

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

142176

**FETAL ANOMALİLERDE
BETA-2 MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİ VE
PRE-POSTNATAL ULTRASONOGRAFİ İLE
TANI VE TAKİP**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Erol BASUGUY

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Abdurrahman ÖNEN

DİYARBAKIR - 2004

ÖNSÖZ

Çocuk cerrahisi uzmanlık eğitimimde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Doç. Dr. Selçuk OTÇU, Doç. Dr. Ali İhsan DOKUCU, Doç. Dr. Abdurrahman ÖNEN ve Yrd. Doç. Dr. Hayrettin ÖZTÜRK'e en derin şükranlarımı sunarım.

Klinik çalışmalarımnda ihtisas sürem boyunca büyük yardımlarını gördüğüm tüm çocuk cerrahisi çalışanlarına ve klinik rotasyonlarımdaki çalışmalarımnda katkıları olan çocuk cerrahisi dışındaki bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında büyük emek ve yardımlarını gördüğüm hocam Doç. Dr. Abdurrahman ÖNEN'e ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca, yoğun çalışma günlerimde desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Dr. Erol BASUGUY

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
A - TARİHÇE	3
B - SIKLIK	4
C - ETİYOLOJİ	5
D - PATOGENEZ	7
E - DOĞUMSAL ANOMALİLERDE PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ	8
F - DOĞUMSAL ANOMALİLERDE PRENATAL TEDAVİ	12
G - KORUNMA	17
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	20
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	35
TÜRKÇE ÖZET	36
İNGİLİZCE ÖZET	37
KAYNAKLAR	38

GİRİŞ

Doğumsal anomaliler halen tüm dünyada tıbbi, sosyal ve ekonomik yönden önemli bir problem oluşturmaktadır. Bu hastalıkların henüz bebek doğmadan erken dönemde tanınması, hem doğacak bebeğin sağlığı bakımından, hemde hastalıklı bir bireyin topluma katılmasıyla ortaya çıkacak sosyal ve ekonomik problemlerin önlenmesi bakımından önem arz etmektedir.

Doğumsal anomalilerin tespiti 1980'li yıllardan sonra büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Bu alanda özellikle yüksek rezolüsyonlu ultrasonografik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve fetal kandaki çeşitli biyokimyasal parametrelerin tespiti büyük katkı sağlamıştır. Ultrasonografik görüntülemenin gelişmesi ile doğumsal anomalilerin antenatal dönemde tespiti kolaylaşmıştır. Ultrason yardımı ile doğumsal anomalili olgularda prenatal girişim imkanı ve ultrason eşliğinde yapılan invazif girişim teknikleri ile fetusun kromozom analizi ve fetal biyokimyasal parametreler ölçülebilmektedir.

Çalışmamızda, doğumsal anomalilerde serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile bu olgularda pre ve postnatal ultrason sonuçlarını değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

Bebeğin dünyaya sağlıklı gelmesinde yapılması gereken en önemli evrelerden biri doğumsal anomalilerin erken dönemde saptanması, sağlıklı takibi ve mümkünse tedavisinin yapılmasıdır. Prenatal tanı, doğumsal anomalilerin erken teşhis ve gerekirse erken sonlandırılması veya tedavisi için önemlidir (1,2).

Doğumsal anomaliler bir organ yada sistemin normal anatomik yapıdan sapması olarak tanımlanabilir. Anomaliler bir organ primordiumunun baştan anormal olması veya normal olan primordiumun gelişimi esnasında dış etkenlerin etkisinde kalması sonucunda meydana gelir (3,4).

Major anomaliler önemli işlevsel ve estetik sonuçlar doğurur ve çoğu kez yaşamı kısıtlar. Major anomalilerin sıklığı yaklaşık %3'tür (5). Doğumda belirlenemeyen ve etkileri daha sonra ortaya çıkan anomalilerle birlikte bu oran %5-6'ya yükselir. Minor anomaliler ise tıbbi yada estetik önemli bir sorun oluşturmaz. Bu anomaliler etnik gruplarda farklılık göstermekle beraber yaklaşık %3-4 oranında görülür ve çoğu kez izoledir (5). Bazı yazarlara göre major konjenital anomalilerin saptanması halinde postnatal mortalitede %16'lık düşüş sağlanacağı öne sürülmüştür. Diğer taraftan konjenital anomalisi olan çocuklar toplum için ekonomik bir yük ve aile için önemli bir stres kaynağı oluştururlar (6,7).

Prenatal tanıya yönelik tarama programlarının yaygın kullanımı sonrası son on yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da spina bifida ve anensefali prevalansı düşmüştür (8,9). Aynı dönemde Amerika Birleşik Devletlerinde prenatal tanısı zor olan konjenital anomalilerin (kardiovasküler anomaliler gibi) prevalansı artmıştır (8). Perinatal mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etki yapan bazı maternal ve fetal problemler, prenatal tarama teknikleri ile belirlenebilir ve bunun sonucunda zamanında müdahale ile fetus açısından iyi bir şekilde sonuçlanabilir (10). Doğumsal anomalilerin ortaya çıkarılmasında ve

bu anomalilerin prognozunun belirlenmesinde çeşitli biyokimyasal parametreler ile pre ve postnatal ultrasonlarla seri takipler çok önemlidir.

A - TARİHÇE

Hiç şüphe yok ki gebelik insanlığın en erken devirlerinden beri bilinen bir durumdur. M.Ö. 30000-20000 yılları arasındaki o dönemde gebelik hem istenen hem de korkulan bir olaydı. Hamile anneler pişmiş topraktan yapılmış küçük heykelcikler taşırlardı (11). Bu figürleri kaplayan kırmızı renk muhtemelen kanı simgeliyordu. Fetusun hastalanmasını önlemek için doğmamış çocuğun bu şekilde pasif bir terapi yöntemi ile profilaktik bir önlem olarak korunması zorunlu görülürdü.

Yunanlılar tıbbın koruyucusu tanrı Apollon'a Delphi'deki tapınağında ibadet ederlerdi. Bedeni yakılmak üzere ot yığınının üzerine getirildiğinde Apollon ölü annenin karnını yarararak oğlu Asklepius'u çıkarıp almıştı (11). O zamanlarda intrauterin tedavi çok zor olmakla birlikte Apollon ve Zeus'un ortaklaşa çalışmaları övgüye değerdi. Semele bir yangında ölmek üzereyken Apollon karnındaki yedi aylık bebeğini onun rahminden çıkarmıştı. Fetusun gelişimini tamamlaması için, fetusu Zeus'un aslanlarından birinin rahmine yerleştirmiş ve iki ay orada büyümesini sağlamıştır (11).

16.yüzyıla kadar otopsiye izin verilmiyordu. Bir çok bilim adamı ve araştırmacı, cesetler üzerinde disseksiyon yaptıkları için kovuşturmaya uğruyorlardı (11). Rönesans'ın başında insan vücuduna olan ilgi arttı. Hekimler ve tıp öğrencileri, insan anatomisi ve vücudun işlevleri hakkında daha çok bilgi sahibi olma arzusuna kapıldılar. Fakat o yıllarda hasta bir fetus için yapılabilecek fazla bir şey yoktu.

Günümüzde bilim önemli ilerlemeler kaydetmiştir. İntrauterin tedavi ise bilimsel anlamda tam olarak amniyotik kaviteye yapılan ponksiyon ile amniyos sıvısının analiz

edilerek değerlendirilmesi ile başlanmıştır. Fetusun ilk kez açıldığı 60 yıl önceki tıbbi müdahaleden beri intrauterin tedavi düşe kalka ilerlemeye devam etmiştir. Oueenan tarafından Rh uyuşmazlığının transfüzyon ile giderilmeye çalışıldığı müdahalelerden günümüze gelinceye kadar intrauterin ameliyatlar son derece gelişmiş düzeye ulaşmıştır. Günümüzde bazı çok gelişmiş merkezlerde ciddi intrauterin girişimler başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (12).

B - SIKLIK

Santral sinir sistemi anomalileri 1000'de 5.3-6.2 görülür (13,14) ve tüm anomalilerin %12-31'ini oluşturur. Kardiyovasküler sistem anomaliler 1000'de 8 (15), üriner sistem anomalileri 1000'de 2-5 (13,16), müskuloskeletal anomaliler 1000'de 2.6-14.3 (14) ve solunum yolu anomalileri 1000'de 4.3 gözlenir (14).

Ülkemizde 21907 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada gebelik esnasında problem saptanan grupta doğumsal anomali oranı %3.8, normal gebelerde ise %1.5 oranında saptanmıştır (17). Aynı çalışmada prenatal ultrasonografide anormalite saptanan bebeklerin %10.5'da doğumsal malformasyon tespit edilirken, ultrasonografide herhangi bir patolojik bulgu saptanmayan gebelerin bebeklerinde %1.4 oranında doğumsal malformasyon gözlenmiştir. Doğumsal anomali sıklığı Batı Anadolu bölgesinde belirgin olarak düşük saptanırken, anomali sıklığı 35 yaşın üzerindeki annelerin bebeklerinde belirgin olarak yüksek gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan bu çalışmada doğumsal anomalilerin sıklığı, %5.56 oranında genitoüriner sistem (labial füzyon, kriptorşidizm, hipospadias, epispadias ve cinsiyet belirsizliği), %5.66 oranında kas-iskelet sistemi (konjenital kalça çıkığı, pes kavus, pes ekinovarus, konjenital skolyoz ve polidaktili), %4.5 oranında santral sinir sistemi (nazal ensefalosel, spina bifida ve konjenital hidrosefali), %4.42 oranında baş boyun (mikrosefali, makrosefali ve diğerleri), %1.6 oranında gastrointestinal sistem (özefagus atrezisi-

trakeoözefagial fistül, imperfore anüs, omfalosel, gastroşizis), %1.8 oranında kardiyovasküler sistem (ventriküler septal defekt ve atrial septal defekt), %0.82 oranında solunum sistemi (pektus ekskavatus ve pektus karinatus) ve % 1.32 oranında kromozomal anomaliler (trizomi 21, trizomi 18 ve Turner sendromu) saptanmıştır (17).

C - ETİYOLOJİ

1) Annenin gebelikte geçirmiş olduğu enfeksiyonlar (18):

- *Toksoplazma*: İlk iki trimesterde düşük ile sonlanır. İkinci trimesterde mikrosefali, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon, mental gerilik ve meningosele yol açar.
- *Rubella*: Mikrosefali, büyüme geriliği, sensoryonöral işitme kaybı, glokom, katarakt, korioretinit, mikroftalmi ve kalp defektleri.
- *Sitomegalo virus*: Mikrosefali, serebral kalsifikasyon, korioretinit ve hepatosplenomegali.
- *Varisella*: Nörolojik sekel ve ölüm oranı yüksektir.
- *İnsan Parvo Virüsü*: Eritema İnfeksiyozuma sebep olur. Non-immun hidrops fetalis ve ölüme neden olabilir.
- *Sifiliz*: Progressif hidrosefali, korioretinit, üveit, optik atrofi ve glokom.

2) Anneye ait gebelik öncesi hastalıklar:

- *İnsüline bağımlı diyabet*: Bu annelerin bebeklerinde, ilk yılda major malformasyon çıkma oranı %8'dir. Omurga, alt ekstremitte, kalp, böbrek ve dış genital organ anomalileri en sık görülenlerdir.
- *Maternal Fenilketonüri*: Gebelik esnasında uygun diyet tedavisi almayan anne bebeklerinde mental gerilik (%92), mikrosefali (%73), konjenital kalp hastalığı (%12), intrauterin ve postnatal büyüme geriliği (%40) ve spontan düşük (%40) görülür.

- *İyot eksikliği:* Gebeliğin ilk yarısında annede iyot eksikliği fetusun beyin gelişimi ve işlevini bozar.
- *Hipertermi:* Deneysel hayvanlarında maternal hiperterminin teratojenik etkisi kanıtlanmıştır. Nöral tüp defekti, yüz anomalileri ve mental geriliğe yol açabilir.

3) Annenin gebelik sırasında aldığı ilaçlar:

- *Alkol:* Gelişmiş ülkelerde canlı doğumlarda fetal alkol sendromu (FAS) 1/300-2000 bildirilmiştir. Belirtileri mikrosefali, mental gerilik, irritabilite, yüz anomalileri, eklem kontraktürleri, distal parmak hipoplazileri ile konjenital kalp defektleridir.
- *Antikonvülsifler:* Epilepsili annelerin malformasyon sıklığı genel topluma göre 2-3 kat fazladır. Risk kullanılan ilaca, fetusun genetik yapısına ve epilepsi türüne göre değişir. Fetal hidantoin sendromu gelişir. Mikrosefali, prenatal büyüme geriliği, mental gerilik, büyük fontanel, hipertelorizm, basık burun kökü, kısa kalkık burun, yarı damak ve dudak ile distal falanksalarda hipoplazidir.
- *Karbamezepin:* Fetal hidantoin sendromuna benzer belirtiler gözlenmiştir.
- *Pirimidone, Barbitüratlar ve Triiodine:* İnsanda teratojenik etkisi vardır. Benzer belirtilere yol açabilir.
- *Valproik asit:* En sık görülen konjenital anomali nöral tüp defektleridir.
- *Kemoterapötikler:* Aminopterin ve onun metil türevi olan metotrexat (MTX) folik asit antagonistleridir. Bu ilaçlar erken gebelikte düşüklere, geç gebelikte ise aminopterin sendromuna yol açar. Bu sendrom; Büyüme geriliği, kalvarium defektleri, ekstremitte anomalileri ile tanınır. Siklofosfamid benzer şekilde teratojeniktir.
- *A-vitamini:* Kulak hipoplazisi, mikrognati, dar alın, hipertelorizm, kalp ve santral sinir sistemi defektleri, timus defektleri ve spontan düşüklere yol açar.
- *Radyasyon:* Aşırı radyasyon mikrosefali ve yüz anomalileri şeklinde doğumsal anomalilere, intrauterin büyüme geriliği ve embriyo ölümlerine yol açar. Radyasyon riski

1. trimesterde en yüksektir. 2 ve 3. trimesterde risk giderek azalır da santral sinir sistemi için her evrede risk söz konusudur (18).

D - PATOGENEZ

Doğumsal malformasyonların patogenezi karmaşık olup tam anlaşılamamıştır. Prenatal dönemdeki etkenin zamanı, oluşan malformasyonun meydana çıkması ve tipi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsanların intrauterin gelişimi iki evreye bölünebilir; gebeliğin ilk dokuz haftasını kapsayan embriyonik dönem ve doğuma kadar süren fetal dönemdir. Döllenmeden sonraki ilk üç hafta olan erken embriyonik dönemde zararlı etken ya düşük veya ölüme neden olmaya yetecek kadar hücreye zarar verir veya herhangi bir gelişimsel defekt olmaksızın embriyonun iyileşmesine imkan sağlayacak ölçüde az hücreye zarar verir. Üçüncü ve dokuzuncu hafta arasında embriyo teratogeneze en fazla duyarlıdır. En fazla zarar göreceği dönem dördüncü ve beşinci haftalardır. Germ hücre tabakalarından organ oluşumu bu dönemde gerçekleşir. Organogenezi takip eden fetal dönemde ise organlarda büyüme ve olgunlaşma olur. Bu dönemde teratojenlere olan duyarlılık azalmıştır, ancak bu dönemde de intrauterin büyüme geriliği oluşabilir (19).

Teratojenik etkinin zamanı, ortaya çıkan spesifik malformasyon yönünden de önemlidir. Dolayısıyla herhangi bir teratojenik ajan hamileliğin değişik zamanlarında farklı malformasyonlar ortaya çıkarabilir. Genel olarak, tamamlanmamış morfogeneze sonucu oluşan malformasyonların temelinde söz konusu organın gelişimi henüz bitmeden teratojene maruz kalma yatmaktadır. Pek çok doğumsal malformasyon morfogenezdaki hatalar sonucu olduğundan gelişimsel olayları kontrol eden genler muhtemelen teratojenlerden etkilenmektedir (19).

E – DOĞUMSAL ANOMALİLERDE PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

Non-invazif yöntemler:

- 1- Prenatal ultrasonografi
- 2- Maternal kanda bakılan “fetal marker” lar.

İnvazif yöntemler:

- 1- Amniyosentez
- 2- Korionvillus örnekleme (KVS)
- 3- Fetal kan örnekleme (kordosentez)
- 4- Çölosentez
- 5- Fetal vücut dokularının incelenmesi.

NONİNVAZİF YÖNTEMLER:

1- Prenatal ultrasonografi: Prenatal tanı yöntemleri içinde fetal risk ve annenin rahatlığı açısından en uygun yöntemdir. İleri teknoloji ile donatılmış yeni ultrasonografiler fetal tıbbı yeni boyutlar kazandırmıştır. Prenatal amaç ile en çok 15-24. haftalar tercih edilmektedir (20). Fetusa ait şekil bozuklukları, santral sinir sistemi anomalileri, gastrointestinal sistem anomalileri, kardiyovasküler sistem anomalileri, muskuloskeletal anomaliler, genitoüriner sistem anomalileri, solunum sistemi anomalileri ve fetusa ait tümörler saptanabilir. 1972 yılında doğum yöntemini değiştiren, prenatal tanı konmuş ilk doğumsal anomali Campell ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (21). Ultrasonografi eşliğinde amniyosentez, korion villus örnekleme ve kordosentez gibi çeşitli invazif girişimler yapılabilmektedir (22). Doğumsal anomalilerin ultrasonografik tanısında esas prensip, normal fetal anatomiden hareket edilmesidir.

2- Maternal kan parametreleri: Maternal serumda alfa-feto protein, östriol (E3), human korionik gonadotropin (hCG), CA-125, endometrial proteinler ve gebeliğe özel proteinler prenatal tanıda kullanılmaktadır. Trizomi 21 olgularında maternal serumda alfa feto protein ve ankonjuge E3 değerleri düşerken hCG artış gösterir (23,24). Alfa feto protein çoğul gebeliklerde, nöral tüp defektleri, konjenital nefrozis, karın ön duvarı defektleri, oligohidroamnios, plasenta anomalileri, fetomaternal kanamalarda, annenin karaciğer hastalıkları ve bazı kanserlerde yükselir (23).

İNVAZİF YÖNTEMLER:

1- Korion villus örnekleme (KVS): KVS'de fenil ketonüri, kistik fibrozis, orak hücreli anemi, thalessemi, Duchenne müsküler distrofi tanısı konabilir (25). KVS amniosenteze göre daha zor ve daha risklidir.

2- Cölosentez: Gebeliğin 12.haftasına kadar ekstraembriyonel mezodermden gelişen ekstraembriyonik çöломik kavite amnion kenarını çevrelemekte ve çöломik sıvıyı içermektedir. En iyi olarak 6-10. gebelik haftalarında genetik materyal alınabilir (26).

3- Doku Testleri: Fetal deri, karaciğer ve diğer organlardan özel yöntemler ve araçlarla biopsi alınabilir.

4- Amniyosentez: Prenatal tanıda kullanılan invazif yöntemler içinde en sık kullanılan ve morbiditesi en az olan yöntemdir (27). Amnion sıvısı berrak açık sarı renkli PH'sı alkalen bir sıvıdır. Amniyosentez 10. gebelik haftası ile term arasındaki bütün gebelik haftalarında uygulanabilir. Ancak kromozom anomalilerinin tespit edilmesini sağlamak amacı ile yapılan genetik amniyosentez için en ideal hafta 16-21. haftalardır (28). Sitogenetik tanı, nöral tüp defekti ve metabolik bozuklukların tanısı ve fetal akciğer matüritesi tayininde kullanılabilir. Ayrıca, tedavi amaçlı olarak polihidroamniosta drenaj ve fetal bozuklukların tedavisi için amniyosentez uygulanabilir (29). Ancak, ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilir.

5- Kordosentez: Fetal kan örnekleme ve intrauterin kan transfüzyonları için en sık kullanılan yöntemdir (30). Anneye yatıştırıcı (diazepam) yalnızca uzun tedavi prosedürleri için verilir. Kordosentez için 20-25 gauge'lik normal bir spinal iğne kullanılmaktadır. Göbek bağı içinde veni örnekleme arteri örneklemeden daha kolay ve güvenilirdir. Arterin ponksiyonu bradikardi ve daha uzun kanamaya neden olabilir (31). Kordosentezin en sık komplikasyonları; koryoamnionit (%1), fetal kayıplar (%40'ından koryoamnionit sorumludur) (32,33,34), kanama (kordosentezin en yaygın komplikasyonudur, genellikle hafif ve ponksiyon yerinde oluşan kanamalardır) (31), kordon hematomu (%17), bradikardi (%3-12) ve erken doğum (%5-7)'dur (31).

Kordosentez ile alınan fetal kanda bakılan bazı önemli markerler:

- **Beta-2 Mikroglobulin:** Beta-2 mikroglobulin, yirmi yıl önce Berggard ve Bearn tarafından Willson hastalığı ve kronik cadmiyum zehirlenmesi olan işçilerin idrarında bulunmuştur (35). Değişik hücre sıvılarında değişik oranlarda bulunur (36,37). 100 aminoasitten oluşan protein yapısında 11800 dalton ağırlığında bir moleküldür. Beta-2 mikroglobulin geni 15. kromozom üzerinde yer alır. Fetal serum beta-2 mikroglobulin, fetal glomerüler fonksiyon için önemli bir markerdir. Çünkü glomerüller tarafından tamamen filtre edilir. Tübüler hücreler tarafından rezorbe ve katabolize edilir (35). Bu nedenle, düşük glomerüler filtrasyon hızında beta-2 mikroglobulin katabolizması azalır ve fetal kanda konsantrasyonu artar (38,39). Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi fetal idrar analizinden teorik olarak üç nedenle daha üstündür; 1) üriner Na bakılmaksızın glomerüler fonksiyonu yansıtır ve tübüler hasar sonucu beta-2 mikroglobulin düzeyi artar, 2) gestasyonel yaştan bağımsızdır, 3) asimetrik böbrek yerleşimi olanlarda fetal idrar alınması güçtür. Buna karşın fetal serumdaki beta-2 mikroglobulin düzeyinin postnatal morbidite tahmini için kullanılması hala tartışmalıdır. Serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri sağlıklı yetişkinlerde yaşla birlikte glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak artar (40,41). Diğer biyolojik sıvılardaki değerleri tablo 1'de özetlenmiştir (35).

Tablo 1: Biyolojik sıvılarda beta-2 mikroglobulin düzeyleri

(mgr/dl)

Serum (10-30 yaş)	1,5 ± 0,3
Serum (31-50 yaş)	1,65 ± 0,25
Serum (51 yaş üstü)	1,8 ± 0,35
Serebrospinal sıvı	0,7-1,8
Sinovial sıvı	1,2-3,5
Tükrük	0,6-2,4
Safra	0,07-0,17
Süt (2-3 günlük)	19,8-27,6
Süt (2 aylık)	3,36-14,6
Sperm	50-60
Fetus	1-3

Bir çok hastalık artmış invivo beta-2 mikroglobulin üretimi ile birlikte. Bunların bazıları lenfoma, kronik lenfositik lösemi, myelomonositik lösemi ve myelomadır. Serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri bazı viral hastalıklarda da artar. Özellikle enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B, nonA non B hepatit ve AIDS'te de düzeyi artabilir. Ayrıca, sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, Sjögren sendromunun aktivasyonu ile artış gösterir. Tüm bu klinik bilgiler beta-2 mikroglobulin düzeyinin makrofaj yada lenfosit stimülasyonu ile arttığını göstermektedir (35).

- ***Cystatin C***: Çocuklarda ve yetişkinlerde glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesinde bir marker olarak önerilmektedir. Cystatin C, 13.3 kD ağırlığında bir molekül olup plasentayı geçmez. Glomerüler tarafından filtre edilip tubuluslar tarafından reabsorbe ve metabolize

edilir. Bu nedenle, normalde idrarda bulunmaz, ancak böbrek fonksiyonu bozulursa idrara çıkar. Cystatin C şiddetli renal yetersizliği olan fetuslarda belirgin olarak artar (42,43).

- *N-Acetyl B-D Glukozaminidaz (NAG)*: Yüksek moleküler ağırlıklı, glomerüllerden hidrasyona uğramayan lizozomal bir hidrolazdır. İdrarda bulunduğu zaman renal dokudan kaynaklandığı için renal tübüler hasarın göstergesidir. İdrar Na konsantrasyonu, beta-2 mikroglobulin ve NAG ile direk ilişkilidir (44).

F – DOĞUMSAL ANOMALİLERDE PRENATAL TEDAVİ

Fetal tedavi konsepsiyon öncesi başlar. İyi sonuç için embriyo ve fetusun sık kontrolden geçmesi gerekmektedir. Fetal tedavi fetusun hastalığına ve bazı ön koşullara göre yapılır. Fetusa ulaşım teknikleri ve tanı için yeterli laboratuvar desteği olmayan merkezlerde fetal tedavi yapılmamalıdır. Tedavi, tanıyı takiben yapılacak bir işlem olduğundan ve multidisipliner bir karaktere sahip olduğundan dördüncü basamak sağlık merkezlerinin işlemlerindedir (45,46).

Fetal tedavi doğum sonrası yeterli “yaşam kalitesi” elde edilebilecek durumlarda uygulanmalıdır. Bazen sadece erken doğum sorunun çözümü için yeterli olmaktadır. Fetal tedavide zamanlama önemli olup, normal fetal gelişim sırasında ortaya çıkan engelin ortadan kaldırılmasını sağlamaya yöneliktir (47). Tedavisi mümkün olmayan hastalıklarda veya beraberinde genetik problemlerin bulunduğu durumlarda fetal cerrahi girişimler yapılmamalıdır. En önemlisi de annenin tekrar gebe kalma olasılığının bulunduğu durumlarda anneye zarar verici uygulamalardan kaçınılmalı ve ailenin uzun dönemdeki faydaları göz ardı edilmemelidir.

Fetal tedavide ilk aşama tanıdır, ancak asıl sorun tedavinin zamanlanması ve optimizasyonudur. Fetal tedavide ana unsurlardan bir tanesi de sebep sonuç ilişkisinin iyi

değerlendirilmesidir. Tablo 2’de fetal hastalık nedenleri ile muhtemel sonuçlar görülmektedir.

Tablo 2: Fetal sağlık problemleri ve sebep sonuç ilişkileri (45)

SEBEB
1. Kalıtsal hastalıklar
2. Embriyogenezis ve organogenezis sırasında oluşan etkilenmeler (Teratojenik hastalıklar)
3. Fetal enfeksiyonlar
4. Travmaya bağlı fetal etkilenme
5. Fetal metabolizmanın kronik etkilenmesi ve intrauterin gelişme geriliği
6. Fetusta akut metabolizma değişiklikleri
SONUÇ
1. İntrauterin ölüm
2. Yaşam kalitesi açısından kabul edilemeyecek şekillere sahip fetus
3. Doğumu takiben tedavisinin devam etmesi gereken fetuslar <ul style="list-style-type: none">i. Doğum sonu tedavi ile yaşam kalitesi düzelecek grupii. Tedavi ile yeterli yaşam kalitesi elde edilme ihtimali az olan grup
4. Sağlıklı yeni doğan

FETAL TEDAVİDE MATERNAL YAKLAŞIMLAR:

1. İndükleyici yaklaşımlar: Bu grupta en iyi bilinen, prematür eylem riski olanlarda maternal kortikosteroid uygulanmasıdır. Amaç fetal akciğer matürasyonun uyarılmasıdır (48).

2. Vitamin ve mineral uygulamaları: Folik asit uygulamalarının nöral tüp defektini azalttığını bildiren çalışmalar vardır (47).
3. Kardiyak problemler ve aritmiler: Fetal tedavi açısından özellikle aritmiler çok önemlidir (47,49).
4. Konjenital adrenal hiperplazi: Konjenital adrenal hiperplazide dışarıdan anneye deksametazon verilerek fetal adrenal bezlerin kontrol altına alınması mümkündür. 0.25mg/gün deksametazonun gebeliğin 7-9. haftalarından itibaren başlanması tavsiye edilmektedir (47,40,50).
5. Fetal hipotiroidizm: Fetal akciğer maturasyonunun uyarılması amacıyla amniyon sıvısına tiroksin uygulanmış ve fetal guatrın ufaldığı görülmüştür. Hipotiroidizmde hormonun transplasental geçiş göstermemesi nedeni ile intrauterin uygulamalar daha mantıklıdır (51).

Fetal tedavi medikal ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Medikal tedavi; transplasental (TPT) ve intrauterin medikal tedavi (İMT) olmak üzere ikiye ayrılır. Fetal cerrahi ise intrauterin cerrahi tedavi (İCT) ve ekstrauterin fetal cerrahi (EFC) olmak üzere ikiye ayrılır.

İNTRAUTERİN GİRİŞİMLER:

İntrauterin medikal tedavi (İMT) fetusa intravenöz (umbilikal ven, umbilikal venin intrahepatik kısmı, intrakardiyak ve fetal damarlar) intramüsküler veya intraperitoneal ilaç veya benzeri maddelerin verilmesidir. İntrauterin, intravasküler veya intraperitoneal kan ve kan ürünlerinin verilmesi de İMT'dir. İntrauterin cerrahi tedavi ultrason altında ponksiyon, iğne aspirasyonu ve şant uygulamalarını kapsadığı gibi endoskopik yaklaşımları da (fetoskopi ile yapılan müdahaleler) içermektedir.

FETAL CERRAHİ:

Fetal cerrahi, anne üzerinden fetusa yönelik yapılan operasyonlardır. İntrauterin cerrahi tedavi ve ekstrauterin cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. İntrauterin cerrahi tedavi 'fetal cerrahi' içinde konservatif kanadı oluşturmaktadır. Ana hatları ile ultrasonografi altında transabdominal ponksiyon yapılması, iğne aspirasyonu ve şant konmasıdır. İntrauterin cerrahi tedavide amaç fetusun doğduğu takdirde yaşayabileceği ve uygulanması muhtemel ameliyatı tolere edebileceği büyüklük ve maturasyona ulaşmasını sağlamaktır.

Ekstrauterin fetal cerrahi (EFC) agresif bir yaklaşımdır ve karakteri, intrauterin cerrahi tedaviden farklıdır. EFC'de histeretomi, fetusa doğrudan yaklaşım, operasyon ve ameliyata bağlı oluşan preterm eylemin tokoliz uygulamaları ile kontrol altına alınması söz konusudur (52). Fetal cerrahi endikasyonu konurken çok dikkatli olunmalıdır. Hasta seçimi yanı sıra uygulamanın cinsi ve zamanı da önemlidir. Tablo 3'te intrauterin cerrahi tedavi ve ekstrauterin cerrahi tedavi endikasyonları görülmektedir.

Tablo 3: Fetal cerrahi ve intrauterin müdahale endikasyonları (52)

A) EKSTRAUTERİN FETAL CERRAHİ (EFC) = AÇIK FETAL CERRAHİ:

- 1) Fetal böbrekte kalıcı harabiyet oluşturma riskine sahip ciddi obstrüktif üropatiler
- 2) Konjenital diafragma hernisi
- 3) Akciğerin konjenital adenomatoid malformasyonu
- 4) Akciğer maturasyonunu engelleyecek kadar büyük akciğer ve mediasten kitleleri
- 5) Sakrokoksigeal teratom
- 6) Bazı omfalosel ve gastroşizis
- 7) Bazı konjenital kalp hastalıkları

B) İNTRAUTERİN CERRAHİ TEDAVİ (İCT):

1. Ciddi obstrüktif üropatiler
2. Ciddi akciğer anomalileri; özellikle bilateral hidrotoraks ve pnömotoraks
3. Akciğerin konjenital adenomatoid kistik malformasyonu (makrokistik olanlar)
4. Akciğer ve mediasten kistleri
5. Kistik higroma (bası yapan tiplerinde)
6. Konjenital hidrosefali veya ventrikülomegali
7. Diğerleri

C) İNTRAUTERİN MEDİKAL TEDAVİ (İMT):

1. İnvasküler kan veya kan ürünleri transfüzyonu
 2. İntraperitoneal transfüzyonlar
 3. İnvasküler, intraperitoneal, intraamniyotik ve intramüsküler farmakolojik tedavi
 4. Kök hücre transplantasyonu ve gen tedavisi
 5. Diğerleri
-

G - KORUNMA

Sağlıklı fetal gelişim, annenin ve baba adayının gebelik oluşmadan iyi koşullara sahip olması ile başlar. Annenin gebeliğe sağlıklı bir biçimde başlaması çok önemlidir. Diğer önemli bir husus da teratojenik etkilerden uzak durmaktır. Kalıtsal hastalık taşıyıcıları genetik danışma almalıdır. Genetik hastalıklar için riskli aile ve kişilerin gebelikten önce belirlenmesi ve ailelerin bilgilendirilmesi çok önemlidir. Akraba evlilikleri nadir görülen otozomal resesif hastalıkların daha sık görülmesine yol açtığından toplumun bu tip evliliklerin riskleri hakkında bilgilendirilmesi gerekir (53). Annede metabolik hastalıklar varsa kontrol altına alınmalı ve özel diyetle geçilmelidir. Çinko, magnezyum gibi bir çok mineralin ve değişik vitaminlerin anneye uygun koşul ve miktarlarda verilmesi annenin gebeliğe iyi hazırlanmasını sağlar. Özellikle risk faktörü taşıyan gebelikler belli planlama çerçevesinde ele alınmalıdır (48,49). Rh (-) annelerde invazif yöntemlerle prenatal tanı uygulanırsa uygulama sonrası rhogam yapılması gerekmektedir. Sonuç olarak, prenatal tanının olduğu yerde fetal tedavi de olacaktır. Amaç insana ve haklarına saygılı ve kaliteli bir hizmet vermek, sağlıklı nesillerin gelişmesine hizmet etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Şubat-Kasım 2003 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran fetal anomali ve/veya hikayesi olan 29 gebeye seri pre ve postnatal ultrason yapıldı ve kordosentez ile alınan fetal kanda beta-2 mikroglobulin düzeylerine bakıldı. Çalışma kapsamına bir önceki sağlık kuruluşundan fetal anomali ön tanısı almış ve daha önceki gebeliklerinde kromozomal anomalili çocuk doğurma öyküsü, ileri yaş, kötü obstetrik anamnez, maternal anksiyete, Rh uygunsuzluğu ve tripple test pozitif olan hastalar alındı. Olguların 14 tanesi geldikleri merkezde fetal anomali ön tanısı almışlardı. Geri kalan olgular kontrol amaçlı sevk edilmişlerdi. Fetuser anomali yönünden değerlendirildi. Çalışmaya alınan olgular kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve bir çocuk cerrahisi uzmanı tarafından takip edildiler.

Prenatal ultrasonografide fetuserin tespit edilen anomalileri sistemlere göre değerlendirildi. Birden fazla organ anomalisi tespit edilen hastalar multisistem anomalisi olarak adlandırıldı. Bunun dışında sistemlere göre üriner sistem, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, iskelet sistemi anomalisi olarak sınıflandırıldı. Doğum sonrası, olgulara fizik muayene yapıldı, bazı olgularda ilk 4 saat içinde kan beta-2 mikroglobulin düzeyi ölçüldü ve postnatal ultrasonografi yapıldı. Hastalarda tespit edilen anomaliler yine sistemlere göre sınıflandırıldı. Pre ve postnatal beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile ultrasonografi sonuçları karşılaştırıldı.

Fetuserde serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri ölçümü ve karyotip analizi için kordosentez yapıldı. Kordosentez yapılan hastalara girişim ve olası komplikasyonları hakkında detaylı bilgi verildi. Gebelerden girişim için izin alındı. Gebelere girişim öncesi ve sonrası hiçbir ilaç verilmedi. Kordosentez, Toshiba SSH-140A, 3.5 MHz konveks problu renkli doppler ultrasonografi eşliğinde, annelerin karın bölgesi povidine-iodine ile

temizlendikten sonra transabdominal olarak yapıldı. Ponksiyonlar kordon veninden yapıldı. Tek kullanımlık 21 gauge 12 cm'lik mandrenli spinal iğneler kullanıldı. Rh uygunsuzluğu olan gebelere girişim sonrası 300 µg anti-D immünglobulin uygulandı. Girişimle ilgili hiçbir gebede major komplikasyon gözlenmedi.

Karyotip incelemesi için heparinlenmiş tüpe 2 cc kan alınıp kültür ortamına ekildi. Kültürde üç gün kaldıktan sonra konvansiyonel sitogenetik yöntem kullanılarak kromozom analizi yapıldı. Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi, Dade Behring BNII adlı cihazda yedi dakika santrifüje edilerek ölçüldü.

Gebelerin kordosentez yapılan gebelik haftası, gebe yaşı, abortus sayısı ve eşiyile akrabalık derecesi araştırıldı. Postnatal dönemde bazı bebeklerde direk periferik damarlardan alınan kanda beta-2 mikroglobulin düzeyi ölçüldü.

BULGULAR

Toplam 29 gebe çalışmaya alındı. Bütün olgulara obstetrik ultrasonografi yapıldı ve kordosentez ile fetal kan alınarak serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri ölçüldü. Ancak, laboratuardan sadece 17 olgunun beta-2 mikroglobulin düzeyine ulaşabildik.

Çalışma kapsamına alınan gebelerin ortalama yaşı 30.6 ± 6.7 yıl (17-45 yıl) idi. Çalışma kapsamına alınan gebelerin yaş aralıkları grafik 1'de görülmektedir. Olguların ortalama abort sayısı 0.83 ± 1 adet (0-6) olarak saptandı. Gebelerin 14'ünde (%48) akraba evliliği tespit edildi.

Hastanemize başvuran olguların 14 tanesi gönderildikleri merkezde fetal anomali ön tanısı almıştı. Hastalar en çok herhangi bir sistem patolojisi belirtilmeden fetal anomali ön tanısı ile sevk edilmişlerdi. Daha sonra azalan sıklıkta sistem patolojileri belirtilerek genitoüriner sistem anomalileri (hidronefroz, polikistik böbrek ve megasistis), Rh uygunsuzluğu, gastrointestinal sistem anomalileri (ekojen barsak, batında asit ve dilate mide ve barsaklar), kardiyovasküler sistem anomalileri (kalpte ekojen odak, ventriküler septal defekt), tripple test pozitifliği, amniyon mayi patolojileri (anhidroamnios, polihidroamnios), ileri anne yaşı ve iskelet sistemi anomalisi ön tanısı ile sevk edilmişlerdi. Geriye kalan 15 gebe kontrol amaçlı hastanemize başvurmuştu. Annelerin ortalama gebelik haftası 24.1 ± 3.5 hafta (19-32 hafta) olarak tespit edildi.

Fetusların ortalama doğum haftası 35.8 ± 4 hafta (29-40 hafta) olarak tespit edildi. Doğum sonrası cinsiyet değerlendirildiğinde olguların %34.5'ü kız, %65.5'si ise erkekti. Doğum şekli, olguların % 37.9'unda normal vaginal doğum, % 41.4'ünde sezaryen ve %20.7'sinde ise ciddi multisistem anomalisi nedeniyle gebelik sonlandırıldı.

Kordosentezin yapıldığı gebelik haftası ortalama 24.1 ± 3.5 hafta (19-32 hafta) idi. Kordosentez çoğunlukla gebeliğin 20-24. haftaları arasında yapıldı, sadece 1 olguya gebeliğin 19. haftası ve altında yapıldı. Girişim yapılan hastaların gebelik haftasına göre dağılımı grafik 2’de görülmektedir.

Gebelerin prenatal ultrasonografisinde ayrıca amnion mayi miktarına bakıldı. İki olguda oligohidroamnios, 3 olguda polihidroamnios ve 2 olguda anhidroamnios tespit edildi. Geri kalan olgularda amnion mayi miktarı normal olarak değerlendirildi.

Kordosentez ile yapılan kromozom analizi sonucu fetal anomalili 4 fetusta kromozom anomalisi tespit edildi. Bunlardan bir tanesinde trizomi 18, bir fetusta down sendromu (trizomi 21), bir fetusta 21/22. kromozomda translokasyon ve bir fetusta 22. kromozomda fazlalık tespit edildi (Grafik 3). 5 olguda üreme olmadı. Diğer 20 olgu ise kromozomal açıdan normal olarak değerlendirildi.

Kromozom anomalisi tespit edilen 4 hastanın fetal anomaliler ile birlikteliği araştırıldı. Bu fetuslarda sistemlere göre kardiak (atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, kardiyomegali), gastrointestinal sistem (omfalosel), üriner sistem (bilateral hidronefroz) ve iskelet sistemi anomalisi tespit edildi (Tablo 4).

Kromozom anomalisi tespit edilen fetusların 2 tanesinin annesinin otuzbeş yaş ve üzerinde olduğu tespit edildi. Kromozom anomalisi tespit edilen bütün fetusların anneleri daha önceki gebeliklerinde düşük veya ölü doğum yapmıştı. Kromozomal anomali tespit edilen hastalarda girişim haftası 19-28. gebelik haftası arasında değişiyordu. En çok girişim 22. gebelik haftasında yapılmıştı. Kromozom anomalisi tespit edilen fetusların annelerinin demografik özellikleri tablo 5’de gösterilmiştir.

Pre ve postnatal beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile olguların antenatal ilk tanısı ve postnatal tanısı karşılaştırıldı (Tablo 6). Kromozom anomalisi tespit edilen olguların beta-2 mikroglobulin ile olan ilişkisi araştırıldı. Kromozom anomalisi olan 2 fetusda beta-2 mikroglobulin düzeyi 3’ün üstünde, 2 fetusda ise 2’nin altında bulundu (Tablo 7).

Gebelerin tümüne pre ve postnatal ultrasonografi yapıldı. Fetal anomaliler sistem anomalilerine göre sınıflandırıldı. Multisistem anomalileri içinde hidronefroz, ventrikülomegali, kardiyomegali, atriyoventriküler blok, ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), panensefali, serebral kist, servikal kitle, spina bifida ve iskelet sistemi anomalileri değerlendirildi. Üriner sistem anomalileri içinde hidronefroz, polikistik böbrek, merkezi sinir sistemi anomalileri içinde hidrosefali, ventrikülomegali, haloprosensefali, kardiyovasküler sistem anomalileri içinde VSD, ASD, kalpte hiperekojen odak, iskelet sistemi anomalileri için de pesekinovarus, iskelet displazisi, gastrointestinal sistem anomalileri içinde de batında asit, double-bouble olarak değerlendirildi. Fetüslarda prenatal dönemde ilk yapılan antenatal ultrasonografiye göre tespit edilen anomaliler grafik 4'te gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm olguların postnatal tanı ve ultrasonografileri kaydedildi. İlk ultrasonografide multisistem anomalisi olarak değerlendirilen 8 fetüsün postnatal ultrasonografi ve fizik muayenede sadece bir sisteme ait anomali tespit edildi. İlk ultrasonografide anormal bulgu tespit edilen 8 olguda postnatal ultrasonografi ve fizik muayene normal olarak değerlendirildi (Grafik 5).

KROMOZOM ANOMALİSİ	FETAL ANOMALİ TİPİ
Trizomi 18	Omfalysel, ASD, üreterosel, rizomeli
47 XXY (Down)	ASD, VSD, bilateral hidronefroz
22. kromozomda fazlalık	VSD, kardiyomegali, pesekinovarus, İUGR
21/22. kromozomda translokasyon	İskelet displazisi

Tablo 4: Kromozom anomalisi tespit edilen fetusların anomalilerle birlikteliği

OLGULAR	II	III	V	VII	Ortalama
Anne yaşı (yıl)	41	45	25	23	33.50
Abortus sayısı	0	1	0	1	0.50
Girişim Haftası	28	24	19	22	23.25
Amnion mayi miktarı	Polihidroamnios	Normal	Normal	Normal	

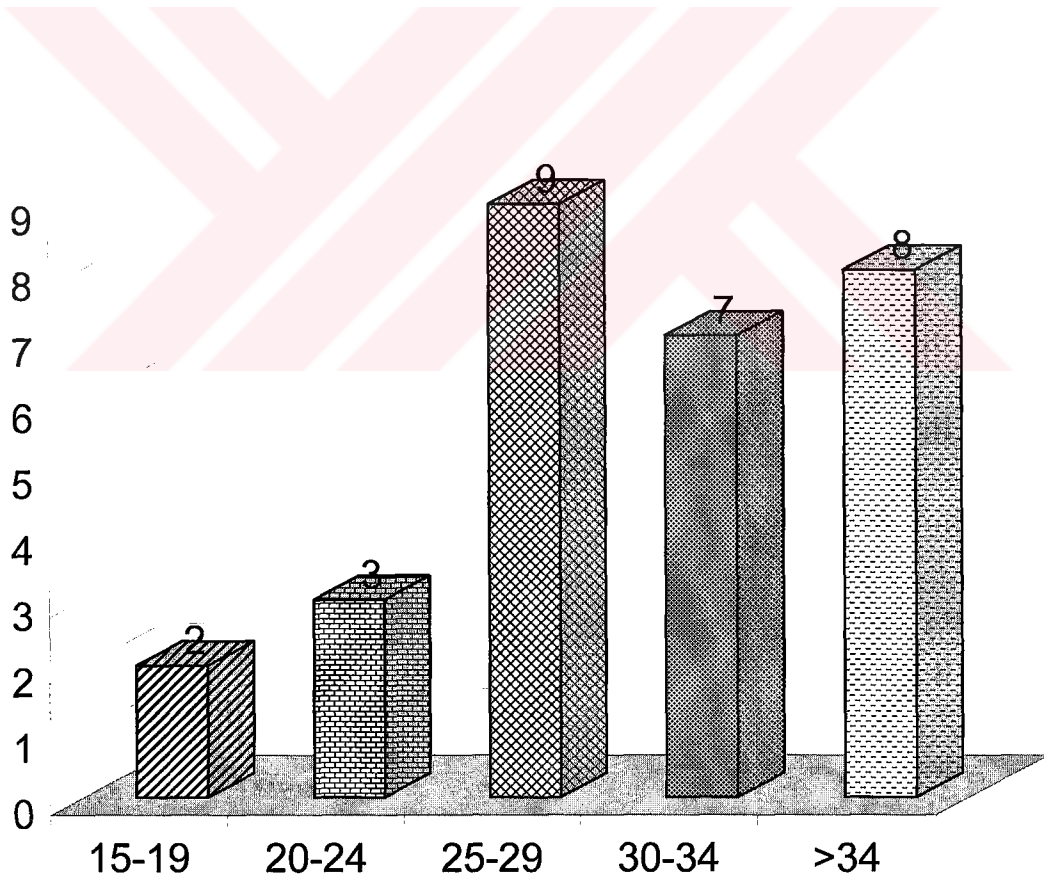
Tablo 5: Kromozom anomalisi tespit edilen fetusların annelerinin demografik özellikleri

İlk antenatal USG'de saptanan anomali tipi	Postnatal USG ve fizik muayenede saptanan anomali tipi	Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi (mg/dl)	Postnatal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi (mg/dl)
Üriner (Bilateral polikistik böbrek)	Üriner (Bilateral polikistik böbrek)	3.95	2.70
MSS (Bilateral ventrikülomegali)	MSS (Bilateral ventrikülomegali)	3.90	
MSS	Normal	3.21	
Multisistem (Omfalosele + ASD + üreterosele)	Multisistem (Omfalosele + ASD + üreterosele)	3.92	
MSS (Haloprozensefali)	Multisistem anomali (Haloprozensefali, yarı damak-dudak)	7.18	
Multisistem (ASD, VSD, bilateral hidronefroz)	Multisistem (ASD, VSD, bilateral hidronefroz, brakisefali)	1.82	4.58
Üriner (Bilateral hidronefroz)	Normal	3.16	
Multisistem (Konjoint twin)	Multisistem (Konjoint twin)	3.16	
Multisistem (Non immün hidrops)	Multisistem (Non immün hidrops, larinks atrezisi)	6.11	
Multisistem (Kalpte hiperekojen odak, ekojen barsak)	Normal	1.90	
İskelet (İskelet displazisi)	İskelet (İskelet displazisi)	3.03	
Multisistem (VSD, sol hidronefroz)	Multisistem (VSD, sol hidronefroz)	3.15	
Multisistem (Kalpte hiperekojen odak, batında asit, plevral efüzyon)	Exitus	3.19	
GİS (Double bouble)	GİS (Duodenal atrezi)	3.25	
GİS (Ekojen barsak)	Normal	0.82	
Üriner (Bilateral hidronefroz)	Normal	2.71	
Üriner (Bilateral hidronefroz, posterior üretral valv)	Üriner (Bilateral hidronefroz, posterior üretral valv. 2. gün exitus)	9.70	6.1

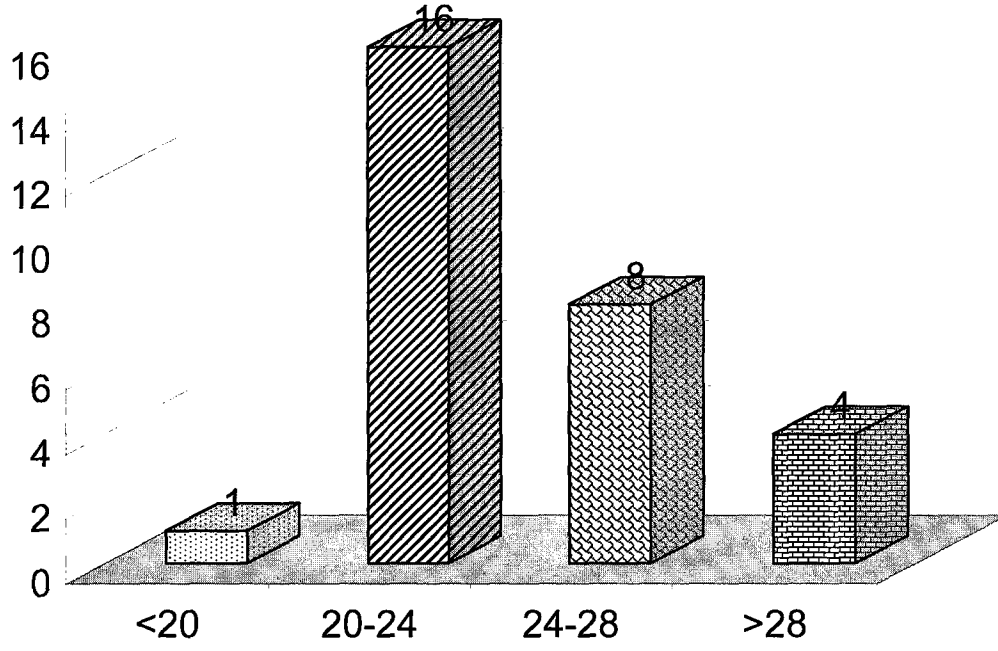
Tablo 6: Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ile antenatal ilk tanısı ve postnatal tanısının karşılaştırılması (MSS: Merkezi sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem)

Kromozom anomalisi	Fetal serum beta-2	Postnatal serum beta-
	mikroglobulin	2 mikroglobulin
	düzeıı	düzeıı
Tri-18 (Edward send)	3.90	
47XXY (Down)	1.82	4.58
22.kromozomda fazlalık	3.19	
21/22.kr. translokasyonu	0.82	

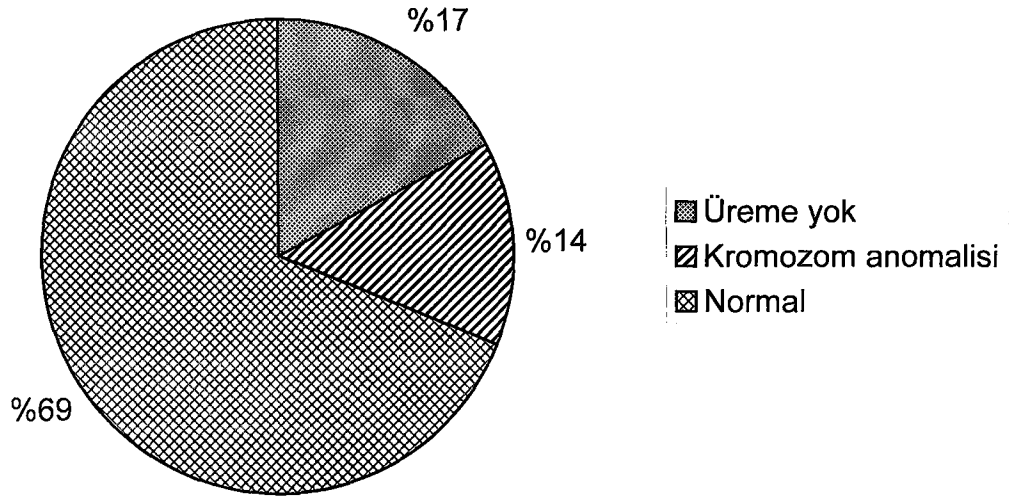
Tablo 7: Kromozom analizi yapılan fetusların beta-2 mikroglobulin değerleri



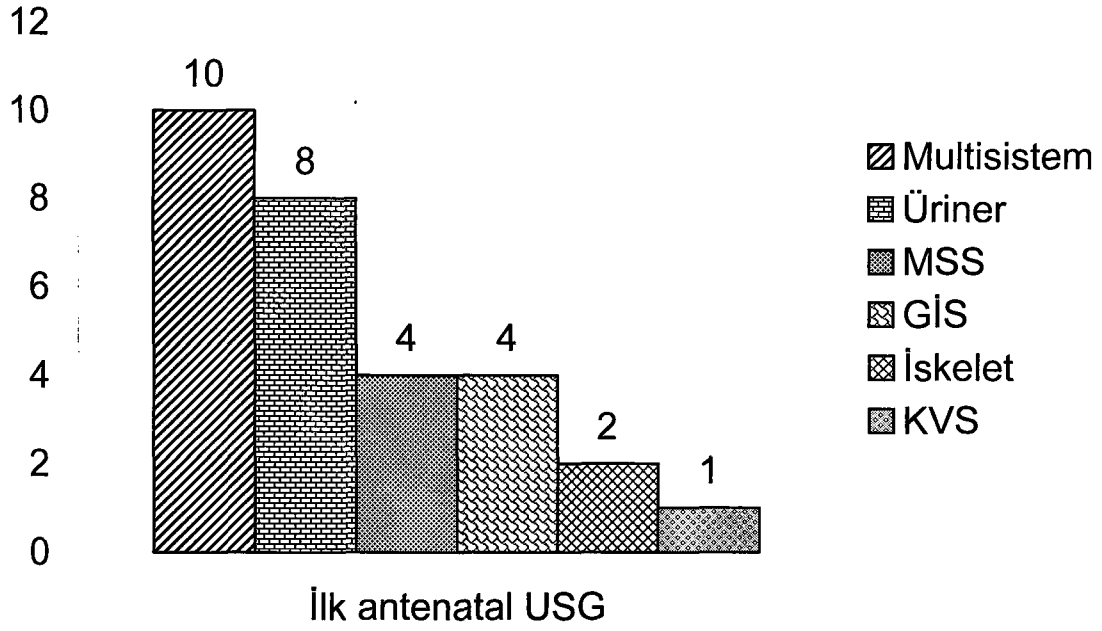
Grafik 1: Anomalili fetusların annelerinin yaş gruplarına göre dağılımı



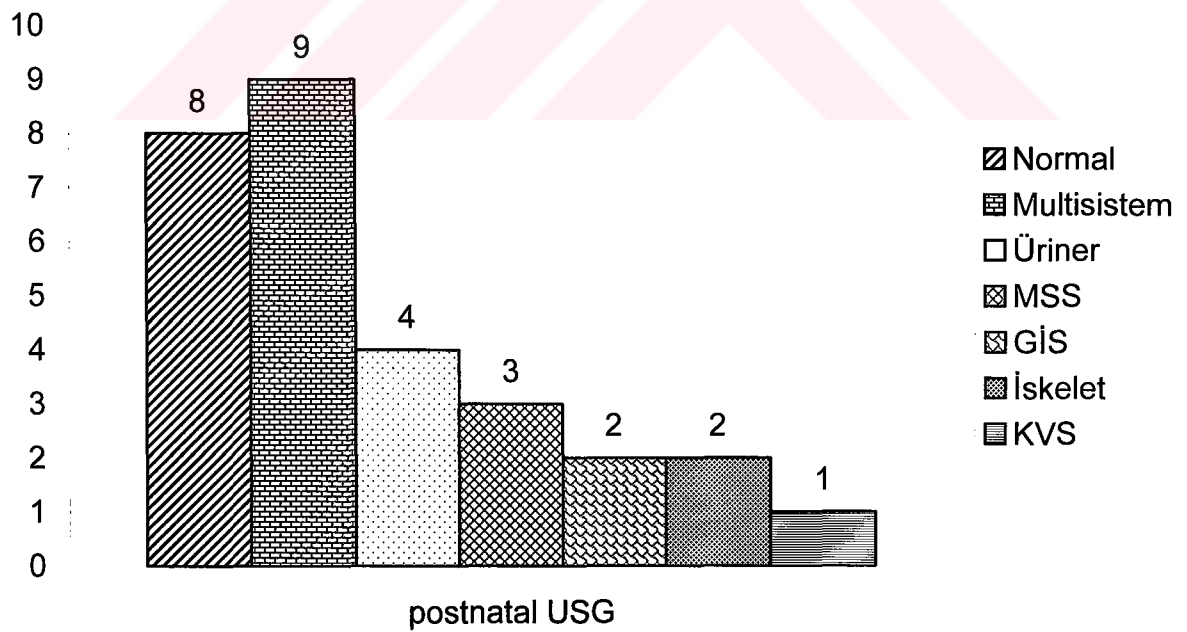
Grafik 2: Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi için fetal kan alma zamanının gebelik haftalarına göre dağılımı



Grafik 3: Kromozom analizi yapılan hastaların dağılımı



Grafik 4: İlk antenatal USG’de tespit edilen fetal anomalilerin sistemlere göre dağılımı
(MSS: Merkezi sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem, KVS: Kardiyovasküler sistem)



Grafik 5: Postnatal dönemde yapılan USG ve fizik muayenede tespit edilen bulgular
(MSS: Merkezi sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem, KVS: Kardiyovasküler sistem)

TARTIŞMA

Doğumsal anomalilerin erken dönemde teşhisi ve mümkünse tedavisinin yapılması çok eski devirlerden beri araştırma konusu olmuştur. Önceleri ilkel yöntem ve inanışlarla fetusun anne karnında korunmasına yönelik yapılan davranışlar artık yerini prenatal dönemde teşhis, tedavi ve gerekirse gebeliğin sonlandırılmasına bırakmıştır. Fetal anomali tanısı ve doğru yaklaşım için gerekli olan görüntüleme yöntemleri, genetik, çocuk cerrahisi, anatomi, embriyoloji ve teratoloji gibi çok farklı disiplinleri kapsayan bir birikimi gerektirmektedir.

Doğumsal anomaliler hem hastanın kendisi, hem ailesi, hem de toplum için önemli psikolojik, tıbbi ve ekonomik sorunlar doğuran bir durumdur. Bu konu çok eski zamanlardan beri araştırma konusu olmuş, ancak esas gelişmeler yirminci yüzyılın son çeyreğinde olmuştur.

Doğumsal anomalilerin prenatal dönemde ultrasonografi ile tanınması doğrudan ultrasonografi yapan hekimin deneyimine bağlı olduğu için, konjenital anomaliler için prenatal tanı isteyen hastaların beklentilerine cevap verebilecek merkezlere gönderilmesi uygun olur. Yanlış negatif tanı konjenital anomalisi bulunan bir çocuğun doğması ile aileyi, duygusal, tıbbi ve ekonomik bir yük altında bırakırken, yanlış pozitif tanı normal bir gebeliğin sonlandırılmasına sebep olarak aynı derecede kötü sonuçlar doğurabilir.

Prenatal dönemde tanı ve takip için günümüzde çok sayıda alternatif vardır. Düşünülen hastalığa göre çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Çalışmamızda, pre ve postnatal seri ultrasonografi ile fetal kanda ve bazı yenidoğanlarda postnatal kanda beta-2 mikroglobulin düzeylerine bakarak doğumsal anomaliyi tanımayı ve takip etmeyi amaçladık.

Antenatal ultrasonografi değerlendirilmesi anomalili fetusların tanısı için kullanılan bir seçenektir. Elde edilen sonuçlar çalışılan popülasyona büyük bağımlılık göstermektedir

(54,55,56). Doğumsal anomalilerin tanınmasında ultrasonografinin doğruluk derecesi literatürde oldukça sık tartışılan bir konu olmuştur. Önceden ultrasonografi ile sadece major malformasyonlar saptanırken günümüzde yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile minör malformasyonlar da tanımlanabilmektedir. Değerlendirmenin kalitesine ve içeriğine bağlı olarak anormallikleri major ve minör olarak sınıflandırmada kullanılan kriterlere göre ultrasonografinin konjenital anomalileri saptamadaki duyarlılığı %14-99 arasında değişmektedir (57,58). Bizim serimizde bu oran %72 oranında bulunmuştur. Bazı olgularda doğumsal anomali tanısının konamamasının nedeni anomalinin ultrasonografik tetkikten sonra görünür hale gelmesi veya tanının zor olduğu anomalilerin olması olabilir.

Carrera ve arkadaşları, 22 yıllık periyotta homojen bir populasyonda belli bir protokole uygun olarak yapılan ultrasonografi görüntülemelerinden elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir (59). 1970-1974 yılları arasında ultrasonografi ile fetal anomalilerin tespiti %8.63 hastada mümkün iken 1990-1991 yıllarında bu oran %84.8'e yükselmiştir. Bunu da ultrasonografi uzmanı kişilerin fetal anomalilerin doğal gelişimi hakkındaki bilgisinin artması kadar yeni teknolojideki gelişmelere bağlamıştır. Böylece ciddi yapısal anomalileri olan olgularda gebeliklerin sonlandırılması sağlanmıştır (60,61). Carrera'nın çalışmasında en sık görülen anomaliler %22.85 ile üriner trakt anomaliler olmuştur. Daha sonra, %18.6 ile santral sinir sistemi ve %8.64 ile iskelet ve kas sistemi anomalileri bildirilmiştir. Magriples ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 911 fetus incelenmiş ve bunlardan 28 tanesine ultrasonografi ile fetal anomali tanısı konmuştur (62). Postnatal bakılan ultrasonografi'de 4 hasta normal olarak bulunmuş, ancak diğer 24 hastada prenatal tanı doğrulanmıştır (duyarlılığı %71, özgüllüğü %99). Aynı çalışmada ultrasonografi'de %21 santral sinir sistemi anomalisi, %21 multisistem anomalisi, %17 ürogenital, %13 kardiyovasküler sistem, %13 iskelet ve %8 gastrointestinal sistem anomalisi tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, 29 olguya ultrasonografik takip yapıldı. Genellikle 19 ve 28. haftalar arasında ilk antenatal ultrasonografik bulguları tespit edildi (ortalama 24. gebelik haftası). En

çok tespit edilen anomali tipi multisistem anomalileri (%34.5) iken bunu üriner sistem (%27.5), santral sinir sistemi (%14) ve gastrointestinal sistem anomalileri izledi (%14). Sadece 1 hastada kardiyovasküler sistem anomalisi tespit edildi (%3). Postnatal ultrasonografi ve fizik muayenede antenatal ultrasonografi ile patoloji tespit edilen fetuslardan 8 tanesi normal olarak değerlendirilirken (%27.6) en sık olarak yine multisistem anomalisi, üriner sistem anomalisi ve santral sinir sistemi anomalisi bulundu. Postnatal fizik muayene ve ultrasonografide de kardiyovasküler sistem anomalisi %3 olarak bulundu. Çalışmamızda, multisistem anomalilerinin fazla bulunmasının nedeni bir alt basamak sağlık biriminde tanının nispeten kolay konulmuş olması olabilir. Üriner sistem anomalileri prenatal ultrasonografik muayene ile yüksek oranda tespit edilirken postnatal fizik muayene ve ultrasonografi ile daha az tespit edildi. Bunun nedeni tespit edilen bazı üriner patolojilerin hafif düzeyde olması ve bir kısmının antenatal dönemde konservatif takiple düzelmesidir. Çalışmamızda, ultrasonografi ile prenatal konjenital anomalilerde duyarlılık oranını % 72 olarak tespit ettik.

İki yüz seksen yedi fetus ile 467 anomaliden oluşan bir çalışmada (63) büyük anomalilere olguların %89'unda doğru tanı konmuştur. Bunlardan anensefali, akrania, iniensefali, hidrosefali, akciğerin kistik adenoid malformasyonu, ekstralober akciğer sekestrasyonu, situs anormalliği, kardiyak rabdomiyom, omfalosel, renal agenezi, üretral obstrüksiyon, hidrops ve teratom doğru olarak tanınmıştır. Ancak, kardiyovasküler sisteme ait defektler, yarık damak ve dudak, mikrocefali, hipospadias ve epispadias ultrasonografi ile tanınmamıştır. Diğer bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da en az patoloji tespit edilen sistem olarak kardiyovasküler sistem (%3) belirlendi. Kardiyovasküler sistem anomalilerinin insidansının daha yüksek olduğunu düşünüyoruz, ancak ultrasonografi kardiyovasküler sistem anomalilerini tespit etmede yetersiz kalmaktadır. Kardiyak anomali şüphesi olan hastalar kardiyak sistem için daha spesifik olan ekokardiyogram gibi tanı yöntemleri ile araştırılmalıdır.

Önemli bir konu da gebelere ne zaman ultrasonografi yapılmasıdır. Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound (RADIUS), gebelikte rutin ultrasonografik tarama hakkında yapılmış en geniş kapsamlı randomize çalışmadır (64). Radius çalışmasına göre gebeliğin 15-22. haftası ve 31-35. haftalarda veya sadece endike olduğunda ultrasonografi yapılması gerektiği ileri sürülmüştür. Burada ilk incelemenin amacı gebelik haftası hatalarını, çoğul gebelikleri ve majör anomalileri saptamakken ikinci ultrasonografide ise intrauterin gelişme geriliği ve erken saptanamayan anomalileri tespit etmek içindir. Ancak bir başka çalışmada, 15935 gebeliğe ait veriler araştırılmış ve rutin ultrasonografik inceleme yapılanlarda sadece endikasyon olduğunda yapılanlara göre daha fazla ağır malformasyon tespit edilmiştir (65). Çalışmamızdaki olguların çoğu daha önceki bir merkezde yapılan ultrasonografide anomali ön tanısı almış veya anomali şüphesi olan hastalardır. Bundan dolayı hastalara ilk ultrasonografinin ne zaman yapıldığı konusunda net bilgimiz mevcut değil. Hastaların bize geldiklerinde ortalama gebelik haftası 24 idi. Bu hastaların bir önceki merkezde tanı konduktan hemen sonra hastanemize gönderildiklerini tespit ettik. Dolayısı ile bu olgular hastaneye geç başvurmuşlardır. Çalışmamızda tanı gecikmesinin nedenini bölgemizin sosyokültürel düzeyinin düşük olmasına bağlıyoruz. Fetal anomaliler her aşamada toplum ve hasta için önemli problemler teşkil etmektedir. Bundan dolayı prenatal ultrasonografinin sadece endike olduğunda değil belirli aralıklarla yapılması gerektiğine inanıyoruz. Konjenital anomalisi olan her beş yeni doğandan birinin birden fazla majör anatomik anormalliği vardır ve bu birliktelik prognoz üzerinde önemli etkiye sahiptir (66,67). Dolayısıyla herhangi bir anomali tespit edilen hastanın diğer anomaliler açısından da değerlendirilmesi gerekir. Biz de çalışmamızda multisistem anomalilerini prenatal ve postnatal olarak en yüksek oranda bulduk.

Kordosentez gebeliğin 2 ve 3. trimesterlerinde uygulanabilen bir prenatal tanı ve tedavi yöntemidir. Kordosentez fetal kan dolaşımına direkt ulaşım olanağı sağlayan invazif bir yöntemdir. Yaygın olarak, gebeliğin 16. haftasından terme dek uygulanmaktadır (68,69).

Çalışmamızda en erken kordosentez gebelik haftası olarak 19 en geç gebelik haftası olarak 32. haftada kordosentez yaptık. Olguların %55'ine kordosentez 20-24. gebelik haftalarında yapıldı.

Weiner (70) ve Romero (71) gibi araştırmacılar, diyagnostik kordosentez girişiminin kısa süreli olması sebebiyle herhangi bir sedatif ajana veya abdominal lokal anesteziye gerek olmadığını, ancak intrauterin kan transfüzyonu gibi uzun süreli işlemlerde bunların kullanılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Soygür ve arkadaşlarının tanısal amaçlı yaptıkları kordosentez girişiminde hastalara preoperatif ve postoperatif herhangi bir ilaç verilmemiştir (72). Bizim çalışmamızda kordosentez diyagnostik amaçlı olduğundan girişimler esnasında ilaç uygulanmasını gerektirecek bir durumla karşılaşılmamıştır. Rh uygunsuzluğu tespit edilen hastalara girişimden sonra rhogam intramüsküler olarak yapılmıştır. Kordosenteze bağlı maternal komplikasyonlara sık rastlanılmamaktadır. Kordosentez konusunda çalışan araştırmacılar belirgin bir oran vermemekle beraber az da olsa koryoamnionit (73,74,75) ve respiratuar distres gelişebileceğini bildirmişlerdir (76). Çalışmamızda hiçbir hastada maternal komplikasyon gözlelemedik.

Gebeliğin 16. haftasındaki idrar volümü ile 20. haftada amniyotik sıvının volümü tahmini renal fonksiyonları değerlendirmek için kullanılır. Renal fonksiyonları değerlendirmek için sadece ultrasonografi yeterli değildir. Kordosentez tekniğindeki ilerlemeler ve prosedürün risklerinin azaltılması sonucu fetal kan bu amaç için kullanılmıştır. Bu amaçla, kullanılan biyokimyasal parametrelerden biri beta-2 mikroglobulindir. Beta-2 mikroglobulin hem prenatal hem de postnatal tanıda kullanılabilir (77).

Kordosentez ile alınan fetal kandaki beta-2 mikroglobulin düzeyi özellikle fetal glomerüler fonksiyon için önemli bir markerdir. Tamamen glomerüler tarafından filtre edildiğinden glomerüler filtrasyon hızında düşme tespit edilirse serum beta-2 mikroglobulin düzeyi artar (38,39). Ancak, serum beta-2 mikroglobulin düzeyi sadece renal fonksiyonlar için spesifik değildir ve lenfoma, lösemi, myeloma, bazı viral hastalıklarda (hepatit B, non A

non B hepatit), sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit ve Sjögren sendromunda da artabilir (35). Bazı araştırmacılar, beta-2 mikroglobulin düzeyinin postnatal morbidite tahmini için kullanılmasını hala kabul etmemiştir. Çünkü serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri sağlıklı yetişkinlerde yaşla birlikte glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak artar (40,41).

Cobet ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebeliğin 17-37. haftasındaki 156 fetusun kan örnekleri kordosentez ile alınmış ve 20 fetusta renal anomali tespit edilmiştir (77). Bu renal anomalili grupta 2'si hariç tüm hastalarda beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Beta-2 mikroglobulinin fetal kanda yüksek olarak tespit edilmesi için renal parankimin %50'den fazla kaybedilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (77).

Çalışmamızda, 29 olgunun ancak 17'sinin serum beta-2 mikroglobulin sonuçlarını değerlendirebildik. Hasta grubumuz farklı sistem anomalilerini içeriyordu. Olguların prenatal ultrasonografik tanılarını, postnatal bulgularını ve beta-2 mikroglobulin düzeylerini karşılaştırdık. Prenatal ultrasonografik tanı ile 4 hastada üriner sistem anomalisi mevcut iken potnatal ultrasonografide iki hastada izole üriner sistem anomalisi mevcut idi. Bir hastada polikistik böbrek, diğer hastada ise bilateral hidronefroz (posterior üretral valv) vardı. Serum beta-2 mikroglobulin düzeyinin normal değerleri konusunda literatürde tartışmalar vardır. Prenatal tanı haftasına, postnatal yaşına ve alındığı sıvının çeşidine göre normal değerleri değişmektedir. Genel olarak, 2mg/dl'nin altındaki değerler normal kabul edilirken 3mg/dl'nin üzeri özellikle de 5mg/dl'nin üstü renal fonksiyon kaybı ile beraber bulunmuştur (78). Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyini olgularımızın 13'ünde (%76.5) 3mg/dl'nin üzerinde iken sadece 3 olguda 5mg/dl'nin üzerinde tespit ettik. beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksekliği daha çok multisistem anomalisi olanlarda görüldü. Çalışmamızda, olgu sayısının az olmasının yanında homojen bir sistem anomalisi grubu olmadığından prenatal ve postnatal tanı ve prognozu belirlemede serum beta-2 mikroglobulini biyokimyasal bir parametre olarak kullanmanın objektif olmayacağını düşünüyoruz.

Kromozom anomalileri insanlarda ilk trimester düşüklerinin ve doğumsal malformasyonların en önemli nedenlerinden biridir. Kromozomal anomali tespit edilen hastalarda en sık gözlenen sistem anomalileri kardiyovasküler sistem anomalileridir (79). Teorik olarak bütün kromozom anomalilerinin intrauterin tanısı mümkündür, ancak invazif girişime bağlı riskin yüksek olmasından dolayı bütün gebeliklere invazif girişim yapılamamaktadır. Tunçbilek ve arkadaşlarının 21907 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada total kromozomal anomaliler % 1.32 (trizomi 21, trizomi 18 ve Turner sendromu) bulunmuştur. Aynı çalışmada anomali insidansı 35 yaş ve üzerindeki hastalarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur (17). Çalışmamızda, fetal kanda bakılan kromozomal analizde anomali oranı %14 tespit edildi. Çalışmamızda kromozom anomalisinin yüksek çıkmasının esas nedeni çalışmaya alınan olguların fetal anomalili olmasıdır. Çalışmamızda kromozomal anomali tespit edilen olguların %50'sinin yaşı 35 yılın üzerinde idi. Kromozom anomali olan olgularda en sık saptanan anomali tipi multisistem anomali ve özellikle de kardiyovasküler sistem anomaliydi.

Prenatal tanı ve gereğinde tedavi tıp alanında son zamanlarda en hızlı gelişen ve en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Prenatal tanı ve takip sayesinde fetusun gelişimi kontrol edilebilmekte ve eğer yaşamla bağdaşmayacak ise aile onayıyla gebelik sonlandırılabilir. Bu sayede hem aile hem de toplum ekonomik ve sosyal yönden önemli bir yükten kurtulmaktadır.

Sonuç olarak, gebelikte belirli aralıklarla prenatal ultrasonografik incelemenin ve anomalili veya anomali şüphesi olan olgularda serum fetal beta-2 mikroglobulin düzeyinin ölçümü prenatal tanı ve takipte faydalı olabilir. Ancak, daha homojen bir anomali grubunda çalışılması daha objektif sonuçlar verecektir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, antenatal ultrasonografi ile hastaların %34.5'inde multisistem anomalisi, %27.5'inde üriner sistem anomalisi, %3'ünde ise kardiyovasküler sistem anomalisi saptandı. Postnatal fizik muayene ve ultrasonografide olguların %27.6'sı normal olarak değerlendirildi. Ultrasonografik inceleme ile fetal anomalileri % 72 oranında prenatal dönemde tespit ettik.

Ultrasonografi eşliğinde yapılan kordosentez ile karyotip tayini yaptık ve beta-2 mikroglobulin düzeyine baktık. Serum fetal beta-2 mikroglobulin düzeyi, olguların %55.2'sinde 20 ile 24. haftalar arasında ve %27.6'sına 24-28. haftalar arasında ölçüldü.

Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi olguların %76.5'inde 3 mg/dl'nin üzerinde tespit edildi. Fetal serum beta-2 mikroglobulin daha çok renal patolojileri saptamada kullanılan biyokimyasal bir parametredir. Ancak, çalışma grubumuz homojen olmadığından ve hasta sayımız az olduğundan beta-2 mikroglobulinin prenatal tanıdaki rolünü objektif olarak belirleyemedik.

Fetal anomalili fetusların %27.6'sında ortalama anne yaşı 35 yıl ve üzerinde idi. Fetusların 4'ünde (%14) kromozomal anomali saptandı. Kromozomal anomali tespit edilen fetusların %50'sinde anne yaşı 35 yıl ve üzerinde idi. Kromozomal anomalili fetuslarda en sık tespit edilen anomali tipi kardiyovasküler sistem anomalileri idi.

ÖZET

Amaç: Son yıllarda fetal anomalilerin prenatal tanı ve takibinde önemli ilerlemeler olmuştur. Çalışmamızda, fetal anomalilerin tanı ve takibinde ultrasonografi ve serum beta-2 mikroglobulin düzeyinin rolünü araştırdık.

Gereç ve yöntem: Şubat-Kasım 2003 tarihleri arasında fetal anomali nedeniyle hastanemizde takip edilen 29 olgu çalışmaya alındı. Gebelere önce ultrasonografi yapıldı. Daha sonra, kordosentez ile fetal kan alınarak beta-2 mikroglobulin düzeyi ölçüldü. Karyotip tayini yapıldı. Postnatal fizik muayene ve ultrasonografi sonuçları ve bazı olgularda postnatal beta-2 mikroglobulin düzeyleri olguların antenatal tanıları ve serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Fetal anomalisi olan toplam 29 olgu prospektif olarak değerlendirildi. En çok multisistem anomalisi ve daha az sıklıkta üriner sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem anomalileri gözlemlendi. Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi olguların %76.5'inde 3 mg/dl'nin üzerinde tespit edildi. Postnatal ultrasonografi ve fizik muayenede olguların 8'inde herhangi bir anomaliye rastlanmadı. Kordosentez yöntemi ile alınan fetal kanda bakılan karyotiplemede 4 (%14) fetusta kromozomal anomali saptandı. Kromozomal anomalili fetusların %50'sinin anne yaşı 35 yılın üzerinde idi. Bunlarda en sık sistem anomalisi olarak da kardiyovasküler sistem anomalisi gözlemlendi.

Sonuçlar: Çalışmamızda, antenatal ultrasonografinin fetal anomalileri saptamadaki duyarlılığı %72 idi. Fetal serum beta-2 düzeyi fetal anomalili olguların %76'sında yüksek saptandı. Sonuç olarak, gebelikte belirli aralıklarla prenatal ultrasonografik incelemenin ve anomalili veya anomali şüphesi olan olgularda serum fetal beta-2 mikroglobulin düzeyinin ölçümü prenatal tanı ve takipte faydalı olabilir. Ancak, serum beta-2 mikroglobulin düzeyinin daha homojen bir anomali grubunda çalışılması daha objektif sonuçlar verecektir.

SUMMARY

THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF FETAL ANOMALIES BASED ON SERUM BETA-2 MICROGLOBULIN LEVEL AND PRE-POSTNATAL ULTRASONOGRAPHY

Purpose: Significant improvement in prenatal diagnosis and follow-up of fetal anomalies has occurred in recent years. In our study, we investigated the role of prenatal ultrasonography and serum beta-2 microglobulin level in the diagnosis of fetal anomalies.

Material and methods: A total of 29 cases who had fetal anomaly were investigated in our institution between February-November 2003. Prenatal ultrasonography was done initially. Fetal blood sample was taken by cordocentesis and serum beta-2 microglobulin level was measured and karyotyping was done. The postnatal physical as well as ultrasonographic findings and, in some cases, postnatal serum beta-2 microglobulin level were compared to antenatal diagnosis and fetal serum beta-2 microglobulin level.

Results: Twenty-nine fetuses associated with fetal anomaly were reviewed prospectively. The most common type of anomaly was multisystem anomalies followed by urinary, central nervous and gastrointestinal system anomalies. Fetal serum beta-2 microglobulin level was greater than 3 mg/dl in 76.5% of fetuses. A total of 8 cases had no anomaly postnatally. A chromosomal abnormality was observed in 4 (14%) fetuses. The age of mother was older than 35 years in 50% of fetuses who had chromosomal abnormality. The most frequent type of anomaly was cardiovascular system anomalies in such fetuses associated with chromosomal abnormalities.

Conclusions: The sensitivity of prenatal ultrasonography for diagnosis of fetal anomalies was 72%. Fetal serum beta-2 microglobulin level was relatively high in three-fourth of fetuses. As a result, serial sonographic evaluation and measurement of serum beta-2 microglobulin may be beneficial in prenatal diagnosis as well as follow-up of fetuses associated with or has suspicion of fetal anomaly. However, serum beta-2 microglobulin might be more beneficial in a relatively homogenous fetal anomaly group.

KAYNAKLAR

1. Campbell S, Harrington K: Prenatal diagnosis. Current Opinion Obstet Gynecol 5: 167-9, 1993
2. Alton ME, Decherney AH: Prenatal Diagnosis. N Engl J Med 328: 114-20, 1993
3. Spranges J, Benirschke K, Hall J, et al: Errors of morphogenesis: Concepts and terms. J Pediatr 100-160, 1982
4. Romero R, Gonçaves F, Ghezzi F: Konjenital anomalilerin prenatal tanısı. Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi 5. baskı 342-343, 2000
5. Neyzi O, Ertuğrul T: Doğumsal Anomaliler. 3. Baskı, I. Cilt Nobel Tıp Kitapevi, Pediatris:157, 2002
6. Lorbes J: The effect of spina bifida on family life. In: Beard RW, ed diagnosis and management of neural tube defects. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 133, 1978
7. Main DM, Mennutti MT: Neural tube defects. Issues in prenatal diagnosis and counseling. Obstet Gynecol 67: 1-16, 1986
8. Edmonds LD, James L: Temporal trends in the birth prevalence of selected congenital malformations in the birth defects monitoring program commission on professional and hospital activities. J Epidemiol Community Health 45: 42-58, 1991
9. Eurocat Working Group: Europe and impact of prenatal diagnosis. J Epidemiol Community Health 48-290, 1994
10. Buyru B: Anne hastalıklarının fetus ve yenidoğana etkileri. I. Baskı Nobel Tıp Kitapevi. Dağoğlu T (ed). Neonatoloji 73-74, 2000

11. Ripmann ET: Society for the study of pathophysiology of pregnancy. *Perinatoloji Dergisi* 9(3): 135-148, 1998
12. Albanese CT, Harrison MR: Prenatal diagnosis and surgical intervention. (ed). Ashcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ, Sigalet DL, Snyder CL: *Pediatric Surgery* 3th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 137-145, 2000
13. Pitkin RM: Screening and detection of congenital malformation. *Am J Obstet Gynecol* 164: 1045-1048, 1991
14. Levi S, Hyjazi Y, Schoops JP, Defoort P, Coulon R, Boukens P: Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: The Belgian multicentric study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5: 366-371, 1991
15. Mitchell SC, Korones SB: Congenital heart disease in 56109 births incidence and natural history *circulation* 43: 323-332, 1971
16. Fowlie A, McHugo J: The urinary tract. In: Dewbury K, Meire H, Cosgrove D, eds. *Ultrasound in obstetrics and gynaecology*. Edinburg churchill livingstone 313-344, 1993
17. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikayıfoğlu A: Results of Turkish congenital malformation survey. *The Turkish journal of pediatrics*. 41(3): 287-297, 1999
18. Neyzi O, Ertuğrul T: *Teratojenler*. 3. Baskı, I. Cilt Nobel Tıp Kitapevi. *Pediatrici* s:158, 2002
19. Kumar V, Cotran Ramzı S, Robbins Stanley L: *Genetik ve pediatrik hastalıklar*. 6. Baskı. *Basic pathology* 202-203, 2000
20. Timor-Tritsch IE, Bar Yam Y, Rottom S: The tecniqe of transvaginal sonography with use of a 6.5 MHz probe. *Am J obstet Gynecolo* 158: 1018-9, 1988
21. Campbell S, Holt EM, Johnstone FD, et al: Anencephaly early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet* 1226-1227, 1972
22. Manning FA: General principles and application of ultrasound. I: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal fetal medicine*. 195-253, 1989

23. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE: AN association between low maternal serum alpha fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 148-86, 1984
24. Bugart MH, Pardion MR, Jowes OW: Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with chromosome abnormalities. Prenatal diagnosis 7: 623, 1987
25. Evans MI, Johnson MP: Chorionic villus sampling In: reproductive risks and prenatal diagnosis, Evans MI (ed) Appleton Lange Connecticut 6:175-84, 1992
26. Evans MI, Koppitch FC, Nemitz B: Early genetic amniocentesis and chorion villus sampling. Reprod J medical 33: 450-1, 1988
27. Nippon N, Sanka K, Fujinka M: Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Prenatal Diagnosis 4: 1027-32, 1988
28. Smidts JS, Permin M, Philip J: Randomised comparison of amniosentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. Lancet 340: 1237-38, 1992
29. Beksaç MS: Prenatal tanıda invazif yöntemler; Amniyosentez/çölösentez. Fetal tıp, Prenatal tanı. Medical network Ankara s: 53-65, 1995
30. Weiner CP: Cordosentesis for diagnostic indications, two year experience. Obstet Gynecol 70:664, 1987;
31. Arthur CF: Fetal kan örneklemesi. Obstetric ve jinekolojide sonografi. 5.Baskı Ulusal Tıp Kitapevi s: 659-691, 2000
32. Boulot P, Deschamps F, Lefort G, et al: Pure fetal blood samples obtained by cordocentesis technical aspects of 322 cases. Prenat Diagn 10-93, 1990
33. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, et al: Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. Br J Obstet Gynaecol 98-892, 1991
34. Ludomirsky A, Weiner S, Ashmead GG, et al percutaneous fetal umbilical blood sampling procedure safety and normal fetal hematologic indices. Am J Perinatal 5:264, 1988

35. Revillard JP, Vincent C: Structure and metabolism of beta-2 microglobulin. *Contr Nephrol* 62: 44-53, 1988
36. Nakamuro K, Tanigaki N, Presman D: Multiple common properties of human beta-2 microglobulin and the common portion fragment derived from HLA antigen molecules. *Proc Natn Acad Sci* 70: 2863-2867, 1973
37. Grey HM, Kubo RT, Colen SM, Poulik MD, Creswell P, Springer T, Turner M, Straminger JL: The small subunit of HLA antigen is beta-2 microglobulin. *J Exp Med* 138: 1608-1612, 1973
38. Nolte S, Mueller B, Pringsheim W: Serum α -1 microglobulin and beta-2 microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol* 5:473-577, 1991
39. Schardin GHS, Van Eps Statius LW: Beta-2 microglobulin; Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 32: 635, 1987
40. Berry SM, Lecolier B, Smith RS, et al: Predictive value of serum beta-2 microglobulin for neonatal renal function. *Lancet* 345: 1277, 1995
41. Tassis BMG, Tirespidi L, Tireli A, et al: Serum beta-2 microglobulin in fetuses with urinary tract anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 176:54, 1997
42. Newman D, Thakkar H, Edwards R, et al: Serum Cystatin C: A replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int* 46: 20-21, 1994
43. Keevil B, Kilpatrick E, Nichols S, et al: Biological variation of cystatin C: Implications for assesment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 44: 1535, 1998
44. Tassis BM, Trespidi L, Tireli AS, et al: In fetuses with isolated hydronephrosis, urinary beta-2 microglobulin and N-acetyl-B-D-glukozaminidase (NAG) have a limited role in the prediction of postnatal renal function. *Prenat Diagn* 16: 1087-1093, 1996
45. Nicolini U: Prenatal diagnosis and fetal therapy current opinion in obsestricks and gynecology. *Obstet Gynecolo* 5:50, 1993

46. Jennings RW, Adzick NS, Harrison MR: Fetal surgery In: Evans MI (ed). Reproductive risks and prenatal diagnosis. Norwalk, Connecticut, Appleton Lange. Williams obstetrics 311, 1992
47. Golbus S: Prenatal Treatment. Genetics in obstetrics and gynecology. Philadelphia WB Saunders Company 223, 1992
48. Kuller JA, Golbus MS: Fetal therapy. In : Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (eds). Prenatal diagnosis and screening . Newyork Churchill Livingstone. 703, 1992
49. Evans MI, Pinsky WW, Johnson MP, Schuman JD: Pharmacologic and gene therapy. In Evans MI (ed). Reproductive risk and prenatal diagnosis. Norwalk Connecticut Appleton Lange. 321, 1992
50. Spesier PW, Laforgia N, Kato K, et al: First trimester prenatal treatment and molecüler genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21 hydroxylase deficiency). J of Clin Endocrinol Metab 70-838, 1990
51. Weiner S, Scharf J, Bolognese R et al: Antenatal diagnosis and treatment of a fetal goiter. J Reprod Med 24:39, 1980
52. Steegers-Theunissen RPM, et al: Neural tube defects and derangement of hemocysteine metabolism. N Eng J Med 324:199, 1991
53. Olcay N, Ertuğrul T: Genetik hastalıklarda tedavi ve korunma. 3. baskı I. cilt Nobel Tıp Kitapevi . Pediatri s:162, 2002
54. Campbell S, Pearce JM: Ultrasound visualization of congenital malformations.Br Med Bull 39, 322-31, 1983
55. Campbell P, Smith P: Routine screening for congenital abnormalitise by ultrasound. Prenatal Diagnosis pp:325-30, 1884
56. Shirley IM, Bottomley F, Robinson VP: Routine radiographic screening for fetal abnormalities by ultrasound in an unselected low risk population. Br J Radiol 65:564-9, 1992

57. Lys F, Dewal P, Borlee-Grime I, Billiet A, Vincotte-Mols LE, Levi S: Evaluation routine ultrasound examination for prenatal diagnosis of malformation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 30: 101-9, 1989
58. Manchester DK, Pretorius DH, Avery C, Manco-Johnson ML, Wiggins J, Meier PR, Clewell W: Accuracy of ultrasound diagnoses in pregnancies complicated by suspected fetal anomalies. *Prenat Diagn* 8: 109-17, 1988
59. Carrera JM: Prenatal diagnosis today. *J Perinat Med* 19:35-41, 1991
60. Rottom S, Bronshtein M: Transvaginal sonographics diagnosis of congenital anomalies between 9 weeks and 16 weeks menstrual age. *J Clin Ultrasound* 18:307-14, 1990
61. Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MA: A close look at early embryonic development with the high frequency transvaginal transducer. *Am J Obstet Gynecol* 159: 676-82, 1988
62. Magriples U, Joshua A Copel: Accurate detection of anomalies by routine ultrasonography in an indigent clinic population. *Am J Obstet Gynecol* 179: 978-81, 1998
63. Gonçalves LF, Jeanty P, Piper JM: The accuracy of ultrasonography in detecting congenital malformations. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1606-1612, 1994
64. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, et al: A randomized trial of perinatal ultrasound screening in a low risk population impact on perinatal outcome. *N Eng J Med* 329: 812-817, 1993
65. De Lia JE, Cruikshank DP: Fetiside versus laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 170-1480, 1994
66. Myriantopoulos NC, Chung CS: Congenital malformations in singletons epidemiologic survey. In: Bergman O (ed.) *Birth Defects*. Newyork: Stratton Inter-Count Med Book Corp. *Am J Med Gen* 11:1-22, 1974
67. Myriantopoulos NC: Congenital anomalies mortality and morbidity burden and classification. *Am J Med Gen* 27: 505-523, 1987

68. Orlandi F, Damiani G, Jakıl C: The risks of early cordocentesis (12-21 weeks), Analysis of 500 procedüres. Prenat Diagn 10: 425-28, 1990
69. Trapani F, Marino M, D'Alcamo E: Prenatal diagnosis of haemoglobin disorders by cordocentesis at 12 weeks gestation. Prenat Diagn 11: 899-904, 1991
70. Weiner CP: Cordocentesis. Obstet Gynecol Clin North Am 15:283-301, 1988.
71. Romero R, Athanassiadis AP: Fetal blood sampling, the principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynaecology. Fleischer AC (ed). Appleton-Lange Connecticut 455-473, 1991
72. Soygur F: Kordosentez; Prenatal tanıda güncel bir yöntem. Gazi Üniv Tıp Fak Ankara. s:1-84, 1994
73. Ludomirski A, Weiner S: Percutaneous fetal umbilical blood sampling. Clin obstet gynecol 31:19-26, 1988.
74. Piolet BW, Socol MI, MacGregor SN, Ney JA, Dooley SL: Cordocentesis; An appraisal of risks. Am J Obstet Gynecol 159: 1497-1500, 1988.
75. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SP: Risk factors for cordocentesis and fetal intravasküler transfusion. Am J Obstet Gynecol 165: 1021-1025, 1991.
76. Nicolaides KH, Ermiş H: Kordosentez. Prenatal tanı ve Tedavi. I. Baskı. Aydınlı K (ed), Perspektiv İstanbul s: 66-84, 1992
77. Cobet G, Gummelt T, Bollmann R: Assesment of serum levels of α 1- microglobulin, beta-2 microglobulin, and retinol binding protein in the fetal blood. A method for prenatal evaluation of renal function. Prenatal diagnosis 16: 299-305, 1996
78. Muller F, Dommergues M, Bussieres L, et al: Development of human renal function: Reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. Clin Chem 42: 1855, 1996
79. Ermiş H: Prenatal tanı ve tedavi uygulamaları. Dağoğlu T (ed). I. baskı Nobel Tıp Kitapevi. Neonatoloji s:64-65, 2000