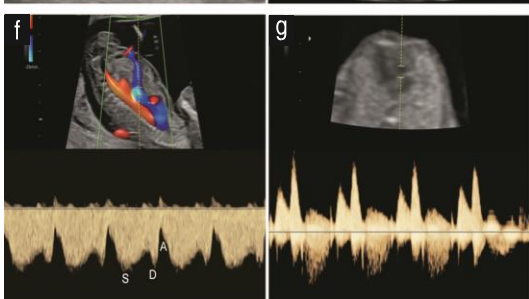
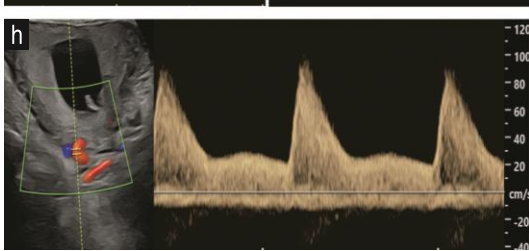
Duktus venosus, umbilikal venden oksijence zengin kanı inferior vena kavaya taşıyan fetal kan damarıdır. Ölçüm yapılacak olan yer sağ atriumun altında, umbilikal venle inferior vena kava arasında ductus venosusdaki kan akımıdır¹⁴. İlk trimesterde, duktus venosusun normal doppler görüntüsü sabit ileri akışla birlikte trifaziktir. Duktus venosustaki ters akım, hem fetal anöploidi hem de konjenital kalp defektleri ile ilişkilidir.¹⁵

2.1.4.3.4. Triküspit yetersizliği (Triküspit Regürjitasyonu)

Triküspit akımdaki anormallikler ile fetal anöploidiler arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir¹⁶. Triküspit yetersizliği, sistol sırasında kapağın tam olarak kapanmaması nedeniyle kanın sağ atriya geri sızması sonucu ortaya çıkan bir kalp kapağı anormallığıdır. Karakteristik olarak sistolün yarısından daha uzun süren ve hızı 60cm/s'den daha hızlı olan kapak boyunca ters akım olarak da tanımlanır¹⁴. Çoğunlukla gebeliğin 11 ila 14. haftaları arasında ultrasonda görülebilir. Ultrasonda triküspit regürjitasyon varlığı da fetal Down sendromunun yararlı bir göstergesidir¹⁷.

2.1.4.3.5. Frontomaksiller yüz açısı (FMY)

Frontomaksiller yüz açısı, fetüsün midsagittal düzlemde damağının üst yüzeyi ile frontal kemik arasındaki, maksillanın altına göre konumunu gösterir. Prospektif bir çalışmada trizomi 21'li fetüslerin FMY açısının 85 dereceden büyük olduğu bulunmuş ve bu bulgu bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür.¹⁸

	(a)Gebelik yaşının belirlenmesi için ilk trimester fetal baş-popo mesafesinin (CRL) midsagittal ölçümü (fetusun nötral pozisyonunda) Bu düzlemde yüz profili, burun kemiği, posterior fossa, intrakranial translucency (IT), NT, kalp aktivitesi, omurga, karın duvarı, diyafragma ve mesane değerlendirilebilir.
	(b) Fetal başın talamus seviyesindeki aksiyal görünümünde biparietal çapın ölçümü. (Kaliperler dıştan dışa yerleştirilir.)
	(c)Fetal üst abdomen çevresinin aksiyal planda ölçümü (AC)Not: mide cebi, umbilikal ven, bilateral bir adet kosta görüntüsü olması gerekir. Fetal böbrekler bu planda görünmemelidir.
	(d)Femur ölçümü. En uzun diafiz görülerek uçtan uca ölçülmelidir.
	(e) Fetal yüzün midsagittal planda görünümü. Alın, burun köprüsü, burun kemiği, NT, maksilla ve mandibula gibi birçok yapı bu düzlemde değerlendirilebilir. Talamus, beyin sapı, IT, koroid pleksus ve sisterna magnanın görüntülenmesi ile posterior fossanın anatomisi de incelenebilir.
	(f) Fetal toraks ve abdomenin renkli doppler ile parasagittal planda görünümü. Umbilikal ven ve duktus venosus kan akımını göstermektedir. Duktus venosus dalga formu karakteristik olarak antegrad akım ile sistol (S), diastol (D), enddiastolik akım (A dalgası) ile trifaziktir.
	(g) Kalbin dört odacıklı görünümü seviyesindeki fetal toraksın aksiyal planda görünümünde, triküspit regürjitasyonu olmaksızın triküspit kapağın dopplerde normal dalga formu.
	(h) Uterin arterin renkli doppler incelemesi, preeklampsia için erken bir tarama testi olarak uteroplasental direnci gösterir.

Şekil 1: 11 ile 14. haftalar arasında fetal ultrason ile görüntülenebilen ölçümler¹⁹.

2.1.4.4. Cell Free DNA (cfDNA)

Zamanla daha yaygın hale gelen cfDNA anne kanından fetal örnekleme üretildiği, prenatal taramada non invaziv bir diğer makul seçenektir. Bu yöntemin tanımlayabileceği anomaliler çok çeşitlidir. Bu yöntem geniş kapsamlı bir anomali taraması yapma imkânı sunmaktadır. Bunlar otozomal trizomiler (21, 18, 13), 45X, 47XXY, 47XYY ve 47XXX gibi fetal cinsiyet kromozomu anomalileri, trizomi 16 gibi nadir görülen otozomal trizomiler, angelman sendromları, 22q11.2, 1p36 delesyonları ve Prader-Willi, Cri-du-chat'tan sorumlu mikrodelesyonlar gibi spesifik ve daha büyük mikrodelesyonları tarama şansı mevcuttur⁷. İki prospektif gözlemsel çalışma, taranmak isteyen tüm hamile hastalar için cfDNA taraması önerilmesini destekledi^{20,21}. Böyle bir çalışmada 15.000'den fazla hamile kadın 10.+0 ve 13.+6 haftalarda anöploidi taraması için başvurdu, başlangıçtaki anöploidi riskine bakılmaksızın hem NT ölçümü ile serum biyokimyasal markerlar hem de cfDNA taraması yapıldı. Trizomi 21 saptanması için cfDNA'nın daha yüksek duyarlılığa (%78,9), daha düşük bir yanlış pozitif oranına (%5,4) ve daha yüksek bir pozitif prediktif değere sahipti. Diğer çalışmalar, bu testin yüksek ve düşük riskli popülasyonlarda yüksek duyarlılığını ve özgüllüğünü doğrulamıştır²². American College of Obstetricians and Gynecologists, tüm hamile hastalar için bir tarama seçeneği olarak değerlendirilmesi açısından cfDNA testini desteklemektedir²³. cfDNA taraması, ikiz gebelik tanısı almış hastalar için uygundur. İkizlerde cfDNA testinin bildirilen hata oranı %3,8'dir (aralık 1,6 ila 13,2)²⁴.

2.1.5. İkinci Trimester Tarama

Birçok ülkede ikinci trimesterde maternal serum üçlü testi [serum alfa-fetoprotein, serum total human koryonik gonadotropin (HCG) ve serum konjuge olmayan estriol) genellikle fetal anöplidi taraması için kullanılmaktadır. Dörtlü testin (serum inhibin A içeren üçlü test) daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinmesine rağmen, anöploidi taraması için üçlü teste kıyasla daha nadir tercih edilmektedir²⁵. Üçlü tarama gebeliğin 15 ile 17 0/6. haftaları arasında yapılmaktadır. Dörtlü test, maternal serum biyokimyasal belirteçler AFP, konjuge olmayan estriol (uE3), human koryonik gonadotropin (hCG) ve dimerik inhibin A'nın (DIA) seviyelerinin ölçülmesi ile yapılır. Dörtlü test en ideal 15+0 ile 18+6 gebelik haftaları arasında yapılır, ancak

22+6. haftaya kadar geç dönemde de uygulanabilir. Dörtlü testin, 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık olarak uygulanan Down sendromu tarama testi olmaya devam edecek gibi görünüyor. İkinci trimesterde prenatal tarama için başvuran hastalar için dörtlü test, Down sendromu için en ideal biyokimyasal belirteçlere dayanan tarama testidir. AFP ölçümü de içerdiğinde olduğundan, açık nöral tüp defekti taraması için de başarılıdır ancak Trizomi 13, dörtlü test ile saptanmaz. Entegre tarama testleri, hamileliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde Down sendromunun biyokimyasal belirteçlerini ölçer ve NT'yi içerebilir veya içermeyebilir. Maternal serum AFP ölçümünü içeren ikinci trimester entegre testinin bir parçası olarak, bu testler aynı zamanda açık nöral tüp defektlerini taramak için de kullanılır⁷.

2.1.5.1. Serum belirteçleri

Maternal serum AFP ve uE3 düzeyleri, trizomal gebeliklerde % 25-30 oranında azalır ve hCG ve DIA seviyeleri, etkilenmeyen gebeliklerdekinin iki katı kadar yüksektir. Bununla birlikte, Down sendromu ile komplike olan gebeliklerde hCG ve inhibin A seviyeleri yaklaşık iki kat artar²⁶⁻²⁹. AFP, uE3 ve hCG maternal serum seviyeleri Trizomi 18 gebeliklerinde düşme eğilimindedir. Üçlü tarama testi %5 yanlış pozitiflikle Down sendromlu vakaların %69'unu gösterebilir. Bu teste inhibin-A eklendiğinde %5 yanlış pozitiflikle bu oran %81'e yükselir^{12,30}.

2.1.5.2. Sonografik tarama

Antenatal taramanın en önemli noktası fetusun anatomik yapısının, genetik sonogram olarak da adlandırılan ikinci trimesterde ultrason ile değerlendirilmesidir. İkinci trimesterde kullanılan iki temel yaklaşım vardır; majör fetal yapısal anormalliklerin ultrasonla tespiti ve Down sendromunun minör belirteçlerinin tespiti. Trizomi 21'li bebeklerde doğumda belirgin olan fenotipik özellikler iyi tanımlanmıştır. Bunlar ensede fazla deri, kas hipotonisi, basık bir yüz profili, kısa boy, beşinci parmağın orta falanksında displazi, epikantus kıvrımları ve tek bir palmar çizgi olarak sayılabilir³¹.

2.1.5.2.1. Trizomi 21 için majör yapısal anomaliler

Kardiyak defektler (atriyoventriküler septal defekt (AVSD), ventriküler septal defekt ve Fallot tetralojisi), duodenal atrezi, brakisefali, klinodaktili, kistik higroma, hidrops ve hidrosefali bunlar arasında sayılabilir.

2.1.5.2.2. Trizomi 21 için soft markerlar

Ense pilisi kalınlaşması, ventrikülomegali, kısa femur veya humerus, nazal kemiğin hipoplazisi veya yokluğu, barsaklarda ekojenite artışı, piyelektazi, ayak parmağında sandal gap, tek umblikal arter, geniş cisterna magna (CM), geniş ileal açığı, aberran sağ subklavian arter (ARSA), koroid pleksus kisti ve ekojenik kardiyak odak bunlar arasındadır³².

Nazal kemiğin soft marker olarak kullanılabilmesi için <2.5 mm veya <2.5 persentil olması gerekmektedir.

ARSA'nın Trizomi 21'de görülme sıklığı %37.5 tir. Üç damar trakea kesitinde renkli doppler ile transver aortik arkın inen aort ile birleştiği yerden çıkararak; trakea ve özofagusun posteriorundan sağ kola doğru seyreden bir aberran arterdir.

16 ile 20. haftada nukal kalınlıktaki artış Trizomi 21 için en sensitif belirteçtir. Konjenital kalp hastalığı ile ilişkilidir.

Renal pelvis >5mm ise neonatal ultrason; >10mm ise 3. trimester sonografi yapılması gerekmektedir. İzole ise takip edilebilir. Ek ultrasonografik bir anomali varlığı veya hastanın yaşının 35'in üzerinde olması veya taramada artmış bir anöpoloidi riski var ise karyotipleme yapılması önerilir.

Tek umblikal arter varlığı fetal kardiyak ve renal anomaliler ile sıklıkla ilişkilidir. Aynı zamanda fetal gelişme geriliği ile ilişkili olabileceği için 3. trimesterde bakılmalıdır.

Barsak hiperekojenitesinden bahsedebilmek için ultrason kemik yoğunluğuna göre değerlendirilmeli ve grade 2 ve 3 hiperekojenite gözlenirse bu kistik fibrozis ve anöplöidi ile ilişkilendirilebilir.

Serebral ventrikülomegali diyebilmek için ventrikülün transvers çapının 10 mm'den büyük olması gerekmektedir.

Cisterna magna anteroposterior (AP) apının 10 mm'den buyk olması geniş CM için tanısaldır.

Kısa femur ve humerus varlığında Trizomi 21 riski 11 kat artmıştır. Fetal gelişme kısıtlılığı ve iskelet displazisi ile de ilişkilidir.

Klinodaktili; 5. parmağıdaki orta falanksın hipoplazisidir. Trizomi 21 ile ilişkisi %60 oranındadır.

2.1.5.2.3. Trizomi 18 için majör yapısal anomaliler

Kardiyak anomaliler, özefagus atrezisi, ilek şeklinde kafa, diyafragma hernisi, omfalosel, meningomiyelosel, korpus kallosum yokluğu, dudak ve damak yarığı, ayak şekil bozuklukları (pes ekinovarus-talipes), rocker bottom ayak deformitesi, radius yokluğu, parmak deformitesi (overlapping toe) umbilikal kist, kistik higroma ve hidrops olarak sayılabilir.

2.1.5.2.4. Trizomi 18 için soft markerlar

Bu markerlar; koroid pleksus kistleri, geniş cisterna magna, ventrikülomegali, kısa femur ve humerus, nazal kemik yokluğu veya hipoplazisi, hiperekojen barsak, piyelektazi, tek umbilikal arterdir.

2.1.5.2.5. Trizomi 13 için majör yapısal anomaliler

Kardiyak anomaliler, Diyafragma hernisi, omfalosel, holoprosensefali, yüz yarıkları, tek göz sendromu, kistik higroma ve hidrops, korpus kallosum yokluğu, rocker bottom ayak deformitesi polidaktili, ayak şekil bozuklukları (pes ekinovarus-talipes) olarak sayılabilir.

2.1.5.2.6. Trizomi 13 için soft markerlar

Ekojenik intrakardiyak odaklar, geniş cisterna magna, ventrikülomegali, piyelektazi, tek umbilikal arter olarak sayılabilir^{32,33}.

2.1.6. Prenatal Taramada İnvaziv Yöntemler

İlk prenatal tanı, X-ışınlarının Wilhelm Roentgen³⁴ tarafından keşfedilmesinden sonra 20. yüzyıla kadar gitmektedir. Röntgen ışınları fetüsün görünümünü incelemek için kullanılabilse de genetik bir teşhis sağlamaz. 1966'da Steele ve Breg³⁵ modern tıpta amniyosentezin temeli olan kromozom analizi için amniyotik sıvıdan fetal kromozomları ayıştırdılar. Daha sonra, İtalyan biyolog Simoni ve ark.³⁶ gebeliğin ilk trimesterinde koryon villus biyopsisi (CVS) uygulamış ve bu yöntemi güvenilir bir prenatal tanı aracı olarak doğrulamak için bir risk değerlendirmesi yapmıştır.^{36,37} Bu iki yöntem doğum öncesi tanı için bir model olarak kabul edilir; bununla birlikte, bu tetkiklerin invaziv olmaları gebelerin düşük yapma riskini artırabilir. İnvaziv prenatal genetik tanının potansiyel riski nedeniyle, çeşitli invaziv olmayan prenatal tanı (NIPD) teknikleri aktif olarak geliştirilmektedir. İnvaziv prenatal tanı tehlikeli olsa da günümüz teknolojileri arasında yerini alacak etkili bir yöntem yoktur.³⁸ Tablo 1: Maternal fetal örnekleme için en doğrudan yöntemlerini ve bu yöntemlerle ilişkili düşük yapma riskini göstermektedir.³⁹⁻⁴³

2.1.6.1. Endikasyonlar

İleri Anne Yaşı:

Birçok ülkede yaş sınırı 35'tir, ancak bazı ülkelerde 33 veya 37'dir. İkiz gebeliklerde 31'e düşebilir.⁴⁴ Kromozomal anormalliklerin sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır.

İleri Baba Yaşı:

Babanın yaşının 50'den ileri olmasıdır. Ancak tüm ülkelerde kabul edilmemektedir. İleri yaş babalık ile artan anöploidi riski arasında ilişki olduğuna dair genel kanaat olsa da bu görüşleri destekleyecek kanıt yoktur.⁵

Habituel abortus:

Habituel abortus, art arda 3 veya daha fazla spontan düşüğü tanımlamaktadır. Erken spontan düşük materyallerinin %25-60'nın kromozomu anöploiddir. Habituel abortusu olan gebelerin fetüsünde tespit edilen kromozomal anomali oranı %1'dir.

Dolayısıyla, açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan hastalar için bir sonraki gebeliklerinde prenatal tanı yapılması gerekir.⁵

Kromozomal anomalili çocuk doğurma öyküsü:

Daha önce kromozom anomalisi olan bir çocuğu olan hastalarda, bir sonraki gebelikte kromozom anomalisi olan çocuğa sahip olma riski %10-15'e kadar çıkabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı herhangi bir kromozomal anomalili çocuk doğurma öyküsü olan gebelere, anne yaşı ne olursa olsun, invaziv prenatal tanı prosedürleri uygulanmalıdır. Ultrason bulgularında çocuğa ait yapısal anormalliklerin saptanması, gelişimsel gecikme, şiddetli polihidramniyoz ve oligohidramniyoz anöploidi düşündüren bulgulardır.⁴⁵

Koryonik villüs örneklemesinde (CVS) mozaizm saptanması:

CVS ile oluşturulan kromozom analizinde bazen mozaizm tespit edilse de çocuğun kendisinde bulunmaz ve plasenta ile sınırlıdır. Plasentaya ait olan bu mozaizm yaklaşık olarak %1 sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Sonradan hastaya amniyosentez uygulanırsa saptanan mozaizmin sadece plasentaya mı ait, yoksa çocukta da var mı tespit edilebilir.

Birden fazla serum belirteci kullanımında risk yüksekliği:

Günümüzde en sık kullanılan serum belirteçleri; Fetal alfa proteini (AFP), insan koryonik gonadotropin (hCG) ve konjuge olmayan estriol (uE3)'ün kombine edildiği üçlü testtir. Üçlü tarama testinin duyarlılığı 35 yaş üzeri hastalarda %80'e kadar çıkabilmektedir. Diğer serum belirteçlerinden İnhibin ve Nötrofil Alkalen Fosfataz (NAP) da sensitivitesi yüksek olarak görünmektedir. Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) birinci trimesterde kullanılabilen iyi bir markerdir, ikinci trimesterde ise kullanımı fayda sağlamaz.

Nöral tüp defektli (NTD) bebek öyküsü:

Bir çiftin daha önce nöral tüp defektli olan bir çocuğu olduysa, bir sonraki gebelikte bu durumun tekrarlama riski 1/30 civarındadır. Nöral tüp defektlerinin sıklığı maternal ileri yaş ile bağlantılı değildir. Kesin tanı için amniyotik sıvıdaki alfa-fetoprotein (AFP) ve asetilkolinesteraz seviyeleri gerekebilir. Bununla birlikte, nöral

tüp defekti olan çocukların %95'i herhangi bir risk faktörü olmayan gebelerden doğmaktadır.⁴⁶

Diğer endikasyonlar:

- a. Eşlerde dengeli translokasyon taşıyıcılığı veya diğer yapısal kromozom anomalilerinin olması
- b. Yakın akrabalarda kromozom anomalisi bulunması
- c. Maternal endişe
- d. Kromozom anomalisi olan çocuk doğurma öyküsü
- e. Anormal ultrason bulguları
- f. Akciğer gelişiminin belirlenmesi, Rh izoimmünizasyon, Koryoamniyonit varlığının tanınması
- g. Fetal terapötik amaçlı
 - Polihidramniyoz için seri dekompresyon
 - Çoğul gebelikte fetosit
 - Oligohidramniyoz için amniyoinfüzyon
 - İkizden ikize transfüzyon sendromunda terapötik amaçlı kullanılabilir.

Tablo 1. İnvaziv Prenatal Tanıların Karşılaştırılması³⁸

	Uygulanma Haftası (w)	Örnekleme Yeri	Tanı	Düşük Riski (%)
CVS	11-12	Koryonik villüs	Kromozomal anomaliler	0.5-2
AS	14-16	Amniyotik kese	Kromozomal anomaliler/Nöral tüp defekti	0.06-1.3
Kordosentez	>17	Fetal umbilikal kordon	Kromozomal anomaliler/Metabolik hastalıklar/fetal enfeksiyonla	2-3

2.1.6.2. Koryon villus örnekleme (CVS)

Gebeliğin yaklaşık 10 ile 13. haftasında erken tarama için uygun olması avantajlı tarafıdır.⁴⁷ Bu işlemde fetal plasental koryon hücrelerini transservikal veya transabdominal olarak çıkarılır. Transabdominal yöntemin daha güvenli olduğu

gösterilmiştir. CVS, yaklaşık %0.5-2 olan amniyosentezden daha yüksek bir düşük yapma riskine sahiptir.⁴⁸ CVS ile teşhis edilen fetal hastalıklar, kromozomal anormallikler ve genetik anormallikler amniyosentezdekilere benzerdir.⁴⁰

2.1.6.2.1. Teknik

Koryon villus örnekleme mümkün olan steril şartlarda transabdominal veya transservikal yoldan yapılabilir. Transabdominal örnekleme daha sıklıkla tercih edilmekle birlikte 18 ile 20 numaralı spinal enjektör ile yapılır. Ultrason ile iğnenin plasentaya girişi takip edilir ve villüsler aspire edilir. İşlem sonrasında fetal kardiyak aktivite ve olası kanama varlığı kontrol edilip belgelenir.

2.1.6.2.2. Kontrendikasyonlar

Mutlak bir kontrendikasyon olmamakla birlikte rölatif kontrendikasyonlar; vajinal kanama, aktif genital enfeksiyonlar, uterusun aşırı antevert veya retrovert olması olarak sayılabilir. Hastada Rh-Rh uyumsuzluk var ve Rh-D negatif ise anti-D immünglobulin işlemden sonra uygulanmalıdır.

2.1.6.2.3. Komplikasyonlar

CVS sonrası fetal mortalite oranı AS sonrası fetal mortaliteye kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni erken gebelik haftasında olan kayıp yüzdesinin daha yüksek olmasıdır. CVS sonrası fetal kayıp oranı AS ile benzerdir (Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği). CVS endikasyonunun da fetal ölüm oranını etkilediği unutulmamalıdır. CVS yapılanların %2 kadarında kromozomal mozaizm saptanması CVS'in kısıtlılığıdır. Bu durumda AS önerilir⁵.

2.1.6.3. Amniyosentez (AS)

Amniyosentez, 1880'lerde polihidramnios tanısı olan gebelerde terapötik amaçlı kullanıldı. 1966'da Amerikalı doktorlar Steele ve Breg³⁵ kromozom analizi için amniyotik sıvı hücrelerini başarılı bir şekilde ürettirler. Yüksek doğruluğu ve düşük risk oranı nedeniyle, şu anda en sık kullanılan invaziv prenatal tanıdır. Önceki çalışmalar, amniyosentez sonrası düşük oranının %1,7 olduğunu göstermiştir⁴⁹; bu oran, yalnızca ultrason yapılan kontrol grubundan biraz daha yüksekti. 2000 tarihli bir

rapor ayrıca amniyosentezin yaklaşık %0.6-0.68 oranında fetal düşük riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.⁵⁰ Bu yöntem gebeliğin 15 ile 20. Haftaları arasında yapılmaktadır, ancak daha ileri veya erken haftalarda da yapılabilir. Fetal karyotipin değerlendirilebilmesi için öncesinde amniyositlerin kültüre edilmesi gerektiğinden sonuç 7-10 gün içinde alınır.⁵ Bu işlemin yapılabilmesi için her gebede yaklaşık 200-300 ml amniyon sıvısı olması gerekmektedir. Amniyotik sıvı 10 ml'de yaklaşık $2-3 \times 10^5$ hücre içerir ve bu hücreler yutma, idrara çıkma ve fiziksel egzersizin neden olduğu amniyotik kesede fetal hareketlerle üretilir.⁵¹ Amniyosentez, birçok tek gen hastalığının (Down sendromu, talasemi, adrenolökodistrofi ve Huntington hastalığı) ve konjenital malformasyonların teşhisinde yararlıdır.³⁸

2.1.6.3.1. Erken Amniyosentez

Erken AS 11 ile 14. haftalarda yapılır. 14. haftanın altında prenatal tanı isteyen ve CVS yaptırmak istemeyen hastalar için bir alternatif olarak düşünülmüştür. Ancak yapılan son çalışmalarda bu işlemin prosedürlerine bağlı erken gebelik kaybı ve club foot riskinde 10 kat artışa sebep olduğu gösterilmiştir^{31,52}. Teknik aynıdır ancak uterin duvarı ile amniyotik membranın bu haftalarda füzyonunun tam olmaması sebebi ile giriş daha zordur. Tipik olarak 1 ml sıvı çekilebilir. Erken AS diğer invaziv işlemlere göre anlamlı şekilde daha yüksek komplikasyon oranına sahiptir ve hücre kültür başarısızlığı yüksektir. Bu nedenle ikinci bir invaziv girişimi gerektirdiği için Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği yapılmasını önermez.⁵

2.1.6.3.2. Teknik

AS mümkün olan steril şartlarda ultrason eşliğinde 20-22 numara spinal iğne kullanılarak yapılır. Standart iğne uzunluğu 9 mm'dir, ancak hastanın durumuna göre daha uzun kullanılabilir. Mümkünse plasentadan geçmeden, fetüs ve umbilikal kordondan sakınılarak uygun amniyon boşluğuna girilir. Koryoamniyotik membrandan geçerken bu membranı uterus duvarından uzaklaştıracak “çadırlaşma” olmamasına dikkat edilmelidir. İşlem sırasında ağrı olmadığından lokal anestezi vs. kullanılmaz. Aspire edilen amniyon sıvısının ilk 2 ml'si maternal kontaminasyon sebebi ile atılır. Yaklaşık 20 ml aspire edilir. İşlem sonrası fetal kalp atımı varlığı

belgelenir ve iğnenin giriş yeri ultrason ile kanama açısından kontrol edilir. Eğer hastada Rh-Rh uyumsuzluğu varsa ve immünize değilse anti-D immünglobulin yapılır.⁵

2.1.6.3.3. Kontrendikasyonlar

HIV veya diğer kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar gibi maternal enfeksiyonlar (örn. hepatit B) rölatif kontrendikedir. Çoğu klinik HIV ile enfekte hamile kadınlarda ekstra doz zidovudin ile AS'yi önerir.⁵³

2.1.6.3.4. Komplikasyonlar

AS işlemine bağlı fetal kayıpların 1/300 ile 1/500 arasında olduğu görülmüştür. Bu kayıpların oranı obezlerde iki kata kadar artabilir. İkiz gebeliklerde ise bu oranın %1.8 daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kayıpların bir kısmı ise AS'den ziyade anormal plasenta yerleşimi, plasenta dekolmanı, uterin ve fetal anomaliler veya enfeksiyonlara bağlıdır. Diğer bir komplikasyonu ise amniyotik sıvı kaçağı ve %0.1'den az görülen koryoamniyonittir.⁵

2.1.6.4. Perkütan Göbek Kordonundan Kan Örneklemesi- Kordosentez (PUBS)

AS ve CVS sonrası en yaygın endikasyon mozaizmin belirlenmesidir. Ayrıca fetal anemi, trombositopeni, intrauterin enfeksiyonlar, hidrops fetalis, ikizden ikize transfüzyon sendromu gibi nedenlerle uygulanmaktadır. Fetal kayıp riski %2 olarak tahmin edilmektedir.⁵⁴

Perkütan kordon kanı örnekleme olarak da adlandırılan kordosentez, doğrudan fetal umblikal vane bir iğne ile girilmesi şeklinde yapılır. Gebeliğin ikinci trimesterindeki kadınlar için uygundur ve genellikle gebeliğin 17. haftasından sonra yapılır.⁵⁵ İstatistiksel analizler, PUBS'nin düşüklerin yaklaşık %2-3'üne neden olduğunu göstermiştir⁴². Bununla birlikte, PUBS, CVS veya amniyosentez ile tespit edilemeyen fetal kromozomal anormallikleri, enfeksiyonları ve metabolik bozuklukları teşhis etmek için kullanılabilir.³⁸

2.2. SANTRAL VE PERİFERAL SİNİR SİSTEMİ ULTRASONOGRAFİSİ (NÖROSONOGRAFİ)

Fetal nörosonografi; prenatal taramada şüpheli belirteçleri olan fetuslar da dahil merkezi sinir sistemi anomalileri için riskli hastalara uygulanan tanısal bir muayenedir. Ultrasonografideki gelişmeler sayesinde fetal anomali tanılarının daha erken dönemlerde (12-14. hafta) konabileceği gösterilmiş olsa da fetal beyin malformasyonları için ultrason taraması genellikle 19 ile 21. haftalar arasında yapılmaktadır. Fetal beynin standart ultrason muayenesi üç aksiyal düzlemde yapılır; transtalamik, transventriküler, transserebellar. Santral sinir sistemi anomali taramasında görüntü fetal baş ve omurgayı içermelidir⁵⁶⁻⁵⁸.

11+0 ila 14+0 gebelik haftasında (sagittal, aksiyal veya koronal) ayrıntılı bir fetal muayenede görülebilen anatomik yapılar¹⁹.

Baş ve Beyin

- Kafa kemiklerinin kalsifikasyonu
- Kafa kemiklerinin konturu/şekli (kemik kusurları olmadan)
- İnterhemisferik falx ile ayrılmış beyin hemisferleri
- Lateral ventriküllerin arka üçte ikilik kısmı neredeyse dolduran koroid pleksuslar (kelebek işareti)
- Talamus
- Beyin Sapı
- Akvaduktus Sylvii ile Serebral pedinküller
- Sisterna Magna

Gebeliğin 11. haftasından itibaren, fetal başın midsagittal görüntüsü posterior fossanın yapısını, ense saydamlığı ve fetal profili değerlendirmede en önemli plandır. Sfenoid ve oksipital kemik arasında iki hiperekojen çizgi ile ayrılmış üç paralel hipoekoik veya anekoik yapı tanımlanabilir. Sfenoid kemiğe en yakın olan ilk çizgi, beyin sapı ile dördüncü ventrikül arasındaki sınırdır. İkinci çizgi dördüncü ventrikül sisterna magnadan ayırır. Beyin sapı hipoekoik görünür. Pons ve medulla oblongata olarak iki kısma ayrılabilir⁵⁹. Dördüncü ventrikül anekoik görünümündedir ve tarif edildiği gibi "intrakraniyal saydamlığı" (IT) temsil eder⁶⁰.



Şekil 2: İlk trimesterde midsagital planda beyin yapılarının gösterilmesi

(a) Posterior kranial fossanın üç katmanlı yapılarının orta sagittal düzlemi: beyin sapı (BS), dördüncü ventrikül (4v, IT) ve sisterna magna (CM)⁶¹.
 (b) Koroid pleksusu (PI), anterior membranöz alan (AMA) ve vermisi (Ve) gösteren midsagittal düzlem. Di = Diensefalon; Me= Mesensefalon⁶¹.

Yüz ve Boyun

- Aln
- Bilateral orbita
- Burun kemiği
- Maksilla
- Retronazal üçgen
- Üst dudak
- Mandibula
- Ense kalınlığı
- Boyunda juguler kist yokluğu

2.2.1. Transventriküler Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar

Bu kesit fetal başın en yukarıdan alınan kesitidir. Ekojenik koroid pleksusları da içeren lateral ventriküllerin görüntülenmesini sağlar. Bu ventriküller orta kısımda kavum septum pellucidum (CSP) ile ayrılır. CSP, iki ayrı lamina arasındaki içi sıvı dolu boşluktur. Son trimesterde veya erken yenidoğan döneminde bu iki lamina genellikle birleşir. Ventrikül genişliği atriumlarının glomus seviyesinden ventrikül aksına dik olarak kaliperlerin içten içe konulması şeklinde ölçülür. Çünkü etiyojiden

bağımsız olarak lateral ventriküllerin dilatasyonu ilk önce kaudal bölümde (atrium ve posterior horn) gerçekleşir⁶². 10 mm altı ölçümler gebelik boyunca normal olarak değerlendirilebilir. Ventrikülomegali (VM) bu aralığın 10 mm üzerinde olması veya iç ventrikül duvarından koroid pleksusun 3 mm'den fazla ayrılması olarak tanımlanır. CSP ve ventriküllerin şekil olarak değerlendirilmesi orta hat defektleri (holoprozensefali) veya korpus kallosum agenezisi şüphesi açısından önemlidir. Alobar holoprozensefalide tek ortak bir ventrikül vardır, semilobar holoprozensefalide ventriküller sadece arka kesimden ayrılmıştır.

2.2.2. Transtalamik Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar

Bu planda bipariyetal çap (BPD) ve fetal baş çevresinin (HC) ölçülür ve orta hattaki falx serebri, CSP, talamuslar ve serebral hemisfer simetrisi değerlendirilir. Normal bir CSP'nin görülememesi pek çok orta hat malformasyonuna işaret edebilir. Bunlar; korpus kallosum agenezisi, lobar holoprozensefali, septo-optik displazidir (De Morsier Sendromu). Bu kesitte mikrosefali ve hemimegalensefali gibi nöronal proliferasyon ve migrasyon anomalileri daha kolaylıkla tanınabilir. Nadir görülse de santral sinir sistemi neoplazilerinde belirgin asimetri izlenir. Kraniosinostoz veya kraniyum deformiteleri de bu planda kolaylıkla saptanabilir.

2.2.3. Transserebellar Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar

Bu plan transventriküler kesitten daha alt seviyede probun hafif arkaya posterior fossaya doğru yatırılarak elde edilir. Bu kesit ile serebellum (vermis ile), sisterna magna (CM) ve 15 ile 20. haftalar arasında ense kalınlığı ölçülür. 22. haftaya kadar serebellum çapı yaklaşık olarak gebelik haftasını gösterir. CM'nin 2-10 mm ölçülmesi beklenir. CM; serebellar vermisin arka kenarı ile oksipital kemiğin iç kısmı arasındaki mesafedir. CM'nin silikleşmesi Chiari Tip 2 malformasyonu (Dandy-Walker Malformasyonu) için tipiktir.

2.2.4. Midsagital veya Median Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar

CSP, korpus kallozum, üçüncü ventrikül, tela koroidea, mezensefalonun bir kısmı, serebellar vermis, dördüncü ventrikül ve sisterna magna bu planda

görüntülenebilir. Böylelikle korpus kallozum agenezisi ve vermian anomalileri hakkında fikir verebilir.

2.2.5. Sağ ve Sol Parasagittal Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar

Lateral ventrikül ile koroid pleksusun incelenmesine olanak sağlar. En dış kısmından insula ve paryetal ve temporal operkulumlar görüntülenebilir.

2.2.6. Koronal Planda Görüntülenebilen Malformasyonlar

İnterhemisferik fissür ve orbitanın görünmesini sağlar. Bu kesitte korpus kallozumun genişliği ölçülebilir. Korpus kallozum hipoplazisinin saptanmasında kullanılır¹⁴.

Omurganın değerlendirilmesi de fetal nörosonografinin bir parçasıdır. Spinal kordun görüntülenmesi aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerde servikal, torakal, lomber ve sakral bölgelerin değerlendirilmesini kapsar. Aksiyal planda üç ossifikasyon merkezi olan anterior ossifikasyon merkez (vertebra gövdesi) ve posterior çift ossifikasyon merkezi (vertebral lamina ve pedinküllerin birleştiği nokta) görüntülenebilir. Vertebranın ossifikasyon süreci kraniyalden kaudale doğru olduğu için 25. gebelik hastasına kadar sakrumda ossifikasyon tamamlanmamıştır. Bu sebeple erken ikinci trimesterde spinal anomalilerin taranması zordur. Midsagittal planda spinal kord ve kauda equina detaylı olarak değerlendirilmelidir. Normal bir fetusta conus medullarisin sakrum düzeyine ulaşması 18. gebelik haftasını bulurken alt lomber vertebraya kadar varması 21 ile 22. gebelik haftalarını bulur. Spinal anomaliler olarak spina bifida, sakrokoksigeal teratom, kaudal regresyon sekansı ve spinal kordun longitudinal yarılmaları olan diastematomyeli ve vertebral, anal, trakeözefageal fistül, renal ve ekstremité anomalisi olan VACTERL (hemivertebral) sayılabilir. Kafada limon ve muz bulgularının olması spina bifida için tipiktir^{5,14}.

2.3. SON TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ

2.3.1. Fetal Biyometri ve İyilik Hali

Fetus boyutunun değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan parametreler; biparyetal çap (BPD), fetal baş çevresi (HC), abdomen çevresi (AC) ve femur

uzunluğudur (FL). Eğer daha önce fetal dating (gebeliğin ölçümsel haftası) belirlenmemişse 14. haftadan sonra HC-BPD veya HC + FL gebeliğin günlemesinde kullanılabilir^{63,64}. Ölçümler katı kalite kriterlerine göre standart bir şekilde yapılmalıdır⁶⁵⁻⁶⁷.



Şekil 3: Standart fetal biyometri. Ultrason ölçümleri: (a) baş çevresi (HC), (b) abdomen çevresi (AC) ve (c) femur uzunluğu (FL)⁶⁸.

2.3.2. Biparyetal Çap (BPD)

Aşağıdaki anatomik işaretler, BPD ölçümü için düzlemin en iyi şekilde alınmasını sağlar.

- Fetal başın talamus seviyesindeki transvers görüntüsü
- İdeal insonasyon açısı 90 derecedir. Ancak minimal değişikliklere izin verilir.
- Her iki beyin hemisferi simetrik görüntülenmelidir.
- Falx serebri sadece anterior planda CSP tarafından bölünür.
- Serebellum bu planda görünmemelidir.

Kaliperler dıştan dışa ve orta hatta dik bir şekilde yerleştirilmelidir. Kafa şeklini karakterize etmek için kullanılan sefalik indeks BPD'nin oksipitofrontal çapa (OFD) oranıdır. Anormal kafa şekli (brakisefali, dolikosefali vs.) sendromlarla birlikte olabilirken, oligohidroamnios veya makat gelişle birliktelik gösterebilir. Bu nedenle BPD kullanıldığında yanlış fetal yaş tahminlerine de yol açabilir. Bu durumlarda, HC ölçümleri daha da güvenilirlerdir^{69,70}.

2.3.3. Baş Çevresi (HC)

HC, elips yaklaşımı kullanılarak ölçülebilir veya BPD ve OFD'den türetilebilir [$HC = 1.62 \times (BPD + OFD)$]. HC ölçümü için, kaliperlerin kafa tası kemiklerinin ekojenik alanında dıştan dışa yerleştirilmesi tercih edilir⁷¹.

2.3.4. Abdomen Çevresi (AC)

AC ölçümü yapılırken fetal abdomenin enine kesit alanı mümkün olduğunca yuvarlak olmalı ve fetal omurga ideal olarak saat 3 veya 9 pozisyonunda olmalıdır. Portal sinüs seviyesinde umbilikal ven olmalı, mide cebi görülmeli ancak böbrekler aynı kesit içerisinde görünmemelidir. AC, elips yaklaşımı kullanılarak ölçülebilir veya abdomenin ön-arka ve enine çapları kullanılarak hesaplanabilir.

2.3.5. Femur Uzunluğu (FL)

FL, kemikleşmiş diyafizin en uzun ekseninde her iki ucunun işaretlenmesiyle ölçülür. Femur ve ultrason probu arasındaki açı 90 derece olmalıdır. Bu ölçümde diyafiz uzunluğunu yanlış şekilde uzatabilecek olan distal femoral epifiz, alınan kesitte görünür olsa da ölçüm dışında tutulmalıdır.

2.3.6. Tahmini Fetal Ağırlık (TFA-EFW)

Hadlock-3 formülün (HC, AC, FL) kullanımının birçok klinikte sıklıkla önerildiği görülmektedir. Tahmini fetal boyut ile tahmin edilen ortalama gebelik yaşı arasındaki sapma yüzde (veya z-skoru) olarak ifade edilmeli ve seçilen referans standart rapora dahil edilmelidir. Fetal büyüme geriliğini (FGR) tanımlamak için 2016 Delphi kriterleri kullanılmalıdır. Midtrimester ultrason ölçümleri, fetüsün gelişimindeki anormallikleri belirlemek için kullanılabilir⁷². Tahmini Fetal Ağırlık (EFW) veya AC, daha sonraki gelişme anomalilerini tespit edebilmek için temel bir parametre olarak kullanılabilir⁷³. Son yayınlar EFW'nin midtrimesterde erken dönemde ölçülmesinin ileride oluşacak SGA için prediktif olduğunu göstermektedir⁷⁴. TFA ve AC ye göre gelişme geriliği diyebilmek için prospektif olarak elde edilen, toplum tabanlı, ulusal veya yerel olarak önerilen fetal biyometri çizelgeleri kullanılmalıdır.

2.3.7. Amniyotik Sıvı Volüm Değerlendirmesi (AFİ)

AFİ uterusun her kadranından ayrı ayrı olmak üzere dört cebin dikey olarak ölçülmesi ile 18. haftalardan sonra tahmin edilebilir. Polihidramnios değerlendirilirken amniyotik sıvı indeksi (AFI) tercih edilebilirken, oligohidramnios değerlendirilirken en derin dikey cep (DVP- EDTC) tercih edilebilir. Amniyotik sıvı miktarının normal veya anormal olarak değerlendirilmesi subjektiftir. DVP için, umbilikal kordon veya fetal parçaların olmadığı en büyük dikey cep ölçülür. $DVP \leq 2,0$ cm olması oligohidroamnios, $DVP > 8$ cm polihidroamnios, $DVP > 2$ cm ve $\leq 8,0$ cm normal olarak kabul edilir⁷⁵. Gebelik yaşı için referans değerler ayrıca kullanılabilir⁷⁶.

2.3.8. Doppler Ultrasonografi

Düşük riskli gebelerin taranmasında uterin veya umbilikal arterin Doppler ölçümü rutin son trimester ultrason muayenesinin bir parçası olarak önerilmemektedir⁷⁷. Kalp döngüsü boyunca ileri yönlü akış gösterdiği için diğer damarlardan ayrılır. Ayrıca gebelik ilerledikçe plasentadaki direncin azalmasına bağlı olarak diyastolik akım miktarı giderek artar. S/D oranı 20. gebelik haftasında 4.0 iken termde 2.0'a düşer ve genellikle 30. haftadan sonra 3.0'ın altındadır.

Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Ultrasonografi Derneği (ISUOG), umbilikal arter doppler ölçümlerinin, kordonun serbest yerinden yapılmasını önermektedir. S/D oranı gestasyon yaşına göre 95. persentilden büyükse anormal kabul edilir. Ciddi gelişme kısıtlılıklarında, diyastol sonu akım kaybolabilir veya tersine dönebilir. Ancak sonradan büyüme kısıtlılığı nedeniyle komplike olacak gebeliklerin taraması için kullanımı önerilmemektedir.

Umbilikal arterdeki anormal bulgular ciddi fetal anormallikler ve anöploidi ile ilişkili olabileceğinden, fetüsün tam bir değerlendirmesi gereklidir. Maternal Fetal Tıp Derneği, fetal gelişme geriliği ve umbilikal arter diyastol sonu akım kaybı olan gebeliklerin 34. haftada doğuma kadar beklenerek takip edilmesini; diyastol sonu akımın ters döndüğü gebeliklerin ise 32. haftaya kadar beklenerek takip edilmesini önerilmektedir.

2.4. FETAL GELİŞME GERİLİĞİ

2.4.1. Tanım

SGA'lı fetüsler, yapısal olarak küçük fakat normal ve patolojik olarak gelişme geriliği olan büyük bir grubu oluşturmaktadır. Tahmini fetal ağırlık ve ağırlık persentilleri yalnızca fetal gelişimi yansıtmaktadır. Bu yaklaşım, büyüme geriliği olan fetüsler ile yapısal olarak küçük ama normal olan sağlıklı fetüsler arasında ayrım yapmaz. Bu nedenle fetal büyüklük, amniyotik sıvı, doppler akımı ve fetal aktivite gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle, FGR terimi yalnızca uteroplasental kan akımı azalmış, kronik hipoksemi veya malnütrisyon bulguları olan SGA'lı fetüsler için kullanılmalıdır³¹. FGR, fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 10 persentilin altında olmasıdır ancak bu eşik değerinde fetüslerin %70'i küçük ancak normaldir⁷⁸. Eşik değer olarak 5 persentil alınırsa bu fetüslerde perinatal morbidite ve mortalitede artış görülmüştür⁷⁹. Gelişme geriliğinin belirlenmesinde en duyarlı ölçüm AC'dir. Gebelik haftasına göre 2,5 persentil altındaki AC ölçümü FGR tanısı için %95 duyarlılığa sahiptir^{80,81}.

Fetal gelişimi etkileyen genetik faktörleri (maternal boy-kilo, parite, etnik köken, fetal cinsiyet vs.) dikkate alan özel büyüme eğrileri geliştirilmiştir. Çalışmalar, özel büyüme eğrilerinin, kötü yenidoğan sonuçları olan gelişme geriliğini tahmin etmede ve sağlıklı- anormal yenidoğanları ayırt etmede popülasyon bazlı grafiklerden daha etkili olduğu göstermiştir⁸².

Fetal büyüme geriliğinin kendisi bir kromozomal anormallik ile ilişkilendirilebilse de fetal yapısal anormallikler de mevcut olduğunda risk artar. Ek olarak, gebelikte 32. haftadan önce saptanan fetal büyüme geriliği veya polihidroamnios sıklıkla kromozomal anomaliler, fetal malformasyonlarla ilişkilidir. Bu hastalara genetik danışmanlık ve prenatal tanı testi sunmak gerekir⁸³.

Erken gebelik haftalarında gebelik tarihi doğru şekilde belirlenmelidir. İkinci trimesterde yapılan rutin ultrasonografik değerlendirme ile tanı koyulan fetusun doğumda gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı ile doğma olasılığı fazladır. Ultrasonografide fetal gelişme geriliği tanısı koyabilmek için en sık kullanılan yöntem birden fazla fetal biyometrik ölçüm kullanılarak fetal ağırlığın belirlenmesidir. Baş,

abdomen ve femur ölçümlerinin kombinasyonu ile diğer biyometrik parametrelerin ilavesi tanıyı optimize eder. BPD ve HC ölçümleri kesit planına ve üzerine uygulanan basınca göre değişebilir. AC oldukça değişkendir fakat çoğunluğu yumuşak dokudan oluştuğu için fetal büyüme geriliği olanlarda sıklıkla anormaldir. Son verilere göre umblikal arter dopplerde anormallik ve TFA'nın <3 persentil olmasının kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erken başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı daha kolay tanınır fakat yönetilmesi daha zordur. Fetal büyüme kısıtlılığından şüphelenilen fetuslardan günlük fetal kalp trasesi (NST), haftalık doppler ve 3-4 haftada bir fetal ölçümlerle büyüme izlenir⁵.

2.4.2. Risk Faktörleri

Fetal büyüme kısıtlılığının etiyolojisi genel olarak maternal, fetal ve plasental olarak üçe ayrılır.

Maternal

- Gestasyonel HT/preeklampsi
- Şiddetli kronik hipertansiyon
- Kontrolsüz DM
- Kollajen vasküler hastalıklar
- Kardiyak hastalıkları
- Sigara
- Beslenme bozukluğu
- Böbrek hastalıkları
- Akciğer hastalıkları/hipoksi
- Çevresel faktörler
- Endokrin bozukluklar
- IUGR öyküsü

Uterin-Plasental

- Uteroplasental disfonksiyon
- Plasental infarkt
- Çoğul gebelik/ikizden ikize transfüzyon sendromu
- Sınırlı plasental mozaizm

Fetal

- Kromozom anomalileri
- İskelet displazileri
- Multiple Anomali Sendromu
- Enfeksiyonlar
- Teratojenler

En sık risk faktörü önceki gebelikte FGR öyküsü ve maternal HT varlığıdır⁸⁴. Açıklanamayan en sık nedeni ise uteroplental yetersizliktir. Plental mozaisizm FGR'nin tüm olumsuz sonuçları için yüksek risklidir⁸⁵. Anormal büyüme ve gelişme, bozulmuş genomik imprint ile de ilişkilidir. Bu, genomik imprintin embriyo veya fetal gelişimi düzenleyen mekanizmada rol oynadığını düşündürür⁸⁶. Büyüme geriliği, kromozomal anormallikleri veya diğer genetik sendromları olan çoğu fetüste görülür. Büyüme geriliği, altta yatan bir fetal anormalliğin ilk veya tek özelliği olabilir. Erken başlangıçlı FGR trizomi 18,13 ve triploidi gibi majör kromozomal anormalliklerin yaygın bir semptomudur^{87,88}.

Termde açıklanamayan ölü doğumların yarısının nedeni tanınamayan fetal büyüme kısıtlılığıdır⁸⁹. Fetal gelişme geriliğine sahip olan gebeliklerin doğru tanısının konması bu gebeliklerde doğum zamanlamasının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Geleneksel olarak bu gebeliklerin yönetimi fetal iyilik halini gösteren NST, biyofizik profil veya her ikisi gibi standart fetal sürveyansla birlikte kullanılan umbilikal arter doppler ölçümü ile değerlendirilir⁹⁰. Doppler ultrasonografinin ise yüksek riskli gebeliklerde sonuçları iyileştirdiği görülmüştür⁹¹. Bu nedenle doppler kullanımının bu gebeliklerin takibinde önemli bir yeri vardır.

2.4.3. Delphi Protokolü

2016 yılında geliştirilen Delphi protokolüne göre, 56 uzmanın yer aldığı panel ile erken ve geç FGR için fikir birliğine varılan tanımlar ve ayrıca ilgili parametreler için cut-off değerleri kararlaştırıldı⁹². Erken FGR tanımı için konjenital anomali yokluğunda 32 haftanın altında olan gebeliklerde; üç parametre belirlenmiştir. Bunlar AC <3 persentil olması veya EFW <3 persentil olmasıdır. Buna katkıda bulunan diğer

parametreler; EFW veya AC'nin 10 percentilden küçük olmasına eşlik eden şu iki parametreden birinin olması. Bunlar umblikal arter pulsatilite indeksinin (UA-PI) veya uterin arter pulsatilite indeksinin (UtA-PI) 95 percentilden büyük olmasıdır.

Geç FGR tanımı için konjenital anomali yokluğunda 32 hafta ve üzerinde olan gebeliklerde; iki parametre belirlenmiştir. Bunlar AC veya EFW'nin 3 percentil altında olması veya şu dört minör kriterden ikisinin varlığı olarak tanımlandı. Bunlar; EFW veya AC'nin 10 percentilden küçük olması, AC veya EFW büyüme eğrilerinde iki çeyreklik oranda kesişmemesi, serebroplasental oranın 5 percentilden küçük olması veya umblikal arter pulsatilite indeksinin (UA-PI) 95 percentilden büyük olmasıdır⁹².

2.4.4. Doğum Zamanlaması

34. ve 36. gebelik haftaları arasında büyüme gelişme geriliği olan fetuslarda doğum zamanının en optimal şekilde belirlenebilmesi için yeterince güçlü randomize çalışma yoktur⁸³. Uzmanların görüşlerinin yanı sıra, doğum zamanlaması ile ilgili mevcut verilere dayanarak; Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü, Maternal-Fetal Tıp Derneği ve ACOG'un ortak katılımı ile yapılan konferansta fetal büyüme geriliği teşhisinde uygulanacak iki zamanlama stratejisi önerildi. 1) izole fetal büyüme geriliği varlığında önerilen doğum zamanlaması 38 0/7 ile 39 6/7 gebelik haftalarıdır. 2) Ek risk faktörleri (örn. oligohidramnios, anormal Doppler çalışmaları, maternal risk faktörleri veya komorbiditeler) olan fetal büyüme geriliği vakalarında 34 0/7 haftadan 37 6/7 gestasyon haftasına kadar doğum planlanmalıdır⁹³. 2020 Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM), izole fetal gelişme geriliği yönetimini, tahmini fetal ağırlığın yüzdelik dilimine göre daha detaylı sınıflandırır⁹⁴. EFW'nin 3. ve 10. percentil arasındaki değerlerinde ve normal umblikal arter Doppler akımı varlığında, 38 0/7 ve 39 0/7 gebelik haftalarında doğum önerilir. EFW'nin 3. percentilden daha küçük olduğu izole fetal gelişme geriliği vakalarında, doğum 37 0/7 gebelik haftasında veya daha erken tespit edilirse tanı anında önerilir⁹⁵. Umblikal arter dopplerde akımının olmadığı veya ters olduğu durumlarda ise daha erken doğum endikedir^{94,95}.

34. haftadan önce fetal gelişme geriliği sebebi ile doğum öngörülüyorsa, ideal olarak doğumun, yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkezde ve bir perinatoloji uzmanı görüşü alınarak planlanması önerilir. 33 6/7 haftadan önce doğum riski varsa

antenatal kortikosteroid uygulaması önerilir, çünkü doğum öncesi steroid uygulamasının preterm doğumda iyi yenidoğan sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antenatal kortikosteroidler 34 0/7 ile 36 6/7 hafta arasında doğum beklenen, 7 gün içinde erken doğum riski olan ve daha önce antenatal kortikosteroid kürü almamış kadınlara önerilmektedir⁹⁶⁻¹⁰⁰. Doğumun 32. gebelik haftasından önce gerçekleştiği durumlarda, fetal ve neonatal nöroproteksiyon için magnezyum sülfat uygulaması akılda bulundurulmalıdır¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Fetal büyüme geriliği tek başına sezaryen doğum için bir endikasyon değildir⁸³.

2.5. MAKROZOMİ

Makrozominin prenatal teşhisi, doğum şekline karar vermek ve perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından önem taşır. Makrozomi teşhisinin 3 yöntemi vardır. Bu yöntemler klinik risk faktörlerinin araştırılması, Leopold manevrası, Ultrason ile ölçümlerin belirlenmesi şeklinde sıralanabilir.

Fetal makrozomi, doğum ağırlığı >4000 g olarak tanımlanırken, gebelik haftasına göre büyük fetüs terimi (LGA), gebelik yaşına göre tahmin edilen fetal ağırlığın 90 persentilin üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Daha yüksek perinatal morbidite ve mortalite riski taşıyan bebekleri daha doğru bir şekilde tanımladığından, bunun 97 persentil üzerindeki fetüslerle sınırlandırılması önerilmiştir^{105,106}. Mevcut veriler, fetusların önemli bir oranının LGA olduğunu göstermektedir. LGA varlığında gebeliklerde, sezaryen, doğum sonu kanama, omuz distosisi ve doğum yaralanması dahil olmak üzere artan anne ve perinatal morbidite ile ilişki gösterilmiştir¹⁰⁷. Bu konuda ponderal indeksi tanımlanmıştır (ağırlık (g) × 100 / boy (cm)) ve 2, 85 ‘ten büyük fetüsler makrozomiktir¹⁰⁸.

LGA fetüsleri iki grupta incelenir. Yapısal makrozomi gösteren simetrik LGA ve baş ölçümü ile femur uzunluğu 90 persentilin altında ancak abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından 90 persentil üzerinde bulunan asimetrik LGA fetüslerdir.

SGA (Gebelik haftasına göre küçük fetus) ağırlığı gebelik haftasına uygun olarak bulunmuş toplum eğrisinin altında (<10 persentil) olan fetüslerdir. AGA, (Gebelik haftasına göre uygun fetus) ağırlığı gebelik haftasına göre 10. ve 90.

persentiller arasında olan fetüslerdir. LGA, (Gebelik yaşına göre iri bebek) ağırlığı gebelik haftasına göre 90 persentil üzerinde olan fetüslerdir.

Makrozomi tanısında doğum ağırlığına dayalı olarak derecelendirme sistemi önerilmiş olup; derece 1: 4000 ile 4499, derece 2: 4500 ile 4999, derece 3: 5000g ve üzeri olarak belirlenmiştir. Gebelik yaşına uygun term bebeklerin (AGA) vücut ağırlıkları 2500-3999 g arasındadır.

Mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte genetik ve fetal faktörler sorumludur. Diyet ve çevresel faktörler gibi çok faktörlü bir etkileşimin fetüsün gelişimini belirlediği söylenebilir. Fetal gelişim sırasında hormona bağımlı ve hormondan bağımsız iki mekanizma mevcuttur¹⁰⁹. Genetik faktörlerin erken gebelikte fetal büyüme üzerinde önemli bir etkisi vardır.

Makrozomi patofizyolojisinde birincil sebebin maternal ve daha sonra fetüste oluşan aralıklı hiperglisemi olduğuna inanılmaktadır. İnsülin, insülin like growth faktör ve büyüme hormonunun salınımı, fetal yağ birikiminin artmasına ve böylece fetüs hacminin artışına sebep olur¹¹⁰.

Makrozomi için risk faktörleri; maternal obezite, multiparite, ileri maternal yaş, maternal DM, gün aşımı, erkek fetüs, daha önce makrozomik fetüs doğurma öyküsü, gebelikte maternal kilo artışının fazla olması, Afro-amerikan ırk, annenin kendisine makrozomi öyküsü, ailesel özellik, genetik anomalilerin varlığı şeklinde sıralanabilir.

Makrozomi gebeliğin yönetimi ile planlama yapılması gereken haftalarda iki boyutlu ultrason gibi standart bir yöntem ile teşhis edilir. 29 ile 34 haftalarda tek bir ölçüm yapmak, fetüsün term doğum ağırlığı tespitinde çok düşük bir prediktif değere sahiptir^{111,112}. Genel obstetrik grupta, Hadlock formülü (baş çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu ölçümleri dahil) diğer yöntemlerden daha fazla bilgi sağlar.

Fetüsün ağırlığı doğrudan ölçülemediğinden, biyometrik ölçümler formüle edilerek fetal ağırlık hesaplanır. Fetus, değişken yoğunluklara sahip düzensiz üç boyutlu bir yapı olduğundan, herhangi bir formülün fetüsün ağırlığını tahmin etme yeteneği sınırlıdır. Ultrason ile fetal ağırlığı tahmin etmek için pek çok formül önerilmiştir, bu da tüm yöntemlerin yetersizliğini göstermektedir^{113,114}. Tek bir fetüse özgü özelleştirilmiş bir büyüme eğrisi oluşturmak için zaman içinde seri ölçüm yapılıp

teşhis doğruluğu artırılabilir. Ancak, bu yaklaşımın üstünlüğü ve maliyet etkinliği kanıtlanmamıştır¹¹⁵⁻¹¹⁷.

FGR'li fetüslere kıyasla, LGA şüphesi olan fetüslerde umblikal arter Doppler akımının prognostik önemi yoktur. 11+0 ve 13+6 haftalar arasında ultrasonda umblikal ven doppler akımı maternal ve biyokimyasal faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde, fetal makrozomi ile ilişkili bulunmuştur¹¹⁸.

Genel obstetrik popülasyonda makrozomi taraması için önerilen bir kılavuz bulunmamaktadır. Şu üç durumda makrozomi taraması yapılabilir. Bunlar maternal DM (özellikle kan şekeri regüle değilse), önceki gebelikte makrozomik bebek doğurma öyküsü ve daha önce omuz distosisi öyküsü varlığıdır.

2.6. FETAL BEYİN AÇISI (BRAIN ANGLE – BA)

Gebeliğin dördüncü ve beşinci haftalarında üç ana beyin kesesi gelişimlerini tamamlar: forebrain vezikülü, midbrain vezikülü ve metensefalon vezikülü¹¹⁹. Midbrain vezikülü mezensefalon veya midbrain'i oluşturur¹²⁰. Metensefalon vezikülü; pons, medulla oblongata ve serebellumu oluşturur. Mezensefalon, pons ve inferior medulla oblongata, beyin ile omuriliği birbirine bağlayan beyin bölgesi olan beyin sapını oluşturur.

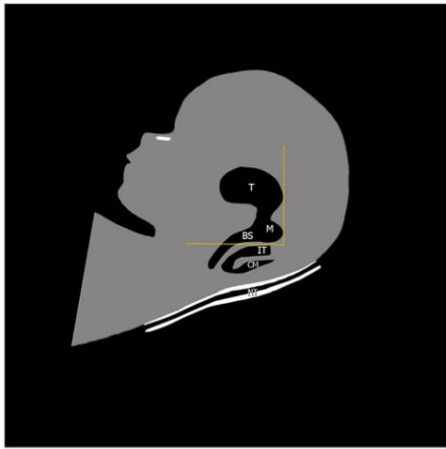
Fetal posterior fossanın konjenital anomalileri, klinik etkileri değişken olan ve tam olarak aydınlatılamayan geniş bir bulgu yelpazesini kapsar¹²¹. Dördüncü ventrikül ile posterior fossa arasındaki geniş bağlantı, tüm posterior fossa anomalilerinde ortaktır. Ne yazık ki, bu kritik bulguların sonografik ve radyolojik değerlendirmesi genellikle sübjektiftir ve bugüne kadar normal ve anormal vakalar için referans tabloları sağlanamamıştır^{122,123}. Tullio Ghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada posterior fossanın normal morfolojisini tanımlamak için beyin sapı tentoryum açısı (BT açısı) ve beyin sapı vermis açısı (BV açısı) midtrimesterde ölçülmüştür¹²⁴.

Orta beyin (MB) ve arka beyin (HB) malformasyonları, son yıllarda nörolojik ve nörobilimsel literatürde büyük ilgi görmüştür. Görüntüleme ve moleküler biyolojideki paralel gelişmeler, merkezi sinir sisteminin bu alanlarındaki yapıların analizini geliştirirken, genetikteki ilerlemeler, bu yapıların malformasyonlarının sıklıkla diğer organ sistemlerinin işlev bozukluğu veya malformasyonları ile ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir.

Medullanın kısılması ve kalınlaşmasının pons ve medulla içindeki segmental kaymalardan kaynaklandığı varsayılmaktadır. Bu tür anomaliler beyin sapına anormal bir şekil verir. Serebellar hipoplazi izole bir bulgu olabilse de genellikle supratentoryal veya infratentoryal olabilen diğer anomalilerle birliktelik gösterir¹²⁵. Trizomi 21'li tüm insanlarda benzer derecede ortaya çıkan birkaç özellikten biri, belirgin şekilde küçük bir serebellumdur¹²⁶. İlginç bir şekilde, Inagaki ve ark. trizomi 18'li beş yenidoğanda makroskopik incelemede hipoplastik serebellar hemisferler saptadı¹²⁷. Başka bir çalışmada ise serebellar hemisferleri değerlendirmek için anteroposterior serebellar çap (APCD) ve ardından serebellar hipoplazi için daha yararlı bir sonografik belirteci değerlendirmek için APCD'nin transvers serebellar çap (TCD)'ye oranını (APCD/TCD oranı) hesapladı¹²⁸.

Kromozomal anomalileri olan fetüsler, ultrasonda çeşitli sistemik anormalliklerin yanı sıra merkezi sinir sisteminde malformasyonlar barındırır¹²⁹. Yeni ultrason tekniklerinin gelişmesi, mezensefalonu ve ponsu içeren fetal intrakraniyal yapının eskiye göre daha net görüntülenebilmesini kolaylaştırmıştır^{130,131}. Ultrason, rahatlığı, doğruluğu ve güvenilirliği nedeniyle şu anda doğum öncesi araştırmaların odak noktası olduğundan, bu önemli beyin yapılarını görselleştirmek ve ölçmek için kullanılması daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Bu konuda sonografik değerlendirmede bir başka parametre de Fetal Beyin Açısı (Brain Angle – BA) olarak tanımlanmıştır. Beyin Açısı, NT ve NB'nin ölçüldüğü fetüsün baş ve göğüs kafesinin ekranın üçte birine yerleştirildiği midsagittal planda ölçülen; talamus ve mezensefalon kafa sınırını teğet geçen çizgi ile, beyin sapı alt sınırından geçen çizgi arasındaki açı olarak tanımlanmıştır¹³² (Şekil 4).



Şekil 4: Beyin Açısı'nı Gösteren Resim

(a) BA'yı gösteren resim; Beyin sapı alt sınırından (beyin sapı ve dördüncü ventriküler sınır) geçen çizgi ve mezensefalon ve talamusun kranial sınırını geçen çizgi. T, talamus; M, mesensefalon; BS, beyin sapı; IT, İntrakraniyal saydamlık; CM, Cisterna Magna; NT, nukal saydamlık. (b) Fetüsün gerçek resmi; BA 92.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. YÖNTEM

Bu çalışma, sağlıklı gönüllü gebelerde, başvuru anında onamları alınarak yapılan prospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Araştırma fetal beyin açısında anormallik olan ve olmayan hastaları karşılaştırmaktadır. Fetal beyin açısında anormallik olan fetusların erken son trimester ölçüm sonuçları ele alınmış olup gebelik haftası 11+0 - 13+6 olan, tekil gebelikler ve değerlendirme için uygun midsagittal görüntü kaydı olan gebeleri kapsamaktadır. Hasta takibi Antenatal (gebe) polikliniğinde yapılmıştır. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (E2-22-1844)'ndan 27/05/2022 tarihinde onay alınmış olup (E2-22-3082) Etik kurul kararı ile 23/12/2022 tarihinde revize edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere aydınlatılmış onam formu (Ek 2) okutularak yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Mayıs 2022'den Mart 2023'e kadar, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Antenatal (Gebe) Polikliniği'ne başvuran 11 ile 14 haftalık rutin ikili taramasına ardışık olarak katılan tüm gebe kadınlar, bu prospektif gözlemsel çalışma için seçildi. Maternal gebelik yaşı, son adet tarihine (SAT) göre hesaplandı ve erken gebelikte baş-popo uzunluğunun (CRL) sonografik ölçümü ile doğrulandı. Aşağıdaki koşullardan herhangi birinin mevcut olması durumunda hastalar çalışma dışı bırakıldı: çoğul gebelik veya 11 ile 14. gebelik haftaları dışında olanlar. Olgulardan, 28 ila 32. haftalar arasında kontrol muayeneye katılan, takibe devamlılık gösteren ve dışlama kriterleri ekarte edilen vakalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya Antenatal (gebe) polikliniğine başvuran yaklaşık 511 sağlıklı gebe dahil edildi. Bu hastalar prospektif karşılaştırmalı olarak incelendi. Son trimester fetal ölçümler ve Beyin Açısı'nın ultrasonografik özelliklerini saptamak için gri skala ultrasonografi kullanılarak fetüsler incelendi. Hem ilk trimesterde (11 ile 14 hafta arasında) Beyin Açısı hem de 28 ile 32 haftadaki fetal ölçümleri yapmak için transabdominal yaklaşım kullanıldı. Bunun için transabdominal prob kullanan bir Voluson™ S10 Expert US cihazı aracılığıyla ölçümler alındı. Daha sonra Beyin Açısı incelemesinde her bir ölçüm için en az 3 ardışık ölçüm elde edildi. En optimal ölçüm kayıt altına alındı.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Tekil gebelik
- Gebelik haftası 11+0 - 13+6 hafta arasında (CRL: 45-84 mm) olmak
- Değerlendirme için uygun midsagittal görüntü kaydı olması
- Fetal ultrasonda artmış nukal kalınlık saptanan gebelikler
- Artmış fetal anoploidi riski olan gebelikler (Ekojenik intrakardiyak odak, Ekojenik barsak, Mild ventrikülomegali, Koroid pleksus kisti)
- Normal risksiz gebelikler
- Tek umblikal arter, geniş cisterna magna ve renal piyelektazi gibi anomalileri olan gebelikler
- Hipoplastik nazal kemik, uzun kemiklerde kısalık, klinodaktili, geniş iliak açısı, sandal gap, triküs pit yetersizliği ve ARSA (aberrant right subclavian artery) gibi anomalileri barındıran gebelikler

Dahil edilmeme kriterleri:

- Çoğul gebelik
- Ölçüm için uygun gebelik haftasında olmayanlar.

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Her hastanın jinekolojik öyküsü, demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastalara ultrasonografik muayene yapıldı. Hastaların yaşı, VKİ, tansiyon değerleri, nabız, gebelik öyküsü, obstetrik öykü, antenatal izlem sıklıkları, sevk bilgileri, akraba evliliği olup olmaması, daha önce anomalili çocuk doğurma öyküsü, fertilite durumu, gebe kalma yöntemi, etnik köken, maternal hastalık ve operasyon öyküsü, evlilik yılı, ilk gebelik yaşı, gebelikte ilaç-alkol-sigara-uyuşturucu kullanımı, gebelikte covid geçirme öyküsü, covid aşısı bilgileri, risk faktörleri varlığı (vajinal akıntı, serklaj öyküsü, ilk üç ayda kanama öyküsü vs.) kayıt edildi.

Gebelik durumlarının tanımlanması: Gebelik haftası, son adet tarihine göre hesaplandı ve erken USG ölçümleriyle doğrulandı. Takip edilen gebelerin tarama testi sonuçları kaydedildi. Ayrıca erken gebelik kaybı, preterm doğum, gestasyonel diabetes mellitus, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, daha önceki gebelikte erken doğum,

yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü gibi gebelik komplikasyonları araştırılıp kaydedildi. Erken gebelik kaybı öyküsü, 12 hafta altında spontan düşük olarak; fetal ölüm 20. hafta üzerinde gebelik kaybı ve preterm doğum ise 37. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlandı.

Hastanemizde; anöploidi taraması için, 11-14 hafta arasında; "Kombine test", nukal saydamlık (NT) ölçümü ile anöploidi ilişkili biyokimyasal belirteçlerin saptanmasıyla yapılır; gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A) ve serbest beta hCG kombine edilerek risk oranı belirlenir. Son yayınlar ve medikolegal hassasiyete göre ilk trimester tarama testleri için kabul edilen pozitif sınır 1/1000 olup daha yüksek çıkan hastalara invaziv tarama testi önerilmektedir. Ancak çalışmamız için bu sınır 1/250 olarak kabul edilmiştir.

Antenatal polikliniğine başvuran 11-14 hafta arasındaki gebelere ultrasonografik olarak NT, NB, Duktus venosus doppleri, Triküspit Regürjitasyon değerlendirmesi ve bunlarla birlikte Beyin Açısı ölçümleri kayıt altına alındı.

Beyin Açısı ölçüm tekniği en az NT kadar kritik olup NT ve NB'nin ölçüldüğü fetüsün baş ve göğüs kafesinin ekranın üçte birine yerleştirildiği midsagittal planda; talamus ve mezensefalon kafa sınırını teğet geçen çizgi ile beyin sapı alt sınırından geçen çizgi arasındaki açı ölçüldü. Alınan ölçüm planı da ölçülen açının hassasiyeti ve doğruluğu için önemliydi. Beyin açısı ölçümü için tıpkı NT'nin ölçüldüğü planda; fetüsün yüzü yukarı dönük ve ensesi nötral pozisyonda iken, midsagittal düzlemde nötral pozisyonda palatum, mezensefalon ve nazal kemiği (NB) de içine alınacak şekilde görüntülendiği, sadece baş ve üst toraksın görüntünün içine alınacak şekilde büyütüldüğü planda ölçüm yapıldı.

İlk trimesterde değerlendirilen bu hastalara son trimester erken döneminde (28 ile 32. haftalar arasında) fetus boyutunun değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan parametreler; fetüsün baş çevresi (HC), abdominal çevresi (AC), biparyetal çap (BPD) ve femur boyu (FL) ölçümleri yapıldı ve kayıt altına alındı. Fetal büyüme geriliğini (FGR) tanımlamak için 2016 Delphi kriterleri kullanıldı. Delphi prosedürüne göre FGR olarak tanımlananlar Hasta grubunu; normal olarak değerlendirilenler ise kontrol grubunu oluşturdu. Son trimester ultrason ölçümleri, fetüsün gelişimindeki anormallikleri belirlemek için kullanıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi bu nedenle tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Medyan (ÇAG–Çeyreklikler Arası Genişlik, Interquartile Range- IQR) değerleri kullanıldı. Ek olarak tanımlayıcı istatistik gösteriminde Ortalama $\pm$ Standart Sapma değerleri kullanıldı.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre demografik değişkenlerinin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi.

Riskli grubu belirlemede etkili olabileceği klinik olarak öngörülen değişkenler için Hasta-Sağlıklı sınıflaması referans alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve ROC grafiği çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve bu alanının % 95 güven aralıkları belirlendi. Yapılan analizler sonucunda AUC>0.500 olan değişkenlerin riskli grubu belirlemede belirli bir duyarlılığı/seçiciliği olduğu sonucuna varıldı, bu değişkenler için riskli grubu belirleme duyarlılık ve seçicilik değerleri verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Antenatal polikliniğine başvuran 11+0- 13+6 hafta arasındaki (CRL: 45-84 mm) gebelere ultrasonografik olarak NT, NB, Duktus venosus doppleri, Triküspit Regürjitasyon değerlendirmesi ve bunlarla birlikte Beyin Açısı ölçümleri kayıt altına alınırken; 28 ile 32. haftalar arasındaki kontrol muayenede bu hastalarda fetal BPD, AC, FL, TFA ölçümleri alınıp, bu ölçümlerin Delphi prosedürüne göre persentil değerleri erken başlangıçlı FGR tespiti için istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Kontrol grubunda yer alan bireylerin BPD persentil ortalaması 51.63 ± 24.09 , hasta grubunda yer alan bireylerin BPD persentil ortalaması 10.34 ± 10.63 'dür. Hasta-Kontrol gruplamasına göre BPD persentil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=4.089$, $p<0.001$). Ayrıca Hasta-Kontrol gruplamasına göre AC, FL, TFA persentilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin BPD, AC, FL, TFA ortalama persentil değerleri hasta grubuna göre daha yüksektir (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta-Kontrol gruplamasına göre 11+0- 13+6 hafta arasındaki NT ve CRL ölçümlerinin mm cinsinden ve 28 – 32 hafta arasındaki fetal ölçümlerin persentil cinsinden değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Hasta		Test İstatistiği	
	Ort $\pm$ SS	Medyan (ÇAG)	Ort $\pm$ SS	Medyan (ÇAG)	z	p
BPD (persentil)	51.63 $\pm$ 24.09	50.50 (37.00)	10.34 $\pm$ 10.63	7.00 (23.60)	z=4.089	<0.001
AC (persentil)	54.19 $\pm$ 23.19	56.00 (38.00)	5.60 $\pm$ 3.85	6.00 (7.00)	z=3.825	<0.001
FL (persentil)	40.93 $\pm$ 20.27	40.00 (29.00)	4.17 $\pm$ 1.72	4.00 (2.75)	z=4.179	<0.001
TFA (persentil)	51.72 $\pm$ 19.60	52.00 (29.75)	4.00 $\pm$ 1.67	3.50 (3.25)	z=4.213	<0.001
CRL (mm)	61.69 $\pm$ 10.81	62.00 (18.00)	60.40 $\pm$ 12.93	55.50 (19.50)	z=0.522	0.602
NT (mm)	1.33 $\pm$ 0.45	1.30 (0.40)	2.25 $\pm$ 2.10	1.40 (1.60)	z=0.620	0.535

z:Mann Whitney U Test İstatistiği

Kontrol grubunda yer alan bireylerin Brain Angle ortalaması 82.39 ± 6.34 , hasta grubunda yer alan bireylerin Brain Angle ortalaması 95.20 ± 8.12 olduğu belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre Brain Angle değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=4.352$, $p<0.001$). Hasta-Kontrol gruplamasına göre Nasal Bone değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=3.340$, $p=0.001$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin Nasal bone ortalaması hasta grubuna göre daha yüksektir (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta-Kontrol gruplamasına göre 11+0- 13+6 hafta arasında yapılan ölçümlere göre Beyin Açısı, Nasal Bone değerlerinin karşılaştırılması

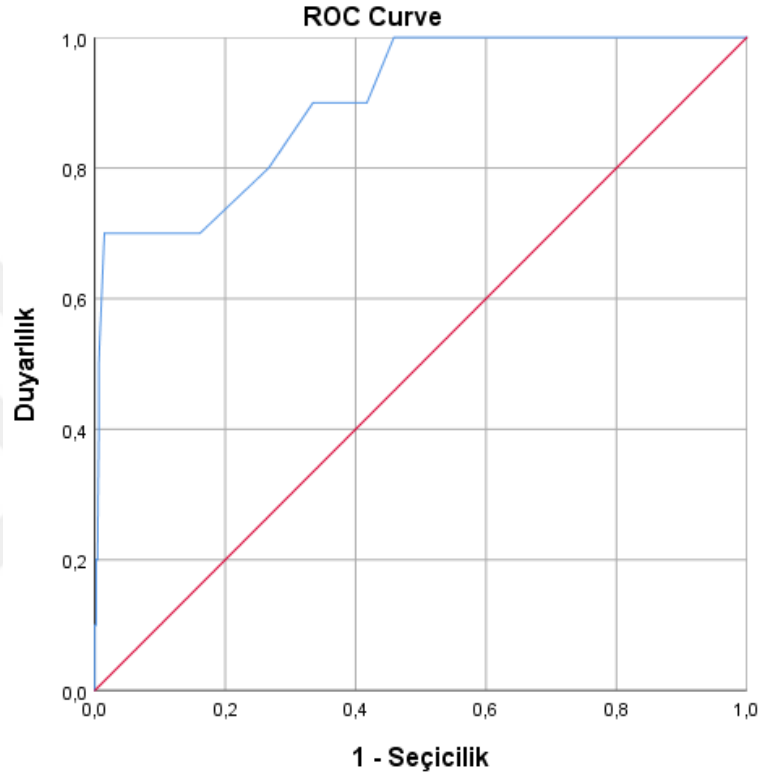
	Kontrol		Hasta		Test İstatistiği	
	Ort $\pm$ SS	Medyan (ÇAG)	Ort $\pm$ SS	Medyan (ÇAG)	z	p
Brain Angle (derece)	82.39 $\pm$ 6.34	83.00 (9.00)	95.20 $\pm$ 8.12	93.00 (14.25)	z=4.352	<0.001
Nasal Bone (mm)	26.47 $\pm$ 17.17	20.00 (26.00)	12.60 $\pm$ 13.12	10.00 (12.75)	z=3.340	0.001

z: Mann Whitney U Test İstatistiği

Bireylerin hasta ve sağlıklı durumunu belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda; eğri altında kalan alanın Brain Angle değerlendirme sonucu için eğri altında kalan alan (AUC=0.901) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sağlıklı ve hasta olma durumu referans alınarak, Brain Angle değişkenine ait kesim noktası (cut-off point) 91,50 olarak tespit edilmiştir. Brain Angle ≥ 91.50 için duyarlılık %70 seçicilik %98,6 olarak elde edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Brain Angle için elde edilen eğri altında kalan alanlar

Değişkenler	AUC $\pm$ Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
Brain Angle (derece)	0.901 $\pm$ 0.049	0.806-0.996	91.50	<0.001	70.00	98.60



Şekil 5. Brain Angle değişkenine ait ROC eğrisi

Hasta-Kontrol gruplamasına göre Yaş, Boy, Kilo, Sistolik Tansiyon, Diastolik Tansiyon, Nabız, Evlilik Yılı, İlk Gebelik Yaşı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta-Kontrol gruplamasına göre Yaş, Boy, Kilo, Tansiyon Sistolik, Tansiyon Diastolik, Nabız, Evlilik Yılı, İlk Gebelik Yaşı değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Hasta		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (ÇAG)	Ort±SS	Medyan (ÇAG)	z	p
Yaş (yıl)	27.60±4.83	27.00 (7.00)	27.10±5.22	27.50 (9.00)	z=0.297	0.766
Boy (cm)	161.59±14.73	163.00 (9.00)	161.40±5.62	160.00 (6.75)	z=1.018	0.309
Kilo (kg)	65.82±11.91	65.00 (15.00)	60.30±5.31	60.00 (6.80)	z=1.503	0.133
Tansiyon Sistolik (mmHg)	103.45±11.65	100.00 (10.00)	104.00±10.75	100.00 (15.00)	z=0.016	0.987
Tansiyon Diastolik (mmHg)	64.43±7.92	60.00 (10.00)	62.00±7.89	60.00 (3.00)	z=1.148	0.251
Nabız (dakika)	76.17±9.10	75.00 (9.00)	74.10±3.81	73.00 (4.00)	z=1.082	0.279
Evlilik Yılı (Yıl)	4.36±4.29	3.00 (5.00)	4.60±3.72	5.00 (3.00)	z=0.720	0.471
İlk Gebelik Yaşı (yıl)	24.12±4.16	24.00 (6.00)	22.30±3.77	22.50 (5.00)	z=1.237	0.216

z: Mann Whitney U Test İstatistiği

Kontrol grubunda yer alan bireylerin %99,4'ünde (n=478) Umbilikal Arter Doppler normal, %0,6'sında (n=3) akım kaybı mevcuttu. Hasta grubundaki bireylerin %50,0'sinde (n=5) Umbilikal Arter Doppler normal, %50,0'si (n=5) akım kaybı olduğu belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre Umbilikal Arter Doppler dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0.001). Kontrol grubunda yer alan bireylerin %62,8'inde (n=304) vajinal akıntı yok, %37,2'sinde (n=180) vajinal akıntı var, hasta grubundaki bireylerin %30'unda (n=3) vajinal akıntı yok, %70'inde (n=7) vajinal akıntı olduğu belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre vajinal akıntı dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit

edilmiştir (p=0.039). Hasta-Kontrol gruplamasına göre Serviks Kısalık Öyküsü, Serklaj Öyküsü ve Yaşayan çocuk varlığı (multiparite) dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0.05). Grupların diğer parametre durumları açısından benzer olduğu tespit edildi (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Test istatistiği	
			χ^2	p
Umblikal Arter Doppler				
Normal	478 (99.4)	5 (50.0)	-	<0.001***
Akım kaybı	3 (0.6)	5 (50.0)		
DV doppler				
N	482 (99.6)	10 (100.0)	-	0.960***
V	2 (0.4)	0 (0.)		
TRİKÜSPİT REG				
Yok	484 (100.0)	10 (100.0)	-	-
Gravide				
0	1 (0.2)	0 (0.0)	$\chi^2=10.427$	0.317**
1	187 (38.6)	3 (30.0)		
2	172 (35.5)	5 (50.0)		
3	78 (16.1)	0 (0.0)		
4	30 (6.2)	0 (0.0)		
5	9 (1.9)	1 (10.0)		
6	3 (0.6)	1 (10.0)		
7	1 (0.2)	0 (0.0)		
8	2 (0.4)	0 (0.0)		
9	1 (0.2)	0 (0.0)		
Parite				
0	223 (46.1)	5 (50.0)	$\chi^2=8.761$	0.067**
1	190 (39.3)	3 (30.0)		
2	60 (12.4)	0 (0.0)		
3	8 (1.7)	2 (20.0)		
4	3 (0.6)	0 (0.0)		
Yaşayan				
0	228 (47.3)	5 (50.0)	$\chi^2=9.533$	0.049**
1	188 (39.0)	3 (30.0)		
2	57 (11.8)	0 (0.0)		
3	6 (1.2)	2 (20.0)		
4	3 (0.6)	0 (0.0)		

Tablo 6. (Devamı) Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Test istatistiği	
			χ^2	p
Abortus				
0	391 (80.8)	6 (60.0)	$\chi^2=3.416$	0.636**
1	78 (16.1)	3 (30.0)		
2	9 (1.9)	1 (10.0)		
3	3 (0.6)	0 (0.0)		
4	1 (0.2)	0 (0.0)		
5	2 (0.4)	0 (0.0)		
D/C				
0	467 (96.5)	10 (100.0)	$\chi^2=0.708$	0.871**
1	15 (3.1)	0 (0.0)		
2	1 (0.2)	0 (0.0)		
3	1 (0.2)	0 (0.0)		
EX U				
Yok	476 (98.3)	10 (100.0)	-	0.848***
Var	8 (1.7)	0 (0.0)		
Yasal Tahlîye				
Yok	481 (99.4)	10 (100.0)	-	0.940***
Var	3 (0.6)	0 (0.0)		
Tıbbî Tahlîye				
Yok	480 (99.2)	10 (100.0)	-	0.921***
Var	4 (0.8)	0 (0.0)		
Fetal Ölüm				
Yok	468 (96.7)	10 (100.0)	-	0.717***
Var	16 (3.3)	0 (0.0)		
Eğitim				
İlkokul	39 (8.1)	0 (0.0)	$\chi^2=7.032$	0.071**
Ortaokul	57 (11.8)	4 (40.0)		
Lise	184 (38.0)	4 (40.0)		
Üniversite	204 (42.1)	2 (20.0)		
Antenatal İzlem				
Yok	1 (0.2)	0 (0.0)	$\chi^2=0.964$	0.915**
Aylık	461 (95.2)	10 (100.0)		
2 Hafta	16 (3.3)	0 (0.0)		
3 Hafta	4 (0.8)	0 (0.0)		
5 Hafta	2 (0.4)	0 (0.0)		

Tablo 6. (Devamı) Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Test istatistiği	
			χ^2	p
Sevk Sebebi				
Yok	475 (98.1)	10 (100.0)	-	0.831***
Var	9 (1.9)	0 (0.0)		
Sevk Yeri				
Yok	475 (98.1)	10 (100.0)	-	0.831***
Var	9 (1.9)	0 (0.0)		
Akraba Evliliği				
Yok	443 (91.5)	10 (100.0)	-	0.417***
Var	41 (8.5)	0 (0.0)		
Anomalili Çocuk				
Yok	469 (96.9)	10 (100.0)	-	0.733***
Var	15 (3.1)	0 (0.0)		
Gebe Kalma Şekli				
Doğal	474 (97.9)	10 (100.0)	-	0.813***
İVİ-İVF	10 (2.1)	0 (0.0)		
Maternal Hastalık				
Yok	391 (80.8)	9 (90.0)	-	0.404***
Var	93 (19.2)	1 (10.0)		
Planlı-Plansız				
Hayır	112 (23.1)	2 (20.0)	-	0.584***
Evet	372 (76.9)	8 (80.0)		
Operasyon				
Yok	300 (62.0)	6 (60.0)	-	0.569***
Var	184 (38.0)	4 (40.0)		
Gebelikte İlaç				
Yok	340 (70.2)	5 (50.0)	-	0.151***
Var	144 (29.8)	5 (50.0)		
Trombofili				
Yok	472 (97.5)	10 (100.0)	-	0.780***
Var	12 (2.5)	0 (0.0)		
Aspirin-DMAH				
Yok	474 (97.9)	10 (100.0)	-	0.813***
Var	10 (2.1)	0 (0.0)		
Sigara				
Yok	443 (91.5)	9 (90.0)	-	0.592***
Var	41 (8.5)	1 (10.0)		

Tablo 6. (Devamı) Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Test istatistiği	
			χ^2	p
Alkol-Uyuşturucu				
Yok	484 (100.0)	10 (100.0)	-	-
USYE-COVID				
Yok	370 (76.4)	8 (80.0)	$\chi^2=0.878$	0.831**
ÜSYE	93 (19.2)	2 (20.0)		
Covid	19 (3.9)	0 (0.0)		
Otit	2 (0.4)	0 (0.0)		
Doğum Sonrası Kanama				
Yok	427 (88.2)	9 (90.0)	-	0.668***
Var	57 (11.8)	1 (10.0)		
Kalp Hastalığı				
Yok	475 (98.1)	10 (100.0)	-	0.831***
Var	9 (1.9)	0 (0.0)		
1.Derece Akr DM				
Yok	398 (82.2)	9 (90.0)	-	0.450***
Var	86 (17.8)	1 (10.0)		
İri Bebek Öyküsü				
Yok	466 (96.3)	10 (100.0)	-	0.688***
Var	18 (3.7)	0 (0.0)		
Gestasyonel DM Öyküsü				
Yok	480 (99.2)	9 (90.0)	-	0.098***
Var	4 (0.8)	1 (10.0)		
Gestasyonel HT Öyküsü				
Yok	474 (97.9)	9 (90.0)	-	0.203***
Var	10 (2.1)	1 (10.0)		
HT İlaç Kullanımı				
Yok	478 (98.8)	10 (100.0)	-	0.884***
Var	6 (1.2)	0 (0.0)		
Polikistik Over Sendromu				
Yok	427 (88.2)	8 (80.0)	-	0.340***
Var	57 (11.8)	2 (20.0)		
İlk 3 ayda Kanama				
Yok	402 (83.1)	6 (60.0)	-	0.078***
Var	82 (16.9)	4 (40.0)		
İdrar Kaçırma				
Yok	441 (91.1)	9 (90.0)	-	0.610***
Var	43 (8.9)	1 (10.0)		

Tablo 6. (Devamı) Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Test istatistiği	
			χ^2	p
Vajinal Akıntı				
Yok	304 (62.8)	3 (30.0)	-	0.039***
Var	180 (37.2)	7 (70.0)		
Serviks Kısıklık Öyküsü				
Yok	478 (98.8)	8 (80.0)	-	0.010***
Var	6 (1.2)	2 (20.0)		
Serklaj Öyküsü				
Yok	475 (98.1)	7 (70.0)	-	0.001***
Var	9 (1.9)	3 (30.0)		
Sık İdrar Yolu Enfeksiyonu				
Yok	386 (79.8)	8 (80.0)	-	0.671***
Var	98 (20.2)	2 (20.0)		
Diş Eti Hastalığı				
Yok	429 (88.6)	9 (90.0)	-	0.684***
Var	55 (11.4)	1 (10.0)		
Zatürre/Ateş				
Yok	474 (97.9)	9 (90.0)	-	0.203***
Var	10 (2.1)	1 (10.0)		
Çoğul Gebelik				
Yok	478 (98.8)	10 (100.0)	-	0.884***
Var	6 (1.2)	0 (0.0)		
Rahim Anomalisi				
Yok	482 (99.6)	10 (100.0)	-	0.960***
Var	2 (0.4)	0 (0.0)		
İki Gebelik Arası Sürenin 1 Yıldan Kısa Olması				
Yok	427 (88.2)	8 (80.0)	-	0.340***
Var	57 (11.8)	2 (20.0)		
Anemi				
Yok	440 (90.9)	8 (80.0)	-	0.237***
Var	44 (9.1)	2 (20.0)		
Ailede Çoğul Gebelik				
Yok	449 (92.8)	9 (90.0)	-	0.534***
Var	35 (7.2)	1 (10.0)		
Preeklampsi Öyküsü				
Yok	479 (99.0)	9 (90.0)	-	0.116***
Var	5 (1.0)	1 (10.0)		

Tablo 6. (Devamı) Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Test istatistiği	
			χ^2	p
FGR Öyküsü				
Yok	445 (91.9)	6 (60.0)	-	0.007***
Var	39 (8.1)	4 (40.0)		
Ablasyo Öyküsü				
Yok	481 (99.4)	10 (100.0)	-	0.940***
Var	3 (0.6)	0 (0.0)		
Kr HT				
Yok	483 (99.8)	10 (100.0)	-	0.980***
Var	1 (0.2)	0 (0.0)		
KBY				
Yok	480 (99.2)	10 (100.0)	-	0.921***
Var	4 (0.8)	0 (0.0)		
RA/SLE/AS				
Yok	483 (99.8)	10 (100.0)	-	0.980***
Var	1 (0.2)	0 (0.0)		
Obezite				
Yok	472 (97.5)	10 (100.0)	-	0.780***
Var	12 (2.5)	0 (0.0)		
Ailede Preeklampsi Öyküsü				
Yok	482 (99.6)	10 (100.0)	-	0.960***
Var	2 (0.4)	0 (0.0)		
Kendisinde FGR Doğum Öyküsü				
Yok	469 (96.9)	10 (100.0)	-	0.733***
Var	15 (3.1)	0 (0.0)		
Hidropik Fetüs				
Yok	483 (99.8)	10 (100.0)	-	0.980***
Var	1 (0.2)	0 (0.0)		
MOL Gebelik				
Yok	483 (99.8)	10 (100.0)	-	0.980***
Var	1 (0.2)	0 (0.0)		

χ^2 :Ki kare Testi,*Pearson ki kare değeri verilmiştir, **Likelihood ratio değeri verilmiştir ***Fisher Exact değeri verilmiştir

Kontrol grubunda yer alan bireylerin PAPP-A-MoM ortalaması 1.07 ± 0.73 , hasta grubunda yer alan bireylerin PAPP-A-MOM ortalaması 0.51 ± 0.39 'dir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre PAPP-A-MoM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2.967$, $p=0.003$). Hasta-Kontrol gruplamasına göre BHCG, BHCG-MoM, PAPP-A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta-Kontrol gruplamasına göre BHCG, BHCG-MoM, PAPP-A, PAPP-A-MoM değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Hasta		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (ÇAG)	Ort±SS	Medyan (ÇAG)	z	p
BHCG	39.95±28.22	33.05 (28.90)	77.56±57.37	70.30 (119.00)	z=1.921	0.055
BHCG-MoM	1.06±0.75	0.84 (0.77)	1.88±0.139	1.72 (2.89)	z=1.699	0.089
PAPP-A	2.89±2.44	2.17 (2.17)	1.57±1.02	1.38 (1.86)	z=1.872	0.061
PAPP-A-MoM	1.07±0.73	0.89 (0.68)	0.51±0.39	0.47 (0.30)	z=2.967	0.003

z: Mann Whitney U Test İstatistiği

Çalışmaya katılan bireylerin B-hCG ortalaması 40.55 ± 29.17 olarak elde edilmiştir. Minimum B-hCG değeri 1.40, maksimum B-hCG 255.00'dir. B-hCG-MoM ortalaması 1.19 ± 0.77 , PAPP-A ortalaması 3.02 ± 3.56 , PAPP-A-MoM ortalamasının ise 1.17 ± 0.65 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. B-hCG, B-hCG-MoM, PAPP-A, PAPP-A-MoM Tanımlayıcı İstatistikleri

	Ort±SS	Medyan (ÇAG)	Minimum – Maksimum
BHCG (mlU/ml)	40.55±29.17	33.30 (29.10)	1.40; 255.00
BHCG-MoM	1.19±0.77	1.04 (0.15)	0.34; 5.12
PAPP-A (mlU/ml)	3.02±3.56	1.04 (4.21)	0.28; 16.0
PAPP-A-MoM	1.17±0.65	1.03 (0.14)	0.39; 4.01

Hasta-Kontrol lojistik regresyon sonuçlarına göre risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($P>0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda son trimester fetal ölçümlerden yola çıkarak erken başlangıçlı FGR tespiti için; gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftaları arasında NT ve NB'nin ölçüldüğü, fetüsün baş ve göğüs kafesinin ekranın üçte birine yerleştirildiği midsagittal planda ölçülen; talamus ve mezensefalon kafa sınırını teğet geçen çizgi ile, beyin sapı alt sınırından geçen çizgi arasındaki açı olarak tanımlanan Beyin Açısı'nın (BA) 91,5 derece ve üzerinde olmasının yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösterdik.

Özellikle genel çalışma popülasyonunda; FGR grubunda veya normal grupta BA ile CRL arasında ilişki yoktu. Böylece gebelik haftasına göre beyin açısı 11+0 ve 13+6 haftalarda değişmediği için gebelik haftasına göre herhangi bir düzeltmeye gerek görülmedi. Ancak yapılacak çok merkezli çalışmalarla gebelik haftasına göre persentil tabloları oluşturulabilir.

FGR tanısının konması, perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan son derece önemlidir. FGR, fetal, neonatal ve yetişkin yaşamı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. FGR'nin prematürite, serebral palsi, intrauterin fetal kayıp ve neonatal ölüm gibi perinatal durumların yanı sıra obezite, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi yetişkin hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{2,133}.

FGR'nin gebeliğin erken döneminde öngörülmesi mümkün olabilir. Literatürde bulunan birkaç büyük çalışma, ilk trimester taramasında maternal belirteçler olan düşük PAPP-A ve düşük β -hCG ile düşük doğum ağırlığı ve gebelik komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir¹³⁴⁻¹³⁶. Az sayıda çalışma, bu testlerin FGR'li fetüsleri önceden tahmin etmek için kullanılıp kullanılamayacağını incelemiştir. Ancak bu çalışmalarla sonuçların çelişkili olduğunu belirtmekte fayda var. Morssink ve ark. yaptığı çalışmada doğum ağırlığı gebelik haftasının 5 persentilinden az olan 73 bebek ile doğum ağırlığı normal olan 87 bebekte gebeliğin ilk trimesterinde serbest PAPP-A ve serbest β -hCG düzeylerini karşılaştırdı. İlk trimesterde maternal serum PAPP-A ve β -hCG düzeylerinin kötü gebelik sonuçları, FGR ve erken doğum ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır¹³⁷. Ancak Smith ve ark. çok merkezli bir çalışmada, 5 persentil altındaki PAPP-A düzeyleri ile FGR, erken doğum,

preeklamps ve ölü doğum arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, 5 persentil altındaki serbest β -hCG seviyeleri, FGR ile ilişkilendirilmiş, ancak diğer gebelik komplikasyonları ile korelasyon bulunamamıştır¹³⁸. Bizim çalışmamızda ise Hasta-Kontrol gruplamasına göre PAPP-A-MoM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmişken ($p=0.003$); BHCG, BHCG-MoM ve PAPP-A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$)

Bazı çalışmalarda da ultrason parametresi olarak plasenta volümünün değerlendirilmesinin, preeklamps ve FGR'yi öngörmedeki ilişkisi araştırma konusu olmuştur. Plasenta volüm değerlendirmesi ile ilgili çalışmalar genellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimester döneminde yapılmıştır. Pomorski ve ark. (2012) ikinci ve üçüncü trimesterde plasenta hacmini ölçmüşler ve preeklamps ve intrauterin gelişme geriliği gibi plasenta yetersizliklerinde plasenta hacminin azaldığını göstermişlerdir³.

Bu tarz çalışmalarla şüphelenilen gebelerin FGR açısından yakın takibi sağlanabilecek ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan FGR'nin erken dönemde teşhis edilmesi ve gerekli müdahalelerle önlenmesi mümkün olabilecektir. Bu amaçla kromozomal anomali taramasına ek olarak basit ve uygulanabilir bir yöntem olan ultrasonografi ile gebeliğin ilk trimesterinde tarama testlerinin yanında Beyin Açısı'nın da kullanılması yararlı olacaktır.

FGR'nin yeni bir tanımı Gordijn ve ark. (2016) tarafından oluşturulmuştur. Bu tanıma göre, FGR erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrılır⁹².

- Erken başlangıçlı (< 32 HAFTA) fetal gelişme geriliği;

1. Ultrasonda karın çevresi (AC) < 3.Persentil veya

TFA < 3.Persentil veya umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı olması.

2. TFA veya AC < 10. Persentil ve uterin arter pulsatilite indeksi >95 Persentil

veya umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI) > 95 Persentil

- Geç başlangıçlı fetal gelişme geriliği (≥ 32 HAFTA);

1. AC <3.Persentil veya TFA <3. Persentil veya

2. Aşağıdaki kriterlerden en az üçünü karşılaması

- AC < 10. Persentil veya TFA < 10. Persentil
- AC veya TFA < 2 çeyreklik oran
- Serebroplasental oran < 5 Persentil veya umblikal arter PI >95 Persentil olarak tanımlanmaktadır⁹².

Çalışmamızda Delphi prosedürüne göre, gebelik haftasına göre ölçümleri 3 persentilin altında olanlar ve gebelik haftasına göre ölçümleri 10 persentilin altında olup doppler bozukluğu eşlik edenler FGR olarak kabul edildi. Toplam 511 gebe 28 ile 32. haftalar arasında fetal ölçümleri açısından değerlendirildi. Değerlendirilen 511 gebeden 10'unda erken başlangıçlı FGR tespit edildi. FGR tespit edilenler hasta grubu, ölçümleri normal olanlar ise kontrol grubu olmak üzere iki ayrı grup olarak ele alındı.

Çalışmamızda fetal ölçümlerdeki olası anormallikler olan erken başlangıçlı FGR'yi veya makrozomiye öngörmede Beyin Açısının tanısal bir değerinin olup olmadığı ve bunun için bir kesme değerinin olup olmadığını inceledik. Çalışmamıza göre AC, FL, TFA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin AC, FL, TFA ortalama değerleri hasta grubuna göre daha yüksektir. Bireylerin hasta ve sağlıklı durumunu belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda; Beyin Açısı değerlendirme sonucu için eğri altında kalan alan ($AUC=0.901$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$). Hasta-Kontrol gruplamasına göre Beyin Açısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin Beyin Açısı ortalaması 82.39 ± 6.34 , hasta grubunda yer alan bireylerin Beyin Açısı ortalaması 95.20 ± 8.12 olarak belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre FGR predikasyonu için Beyin Açısı değişkenine ait cut-off noktası 91,5 olarak tespit edilmiştir. Beyin Açısı ≥ 91.5 için duyarlılık %70 seçicilik %98,6 olarak elde edilmiştir.

Beyin Açısı ölçümü 101 olarak saptanan bir hastada izole mikrosefali izlendi. Çalışmamızda BPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Umblikal arterdeki anormal bulgular ciddi fetal anormallikler ve anöploidi ile ilişkili olabileceğinden, fetüsün tam bir değerlendirmesini gerektirir. Çalışmamızda FGR tespit edilen grup ile normal grup arasında umblikal arter doppler ölçümlerinin

dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Nasal Bone değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0.001$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin Nasal bone ortalaması hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Rasmussen S. ve ark. önceki gebelikte FGR öyküsü ve maternal HT varlığının en sık risk faktörü olduğunu göstermiştir⁸⁴. Stipoljev F. ve ark. açıklanamayan en sık nedenin ise uteroplasental yetersizlik olduğunu, plasental mozaizim varlığının FGR'nin tüm olumsuz sonuçları için yüksek risk barındırdığını belirtmiştir⁸⁵.

FGR için risk faktörleri oldukça geniş bir yelpazede ele alınır. Başlıca faktörler; maternal (sosyoekonomik düzey, VKİ, sigara/alkol/uyuşturucu/ilâç kullanımı, ileri anne yaşı, nulliparite, gestasyonel HT öyküsü, FGR öyküsü, preeklampsi öyküsü, trombofili, anemi, otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus, kronik hastalıklar), fetal (çoğul gebelikler, konjenital enfeksiyonlar, anöploidi, genetik sendromlar) ve plasental nedenler olarak sıralanabilir. Biz de çalışmamızda hastaların FGR gelişmesi açısından risk faktörü taşıyıp taşımadığına yönelik bilgileri olarak; yaş, kilo, gravida, parite, kronik hipertansiyon varlığı, daha önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü, sigara öyküsü, yaş, boy, kilo, sistolik-diastolik tansiyon, nabız, evlilik yılı, ilk gebelik yaşı değerleri vs. sorgulanarak aralarındaki ilişkiyi araştırdık. Bu risk faktörleri ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) Grupların bulgular kısmında bahsedilen diğer risk faktörleri açısından benzer olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda ilginç bir şekilde beklenmedik bir bulgu olarak vajinal akıntı dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0.039$). Her iki grup arasında; servikal kısalık öyküsü, serklaj öyküsü ve multiparite dağılımı açısından istatistiksel olarak da anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Termde açıklanamayan ölü doğumların yarısının nedeni tanınamayan fetal büyüme kısıtlılığıdır⁸⁹. Çalışmamızın detaylı analizinde Beyin Açısı sırasıyla 100, 91 ve 105 olarak saptanan üç hastanın 15, 13 ve 12. haftalarda intrauterin ex fetus olarak sonlandığı görülmüştür.

Devriendt K. yaptığı bir çalışmada; anormal büyüme ve gelişme, bozulmuş genomik imprint ile de ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu, genomik imprintin embriyo

veya fetal gelişimi düzenleyen mekanizmada rol oynadığını düşündürür⁸⁶. Büyüme geriliği, kromozomal anormallikleri veya diğer genetik sendromları olan çoğu fetüste görülür. Büyüme geriliği, altta yatan bir fetal anormalliğin ilk veya tek özelliği olabilir. Erken başlangıçlı FGR trizomi 18,13 ve triploidi gibi majör kromozomal anormalliklerin yaygın bir semptomudur^{87,88}.

Beyin açısı 91.5 dereceden büyük ölçülen ancak 28. haftaya ulaşamayıp multiple anomaliler nedeni ile termine edilen üç fetüsten birinde ventriküler septal defekt, oligohidroamnios, lying down renal agenezi ve multikistik displastik böbrek saptanmış olup 18. haftada termine edilmiştir. Tanımlanan anomalileri olan bu fetusun amniyosentezinde QF-PCR sonucu normal olarak gelmiştir. Ancak maternal kontaminasyon ekarte edilememiştir.

Diğerinde ise ARSA, aort hipoplazisi, persistan sol superior vena kava izlenmiş olup, CVS sonucu Di-George Sendromu şüpheli bulunması üzerine 22. haftada termine edilmiştir.

Bu hastalardan sonuncusunda ise; ultrasonda triküspit regürjitasyonu umbilikal arterde akım kaybı izlenmiş olup NT si 3.6 mm ve Beyin Açısı 119 derece ölçülmüştür. Yapılan CVS sonucuna göre TRİZOMİ 21 saptanmış ve 15. haftada termine edilmiştir.

Dugoff ve ark. yüksek NT'nin sadece 24. gebelik haftasından önceki gebelik kaybı ile ilişkili olduğunu ve diğer gebelik komplikasyonları ile intrauterin gelişme geriliği arasında bir ilişki olmadığını bulmuşlardır¹³⁵. Çalışmamızda FGR olan fetuslarda birinci trimester NT ölçümleri ile FGR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. (p=0.535) Ancak Tarhan ve ark. yaptığı çalışmada normal bir karyotip tespit edilse bile, yüksek NT'li bir fetüsün, izole yapısal anormalliklerden sıklıkla yenidoğan döneminde görülen nörogelişimsel sorunlara kadar çeşitli doğum kusurları açısından yüksek risk altında olduğunu göstermiştir¹³⁹.

Beyin açısı 91.5 dereceden yüksek ölçülen hastalardan birinde AVSD, polihidroamnios, hipoplastik sol kalp, hidrops fetalis görülmüş ve fetal ölüm ile sonuçlanmış olup ölçümleri hidrops fetalis sebebi ile makrozomik bulunmuştur.

FGR tespit edilen hastalardan sadece 2 tanesinin Beyin Açısı'nın 87 ve 88 olduğu bulundu. Ancak bu hastaların daha ileri değerlendirilmesinde FGR'nin nedeni olarak preeklampsi tanımlandı.

FGR tespit edilen ve Beyin Açısı yüksek ölçülen hastalardan birinde kistik higroma, mitral valv hipoplazisi, triküspit yetmezliği, VSD, çift çıkımlı sağ ventrikül izlendi. Bu hastaya yapılan CVS analizinde TRİZOMİ 18 tespit edilmiştir.

FGR tespit edilen ve Beyin Açısı yüksek olan hastalara birtakım anomalilerin eşlik ettiği izlenmiştir. Bu anomaliler; ARSA, Tek umblikal arter, oligohidroamnios, kardiyak ekojenite artışı, kistik higroma, VSD, diastometamyeli olarak kaydedildi. Beyin Açısı yüksek ölçülen bu hastalara eşlik eden kromozomal anomalileri gösterebilen bu soft markerların varlığı akıllara Beyin Açısı ölçümünün FGR'yi öngören bir parametre olabileceği düşüncesinin yanı sıra; ilk trimester anöploidi taramasında kromozomal anomalileri tahmin etmede kullanılan bir parametre de olup olamayacağı sorusunu getirmiştir.

Nyberg D. ve arkadaşlarının çalışmasına göre kromozomal anomalileri olan fetüsler, ultrasonda çeşitli sistemik anormalliklerin yanı sıra merkezi sinir sisteminde malformasyonlar barındırır¹²⁹. Yeni ultrason tekniklerinin gelişmesi, mezensefalonu ve ponsu içeren fetal intrakraniyal yapının eskiye göre daha net görüntülenebilmesini kolaylaştırmıştır^{130,131}. Bir merkezi sinir sistemi anormalliği olan serebellar hipoplazi ile ilgili olarak, bazı çalışmalarda anöploidi (özellikle trizomi 18) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{127,140,141}. Beyin bulguları ile anöploidi arasındaki ilişkiye dair birçok araştırma yapılmıştır^{128,140,142-144}. Ultrason; rahatlığı, doğruluğu ve güvenilirliği nedeniyle şu anda doğum öncesi araştırmaların odak noktası olduğundan, bu önemli beyin yapılarını görselleştirmek ve ölçmek için kullanılması daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Fetüsün posterior fossa anormalliklerinin doğum öncesi tespiti ve sınıflandırılması son derece zordur çünkü açık bir dördüncü ventrikülün sonografik olarak görüntülenmesi, klasik Dandy-Walker malformasyonu ile Blake poş kisti gibi daha iyi huylu durumlar arasında ayırım yapılmasına izin vermez. Ayırıcı tanıda serebellar vermisin sagittal düzlemde morfolojik ve biyometrik olarak değerlendirilmesi önerilmiştir¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Ayrıca Kölble N. ve arkadaşları posterior fossa anormalliklerinde ayırıcı tanı için tentoryum giriş seviyesi ve beyin sapı üzerindeki vermis rotasyon derecesini ipucu bulgular olarak öne sürmüştür¹⁴⁹. Ancak bu

parametrelerin doğum öncesi değerlendirilmesi esas olarak kalitatif ve sonografi uzmanının subjektif deneyimine dayanmaktadır.

Paladini D. ve arkadaşları fetal posterior kraniyal fossanın değerlendirilmesi için iyi standardizasyon sonuçları daha önceden yayınlamıştır¹⁵⁰. Bu yazarlar posterior fossada normal ve anormal bulguları olan bir grup fetüste 18-37. haftalar arasında 3 boyutlu ultrason ile elde edilen tentoroklivus açısı, tentorovermian açısı ve klivovermian açılarını kullanmışlardır. Ancak, sonuçlarımızın da gösterdiği gibi, serimizdeki anatomik noktaların ikili taramada NT bakılan düzlemde tespitinin daha kolay ve tekrarlanabilir olduğunu düşünüyoruz.

Genel olarak, fetüslerde konjenital anomali taramasında ve erken fetal gelişme geriliğini öngörmek için basit ve tekrarlanabilir sonografik bir parametre olan ‘Beyin Açısı’ nı ilk trimesterde değerlendirmeyi önerdik. Beyin açısının, ilk trimesterde posterior fossadaki şüpheli anomalilerin sonografik değerlendirmesinde pratik ve objektif bir araç olabileceğine kuvvetle inanıyoruz. Verilerin ön değerlendirmesinde özellikle anomali saptanan fetüslerde açı değerlerinde önemli farklılıklar bulunmuştur ve bu çok merkezli ve büyük hasta gruplarındaki çalışma serilerinde gösterilebilirse beyin açısının sonografik ölçümü konjenital anomalilerin ve fetal gelişme geriliğinin ayırıcı tanısında kritik bir araç haline gelebilir.

Bazı çalışmalarda, fetal merkezi sinir sistemi gelişimsel anormalliklerini saptamak için ultrasonografik kesitsel görüntüleme ile fetal mezensefalon ve pons ölçümünün [(Fetal mezensefalon anteroposterior çapları (MAD), mezensefalon transvers çapları (MTD), pons anteroposterior çapı (PAD) ve proksimal transvers çapları (PTD)] uygulanabilirliği değerlendirilmiştir. Bir başka prospektif çalışmada ise Yang ve arkadaşları, fetal mezensefalon ve ponsun ön-arka ve enine çaplarını ölçmek için ultrasonografik kesitsel görüntüleme kullanmanın uygulanabilirliği değerlendirilmiştir⁴.

Fetal mezensefalon ve ponsun ultrasonografik kesitsel görüntülemesinin elde edilmesi yüksek oranda tekrarlanabilir ve kolaydır. Burada, Yang R. ve arkadaşları ultrasonografik görüntülemenin fetal mezensefalon ve ponsun çaplarını ölçmek için yararlı olduğunu ve fetal santral sinir sisteminin incelenmesine yardımcı olacak referans değerlerin oluşturulmasında kullanılabileceği göstermiştir⁴.

Yapılan çalışmalarda konjenital anomalili fetuslarda yapısal beyin değişikliklerinin varlığı daha çok araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmalar serebellar hipoplazi ile kromozomal anormallikler arasındaki ilişkiyi inceledi. Vinkesteijn ve ark. 25. gebelik haftasından önce trizomi 21 ve trizomi 18 olan fetüslerin normal karyotipli fetüslere göre daha yüksek oranda serebellar hipoplaziye sahip olduğunu bildirmiştir¹⁴⁴. Ancak diğer çalışmalar böyle bir bağlantı bulamadı^{128,142}. Karanlı ve arkadaşları henüz Trizomi 21 ile güçlü ilişkisi olan hiçbir intrakranial bulgu tanımlanmamışken, içerisinde 45 Trizomili fetüsün olduğu 560 fetüs ile yaptığı çalışmada fetal Beyin Açısı'nın 94 derece ve üzerinde olmasını Trizomi 21 saptamada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir¹³².

Latif H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Beyin hacmi, AGA (gebelik yaşına uygun fetüsler) grubuna kıyasla SGA ve FGR gruplarında anlamlı olarak düşük bulundu¹. Ancak yapılan nörosonografik çalışmaların hep son trimesterde FGR'nin yol açmış olduğu beyin hasarının tespitini öngörmek amaçlı olduğu görülmüş olup, beyin yapısındaki değişikliklerin FGR'yi öngörmeye etkisinin olup olmadığına dair literatürde bizim çalışmamıza benzer herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Erken gebelik döneminde Beyin Açısının değerlendirmesi, kromozomal ve genetik anormalliklerle ilişkili diğer hastalıkların teşhisinde yardımcı olabilir. Bununla birlikte konjenital anomalilerle bağlantılı hastalıklar için homojen ve geniş gruplarla yapılabilecek daha ileri çalışmalarda bu Beyin Açısı uygulamasının araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bir kısıtlılığı, sadece erken dönem fetal gelişme geriliğinin incelenmiş olması ve diğer gebelik komplikasyonlarının değerlendirmeye alınmamış olmasıdır. Ayrıca geç dönem FGR sonuçları ve doğum sonuçlarının yer alamaması bir diğer kısıtlılığdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise, çok sayıda fetüs içermesi, özel beceri gerektirmeyen bir yöntem kullanılması ve FGR için yüksek özgüllüğe sahip karakteristik beyin değişikliklerini tanımlamasıydı.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda son trimester fetal ölçümlerdeki olası anormallikler olan erken başlangıçlı FGR'yi veya makrozomiye öngörmeye Beyin Açısının tanısız bir değeri olup olmadığı ve bunun için bir kesme değeri olup olmadığını inceledik. Erken başlangıçlı FGR tespiti için; gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftaları arasında rutin transabdominal ultrason taramasında rahatlıkla uygulanabilecek yeni bir metot olarak Beyin Açısı'nın (BA) 91,5 derece ve üzerinde olmasının yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösterdik.

Beyin yapısındaki değişikliklerin FGR'yi öngörmeye etkisinin olup olmadığına dair literatürde bizim çalışmamıza benzer herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Erken gebelik döneminde Beyin Açısının değerlendirilmesinin, kromozomal ve genetik anormalliklerle ilişkili diğer hastalıkların teşhisinde yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Beyin Açısı yüksek ölçülen bu hastalarda eşlik eden bir takım kromozomal anomalileri gösterebilen birçok soft markerın varlığı akıllara Beyin Açısı ölçümünün FGR'yi öngören bir parametre olabileceği düşüncesinin yanı sıra; ilk trimester anöploidi taramasında kromozomal anomalileri tahmin etmede kullanılan bir parametre de olup olamayacağı sorusunu da getirmiştir.

Sonuç olarak, fetüslerde konjenital anomali taramasında ve erken fetal gelişme geriliğini öngörmek için basit ve tekrarlanabilir sonografik bir parametre olan 'Beyin Açısı'nı ilk trimesterde değerlendirmeyi önerdik. Beyin açısının, ilk trimesterde posterior fossadaki şüpheli anomalilerin sonografik değerlendirmesinde pratik ve objektif bir araç olabileceğine kuvvetle inanıyoruz. Verilerin ön değerlendirmesinde özellikle anomali saptanan fetüslerde açı değerlerinde önemli farklılıklar bulunmuştur ve bu çok merkezli ve büyük hasta gruplarındaki çalışma serilerinde gösterilebilirse beyin açısının sonografik ölçümü konjenital anomalilerin ve fetal gelişme geriliğinin ayırıcı tanısında kritik bir araç haline gelebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Latif HAEWA, Gaafar HM, Moety GAFA, Mahmoud DSE, El Rifai NM. Brain Volume and Doppler Velocimetry in Growth-Restricted, Small-for-Gestational-Age, and Appropriate-for-Gestational-Age Fetuses. *Am J Perinatol*. 2017;34(4):333-339. doi:10.1055/S-0036-1586752
2. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;25(3):258-264. doi:10.1002/UOG.1806
3. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, et al. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(2):331-337. doi:10.1007/s00404-011-1968-9
4. Yang R, Li R, Liu X, et al. Measurement of Fetal Mesencephalon and Pons Via Ultrasonographic Cross Sectional Imagining. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(1):38-48. doi:10.1080/15513815.2017.1397069
5. Gary Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics*.
6. Prenatal care: Initial assessment - UpToDate. Accessed February 25, 2023. https://www.uptodate.com/contents/prenatal-care-initial-assessment?search=PRENATAL%20TANI&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Down syndrome: Overview of prenatal screening - UpToDate. Accessed February 27, 2023. https://www.uptodate.com/contents/down-syndrome-overview-of-prenatal-screening?search=2.%20trimester%20tarama&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
8. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):1029-1036. doi:10.1002/PD.2116
9. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation - PubMed. Accessed February 26, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589055/>
10. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001-2011. doi:10.1056/NEJMOA043693
11. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):45-67. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.090
12. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, et al. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(4):678-687. doi:10.1016/S0002-9378(98)70477-6
13. Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Patten RM. Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. *J Ultrasound Med*. 1987;6(1):23-27. doi:10.7863/JUM.1987.6.1.23
14. Paladini D, Volpe P. *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies : Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*. Accessed February 28, 2023. <https://www.routledge.com/Ultrasound->

of-Congenital-Fetal-Anomalies-Differential-Diagnosis-and-Prognostic/Paladini-Volpe/p/book/9781466598966

15. Early pregnancy assessment with transvaginal ultrasound scanning - PubMed. Accessed February 27, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1993291/>
16. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(1):22-27. doi:10.1002/UOG.1922
17. Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves - PubMed. Accessed February 27, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3306495/>
18. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am*. 1990;28(1):39-50. doi:10.1016/s0033-8389(22)01218-0
19. isuog.org GUIDELINES ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. Published online 2023. doi:10.1002/uog.26106
20. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *n engl j med*. 2015;17(17):1589-1597. doi:10.1056/NEJMoa1407349
21. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*. 2014;370(9):799-808. doi:10.1056/NEJMOA1311037
22. Benn P. Re: Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: Clinical experience from 146 958 pregnancies. H. Zhang, Y. Gao, F. Jiang, M. Fu, Y. Yuan, Y. Guo, Z. Zhu, M. Lin, Q. Liu, Z. Tian, H. Zhang, F. Chen, T. K. Lau, L. Zhao, X. Yi, Y. Yin and W. Wang. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 530-538. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(5):512-513. doi:10.1002/UOG.14846
23. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics and gynecology*. 2020;136(4):e48-e69. doi:10.1097/AOG.0000000000004084
24. Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, et al. International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. *Prenat Diagn*. 2021;41(10):1222-1232. doi:10.1002/pd.5832
25. Sablok A, Sharma A, Singh Ahmed C, Kaul A. Performance of second-trimester maternal biochemistry screening (quadruple test vs. triple test) for trisomy 21: An Indian experience. Published online 2022. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1034_19
26. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn*. 1987;7(9):623-630. doi:10.1002/PD.1970070904
27. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Engl J Med*. 1996;334(19):1231-1236. doi:10.1056/NEJM199605093341904
28. Repeat testing in antenatal screening for Down syndrome using dimeric inhibin-A in combination with other maternal serum markers - PubMed. Accessed February 27, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180243/>
29. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Foster DL, Neveux LM. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *J Med Screen*. 1998;5(3):115-119. doi:10.1136/JMS.5.3.115

30. Gardosi J, Vanner T, Francis A. Gestational age and induction of labour for prolonged pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(7):792-797. doi:10.1111/J.1471-0528.1997.TB12022.X
31. Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ. *Queenan's Management of High-Risk Pregnancy : An Evidence-Based Approach.* Wiley-Blackwell; 2012.
32. Breathnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145(1):62-72. doi:10.1002/AJMG.C.30116
33. Odibo AO, Ghidini A. Role of the second-trimester "genetic sonogram" for Down syndrome screen in the era of first-trimester screening and noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):511-517. doi:10.1002/pd.4329
34. Röntgen WC. On a new kind of rays. *Science (1979).* 1896;3(59):227-231. doi:10.1126/SCIENCE.3.59.227/ASSET/78835133-715E-4E29-8F36-D4B1BC06C372/ASSETS/SCIENCE.3.59.227.FP.PNG
35. Steele MW, Breg WR. Chromosome Analysis of Human Amniotic-Fluid Cells. *The Lancet.* 1966;287(7434):383-385. doi:10.1016/S0140-6736(66)91387-0
36. Simoni G, Tibiletti MG, Dalprà L, Ferrari M, Brambati B. Routine chromosome analysis on fetal blood microaliquots obtained at fetoscopy. *Prenat Diagn.* 1983;3(3):203-208. doi:10.1002/PD.1970030304
37. Kuliev AM, Modell B, Jackson L, et al. Risk evaluation of CVS. *Prenat Diagn.* 1993;13(3):197-209. doi:10.1002/PD.1970130307
38. Cheng WL, Hsiao CH, Tseng HW, Lee TP. Noninvasive prenatal diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(4):343-349. doi:10.1016/J.TJOG.2015.05.002
39. *Letters to the Editor Magnesium Sulfate Tocolysis: Time to Quit.*
40. Tabor A, Vestergaard CHF, Lidegaard. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: An 11-year national registry study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009;34(1):19-24. doi:10.1002/uog.6377
41. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. *Revisiting the Fetal Loss Rate After Second-Trimester Genetic Amniocentesis A Single Center's 16-Year Experience.*
42. Scopus preview - Scopus - Document details - Fetal blood sampling - Indication-related losses. Accessed February 26, 2023. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0031758375&origin=inward>
43. Percutaneous Umbilical Blood Sampling Indication Changes and Procedure Loss Rate in a Nine Years Experience.
44. Brumfzeld CG, Lin S, Conner W, Cospier P, Davis R 0, Owen J. *Pregnancy Outcome Following Genetic Amniocentesis at 11-14 Versus 16-19 Weeks' Gestation.*
45. Wilson RD. Amniocentesis and chorionic villus sampling. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12(2):81-86. doi:10.1097/00001703-200004000-00005
46. Hashimoto BE, Mahony BS, Filly RA, Golbus MS, Anderson RL, Callen PW. Sonography, a complementary examination to alpha-fetoprotein testing for fetal neural tube defects. *J Ultrasound Med.* 1985;4(6):307-310. doi:10.7863/JUM.1985.4.6.307
47. Wapner RJ, Evans MI, Davis G, et al. Procedural risks versus theology: Chorionic villus sampling for Orthodox Jews at less than 8 weeks' gestation. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Vol 186. Mosby Inc.; 2002:1133-1136. doi:10.1067/mob.2002.122983

48. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling.
49. Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Gaard-Pedersen BN o. r. Randomised Controlled Trial of Genetic Amniocentesis in 4606 Low-Risk Women. *The Lancet*. 1986;327(8493):1287-1293. doi:10.1016/S0140-6736(86)91218-3
50. Wilson RD, Langlois S, Johnson JA, et al. Mid-Trimester Amniocentesis Fetal Loss Rate. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2007;29(7):586-590. doi:10.1016/S1701-2163(16)32501-4
51. Weise W, Gabriel D, Tanner B. [Growth behavior of amnion cell cultures]. *Zentralbl Allg Pathol*. 1984;129(6):499-505. Accessed February 26, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6528758/>
52. Nicolaides K, Brizot ML, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet*. 1994;344(8920):435-439. doi:10.1016/S0140-6736(94)91769-8
53. Grosheide PM, Quartero HWP, Schalm SW, Heijtink RA, Christiaens GCML. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn*. 1994;14(7):553-558. doi:10.1002/PD.1970140707
54. Percutaneous umbilical blood sampling, fetal skin sampling, and fetal liver biopsy - PubMed. Accessed February 26, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2077665/>
55. Percutaneous umbilical cord blood sampling - PubMed. Accessed February 26, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2584899/>
56. Filly RA, Cardoza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ. Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine sonogram. *Radiology*. 1989;172(2):403-408. doi:10.1148/RADIOLOGY.172.2.2664864
57. Three-level view of fetal brain imaging in the prenatal diagnosis of congenital anomalies - PubMed. Accessed February 28, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10582857/>
58. Recommendations for obstetric sonography in the evaluation of the fetal cranium.
59. Altmann R, Scharnreiter I, Scheier T, Mayer R, Arzt W, Scheier M. Sonoembryology of the fetal posterior fossa at 11 + 3 to 13 + 6 gestational weeks on three-dimensional transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn*. 2016;36(8):731-737. doi:10.1002/PD.4852
60. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(3):249-252. doi:10.1002/UOG.7329
61. Pertl B, Eder S, Stern C, Verheyen S. The Fetal Posterior Fossa on Prenatal Ultrasound Imaging: Normal Longitudinal Development and Posterior Fossa Anomalies. *Ultraschall in der Medizin*. 2019;40(6):692-721. doi:10.1055/a-1015-0157
62. Volpe P, Campobasso G, de Robertis V, Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn*. 2009;29(4):340-354. doi:10.1002/PD.2208
63. Salomon LJ, Alfievic Z, da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(6):715-723. doi:10.1002/uog.20272
64. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;56(2):298-312. doi:10.1002/uog.22134

65. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Doris B, Mas N, Ville Y. Feasibility and reproducibility of an image-scoring method for quality control of fetal biometry in the second trimester. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(1):34-40. doi:10.1002/uog.2665
66. Cavallaro A, Ash ST, Napolitano R, et al. Quality control of ultrasound for fetal biometry: results from the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;52(3):332-339. doi:10.1002/uog.18811
67. Sarris I, Ioannou C, Dighe M, et al. Standardization of fetal ultrasound biometry measurements: Improving the quality and consistency of measurements. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(6):681-687. doi:10.1002/uog.8997
68. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022;59(6):840-856. doi:10.1002/uog.24888
69. Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor-Tritsch IE. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;56(3):476-484. doi:10.1002/UG.22145
70. Hadlock1 FP, Deter2 RL, Carpenter2 RJ, Park1 SK. Estimating Fetal Age: Effect of Head Shape on BPD. Published online 1981. Accessed March 1, 2023. www.ajronline.org
71. Napolitano R, Donadono V, Ohuma EO, et al. Scientific basis for standardization of fetal head measurements by ultrasound: a reproducibility study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(1):80-85. doi:10.1002/UG.15956
72. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-337. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4
73. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S855-S868. doi:10.1016/J.AJOG.2017.12.004
74. Papastefanou I, Nowacka U, Syngelaki A, et al. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from estimated fetal weight at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;57(6):917-924. doi:10.1002/UG.23593
75. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(3):245-249. doi:10.1016/S0002-9378(84)90359-4
76. Peixoto AB, da Cunha Caldas TMR, Gianecchini CV, Rolo LC, Martins WP, Araujo Júnior E. Reference values for the single deepest vertical pocket to assess the amniotic fluid volume in the second and third trimesters of pregnancy. *J Perinat Med*. 2016;44(6):723-727. doi:10.1515/JPM-2015-0265
77. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4). doi:10.1002/14651858.CD001450.PUB4
78. The diagnosis of altered fetal growth - PubMed. Accessed March 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3067166/>
79. Manning F, Hohler C. Intrauterine growth retardation: diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods. *Philippine Journal of Obstetrics and Gynecology*.

- 15(3). Accessed March 2, 2023. <https://www.herdin.ph/index.php/partner/journal?view=research&cid=16283>
80. Ultrasonic recognition of the small-for-gestational-age fetus - PubMed. Accessed March 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3547215/>
 81. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Roecker E, Park SK. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length/abdominal circumference ratio. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(5):979-984. doi:10.2214/AJR.141.5.979
 82. Mattioli KP, Sanderson M, Chauhan SP. Inadequate identification of small-for-gestational-age fetuses at an urban teaching hospital. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;109(2):140-143. doi:10.1016/J.IJGO.2009.11.023
 83. Acog Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Published online 2020.
 84. Rasmussen S, Irgens LM, Albrechtsen S, Dalaker K. Predicting preeclampsia in the second pregnancy from low birth weight in the first pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;96(5):696-700. doi:10.1016/S0029-7844(00)01008-5
 85. Stipoljev F, Latin V, Kos M, Mišković B, Kurjak A. Correlation of confined placental mosaicism with fetal intrauterine growth retardation. A case control study of placentas at delivery. *Fetal Diagn Ther*. 2001;16(1):4-9. doi:10.1159/000053871
 86. Devriendt K. Genetic control of intra-uterine growth. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2000;92(1):29-34. doi:10.1016/S0301-2115(00)00422-X
 87. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(2):547-555. doi:10.1016/0002-9378(93)90491-Z
 88. Dicke JM, Crane JP. Sonographic recognition of major malformations and aberrant fetal growth in trisomic fetuses. *J Ultrasound Med*. 1991;10(8):433-438. doi:10.7863/JUM.1991.10.8.433
 89. Pedersen NG, Figueras F, Wøjdemann KR, Tabor A, Gardosi J. Early fetal size and growth as predictors of adverse outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(4):765-771. doi:10.1097/AOG.0B013E318187D034
 90. Hanna BD, Nelson MN, White-Traut RC, et al. Heart rate variability in preterm brain-injured and very-low-birth-weight infants. *Biol Neonate*. 2000;77(3):147-155. doi:10.1159/000014209
 91. Alfirovic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(5):1379-1387. doi:10.1016/0002-9378(95)90466-2
 92. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333-339. doi:10.1002/uog.15884
 93. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of Indicated Late-Preterm and Early-Term Birth. doi:10.1097/AOG.0b013e3182255999
 94. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):B2-B17. doi:10.1016/J.AJOG.2020.05.010
 95. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries | ACOG. Accessed March 2, 2023. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2021/07/medically-indicated-late-preterm-and-early-term-deliveries>

96. El-Sayed YY, Borders AEB, Gyamfi-Bannerman C. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstetrics and gynecology*. 2017;130(2):E102-E109. doi:10.1097/AOG.0000000000002237
97. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMOA1516783
98. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes - PubMed. Accessed March 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7728157/>
99. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3). doi:10.1002/14651858.CD004454.PUB2
100. Gilstrap LC. Antenatal corticosteroids revisited: Repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstetrics and Gynecology*. 2001;98(1):144-150. doi:10.1016/S0029-7844(01)01410-7
101. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(3):669-671. doi:10.1097/AOG.0B013E3181D4FFA5
102. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008;359(9):895-905. doi:10.1056/NEJMOA0801187
103. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG*. 2007;114(3):310-318. doi:10.1111/J.1471-0528.2006.01162.X
104. Crowther CA, Verkuyl DAA, Neilson JP, Bannerman C, Ashurst HM. The effects of hospitalization for rest on fetal growth, neonatal morbidity and length of gestation in twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(10):872-877. doi:10.1111/J.1471-0528.1990.TB02440.X
105. Xu H, Simonet F, Luo ZC. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):550-555. doi:10.1111/J.1651-2227.2009.01674.X
106. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass MA. Macrosomic births in the United States: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1372-1378. doi:10.1067/mob.2003.302
107. Chandrasekaran N. Induction of labor for a suspected large-for-gestational-age/macrosomic fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;77:110-118. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2021.09.005
108. Human versus animal insulin in the management of insulin-dependent diabetes: lack of effect on fetal growth - PubMed. Accessed March 9, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1923160/>
109. Langer O. Prevention of macrosomia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1991;5(2):333-347. doi:10.1016/S0950-3552(05)80101-4
110. Herring SJ, Oken E, Rifas-Shiman SL, et al. Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):61.e1-61.e7. doi:10.1016/J.AJOG.2009.01.039
111. Ben-Haroush A, Chen R, Hadar E, Hod M, Yogev Y. Accuracy of a single fetal weight estimation at 29-34 weeks in diabetic pregnancies: can it predict large-for-gestational-age

- infants at term? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):497.e1-497.e6. doi:10.1016/J.AJOG.2007.04.023
112. Lee W, Sameera S, Deter RL, et al. OC05: Are third-trimester growth velocity measurements related to newborn infant percentage body fat? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2007;30(4):368-368. doi:10.1002/UOG.4111
 113. Hoopmann M, Abele H, Wagner N, Wallwiener D, Kagan KO. Performance of 36 different weight estimation formulae in fetuses with macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):204-213. doi:10.1159/000299475
 114. Sonographic EFW and macrosomia: is there an optimum formula to predict diabetic fetal macrosomia? - PubMed. Accessed March 9, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10757437/>
 115. Tarca AL, Hernandez-Andrade E, Ahn H, et al. Single and Serial Fetal Biometry to Detect Preterm and Term Small- and Large-for-Gestational-Age Neonates: A Longitudinal Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(11). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0164161
 116. A comparison of single versus multiple growth ultrasonographic examinations in predicting birth weight - PubMed. Accessed March 9, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8203416/>
 117. Owen P, Ogston S. Conditional centiles for the quantification of fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(2):110-117. doi:10.1046/J.1469-0705.1998.11020110.X
 118. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, et al. Role of first-trimester umbilical vein blood flow in predicting large-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):67-72. doi:10.1002/UOG.20408
 119. Tanaka H, Senoh D, Yanagihara T, Hata T. Intrauterine sonographic measurement of embryonic brain vesicle. *Hum Reprod.* 2000;15(6):1407-1412. doi:10.1093/HUMREP/15.6.1407
 120. McArdle CB, Richardson CJ, Nicholas DA, Mirfakhraee M, Hayden CK, Amparo EG. Developmental features of the neonatal brain: MR imaging. Part II. Ventricular size and extracerebral space. *Radiology.* 1987;162(1 Pt 1):230-234. doi:10.1148/RADIOLOGY.162.1.3786768
 121. Ghi T, Contro E, de Musso F, et al. Normal morphometry of fetal posterior fossa at midtrimester: brainstem-tentorium angle and brainstem-vermis angle. *Prenat Diagn.* 2012;32(5):440-443. doi:10.1002/PD.3834
 122. Adamsbaum C, Moutard ML, André C, et al. MRI of the fetal posterior fossa. *Pediatr Radiol.* 2005;35(2):124-140. doi:10.1007/S00247-004-1316-3
 123. Robinson AJ, Blaser S, Toi A, et al. The fetal cerebellar vermis: assessment for abnormal development by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q.* 2007;23(3):211-223. doi:10.1097/RUQ.0B013E31814B162C
 124. Ghi T, Contro E, de Musso F, et al. Normal morphometry of fetal posterior fossa at midtrimester: brainstem-tentorium angle and brainstem-vermis angle. *Prenat Diagn.* 2012;32(5):440-443. doi:10.1002/PD.3834
 125. James Barkovich A. Developmental disorders of the midbrain and hindbrain. *Front Neuroanat.* 2012;6(MARCH):1-10. doi:10.3389/FNANA.2012.00007
 126. Haydar TF, Reeves RH. Trisomy 21 and early brain development. *Trends Neurosci.* 2012;35(2):81-91. doi:10.1016/J.TINS.2011.11.001
 127. Inagaki M, Ando Y, Mito T, et al. Comparison of brain imaging and neuropathology in cases of trisomy 18 and 13. *Neuroradiology.* 1987;29(5):474-479. doi:10.1007/BF00341747

128. Takano M, Hirata H, Kagawa Y, Murata S, Fujiwara M, Nakata M. Ratio of fetal anteroposterior to transverse cerebellar diameter for detection of the cerebellar hypoplasia in the second trimester and comparison with trisomy 18. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(11):1757-1761. doi:10.1111/JOG.12795
129. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med.* 2001;20(6):655-674. doi:10.7863/JUM.2001.20.6.655
130. Doherty D, Millen KJ, Barkovich AJ. Midbrain and hindbrain malformations: advances in clinical diagnosis, imaging, and genetics. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):381-393. doi:10.1016/S1474-4422(13)70024-3
131. Achiron R, Kivilevitch Z, Lipitz S, Gamzu R, Almog B, Zalel Y. Development of the human fetal pons: in utero ultrasonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):506-510. doi:10.1002/UOG.1731
132. Karsll MF, Çakmak B, Sen C. Novel method for trisomy 21 screening in the first trimester of pregnancy: fetal brain angle. *J Perinat Med.* 2021;50(1):82-86. doi:10.1515/JPM-2021-0072
133. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013;346(7893). doi:10.1136/BMJ.F108
134. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(1):28-35. doi:10.1002/pd.1898
135. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Vol 191. ; 2004:1446-1451. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.052
136. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Vol 191. ; 2004:1452-1458. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.068
137. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery - PubMed. Accessed March 8, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9516016/>
138. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. *Early Pregnancy Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterine Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia, and Stillbirth.* Vol 87.; 2002.
139. Üniversitesi Tıp Fakültesi Sefaköy Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği M, Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı A, Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi S, et al. *Nukal Translucensi Artmış ve Karyotipi Normal Gebeliklerde Perinatal Sonuçların Değerlendirilmesi Evaluation of Perinatal Outcomes of Pregnancies Having Increased Nuchal Translucency in First Trimester Screening Test and Normal Karyotype.* <http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>
140. Vinkesteijn ASM, Jansen CLR, Los FJ, Mulder PGH, Wladimiroff JW. Fetal transcerebellar diameter and chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(6):502-505. doi:10.1046/J.1469-0705.2001.00383.X
141. Hill LM, Marchese S, Peterson C, Fries J. The effect of trisomy 18 on transverse cerebellar diameter. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):72-75. doi:10.1016/0002-9378(91)90226-H

142. Guariglia L, Rosati P. Early transvaginal measurement of transcerebellar diameter in Down syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 1998;13(5):287-290. doi:10.1159/000020855
143. Rotmensch S, Goldstein I, Liberati M, Shalev J, Ben-Rafael Z, Copel JA. Fetal transcerebellar diameter in Down syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 1997;89(4):534-537. doi:10.1016/S0029-7844(97)00076-8
144. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):247-261. doi:10.1002/UOG.12364
145. Oh KY, Rassner UA, Frias AE, Kennedy AM. The fetal posterior fossa: clinical correlation of findings on prenatal ultrasound and fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q*. 2007;23(3):203-210. doi:10.1097/RUQ.0B013E318063D65
146. Viñals F, Muñoz M, Naveas R, Shalper J, Giuliano A. The fetal cerebellar vermis: anatomy and biometric assessment using volume contrast imaging in the C-plane (VCI-C). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(6):622-627. doi:10.1002/UOG.2606
147. Zalel Y, Seidman DS, Brand N, Lipitz S, Achiron R. The development of the fetal vermis: an in-utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(2):136-139. doi:10.1046/J.0960-7692.2001.00621.X
148. The fetal cerebellar vermis: normal development as shown by transvaginal ultrasound - PubMed. Accessed March 5, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11536272/>
149. Dandy-walker malformation: prenatal diagnosis and outcome - PubMed. Accessed March 5, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10740205/>
150. Paladini D, Volpe P. Posterior fossa and vermian morphometry in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(5):482-489. doi:10.1002/UOG.2748

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	YASEMİN DADAŞ
Akademik unvan/pozisyon	Dr/ Asistan Doktor
Görev yeri	ANKARA ŞEHİR HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
Telefon numarası	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız.

Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2016	Tıp Fakültesi	Erciyes Üniversitesi	Y. Lisans
2018-2019	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Tıpta Uzmanlık

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2016-2018	Kayseri-Tomarza Yaşar Karayel Devlet Hastanesi	PRATİSYEN HEKİMLİK
2018-2019	Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Arş.Gör.(Asistan Dr.)
2019-2023	Ankara Şehir Hastanesi	Dr.Arş.Gör.(Asistan Dr.)

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümdeki bilgileri tarih sırasına göre yazınız.

1. İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında alınan eğitim/sertifika bilgileri: <i>Aldığınız eğitime dair bir sertifika varsa lütfen bir kopyasını ekleyiniz.</i>	
Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih
The European Board and College of Obstetrics and Gynecology EBCOG Akreditasyon Sertifikası	1 Şubat 2022-1 Şubat 2026
Türk Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği Ankara-Çankaya Şubesi Bilimsel Toplantısı	5 Mart 2023
Fetal Tıpta FMF Web Semineri Kursu	17 Ocak 2021

Uluslararası Entegratif Kognitif Psikoterapi Enstitüsü Cinsellik, Cinsel Terapi ve Cinsel Tedaviler Eğitimi	14.05.2022-06.11.2022	
Ulusal 19. Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi	18-22 Mayıs 2022	
Her Yönüyle Myomektomi	10-11 Aralık 2022	
Ürojinekoloji Sempozyumu	4 Aralık 2022	
10. Geleneksel Jinekolojik Endoskopi Günleri	11-12 Aralık 2021	
The First İVF- Worldwide Online Congress in Reproductive Medicine	25 Nisan 2020	
İVF Worldwide Webinar Series	11 Haziran 2020	
Womens Health Counselling during COVID-19	15 Mayıs 2020	
Temel Obstetrik Ultrasonografi Kursu	16 Mart 2019	
Cinsel Disfonksiyonlar ve Genital Estetik	3 Mart 2019	
Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Yönetimi	3 Şubat 2019	
Fetal Santral Sinir Sistemi Ultrasonografisi Kursu	24 Şubat 2019	
Gebelik Planlaması, Olgularla Yönetim Uygulama Sempozyumu	27 Aralık 2018	
2. Görev alınan klinik araştırma bilgileri: <i>Görev olarak Sorumlu Araştırmacı, Yardımcı Araştırmacı, Koordinatör, Saha Görevlisi, İzleyici(Monitör), Eczacı vb. olarak belirtilmelidir.</i> <i>Bu bölümdeki bilgileri tarih sırasına göre yazınız.</i>		
Klinik araştırma	Tarih Aralığı	Görev
Ulusal 19. Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi'nde "Eksizyonel Prosedür Yapılan Ve Spesimende Cerrahisınır Pozitif Raporlanan Olgularda Klinik Ve Histopatolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi." Sözel bildirisi	18-22 MAYIS 2022	Dr. Araştırma Görevlisi

9. EKLER

EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Yasemin DADAŞ
Uzmanlık Dalı:	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	Kasım 2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	Mart 2023
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Ayşe Seval Erdinç
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Ayşe Seval Erdinç

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) İlk trimester gebelik taramasında Fetal Beyin Açısı'nın intrauterin dönemde yapılan fetal ölçümler ile ilişkisinin değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Gebeliğin ilk trimesterında prenatal taramada transabdominal ultrason yolu ile beyin açısı (Brain Angle) olarak adlandırılan fetal orta beyindeki yapısal anomalilerin Trizomi 21 taraması için yeni bir belirteç olabileceği ve intrauterin fetal ölçümler ile ilişkisinin araştırma konusu olmuştur. Bu yapısal değişiklikler doğum esnasında yenidoğan ile ilgili birtakım sonuçlara sebep olabilmektedir. Beyin Açısında ortalamadan sapma olan gebelerin diğerlerine göre intrauterin fetal ölçümlerle ilişkisi ve yenidoğan sonuçları karşılaştırılabilir mi?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Gebeliğin ilk trimesterında prenatal taramada transabdominal ultrason yolu ile beyin açısı (brain angle) olarak adlandırılan fetal orta beyindeki yapısal anomalilerin Trizomi 21 taraması için yeni bir belirteç olabileceği intrauterin dönemdeki fetal ölçümler üzerinde ilişki olabileceği araştırma konusu olmuştur.(1) Bu yapısal değişiklikler doğum esnasında yenidoğanla ilgili bir takım sonuçlara sebep olabilmektedir. Down Sendromlu bireyler değişen derecelerde nörolojik, davranışsal, bilişsel bozulmalara ve düşük IQ seviyesine sahiptir. Bu nedenle düşük IQ Down Sendromlu bireylerin yaygın bir özelliğidir. Ek olarak Down Sendromlu yetişkin ve infantlarda bazı yapısal beyin anomalileri mevcuttur. Biz fetal beyinde USG ile görülebilen yapısal karakteristik değişiklikler ile Down Sendromunun ve intrauterin dönemde fetal büyüme kısıtlılığı ve mikrosefali ve diğer intrauterin ölçümler ile arasında ilişkili olabileceğini varsaydık; çünkü IQ seviyesi beyin gelişimi ile ilişkilidir. Bizim amacımız “ Fetal Beyin Açısı” nda (BA) yapısal anomali saptanan gebelerin dünyaya getirdiği yenidoğanlarda Trizomi 21 olma olasılığının ve intrauterin fetal ölçümlerle ilişkisinin karşılaştırılması olacaktır. Çok merkezli tarama çalışmalarının onayının ardından BA çalışmalarını Trizomi 21 için ve fetal gelişme geriliği, mikrosefali vs gibi intrauterin saptanabilecek anomaliler için rutin transabdominal ultrason taramalarına dahil edilebilir.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Yapılan çalışmalarda gebeliğin ilk trimesterında prenatal taramada transabdominal ultrason yolu ile beyin açısı (Brain Angle) olarak adlandırılan fetal orta beyindeki yapısal anomalilerin intrauterin dönemde fetal ölçümler ile ilişkili olabileceği araştırma konusu olmuştur. Beyin açısı anormalliklerini göz önüne aldığımızda diğerlerine göre fetal midtrimester ve son trimester ölçümlerde değerlendirilebilir.

4-Hipotez (Hypothesis)

Çalışmanın sonunda Beyin Açısı (BA) ölçümlerindeki farklılıkların fetustaki olası fetal ölçüm değişiklikleri üzerine etkisini öngörebileceğidir. Beyin açısı yüksek ölçülen infantlarda fetal ölçümlerde de fetal gelişme kısıtlılığı, mikrosefali vs gibi anomamiler izlenebilir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Hastanın başvurusunda onamı alınarak yapılacak prospektif kohort bir çalışmadır. Araştırma fetal beyin açısında anormallik olan ve olmayan hastaları karşılaştırmaktadır. Fetal beyin açısında anormallik olan fetusların yenidoğan sonuçları ele alınacak olup gebelik haftası 11+0 - 13+6 olan, tekil gebelikler ve değerlendirme için uygun midsagittal görüntü kaydı olan gebeleri kapsamaktadır. Hasta takibi poliklinikte yapılacaktır.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Araştırmaya 500gebe dahil edilecektir.

Dahil edilme kriterleri:

- Tekil gebelik
- Gebelik haftası 11+0 - 13+6 hafta arasında (CRL: 45-84 mm) olmak
- Değerlendirme için uygun midsagittal görüntü kaydı olması
- Fetal ultrasonda artmış nukal kalınlık saptanan gebelikler
- Artmış fetal anoploidi riski olan gebelikler (Ekojenik intrakardiyak odak, Ekojenik barsak, Mild ventrikülomegali, Koroid pleksus kisti)
- Normal risksiz gebelikler
- Tek umbilikal arter, geniş cisterna magna ve renal piyelektazi gibi anomalileri olan gebelikler
- Hipoplastik nazal kemik, uzun kemiklerde kısalık, klinodaktili, geniş iliak aç, sandal gap, triküspit yetersizliği ve ARSA (aberrant right subclavian artery) gibi anomalileri barındıran gebelikler

Dahil edilmeme kriterleri:

- Çoğul gebelik
- Ölçüm için uygun gebelik haftasında olmayanlar

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Fetal beyin açısından anormallik olan fetusların; anormallik olmayan fetuslara göre fetal ölçümlerinin değerlendirilmesi

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Araştırmamıza 500 gebe dahil edilecektir (takip sırasında bazı hastaların takiplerini hastanemizde yaptırmamaları vaka sayılarında kayba neden olacağı düşünülmüştür). İlk trimesterde ve tekil, canlı, gebelik haftası 11+0-13+6 olan ve uygun midsagittal görüntü kaydı olan gebeler dahil edilecektir. Katılımı kabul etmeyen, çoğul gebeliği olan, ölçüm için uygun gebelik haftasında olmayan gebeler dahil edilmeyecektir. Gebelerin rutin demografik verileri kaydedilecektir. Standart antenatal bakım takipleri ve ultrasonografide beyin açısı kaydedilecektir. Ultrasonografi takipleri gebenin poliklinik takiplerine veyahut doğum salonuna yatışları sırasında tarafımdan yapılacaktır. Poliklinikte rutin yapılan ultrasonografi

sonucunda uygun olan gebelerin doğum sonuçları ve doğum sonrası yenidoğan takibi yapılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) GPower yazılımı (Universitat Kiel, Kiel, Almanya) kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü analizinde, %5 anlamlılık düzeyinde (alfa:0,05) ve %90'lık (1-beta: 0,90) bir güç elde etmek için her bir grupta 250 hasta olmak üzere 500 hastanın gerektiği bulunmuştur.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Çalışma prospektif bir çalışmadır. Sürekli değişkenler normal dağılıma uyuyorsa Student T testi, normal dağılıma uymuyorsa Mann-Whitney U testi uygulanacaktır. Oranların karşılaştırılması için Ki-kare testi uygulanacaktır. Korelasyon değerlendirilmesi için normal dağılıma uyup uymamasına göre Spearman veya Pearson korelasyon testi uygulanacaktır. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olup denek araştırma etik kuralları ile çalışmeyecektir.
13- Anahtar kelimeler (Key words) Trizomi 21, midbrain, brain angle, angle, screening, fetal growth restriction, mikrosefali

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥ 500 mL/blood loss < 500 mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmayacağı belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Tez Danışmanı Klinik Eğitim Sorumlusu

Adı SOYADI

İmza

Adı SOYADI

İmza

EK-2: ETİK KURUL KARARI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-3082 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Doğum Salonu Kliniği’nde yapılması planlanan Doç. Dr. Ayşe Seval ERDİNÇ ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “İlk Trimester Gebelik Taramasında Fetal Beyin Açısının İntrauterin Dönemde Yapılan Fetal Ölçümler İle İlişkisinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma önemli değişiklik talebi ile incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

23/12/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İlk Trimester Gebelik Taramasında Fetal Beyin Açısının İntrauterin Dönemde Yapılan Fetal Ölçümler İle İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr Ayşe Seval ERDİNÇ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr.Yasemin Dadaş'ın tezi)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İlk Trimester Gebelik Taramasında Fetal Beyin Açısının İntrauterin Dönemde Yapılan Fetal Ölçümler İle İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒	-Araştırma başlığının değiştirilmesi -Hasta popülasyonunun değiştirilmesi		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-22-3082	Tarih: 23/12/2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İlk Trimester Gebelik Taramasında Fetal Beyin Açısının İntrauterin Dönemde Yapılan Fetal Ölçümler İle İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: İlk trimester gebelik taramasında Fetal Beyin Açısı'nın intrauterin dönemde yapılan fetal ölçümler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Sorumlu Eğitim Görevlisi: Doç. Dr. Ayşe Seval ERDİNÇ

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Yasemin DADAŞ

İlk trimester gebelik taramasında Fetal Beyin Açısı'nın intrauterin dönemde yapılan fetal ölçümler ile ilişkisinin değerlendirilmesi isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni bebeğinizin beyin açısı ile fetal ölçümlerinizi, yapısal ve genetik anomaliler ile araştırılmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde Dr. Yasemin DADAŞ'ın sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Araştırmanın amacı gebeliğin ilk trimesterinde prenatal taramada transabdominal ultrason yolu ile Beyin Açısı (Brain Angle) olarak adlandırılan fetal orta beyindeki yapısal anomalilerin Trizomi 21 taraması için yeni bir belirteç olabileceği konusudur. Bu yapısal değişiklikler mid ve son trimester fetal ölçümler ve doğum esnasında yenidoğan ile ilgili bir takım sonuçlara sebep olabilmektedir. Amacımız "Fetal Beyin Açısı"nda yapısal anomali saptanan gebelerin fetuslarında yapılacak diğer ölçümlerde farklılık olup olmadığını ve bu gebelerin dünyaya getirdiği yenidoğanlarda Trizomi 21 olma olasılığının karşılaştırılması olacaktır.
- Araştırmaya Doğum Salonu Kliniği altında polikliniklerde takibi yapılan gebeler dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmamı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından tanı ve takipte sizin için en uygun tedavi planı uygulanmaya devam edecektir

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

1. Çalışma sizi herhangi bir risk altına sokmamaktadır. Poliklinik takiplerinizde bebeğinizin beyin açısı ve doğumdan sonra bebeğinizin durumu kaydedilecektir. Size ve bebeğinize herhangi bir girişimsel işlem uygulanmayacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Araştırmadan beklenen toplum yararı; Çalışmanın sonunda; Beyin Açısında yapısal anormallik olmasının yenidoğandaki olası intrapartum ve postpartum etkisini öngörerek doğumların uygun merkezde planlanması (yenidoğan kliniğinin olduğu merkezler) olacağını düşünüyoruz.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Yasemin DADAŞ

GÖREVİ : Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Doktoru

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi’nde çalışmakta olan Dr. Yasemin DADAŞ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı**Görüşme tanığı:**

Adı, soyadı:

Adı,soyadı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: