



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

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**FETAL KARDİYAK SİSTEM
ANOMALİLERİNDE KARYOTİP ANALİZİ
VE 22q11.2 (DiGEORGE SENDROMU KRİTİK
BÖLGESİ) DELESYONU ARAŞTIRILMASI
SONUÇLARI**

Dr. Zübeyde EMİRALİOĞLU ÇAKIR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muzaffer SANCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İzmir – 2017

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım ve asistanlık eğitimim boyunca emeği bulunan, ilgilendiğim konuda çalışmam konusunda anlayışını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerimlerinden faydalandığımız, bana ve diğer asistan arkadaşlarıma her zaman anlayışlı olan, Doç.Dr. Muzaffer Sancı'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezim süresince yardımlarını esirgeyemen, bu tez çalışmamın oluşmasında katkıda bulunan Uzm.Dr. Altuğ Koç'a,

Asistanlık eğitimime katkısı olan klinik şeflerim Doç.Dr. İbrahim Egemen Ertaş'a, Op. Dr. Şivekar Tınar'a, Doç Dr. Deniz Öztekin'e, Doç. Dr. İbrahim Uyar'a

Değerli Eğitim Şeflerim Prof.Dr. Mehmet Özeren'e ve Doç.Dr. Cüneyt Eftal Taner'e

Bigi ve tecrübelerinden yararlandığım Op.Dr. A.Arıcı Yurtkul'a, Doç.Dr. Emrah Töz'e, Doç.Dr. Cenk Gezen'e ve birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma

Başta asistanlığın güzelliklerine ve zorluklarında hep birlikte olduğum Ceysu Kocahakimoğlu Gültekin'e birlikte ve eğitimim boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, başta Gülay hemşire hanım olmak üzere hemşirelere, ebelere, ameliyathane ve anestezi ekibine, personellere;

Bugünlere gelmemde katkısına değer biçilemeyen canım aileme ve canım dostum Şeyma Akot'a

Son olarak hep yanımda olan, eğitim söz konusu olduğunda tüm özverisini gösteren canım eşim Uzm.Dr. İlker Çakır'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zübeyde EMİRALİOĞLU ÇAKIR

KISALTMALAR

AFP	: Alfa Feto Protein
APCA	: Aorto-pulmoner kollateral arterler
AS	: Aort stenozu
A/S	: Amniyosentez
ASD	: Atriyal septal defekt
Ao	: Aort
AV	: Atriyoventriküler
AVSD	: Atriyoventriküler septal defekt
BA	: Brachiosephalik arter
BAT	: Büyük arterlerin transpozisyonu
CVS, KVÖ	: Koryonik villus örnekleme
CoA, AK	: Aort Koarktasyonu
ÇÇSV, DORV	: Çift çıkışlı sağ ventrikül
DGS	: DiGeorge Sendromu
DS	: Down Sendromu
EYD	: Endokardiyal Yastık Defekti
FE	: Fetal Ekokardiyografi
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
HLHS	: Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
HRHS	: Hipoplastik Sağ Kalp Sendromu
IUMF	: Intrauterin Mort Fetus
IVC	: Inferior Vena Cava
KH	: Kistik Higroma
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
KMP	: Kardiyomyopati
K/S	: Kordosentez
KTKD	: Konotrunkal kalp defekti
LA	: Sol atriyum
LCC	: Sol common karotid arter

LSA	: Sol subklavian arter
LV	: Sol ventrikül
MPA	: Ana pulmoner arter
MY	: Mitral yetmezlik
MS	: Mitral stenoz
NT	: Nükal kalınlık
Neoex	: Nenatal ex
ÖDD	: Ön duvar defekti
PA	: Pulmoner atrezi
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PFO	: Patent foramen ovale
PS	: Pulmoner stenoz
RA	: Sağ atriyum
RV	: Sağ ventrikül
SNP	: Tek nükleotid polimorfizm
SSS	: Santral sinir sistemi
TA	: Triküspit atrezisi
ToF, FT	: Fallot tetralojisi
TY	: Triküspit yetmezliği
TV	: Triküspit ven
UA	: Umbilikal arte
US	: Ultrasonografi
UV	: Umbilikal ven
VCS	: Vena kava superior
VSD	: Ventriküler septal defekt
22q11.2DS	: 22q11.2 delesyon sendromu

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FETAL KALP MUAYENESİ	3
2.1.1. Genel Bakış	3
2.1.1.1. Gestasyonel yaş	3
2.1.1.2. Teknik Faktörler	4
2.1.1.2.1. Ultrason transduseri	4
2.1.1.2.2. Görüntüleme Parametreleri.....	4
2.1.1.2.3. Zoom ve Sineloop.....	4
2.1.2. Temel Kalp Muayenesi	5
2.1.2.1.Fetal kardiyakoryantasyon ve pozisyon	5
2.1.2.1.Önerilen görünümlemler	6
2.1.3. Genişletilmiş Temel Kalp Muayenesi	8
2.1.3.1. Sol ventrikül çıkış yolu.....	8
2.1.3.2.Sağ ventrikül çıkış yolu	8
2.1.3.3.Üç damar görüntüsü	9
2.1.4. Fetal Ekokardiyografi.....	9
2.1.4.1.Fetal ekokardiyografinin amacı.....	9
2.1.4.2.Fetal ekokardiyografinin endikasyonları.....	10
2.2.FETAL KARDİYAK YAPISAL ANOMALİLER.....	10
2.2.1.Septal Defektler	10
2.2.1.1.Atrial septal defekt	10
2.2.1.2.Ventriküler septal defekt	11
2.2.1.2.Atrioventriküler septal defekt.....	12

2.2.2. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu.....	13
2.2.3.Hipoplastik Sağ Kalp Sendromu	14
2.2.4.Aort Stenozu ve Aort Koarktasyonu	14
2.2.5.Pulmoner Stenoz	16
2.2.6.Konotrunkal Malformasyonlar	17
2.2.6.1.Büyük arterlerin transpozisyonu.....	17
2.2.6.2.Fallot Tetralojisi	18
2.2.6.2.Çift çıkışlı sağ ventrikül	19
2.2.6.2.Truncus Arteriosus	20
2.2.7.Kalbin Tümörleri.....	21
2.3.DİGEORGE SENDROMU	22
2.3.1. Embriyoloji.....	22
2.3.2. Genetik	23
2.3.3. Klinik.....	24
2.3.4. Tanı.....	25
2.3.5. Tedavi ve izlem.....	25
2.4.KROMOZOM BOZUKLUKLARI.....	25
2.4.1.Sayısal Bozukluklar.....	26
2.4.1.1.Trizomi 21 (Down Sendromu)	26
2.4.1.2. Trizomi 18 (Edwards Sendromu)	26
2.4.1.3.Trizomi 13 (Patau Sendromu)	27
2.4.1.4.Klinefelter Sendromu (47, XXY)	27
2.4.1.5.Turner Sendromu.....	28
2.4.2.Yapısal Kromozom Bozuklukları.....	28
2.4. PRENATAL TANI	28
2.4.1 Prenatal Tanıda Non-İnvaziv Yöntemler	29
2.4.1.1 Prenatal Tanıda Fetal Ultrason	29
2.4.1.2 Maternal Kanda Bakılabilen Belirteçler	29
2.4.1.2.1 İkili Tarama	30
2.4.1.2.2 Üçlü Tarama	30
2.4.2 Prenatal Tanıda İnvaziv Tanı Yöntemleri	30
2.4.2.1 Amniyosentez	30
2.4.2.2 Koryonik Villus Örnekleme (CVS)	31

2.4.2.3 Kordosentez	32
2.4.2.4 Fetal Biyopsi	32
3. MATERYAL VE METOD	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	72
KAYNAKLAR	74

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Öykü özelliklerine göre tanımlayıcı tablo	36
Tablo 2.	Anne yaşına göre karyotip sonucu	37
Tablo 3.	Anne yaş gruplarına göre karyotip sonucu.....	37
Tablo 4.	Abortus öyküsüne göre karyotip sonucu	38
Tablo 5.	Kardiyak anomali sayısı	38
Tablo 6.	Fetal kardiyak anomalilerin dağılımı	39
Tablo 7.	Olgu bazında fetal kardiyak anomaliler	43
Tablo 8.	Eşlik eden anomali bulunma durumu.....	44
Tablo 9.	Eşlik eden anomalilerin dağılımı.....	44
Tablo 10.	Fetal kardiyak anomalilere göre ek anomali bulunma durumu....	45
Tablo 11.	Karyotip sonucuna göre eşlik eden anomali	47
Tablo 12.	Kalpte hiperekojenik odak olan olgularda fetal kardiyak anomaliler	48
Tablo 13.	Disritmisi olan olgularda fetal kardiyak anomaliler.....	48
Tablo 14.	Hidrops fetalisi olan olgularda fetal kardiyak anomaliler.....	48
Tablo 15.	Anhidroamniosu olan olgularda Fetal kardiyak anomalilerin dağılımı.....	48
Tablo 16.	Ek anomalisi olanlar ve ekstrakardiyak kardiyak anomalisi olmayanlarda karyotip sonucu	49
Tablo 17.	Karyotip sonucu ve fetal kardiyak anomaliler	50
Tablo 18.	Fetal anomalilere göre ayrıntılı karyotip sonuçları	51
Tablo 19.	Trizomi 18 saptanan olgularda fetal kardiyak anomaliler.....	52
Tablo 20.	Trizomi 18’li olgularda eşlik eden anomali bulunma durumu	52
Tablo 21.	Trizomi 18 saptanan olgularda eşlik eden anomaliler.....	53
Tablo 22.	Trizomi 21 saptanan olgularda fetal kardiyak anomaliler.....	53
Tablo 23.	Trizomi 21’li olgularda eşlik eden anomali bulunma durumu	53
Tablo 24.	Trizomi 21 saptanan olgularda eşlik eden anomaliler.....	54
Tablo 25.	Trizomi 13 saptanan olgularda fetal kardiyak anomaliler.....	54
Tablo 26.	Trizomi 13’li olgularda eşlik eden anomali bulunma durumu	54
Tablo 27.	Trizomi 13 saptanan olgularda eşlik eden anomaliler.....	55
Tablo 28.	Turner Sendromu saptanan olgularda fetal kardiyak anomaliler	55

Tablo 29.	Karyotip sonucuna göre konsey kararı.....	56
Tablo 30.	Ayrıntılı karyotip sonucuna göre konsey kararı.....	56
Tablo 31.	Olgularda 22q11.2 delesyon sonuçları	57
Tablo 32.	22q11.2 delesyonu bakılmış olgularda fetal kardiyak anomaliler.....	57
Tablo 33.	22q11.2 delesyonu bakılmış olgularda olgu bazında fetal kardiyak anomaliler.....	58
Tablo 34.	22q11.2 delesyonu bakılma durumuna göre ekstrakardiyak anomalilerin dağılımı	58



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	a)Fetal üst karının sağ transvers kesitinde dalak, mide, aort (AO), inferior vena cava (IVC) izleniyor. b)Fetal kalbin dört odacık görüntüsü. Bu dört odacık görüntüsünü oluşturan anahtar noktalar ventrikülerseptum ve atriyal septum primumdur. Sağ ve sol ventriküller arasında uyumsuzluk bulunmamaktadır. Moderatörband sağ ventrikülün tanınmasında yardımcıdır. Atriyoventriküler kapakçıkların ventriküler septuma karşı göreceli konumlarına dikkat ediniz.....	5
Şekil 2:	Fetal kalp aksı ve pozisyonu	7
Şekil 3	a: Sol ventrikül çıkış yolu Şekil 3b: Aort kavsının longitudinal görüntüsü.....	8
Şekil 4.	Sağ ventrikül çıkış yolu.....	9
Şekil 5.	Üç damar görüntüsü	9
Şekil 6 :	Ostium sekundum defekti.....	11
Şekil 7:	Ventrikuler septal defekt	12
Şekil 8.	Atrioventriküler septal defekt.....	13
Şekil 9:	Geniş bir sağ ventrikül ve hipoplastik sol kalpgörünüyor.....	13
Şekil 10.	Hipoplastik sağ kalp	14
Şekil 11	Aort stenozu. Doppler aracılığıyla aort kapağı sistolik hız artışı (ok)	15
Şekil 12:	A) Normal aortik ark B) Aort koarktasyonu	16
Şekil 13:	Pulmonary stenoz:Hipertrofik sağ ventrikül ve küçük displastik pulmoner valv (PV) ve poststeneotik ana pulmoner arteri (MPA) görüyoruz.	16
Şekil 14:	Büyük arterlerin transpozisyonu	18
Şekil 13.	Fallot tetralojisi A) İnterventriküler septuma biner tarzda genişlemiş aort kökü ve interventriküler septal defekt görülüyor. B) Pulmoner arter stenozu ve dilate aort görülüyor.	19
Şekil 14:	Çift çıkışlı sağ ventrikül görünümüleri	20
Şekil 15:	Çift çıkışlı sağ ventrikül görünümüleri	21
Şekil 16.	Kardiyal rabdomyom.....	21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal kardiyak anormallilerin tanımlanması ve yönetimi önemlidir, çünkü konjenital anomaliler bebek ölümünün önde gelen nedenidir ve konjenital kalp hastalığı bu ölümlerin yüzde 30 ila 50'sini oluşturur (1, 2). Genellikle prenatal dönemde, postnatal dönemde görülen kardiyak lezyonların çoğunluğu tespit edilebilir (3). Kalbin ve büyük damarların yapısal anomalileri her 1000 canlı yenidoğandan 8'inde olmak üzere en sık görülen yapısal bozukluklardır. Erişkinlerde, kan ardarda sistemik ve pulmoner damar yatağını dolaşır ve esas olarak akciğerlerde oksijenlenen kanla sistemik kan arasında karışma olmaz. Fetal hemodinami ise postnatal dönemden farklıdır. Fetal yaşam boyunca, kan plasentada oksijenlenerek umbilikal ven ile fetusa döner. Fetal sirkülasyonun bu özellikleri normal ve patolojik gebeliklerin gelişiminde çeşitli organlara oksijen ve metabolik substratlar sağlayan mekanizmalarla ilgili ilginç ve önemli sorular doğurur. Geçmişde insan fetusunda bu mekanizmalarla ilgili çalışma yapma olanakları kısıtlıydı ve fetal hemodinami hakkında bildiğimiz şeylerin çoğu hayvan çalışmalarından elde edilmişti. Son yıllarda gerçek zamanlı M-mode, puls doppler ekokardiyografi ve renkli doppler akım haritasını sağlayan cross-sectional tarayıcıların geliştirilmesi ile konjenital kalp defektlerini, aritmileri ve kardiyak fonksiyon bozukluklarını intrauterin tanımak mümkün olmuştur (4).

Doğum öncesi tanı kalp hastalarına, doğumdan önce prognostik bilgi edinme, doğum öncesi ve sonrası tedavi seçenekleri hakkında bilgi alma, aileleri için en iyi olan yönetim yaklaşımı ile ilgili kararlar alma imkânı sunar (örneğin; gebeliği sona erdirmek) ve doğumda spesifik ihtiyaçların planlanması (örneğin; doğum yeri, doğum yolu, palyatif bakım) yenidoğan sonuçlarını da geliştirebilir (5). Bu konuların karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda perinatalog, pediyatrik kardiyolog, tıbbi genetik uzmanı ve neonatologa sevk edilmesi önerilir (3).

Bazı vakalarda, doğum öncesi tanı, inutero tedavisinde de bir fırsat sağlar. Transplasental tıbbi tedavi bazı fetal aritmilerin, özellikle taşikardilerin prognozunu geliştirir. İnvaziv in utero kalp müdahalesi (örn; aortik veya pulmoner balon valvüloplasti, atriyal iğne septoplastisi) HLHS veya ciddi kapak anormallikleri (örn; ağır mitral yetersizlik, aort stenozu, pulmoner atrezi) gibi bazı lezyonların prognozunu

iyileştirebilir. Bununla birlikte, bu müdahaleler sadece birkaç fetüs cerrahisi merkezinde yapılmakta ve araştırılmaktadır (3).

Kardiyak anomalilere anoploidiler ve mikrolelesyon sendromları eşlik eder, 22q11 delesyonu da bunların başında gelir. Prenatal genetik tanı kardiyak anomalili fetüslerde önemlidir. Prenatal genetik tanının amacı, gebeliğin etik açıdan terminasyona uygun olduğu dönem içinde, risk altındaki fetusta söz konusu genetik hastalığın bulunup bulunmadığını ortaya koymaktır (6, 7). Erken prenatal tanı fetal veya neonatal yaşamda semptomlar çıkmadan tedavi imkanı sağlamaktadır (6, 8). Sonuç olarak prenatal tanı amaç; genetik hastalıkların ve doğumsal defektlerin perinatal mortalite oranlarını azaltmak ve ciddi klinik sorunlar olarak ön planda yer almalarını engellemektir (7).

Biz çalışmamızda, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 01.01.2010 -30.06.2017 Haziran tarihleri arasında fetal anomali taraması veya rutin obstetrik ultrason incelemesi sırasında fetal kardiyak sistem anomalisi saptanan ve prenatal tanı amacı ile karyotipleme yapılan 99 olguyu ve 22q11.2 delesyonu sendromu araştırılan 36 olguyu retrospektif olarak değerlendirdik. Bu olgulara gebelik haftalarına uygun olarak genetik tanı amaçlı koryon villus örnekleme, amniosentez veya kordosentez uygulanmıştır. Bu olgular; temel olarak kadın doğum, çocuk sağlığı ve hastalıkları, patoloji, genetik, çocuk cerrahisi ve radyoloji uzmanlarının düzenli toplanması ile oluşan Perinataloji Konsey'lerimizde gerektiğinde diğer branş uzmanları davet edilerek anomalinin yaşamla bağdaşma durumu ve fetal prognoz yönünden değerlendirilmiştir. Ortak karar alınarak, kararlar ailelere bildirilmiş ve ailelerin bilgisi ve onayı dahilinde kararlar uygulanmıştır. Çalışmamızda kardiyak sistem anomalisi saptanan olgularda kromozom anomalisi sıklığını; diğer sistem anomalileri ile birliktelik durumunu ve bunun karyotip sonucuna etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Yine bu olgular; maternal demografik özellikler, saptanan anomalinin tanı haftası ve perinataloji konseylerinin sonuçları açısından değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.FETAL KALP MUAYENESİ

2.1.1. Genel Bakış

Konjenital kalp hastalıklarının prenatal doğru olarak teşhis oranı çok geniş bir aralıkta farklılık göstermektedir (9). Bu farklılıklar muayeneyi yapan kişi, deneyim, maternal obesite, transduser frekansı, abdominal skarlar, gestasyonel yaş, amniyotik sıvı hacmi ve fetal pozisyon gibi birçok faktöre bağlanmıştır (10-11). Sağlık çalışanlarının devamlı eğitimi, ekokardiyografi kaynaklarına hızlı erişim ve fetal kalp hastalıkları konusunda deneyimli insanlara devamlı erişim olanaklarının bulunması tarama programlarının verimliliğini arttıran önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (12).

Temel ve genişletilmiş kalp ultrason muayene rehberleri, ikinci trimesterultrason incelemeleri esnasında kalp hastalıklarının tanı oranını maksimize etmek içindizayn edildiler. (13) Bu rehberler rutin prenatal takip esnasında düşük riskli fetüsmuayenelerine de uygulanabilirler. (14-15) Bu yaklaşım genetik sendrom riski taşıyanfetüslerin belirlenmesi ve hasta bilgilendirilmesi, gebelerin takibi ve multidisipliner tedaviyekatkı sağlamaktadır (4).

2.1.1.1Gestasyonel yaş

Fetal kardiyak muayene en iyi son adet tarihinden sonra 18-22. haftalar arasında yapılabilir. Bazı anomaliler özellikle nukal translusens fark edilmişse gebeliğin birinci trimester sonu ve ikinci trimester başında daha iyi görülürler. (16-17). Gebeliğin 22.haftasından sonra özellikle fetus pozisyonu prone değilse birçok anatomik yapı tatmin edici biçimde görüntülenebilmektedir. Ancak gebeliğin 30.haftasından sonra amniotik kavite daha kalabalık olduğu için iyi bir görüntü elde etmek zorlaşır (3).

Fetus kalp yapısı makul olarak gebeliğin 10 haftasında değerlendirilebilir. Transabdominal veya transvajinal ultrason transdüserleri veya her iki yöntemin kombinasyonu (10 çalışma, n=1243 hasta) kullanılarak majör konjenital kalp hastalığını saptamaya yönelik birinci trimester ultrasonografi incelemesinin doğruluğunun 2006 yılı sistematik derlemesinde birikmiş duyarlılık ve özgüllük

%85'tir ve %99'dur. Bununla birlikte, çalışmaların çoğunda konjenital kalp hastalığı riski altındaki fetuspopülasyonları vardı (1, 18).

Bazı fetal kalp rahatsızlıklarının, gebeliğin 18-22. Haftasına kadar bulunamayabileceği veya ilk ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Örneğin, fetal aritmiler, miyokardit, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, kapak yetmezliği veya tıkanıklığı ve kardiyak tümörlerin değişken başlangıçları vardır. Buna ek olarak, küçük ventriküler veya atriyal septal defektler, minör kapak lezyonları, tek / parsiyel anormal pulmoner venöz bağlantılar ve koroner arter anomalileri sıklıkla prenatal olarak saptanmaz (3).

2.1.1.2Teknik Faktörler

2.1.1.2.1.Ultrason transduseri

Yüksek frekanslı probalar düşük akustik penetrasyona sahip bölgelerdeki küçük defektlerin tanınmasında daha yararlıdır. Bütün muayeneler esnasında penetrasyon ve rezolüsyon dengesi gözetilerek mümkün olan en yüksek frekans kullanılmalıdır. Harmonik görüntüleme de özellikle üçüncü trimester süresince artmış abdominal duvar kalınlığının bulunduğu durumlarda oldukça yararlı olmaktadır. (31)

2.1.1.2.2.Görüntüleme Parametreleri

Gri skala hala güvenilir bir fetal kalp taramasının dayanak noktasını oluşturmaktadır. Sistem ayarları özellikle yüksek görüntü hızı ve kontrast rezolüsyonu sağlayacak şekilde olmalıdır. Düşük görüntü hızı, tek akustik fokal zon ve göreceli olarak küçük bir görüntü alanında bu amaç için kullanılabilir (3).

2.1.1.2.3.Zoom ve Sineloop

Görüntüler kalp imajı ekranın üçte birini veya yarısını kaplayana kadar büyütülmelidir. Eğer olanak varsa ventriküler septal defekt ve kalp kapakçıklarını incelemek amacıyla sineloop özelliği de kullanılabilir (3).

2.1.2. Temel Kalp Muayenesi

2.1.2.1. Fetal kardiyakoryantasyon ve pozisyon

Muayene fetal başın ve omurganın belirlenmesi ve bu şekilde sağ ve sol tarafların saptanması ile başlar. Situs olarak bilinen fetal visseral oryantasyon, fetal üst karının enine kesitinde aşağıdaki ana noktaların yerleşimlerine dikkat edilerek kolaylıkla anlaşılabilir:

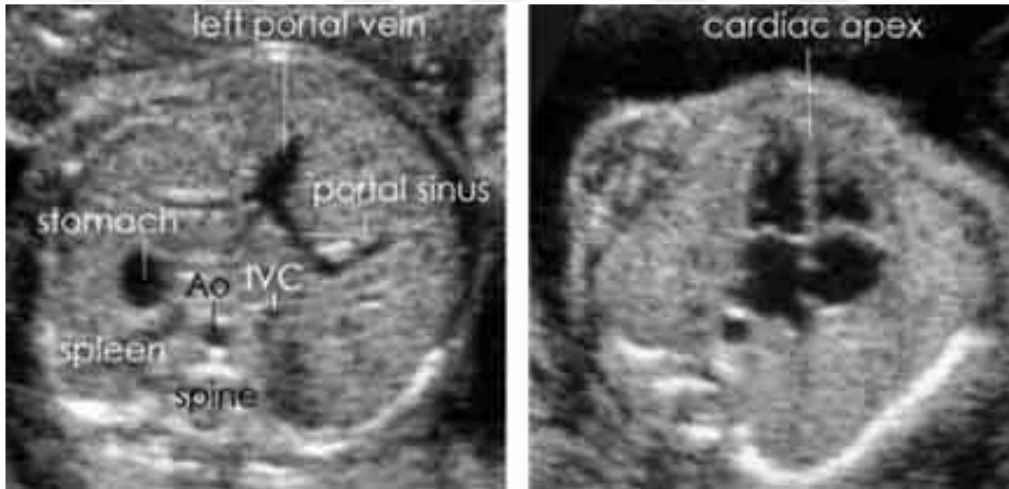
I. Mide ve dalak soldadır.

II. Abdominal aorta omurganın anteraolateralinde pulsasyon gösteren ve arkasında başka bir damar olmayan yapıdır.

III. İnferior vena omurganın sağında aortun anteriorundaki eliptik yapıdır.

IV. Umbilikal ven sağa doğru döner ve portal sinüs ile devam eder.

Burada tariflenen düzenleme situs solitusu oluşturur. Anormal organ- damar düzeni situs solitusun ayna görüntüsü olup, mide ve aorta sağdadır ve inferior vena cava ve karaciğer soldadır. Situs ambiguus abdominal ve torasik organların anormal düzen içinde olmasıdır ve genellikle kardisplenik sendromla ilişkilidir (20).



Şekil 1a Şekil 2b

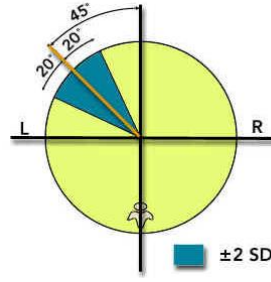
- Şekil 1.** a) Fetal üst karının sağ transvers kesitinde dalak, mide, aort (AO), inferior vena cava (IVC) izleniyor.
b) Fetal kalbin dört odacık görüntüsü. Bu dört odacık görüntüsünü oluşturan anahtar noktalar ventrikülerseptum ve atriyal septum primumdur. Sağ ve sol ventriküller arasında uyumsuzluk bulunmamaktadır. Moderatörband sağ ventrikülün tanınmasında yardımcıdır. Atriyoventriküler kapakçıkların ventriküler septuma karşı göreceli konumlarına dikkat ediniz.

2.1.2.1.Önerilen görünüm

Temel bir obstetrik ultrason muayenesi, dört odacık ve fetal kalpten çıkış yolu görüşlerinin değerlendirmeyi içerir. Çıkış yolu görüşlerinin dahil edilmesi, Fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül ve trunkus arteriozus gibi konotrunkal anomalilerin tanımlanma olasılığını artırır. Bu inceleme, Uluslararası Doğum ve Jinekoloji Ultrasonografisi (21) ve Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Koleji ve Amerikan Radyoloji Koleji'yle Amerikan Tıp Ultrasonografi Enstitüsü'nden elde edilen fetal kalbe ait sonografik taramaya yönelik uygulama kılavuzlarıyla uyumludur (22).

Kalp hızı ve kalp ritmi teyit edilmelidir. Normal kalp hızı dakikada 120-160 vuru arasında değişmektedir. Normal ikinci trimester fetüslerde orta dereceli geçici bradikardi görülebilmektedir. Devamlı ve özellikle dakikada 110 vurunun altındaki bir bradikardi olası bir kalp bloğu açısından zaman kaybetmeksizin incelenmelidir. Üçüncü trimester fetüslerinde tekrarlayan kalp hızı düşmeleri fetal distressin bir bulgusu olabilir. Tek başına rastlantısal olarak atlayan kalp vuruları yapısal kalp hastalığı yönünden bir yüksek risk bulgusu değildirler. Buna rağmen bu bulgu ciddi kalp hızı ve ritm bozuklukları ile beraber olduğunda fetal ekokardiyografi endikasyonu oluştururlar. (23) Dakikada 160 vuruyu geçen fetal taşikardi fetüs hareketleri esnasında normal bir değişim olarak karşılaşılabılır. Devamlılık gösteren fetal taşikardi fetal distress ve daha da önemlisi fetal taşidisritmiler açısından ileri olarak incelenmelidir.

Kalp normalde fetüsün soluna doğru 45 ± 20 derece (2 standart sapma) yatay durmaktadır (Şekil 2) (24). Kalbin pozisyonu ve aksına dikkat gösterilmelidir çünkü dört odacık görüntüsünün tatmin edici şekilde iyi görünmediği durumlarda bile kolayca anlaşılabilir (25). Anormal aks durumlarında özellikle kalbin çıkış yolunu ilgilendiren anomali olma ihtimali artar. Bu bulgu kromozomal anomalilerle ilişkili olabilir. Bazı kalpler normal dışı olarak göğüs kafesi içinde santralde daha öne ve sola yer değiştirmiştir. Bu anormal yer değişiminin sebebi diyafram hernisi veya kistik adenomatöz lezyonlar gibi yer kaplayan kitleler olabilir (25).



Şekil 2: Fetal kalp aksı ve pozisyonu

Her iki atriyal odacık boyut olarak eşit görülmeli ve foramen ovale flebi sol atriuma doğru açılmalıdır. Septum primum olarak adlandırılan atriyal septumun alt parçası görülmelidir. Morfolojik sağ ventrikülü ayırt etmek için moderatör bant yardımcı olabilir. Her iki ventrikülde boyut olarak eşit olmalı ve duvar kalınlıkları artmış olmamalıdır (şekil 1b). Normal bir değişiklik olarak ventriküller arasında orta dereceli bir uyumsuzluk görülebilse de hipoplastik sol ventrikül ve aort koarktasyonu da bu duruma yol açabilir (26-27)

Duvar defektleri açısından ventriküler septum tavanından tabanına kadar ayrıntılı incelenmelidir. Eğer transduserin açısı ventrikül septumuna direk olarak paralel pozisyonda ise ventriküler septal defektlerin saptamak zorlaşır. Bu durumda artefakt sonucu yanlış olarak ventriküler septal defekt görüntüsü oluşabilir. 1-2 mm'den daha küçük defektlerin ispat edilmesi eğer ultrasonun lateral rezolüsyonu yeterli değilse ve fetüs büyüklüğü ve pozisyonu istenmeyen şekilde ise daha da zorlaşır. İki birbirinden bağımsız atriyoventriküler kapağın (sağ: triküs pit ve sol: mitral) varlığı ve serbestçe hareketli oluşu görülmelidir. Triküs pit kapak mitral kapağa göre daha apikaldedir. Atriyoventriküler kapakların anormal dizilimi atriyal septal defekt gibi birçok kardiyak anomalinin göstergesi olabilir (4). Pulmoner venler sol atriuma girer. Fakat onların ayırt edilmesi temel kalp muayenesinde bir zorunluluk değildir (20).

2.1.3. Genişletilmiş Temel Kalp Muayenesi

Eğer teknik olarak mümkünse kalbin çıkış yollarının incelenmesi genişletilmiş temel kalp muayenesinde mutlaka bulunmalıdır (28-29). Genişletilmiş temel kalp muayenesinde en azından büyük damarların çap olarak birbirine eş oldukları ve

çıktıkları ventriküllerden sonra birbirlerini doğru açılarla kestiklerinin görülmesi gerekir.

2.1.3.1. Sol ventrikül çıkış yolu

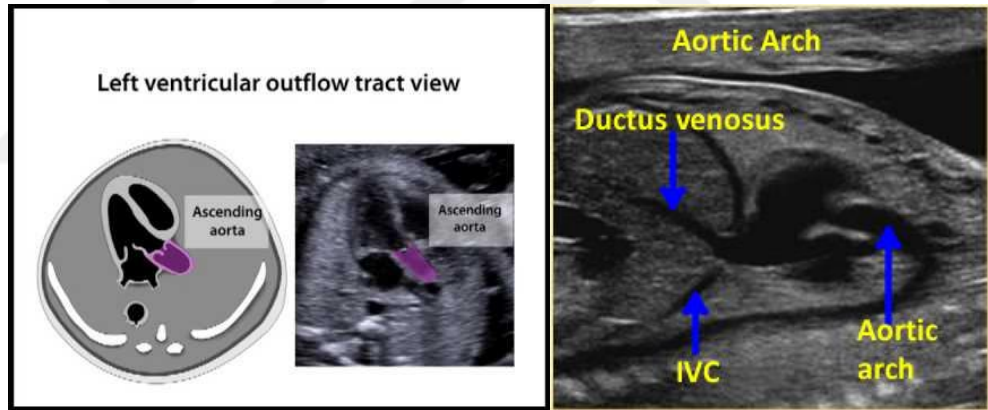
Fetal toraksın oblik kesiti alınarak fetal kalbin uzun eksenini gösterilebilir. Bu kesit şu noktaları açığa çıkarır.

I. Mitral kapak sol atrium ve sol ventrikül arasında görülür ve arka kapak ön yaprakından daha kısadır.

II. Mitral kapağın ön yaprağı aortun arka duvarı ile devam eder.

III. Aortun ön duvarı interventriküler septum ile devam eder.

IV. Aortik Kapak ve hareketleri aortun bazalinde izlenir. Transuderi sol omuz –sağ hemitoraks eksenine çevirerek aortik kavis ve brakiosefalik damarlar görüntülenebilir (20) (Şekil3a, 3b)



Şekil 3 a: Sol ventrikül çıkış yolu Şekil 3b: Aort kavisinin longitudinal görüntüsü

2.1.3.2. Sağ ventrikül çıkış yolu

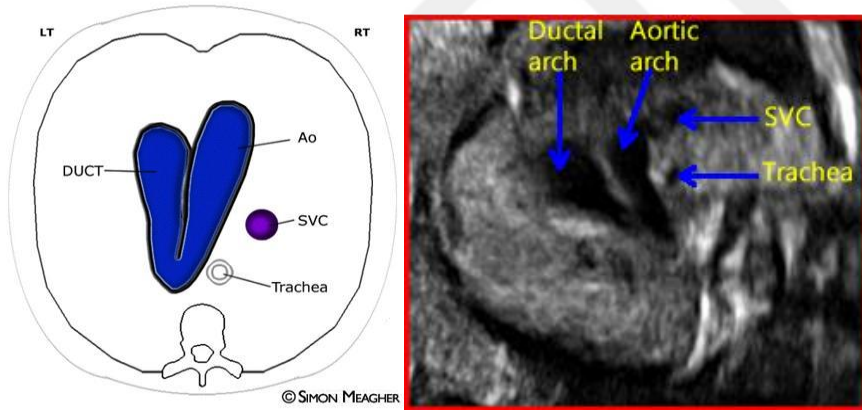
Bu görünüm fetal toraksın enine kesitidir. Pulmoner arter, asendan aortanın önünde ve solunda olacak şekilde sağ ventrikülden çıkar. Pulmoner kapağın hareketi izlenebilir. Transuderin hafif hareketi ile duktal kavisin uzunlamasına kesiti elde edilebilir. Bu kesitte ana pulmoner arterin dallanma yerini ve pulmoner arteri desendan aorta ile birleştirenductus arteriosusu göstermek mümkündür (20) (Şekil4).



Şekil 4.Sağ ventrikül çıkış yolu

2.1.3.3.Üç damar görüntüsü

Transuder, dört odacık görünüm kesitinden üst toraksa doğru paralel yönde hareket ettirilir. Bu kesitte pulmoner arterle, ductus arteriozus, aortik istmusla aortik kavis ve süperior vena cava görülür (20) (şekil 5).



Şekil 5.Üç damar görüntüsü

2.1.4. Fetal Ekokardiyografi

2.1.4.1.Fetal ekokardiyografinin amacı

Riskli hasta grubuna ait fetüste normal kardiyak anotomi varlığını ve ritmini dökümente etmek, var ise anomaliyi veya aritmiyi tanımlamak olmalıdır (30). Temel görüntülemeyen elde edilen bilgilere ek olarak kardiyak yapı ve fonksiyonun görüntülenmesi viseroatriyal situs, sistemik ve pulmoner venöz bağlantıları, foramen

ovale mekanizmasını, atriyoventriküler bağlantıları, ventriküloatriyal bağlantıları, büyük damarların komşuluklarını ve aort ve dallarının sagittal kesitlerini inceleme olanağı verir (4).

Kalp incelenirken sonografik teknikler kullanılabilir. Örneğin Doppler ultrasonografi ile kan akım hızı ölçülebilir veya kalp odacıkları ve kapakçıklardaki anormal kan akımı paternleri görülebilir. M-mode ultrasonografi ile de kardiyak disritmiler, ventriküler fonksiyon bozuklukları ve anormal duvar kalınlıkları bulunan hastalarda önemli bir inceleme yöntemi olanağı sağlanabilir (4).

2.1.4.2.Fetal ekokardiyografinin endikasyonları

Maternal endikasyonlar	
Anne ve babanın birinci derece akrabalığı	
Bulunan metabolik hastalıklar	Fenilketonüri, Diyabet
Maternal enfeksiyonlar	Parvovirüs, B19 Rubella, Coxsackie
Kardiyak teratojene maruz kalma	Retinoidler, Fenitoin, Karbamazepin, Valproik asit, Lityum karbonat
Maternal antikorlar	Anti-Ro (SSA), Anti-La (SSB)
Fetal endikasyonlar	
Büyük ekstrakardiyak anomali	
Anormal fetal karyotip	
Artmış ense kalınlığı ölçümü	14.hafta öncesi ≥ 3.5 mm
Fetal kardiyak hız ve ritim düzensizlikleri	Persistan Bradikardi, Persistan Taşikardi, Persistan düzensiz kardiyak ritim

2.2.FETAL KARDİYAK YAPISAL ANOMALİLER

2.2.1.Septal Defektler

2.2.1.1.Atrial septal defekt

Atrial septal defektler 5.en sık konjenital kalp hastalığıdır, 1500 doğumda bir görülür. Atrial septumdaki normal foramen ovale dışındaki her defekt, atrial septal defekt olarak tanımlanır (31). Lokasyonuna göre sınıflandırılır:ostium sekundum %70-75, ostium primum %20, sinüs venosus%5-10, unroofed koroner sinüs nadir, common atrium (single atrium)nadir.

Ekokardiografik tanı için tanıda foramen ovale kapak flepinin olmaması veya boyutunda azalma olduğunun gösterilmesi gereklidir (ostium sekundum defekti

(şekil6)). Perpendiküler planda atrial septum çıkım düzleminde ekojenitenin olmaması ostium primum defekti veya inkomplet AV kanal gelişimini düşündürür (20).

Atrial septal defektler fetal kardiyak fonksiyonu etkilemez, neonatal dönemde ise nadiren fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Ancak, atrial septal defektle diğer kardiyak malformasyonlarla (koarktasyon ve konotrunkal anomaliler), anormal karyotip (örn trizomi 21) ve genetik sendromlar (örn:Holt-Oram sendromu)ile birlikte olabilir (20).

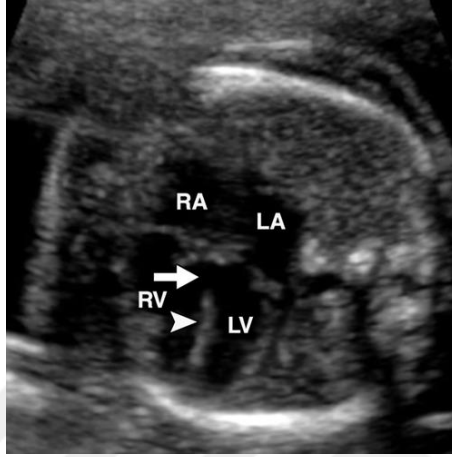


Şekil 6 :Ostium sekundum defekti

2.2.1.2.Ventriküler septal defekt

Ventriküler septal defekt (VSD) en sık konjenital kalp hastalığıdır. VSD 1000 canlı doğumda %1.5-3.5 görülür. Tüm kardiyak anomalilerin %30'udur (32). VSD'den sorumlu patogenetik mekanizma, septal kapanma sürecinin geç kalmasıdır (33). Ventriküler septal defektler yerlerine göre sınıflandırılır:perimembranöz, muskuler (inlet, trabeküler, outlet). Perimembranöz defektler en sık yerleşim yeri olupinterventriküler septumun hemen altında kalan membranöz kısmını tutarlar. Değişik ölçülerde muskuler kısma ulaşabillirler. Her iki ventriküldeki basınçlar benzer olduğundan bile sadece küçük iki yönlü şantlara neden olurlar, bunlar da intrakardiyak hemodinamiyi bozmazlar. İntraventriküler septal defekti olan infantların büyük kısmı neonatal dönemde asemptomatiktir. VSD'lerin 2/3'ü intrauterin hayatta kendiliğinden kapanırlar (34), geri kalan 1/3 ü hayatın ilk yılında kapanır (35).

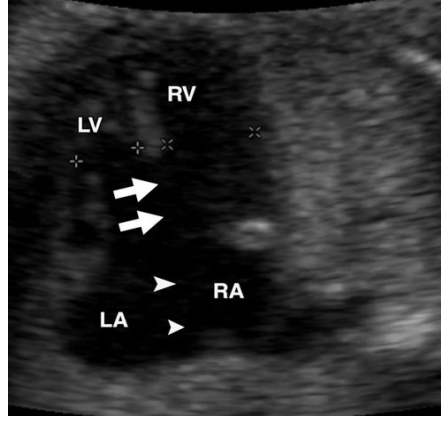
Ekokardiografik tanı interventriküler septumda eko kaybı olduğunun gösterilmesine dayanır (şekil 7). Renkli doppler muayene ventriküller arası şantın gösterilmesinde faydalıdır. Bu fayda özellikle ventrikülün çıkışı tıkalı ise barizdir (tek yönlü şant) (36).



Şekil 7: Ventriküler septal defekt

2.2.1.2. Atrioventriküler septal defekt

Atrioventriküler septal defekt 1000 canlı doğumda %0.19-0.56 görülür. Tüm kardiyak anomalilerin %2-7'sidir (32). Atrium ve ventriküller septumlarının birlikte anormal gelişimi atrioventriküler septal defekt olarak tanımlanır ve bu tablo endokardiyal yastık defekti veya atrioventriküler kanal tazrında olabilir. Birleşik görünen ventriküllerin üstünde tek bir atrioventiküler kapağın yeleşik olması tipik görünümüdür. AVSD iki parsiyel ve komplet olmak üzere iki tipi vardır. Komplet tipinde atrioventriküler kapak tek orifislidir. Atrial ve ventriküler septal defekt var. Parsiyel tipinde atrioventriküler kapak iki orifisli sadece atrial defekt, sadece ventriküler defekt ya da atrial ve (küçük) ventriküler defekt vardır. Ortak atrioventriküler kapağın yetmezliği durumunda sistolik kaçak fetal kalp yetmezliğine ve hidropsa yol açabilir. Atrioseptal defektler sıklıkla fetal anöploidi, kardiyak isomerizm (kardiosplenik sendromlar) ve diğer kalp dışı anomalilerle birlikte bulunur (20).

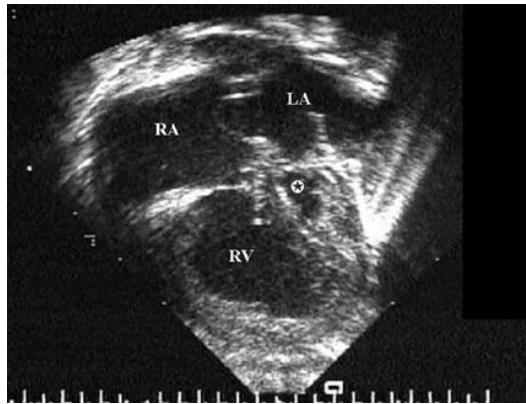


Şekil 8. Atrioventriküler septal defekt

2.2.2. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

Mitral veya aort stenozu/atrezisine ikincil küçük bir ventrikül hipoplastik sol kalp sendromunun özelliğidir. Başa ve koroner artere olan akım duktus arteiosus ve aortik kavis yolu ile retrograd sağlanır (37). Olguların %80 i aort koarktasyonu ile ilişkilidir (38).

Ekokardiografik tanı sol ventrikülün gösterilmesi ile başlar. Asenden aort ileri düzeyde hipoplastiktir, sağ atrium, sağ ventrikül ve pulmoner nispeten genişlemiştir (şekil 9). Renkli ve pulsed Doppler akım muayenesi sol atriumdan sol ventriküle akımın olmadığını (mitral atrezi) ve aort kavsinde retrograd akım olduğunu gösterebilir (20). Hipoplastik sol ventrikül in utero iyi tolere edilir ve konjestif kalp yetmezliği nadirdir. Hayatın ilk yılında en sık ölüm sebebi olan en sık konjenital anomalidir (39, 40). Cerrahi seçenekler sınırlıdır.



Şekil 9:Geniş bir sağ ventrikül ve hipoplastik sol kalpgörünüyor.

2.2.3.Hipoplastik Sağ Kalp Sendromu

Hipoplastik sağ kalp sendromu sağ ventrikül, triküspit kapak, pulmoner kapiller ve pulmoner da dahil olmak üzere kalbin sağ tarafının az gelişmesi ile karakterizedir. (41, 42). Prenatal ve neonatal serilerin %3-4'ünü oluşturur. Ölü doğumların% 1.1'inde görülür ve hipoplastik sol kalp sendromundan daha nadirdir. En sık görülen neden, intakt bir ventriküler septum ile pulmoner atrezidir (43). Intakt ventriküler semptomlu pulmoner atrezi/stenoz olgularında anoploidi %5tir.

Ekokardiografik tanı küçük pulmoner arter görülmesi ve atretik pulmoner kapağın görülmesi ile konur. Dört odacık görünümü anormaldir ve değişik derecelerde sağ ventrikül hipoplazi mevcuttur (şekil 10). Renkli ve pulsed doppler çalışmalarında pulmoner arterde retrograd akım, triküspit kapakta akım yokluğu (atrezi) saptanır. Koroner arterde anomaliler sıktır ve cerrahi girişimlerde komplikasyon yaratabilir. Kalp dışı anomaliler nadirdir (41, 44).



Şekil 10. Hipoplastik sağ kalp

2.2.4.Aort Stenozu ve Aort Koarktasyonu

Aort stenozu 1000 canlı doğumun 0.04'ünde bulunur, supralavvüler, valvüler veya subvalvüler olabilir (45). Sol ventrikül basıncı artmıştır. Şiddetli olgularda sol ventrikül basınç yüksekliği koroner perfüzyon azaltır, Subendokardiyal iskemi, sekonder endokardiyal fibroelastosis ve in utero kalp yetmezliğine yol açar. Ekokardiografik tanıda küçük ve anormal aort kapağının ve genişlemiş poststenotik asendan aortanın gösterilmesi gerekir. Dopler muayenede de, stenotik bölgenin

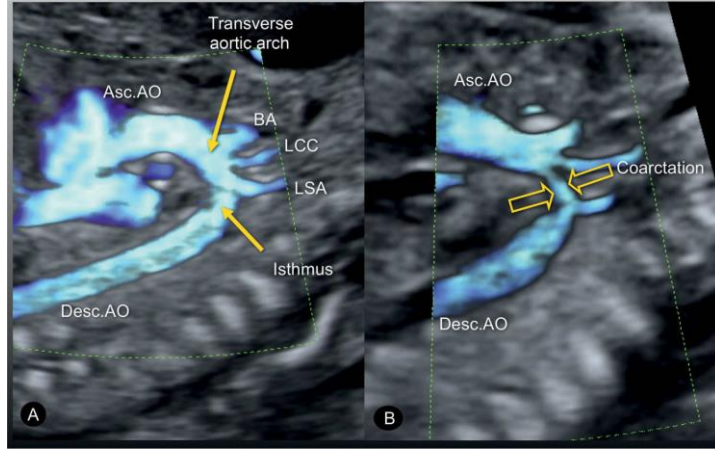
distalinde asendan aort akım artışı şiddetli olgularda mitral kapakta regürjitasyonu gösterir (şekil 11) (20). AS'de anoploidigörölme olasılığı %5 dir (46).



Şekil:11Aort stenozu. Doppler aracılığıyla aort kapağı sistolik hız artışı (ok)

Aort koarktasyonu (AK), aortun konjenital darlığıdır ve tüm konjenital kalp hastalıklarının %5'ini oluşturur. Darlık % 98 oranında sol subklavian arterin arcus aortadan çıkış yerinin hemen distalinde ve duktus arteriyozusun aortaya girdiği yerin tam karşısındadır. Bu yüzden jukstaduktal koarktasyon adını alır. Daha az sıklıkta koarktasyon, çıkan aorta veya abdominal aorta gibi başka lokalizasyonlarda da görülebilir (47, 48, 49). 1000 canlı doğumun 0.18'inde bulunur (42, 45.)Diafragmatik herni, renal agenezi, özafagial atrezi 22q11 delesyonuna da içeren kalpdışı anomalilerle birlikteliği sıktır (20). 0,

Aort koarttasyonun in utero ekokardiografik göstergesi sol ventriküle göre nisbi genişleme gösteren sağ ventrikül olabilir. Koarktasyonun ek bulguları isthmus düzeyinde aort lümeninde ekojenik raf, pulmoner artere göre aort çapında nisbi bir azalma ve hipoplastik kavistir. Daha ağır olgularda sol ventrikül hipoplazisigelişebilir (50, 51).

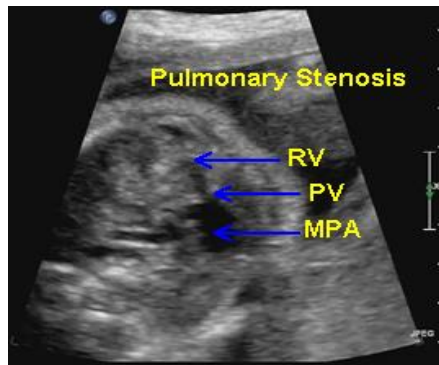


Şekil 12:A)Normal aortik ark B)Aort koarktasyonu

2.2.5.Pulmoner Stenoz

Pulmoner stenoz her 1000 canlı doğumda 0.9 sıklığında görülür (42). Pulmoner stenoz, kapak seviyesinde veya infundibulumda görülebilir. Noonan sendromu, maternal kızamıkçık, ASD, supravalyüler aort stenozu, tetraloji ve anormal pulmoner ven dönüşüyle ilişkilidir (52).

Ultrasonografi teşhisi zordur ve pulmoner kapak kalınlaşması ve bunu karakteristik olarak anormal hareketinin (kubbeleşme), hipertrofik RV ve poststeneotik dilatasyon sonucu genişleyen PA'yi görülebilir (şekil 13) (52, 53). Doppler, pulmoner kapak düzeyinde yüksek hızlar gösterir (54).



Şekil 13: Pulmonary stenoz:Hipertrofik sağ ventrikül ve küçük displastik pulmoner valv (PV) ve poststeneotik ana pulmoner arteri (MPA) görüyoruz.

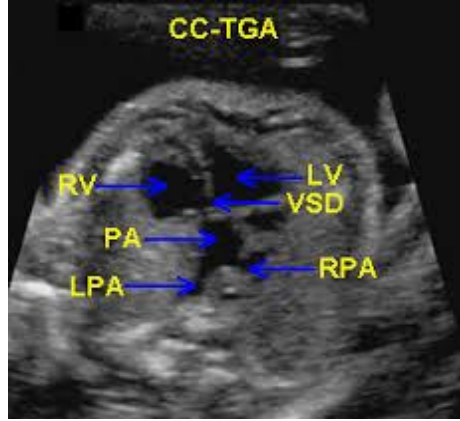
2.2.6.Konotrunkal Malformasyonlar

Konotrunkal anomaliler ventriküller ve büyük arterler arasındaki bağlantıyı etkileyen anomalilerdir. Büyük arterlerin transpozisyonu, fallot tetralojisi, çift çıkımlı sağ ventrikül ve truncus arteriozusu içerir (55, 56). TOF, DORV ve truncus arteriozusu anomalilerinde kromozom anomalilesi oranı %37-45 arasındadır. BAT ile ilişkilendirilememiştir (57, 58, 59). Konotrunkal anomaliler mikrodelesyon ile ilişkilendirilmiştir (60, 61, 62). Digeorge sendromlular hastalarda yapılan geniş serilerde geniş serilerde TOF %25, truncus arteriozus %10 saptanmıştır (63).

2.2.6.1.Büyük arterlerin transpozisyonu

Büyük arterlerin transpozisyonu 1000 canlı doğumda 0.2 sıklığında oluşur (42). Tam veya düzeltilmiş olabilir. Tam transpozisyon; basit transpozisyon veya atriyo-ventriküler konkordans ve ventrikülo-arteriyel diskordans (pulmoner arter sol, aorta sağ ventrikülden orijin almaktadır) ile seyreden anomali olarak tanımlanır. Düzeltilmiş transpozisyonunda ise atriyo-ventriküler ve ventrikülo-arteriyel diskordans mevcuttur. Sağ atriyum morfolojik sol ventriküle, sol atriyum ise morfolojik sağ ventriküle açılırken, pulmoner arter sol, aorta sağ ventrikülden orijin almaktadır (64, 65). Normalde aorta arkada ve pulmoner arterin sağında yer alırken, transpozisyonunda önde ve pulmoner arterin sağında yer alır. Tam BAT' da yaşam ancak iki dolaşım arasında bir karışım olması ile mümkündür. VSD, ASD, PDA gibi bağlantılardan hiçbiri yoksa yaşam söz konusu olamaz. BAT yenidoğan bebeklerde en sık görülen siyanozlu lezyondur. BAT diyabetik anne çocuklarında ve erkeklerde 3:1 oranında daha fazla görülür (66, 67).

Ekokardiografik tanıda uzun eksen görüntüde LV'nin posteriora doğru ilerleyen ve ileride ikiye ayrılan bir ana damara bağlantılı olduğu görülür (şekil 14). Kısa eksen görüntüde RVden çıkan damar yukarıya doğru uzanır ve brakiosefalik damarları verir (68).

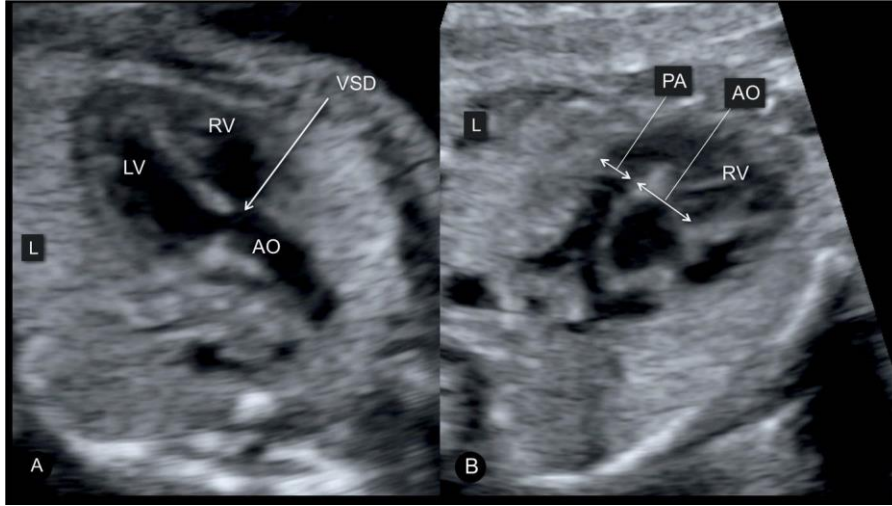


Şekil 14:Büyük arterlerin transpozisyonu

2.2.6.2.Fallot Tetralojisi

Fallot Tetralojisi 1000 canlı doğumda 0.4 görülür (42). TOF:Pulmoner arter infundibulumda stenoz, sağ ventriküler hipertrofi, geniş perimembranöz VSD ve interventriküler septuma binen aortik valv oluşur. En sık görülen siyanotik KKH'dır (3). Tüm konjenital kalp hastalıklarının % 8-10'unu oluşturur (69). Yaklaşık %20 olguda pulmoner kapak atretik olup, bu durum ventriküler septal defektle birlikte pulmoner atrezi olarak tanımlanır. Fallot tetralojisi atrioventriküler kanal (%4) veya pulmoner valv yokluğu (%1) gibi diğer kardiyak defektlerle birlikte olabilir. Özellikle kromozomal kökenli kalp dışı anomaliler sıktır (20).

Ekokardiografik tanı interventriküler septuma biner tarzda genişlemiş aort kökü ve interventriküler septal defekt ve küçük pulmoner kapak gösterilmesiyle (şekil 13) konulur (70, 71). Renkli akım görüntülemeye, sağ ve sol ventrikülden, her ikisine de birlikte açılan aortaya doğru olan "Y" şeklinde sistolik jet akım saptanır. Pulmoner arterde artan hızlar pulmoner stenoz tanısını güçlendirirken kapaktan antegrad akımın olmaması veya duktus arteriozusta retrograd akım olması pulmoner atrezi tanısını destekler (70). Fetusta şantlarda dolayı sağ ventrikül hipertrofisi sık değildir (52).



Şekil 13. Fallot tetralojisi **A)**İnterventriküler septuma biner tarzda genişlemiş aort kökü ve interventriküler septal defekt görülüyor. **B)**Pulmoner arter stenozu ve dilate aort görülüyor.

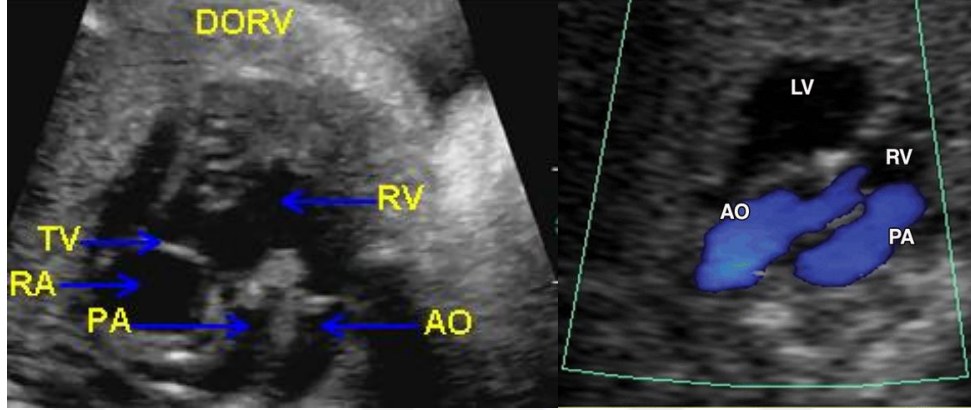
2.2.6.3.Çift çıkışlı sağ ventrikül

Çift çıkımlı sağ ventrikül (ÇÇSV) her iki büyük arterin morfolojik sağ ventrikülden çıkmasıyla karakterize bir konjenital kalp anomalisidir (73). Sol ventrikülün tek çıkış yolu olan ventriküler septal defekt (VSD) çoğu zaman bu anomaliye eşlik etmektedir. Çift çıkımlı sağ ventrikül ilk kez 1957 yılında Witham tarafından tanımlanmış ve ÇÇSV ile VSD'nin tamirini de ilk kez Kirklin ve arkadaşları yine aynı yıl yapmıştır (74, 75). Bu anomali yüzbin doğumda 9 çocukta ve her iki cinsten eşit oranda görülmektedir. Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte ÇÇSV'li hastaların %80'nin prematür olduğu, trizomi 18 anomalisinin ise %5 oranında ÇÇSV'ye rastlanıldığı belirtilmektedir (74).

Çift çıkımlı sağ ventrikülde VSD patolojinin en önemli kısmını oluşturur. Sol ventrikülün tek çıkış yolu VSD aracılığı ile olur. Birden fazla defektli veya intakt interventriküler septumlu olgular nadir de olsa bildirilmiştir (74). Birlikte olduğu anomaliler mitral kapak atrezisi, atrioventriküler kanal ve pulmoner stenozdur. Ekstra kardiyak ve kromozomal anomaliler sıktır.

Ekokardiografik tanı: ÇÇSV, kısa eksen görüntülerinde, aorta ve pulmoner arterlerin çapraz olmadığı ve her iki damarın da RV'den kaynaklandığı ve birbirlerine paralel olduğu görülür (şekil 14). ÇÇSV 'ü büyük arterlerin transpozisyonundan

ayırmak için her iki damarın ventriküler septumun aynı tarafındaki kökeninin gösterilmesi esastır (32).

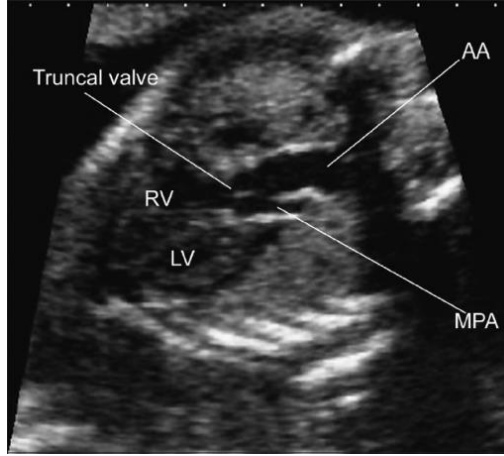


Şekil 14:Çift çıkışlı sağ ventrikül görünümüleri

2.2.6.4.Truncus Arteriozus

Trunkus arteriyozus 1000 canlı doğumda 0.01'inde görülür (42). Trunkus arteriyozusta tek bir arteriyel gövde kalpten çıkar ve sistemik, pulmoner, koroner dolaşımları sağlar. Geniş perimembranöz bir VSD direkt trunkusun aşağısında mevcuttur. Trunkal kapak biküspid, triküspid veya kuadriküspid olabilir ve sıklıkla yetersizdir (76). Trunkus, sistemik, koroner ve pulmoner sirkülasyonu besler (32).

TA dört tipe ayrılır. Tip I- Trunkusdan çıkan tek bir pulmoner arter kökü vardır ve daha sonra sağ ve sol dallarına ayrılır. Tip II- Trunkusdan sağ ve sol pulmoner arter dalları beraber olarak ayrılır. Tip III- Sağ ve sol pulmoner arter dalları trunkusdan ayrı olarak çıkarlar. Tip IV- Akciğerler majör aorto-pulmoner kollateral arterlerle (APCA) kanlanır, bu görünüm VSD+Pulmoner atrezi şeklinde de isimlendirilebilir (Collet ve Edwards sınıflandırması)Ekokardiyografi; Geniş bir VSD trunkal kapağın direkt altında izlenir. Tek, geniş ve büyük bir arter kalpten ayrılır (şekil 15). Trunkus arteriyozusun tipleri belirlenebilir. Pulmoner arterlerin boyutları tespit edilebilir (77).



Şekil 15:Çift çıkışlı sağ ventrikül görünümleri

2.2.7.Kalbin Tümörleri

Kardiyak neoplazmlar fötüsde nadirdir, çoğu metastatik olmaktan ziyade primerdir (78). Fetüstaki kardiyak kitlelerin% 10'u maligndir (43). Rabdomiyom (%60), teratom (% 25), fibroma (% 12), hemanjiyom ve hamartom yaygın kitlelerdir (79). Miksoma, onkositik kardiyomiyopati, lenfanjiyom, metastaz, epitel kistleri, AV düğüm mezotelyoma ve kapak kan kistleri nadirdir (78).

Kardiyak tümörler genellikle izole olup tuberosklerozisli fetüslerin %50-86'sında mevcuttur. Sıklıkla tuberosklerozisin in utero saptanabilir tek belirtisidir (20).

Ekokardiografi tanı kalbin içinde bir (şekil 16) veya daha fazla hiperekojenik kitle bulgusuna dayanır. Bu kitleler ventriküler giriş ve çıkışta mekanik tıkanma ve takiben konjestif kalpyetmezliği gelişimine yol açarlar. Kardiyak disritmiler de görülebilir (20)



Şekil 16. Kardiyal rabdomiyom

2.3.DİGEORGE SENDROMU

DiGeorge Sendromu (DGS), timus ve paratiroid bezinin konjenital yokluk sendromu olarak 1959'da bildirilmiştir. A.M. DiGeorge (80) 1965 yılında immünitede timusun önemini göstererek, hipoparatiroidizm, timik hipoplazi ve tekrarlayan enfeksiyon geçiren olgularını bildirmiştir, böylece timik aplazi ve konjenital hipoparatiroidizm birlikteliği 'DiGeorge Sendromu' olarak isimlendirilmiştir. La Chapelle (81) 1981'de bir ailenin dört etkilenen bireyinde 22. kromozom translokasyonunu göstererek sendromun genetik orijini için ilk ipuçlarını sağlamıştır. DiGeorge sendromu; Shprintzen sendromu, velokardiyofasiyal sendrom, konotrunkal anomali ve yüz sendromu gibi farklı adlarla birçok disiplinde bilinir (82, 83). DiGeorge sendromu ilk tüm bu birbiri ile örtüşen fenotiplerden, immün yetmezliğin varlığı ile ayırt edilmiştir. Sonraki yıllarda delesyonun bütün klinik tablolarında immün sistemde defektin olabildiği görülmüştür. Bununla birlikte; 22q11.2 delesyonunu taşıdığı gösterilen hastalar için 22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2DS) tanımı kullanılırken, 22q11.2 delesyonunu taşıyan veya taşımayan kardiyak defekt, immün yetmezlik ve hipokalsemi triadının olduğu hastalar için 'DiGeorge sendromu' tanımı kullanılmıştır (84). DiGeorge sendromu en sık görülen mikrodelesyon sendromu olup prevalansı 1/4000-1/6000 olarak bilinmekle beraber tanı konmamış olgular da göz önüne alındığında yaygınlığın 1/2000 olabileceği düşünülmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada yaygınlığın; beyaz ırk, Afro-Amerikan ve sarı ırk arasında 1/6000- 1/6500, İspanyollar arasında 1/3800 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki yaygınlığı ise bilinmemektedir (85, 86).

2.3.1. Embriyoloji

Timus ve paratiroid bezi intrauterin dönemin 6-8. haftasında 3. ve 4. faringeal arkdan epitelyal invaginasyon ile gelişir. Dudak filtrumu, kulak tüberkülü ve aortik ark. diferansiyasyonu da aynı dönemde olur. Timus aplazisi veya hipoplazisi gestasyonun 12. haftasında normal embriyolojik gelişimindeki bir duraklama sonucu ortaya çıkar. Embriyolojik olay 3. ve 4. brakial ark dışında, 4. 5. ve 6. brakial arklar da etkileyebilir. Böylece etkilenen alanlar genişlemekte ve buna bağlı olarak değişik klinik bulgular olur (87). Son yıllarda yapılmış iki yeni çalışmada TBX1 genindeki mutasyonların aortik ark anomalilerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. TBX1 geni

T-box transkripsiyon ailesinin bir grubudur. Sendromun fenotip belirleyicisidir ve faringeal arkın gelişiminden de sorumludur. TBX1 geni transkriptik faktörlerinin kardiyovasküler sistemde yapısal anomalilere sebep olduğu gösterilmiştir (88, 89).

2.3.2. Genetik

DGS'li çoğu vakada genetik geçiş sporadiktir ancak otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtımda bildirilmiştir. Kromozom 22q11 delesyonu hastaların %90'ından fazlasında, 10p13 delesyonu ise olguların %10'undan daha azında saptanmaktadır. Tanı da oldukça sensitif bir metod olan Floresans In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemiyle submikroskopik delesyonlar gösterilmektedir (72). Bu genetik delesyonlar komşu genlerin transkripsiyonunda değişikliğe yol açarak farklı klinik fenotiplerin ortaya çıkmasına sebep olur. Tsui ve arkadaşları (90), 22. kromozomda aynı submikroskopik delesyona sahip olan iki erkek kardeşi ve annelerinin sadece birinde DGS geliştiğini bildirmiştir. DGS' deki delesyonların maternal kökenli olduğu düşünülmektedir. DiGeorge Sendromunun ekstrakromozomal nedenleri arasında retinoid ve alkole fetal maruziyet ve maternal diabetes bulunmaktadır (91). 22q11.2 delesyonu, hastaların yaklaşık %90'ında 30 civarında geni içeren 3 Mb büyüklüğünde bir bölgeyi ilgilendirir, %7-8'inde ise distal kırılma bölgesi sabit olmak üzere, 25 kadar geni içeren 1.5Mb büyüklüğünde daha küçük mikrolelesyonlar görülebilir (92, 93) Ancak 1.5 Mb ve 3 Mb büyüklüğündeki delesyonlar arasında gen sayısı olarak büyük fark olmadığından genotip-fenotip korelasyonu çok belirgin değildir (92, 94).

T-box transkripsiyon ailesinin bir üyesi olan TBX1 faktörü, faringeal ark, timus ve paratiroid bezinin gelişimini düzenlemektedir (95). Son yıllarda yapılmış iki yeni çalışmada TBX1 genindeki mutasyonların aortik ark anomalilerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. TBX1 geni T-box transkripsiyon ailesinin bir grubudur. Sendromun fenotip belirleyicisidir ve faringeal arkın gelişiminden de sorumludur. TBX1 geni transkriptik faktörlerinin kardiyovasküler sistemde yapısal anomalilere sebep olduğu gösterilmiştir (96, 82). 22. kromozom, TBX1 faktör geninin de olduğu bölgeyi içerir (72).

COMT (Catechol-O-methyltransferase) isimli başka bir genin yetersiz ekspresyonu davranışsal, psikiyatrik sorunlara ve maligniteye artmış yatkınlık ile

ilişkilidir. Atipik delesyon saptanan bazı hastalarda Crk-like proteinini kodlayan CRKL gen delesyonunun kalp anomalilerine neden olduğu bildirilmiştir (97).

Tüm toplumlarda delesyon çok büyük oranda de novo gelişir, etnik gruplar arasında sıklık açısından aynıdır. Etkilenen erişkinlerin, çocuklarının yarısı delesyonu taşımaktadır. Yeni tanı alan olguların %6-10'u aileseldir. [98] Ailesel olgularda atipik delesyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile saptanamayan atipik delesyonların, tek nükleotid polimorfizm (SNP) dizileri ile saptanabildiği, bu neden ile yaygınlığının bilinenden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Ancak bu durum fenotipik özelliklerin farklılığı nedeni ile genetik çalışma istenen hastaların tümünde sonucun pozitif olacağı anlamını taşımamaktadır (99).

2.3.3. Klinik

DiGeorge Sendromunun kliniği oldukça hastalar arasında değişkendir. Konjenital kalp ve büyük damar anomalileri, palatal yetersizlik ve hipokalsemi sendromun klasik triadıdır. Fasiyal dismorfizm de DiGeorge Sendromuna eşlik edebilir. Ayrıca trakeomalazi, bronkomalazi, tiroid agenezisi, özefagus atrezisi, gastroözefagial reflü, gelişme geriliği, respiratuar yetmezlik, yarı damak ve dudak, kısa filtrum ve koanal atrezi gibi üst hava yolu ve yüz anomalileri; kas-iskelet, gastrointestinal, ürogenital sistem gelişimsel anomalileri, koloboma, duyma kaybı, büyüme geriliği gibi bulgular DiGeorge Sendromunda görülebilir (87). Bir çok olguda farklı derecelerde mental retardasyon vardır. Mental retardasyonun nedeni hipokalsemik konvülsiyonlara eşlik eden ağır hipoksi olabilir. Enfeksiyonlar ise sonraki yaşlardan itibaren görülür. Hastalarda enfeksiyonlar genellikle doğumdan sonraki birkaç ay içinde görülmektedir. Bunlar virüs, bakteri, mantar ya da protozoa kaynaklı, tekrarlayıcı, kronik enfeksiyonlardır.

2.3.4. Tanı

Dismorfik yüz, konotrunkal kalp defekti ve neonatal tetani gibi major klinik bulguların varlığında DGS'den şüphelenmek gerekir. Tobias ve arkadaşları (100) Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark, trunkus arteriosus gibi konotrunkal kardiyak anomalisi olan hastalarda 22q11 delesyonunun araştırılması gerekliliğini vurgulamıştır.

22q11.2 delesyonunun makroskopik olarak görülebilenleri öncelikle karyotip analizi ile tanımlanmıştır. Tipik submikroskopik delesyonlar ise 1992 yılından itibaren rutin kullanıma giren sitogenetik bir tanı yöntemi olan FISH tekniği ile tanımlanmaya başlamıştır (99-102). Bu yöntemin 3-14 gün içinde sonuçlanması ve tipik A-D bitiş noktaları dışındaki atipik delesyonları tanımlayamaması dezavantajlarıdır. Son yıllarda 22q11.2 delesyonunu tanımlamada yeni teknikler kullanıma girmiştir. Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (comparative genomic hybridization; CGH), multipleks ligasyonu bağımlı prob amplifikasyon (multiplex ligation-dependent probe amplification; MLPA), kantitatif gerçek zamanlı çok renkli polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve yüksek çözünürlüklü SNP mikrodizi analiz teknikleri birçok laboratuvarında, FISH yönteminin yerini almıştır. Ancak bu yöntem hem pahalı hem de FISH ile benzer sürede sonuç verir. Tek nükleotid polimorfizm dizi analizi kullanımı %15-30 atipik delesyonun saptanmasını sağlar (99).

2.3.5. Tedavi ve İzlem

Çeşitli klinik tablo ve fenotiplerle karşımıza çıkan bu hastaların her biri için uygun tedavi planı multidisipliner olarak geliştirilmelidir. Pediatrist, genetik, kardiyoloji, kulak burun boğaz, endokrinoloji, psikiatri bilim dalları ile aile arasında sağlanacak iletişim, çocukluktan ileri yaşlara kadar karşılaşılabilecek önemli sorunlara odaklanılarak değerlendirme ve takip için en uygun önerilerin sunulmasına imkân sağlayacaktır (95).

2.4.KROMOZOM BOZUKLUKLARI

Gamet hücreleri hariç tüm insan hücrelerinde bulunan kromozom sayısı 46'dır. Bunların 22 çiftini otozomal kromozomlar, bir çiftini de kadınlarda XX, erkeklerde XY olmak üzere cinsiyet kromozomları oluşturur. Her insanın kendine özgü

kromozom dizilimi “karyotip” veya “karyogram” olarak adlandırılır. Kromozom bozuklukları sayısal veya yapısal olabilir (103).

2.4.1.Sayısal Bozukluklar

Normal kromozom sayısından bir eksik ($2n-1$) veya bir fazla ($2n+1$) olan anormal dizilişlere “anöploidi”, temel kromozom sayısının (n) katları şeklinde olanlara da “öploidi” denir. Triploidi ($3n$) ve tetraploidi ($4n$) öploidiye örnektir. Anöploidilere ise başta Trizomi 21 olmak üzere Klinefelter sendromu ($47, XXY$), Trizomi 18 (Edwards Sendromu), Trizomi 13 (Patau Sendromu), Turner Sendromu (Monozomi X) ($45, X$) örnek olarak verilebilir (104).

2.4.1.1.Trizomi 21 (Down Sendromu)

Down sendromu (DS) ilk kez Landon Down tarafından 1866 yılında karakteristik fiziksel özellikleri ile tanımlanmıştır (145). DS insidansı 800 ile 1000 yenidoğanda 1’dir. En sık ölümcül olmayan trizomi olduğundan günümüzde tanı için tüm odakların üzerinde olduğu bir sendromdur. DS % 95 oranında maternal (%75’i mayoz 1, %25 mayoz 2 sırasında) kromozomal ayrılmamaya bağlıdır. Kalan olgular mosaizm veya translokasyon sonucudur. Etkilenmiş çocuklarda karakteristik yüz görünümü (dil protrüzyonu, yukarı eğimli palpebral fissürler, epikantus kıvrımı), ensede gevşek deri, kısa ve kalın parmaklar, tek bir palmar çizgi (simian çizgisi), 5.parmakta içe doğru kıvrım (klinodaktili) vardır. Sıklıkla kardiyak defektler (özellikle endokardiyal yastık defektleri), duodenal atrezi, ilerleyen yıllarda lösemi ve tiroid hastalıkları görülebilir. Zeka katsayısı sıklıkla 25-50 arasındadır (106, 107).

2.4.1.2. Trizomi 18 (Edwards Sendromu)

Trizomi 18 veya Edwards Sendromu ölümcül kromozomal bir hastalıktır. Down Sendromu’ndan sonra ikinci sıklıkta ortaya çıkan otozomal trizomidir ve bildirilen sıklığı 1/3000 ile 1/8000 arasında değişmektedir (108, 109). Kızlarda 3 kat fazla görülmektedir. Trizomi 18 etiyolojisinden ileri anne yaşı sorumlu tutulmaktadır (110, 111). İlk olarak 1960 yılında Edwards tarafından tanımlandı. İleri derece zekâ geriliği ve yenidoğanlarda yüksek ölüm oranları Trizomi 18 için özgün bulgulardır. Durum uzun dönem sağkalım ile uyumlu değildir ve yaşayabilmeyi başaran az

sayıdaki olgunun yaşam kalitesi ciddi şekilde düşüktür. Prenatal dönemde ölüm oranı yüksektir ve canlı doğan fetuslarda ölüm, yaşamın ilk dört haftasında gerçekleşir (112). İkinci ve üçüncü trimesterdeki ultrasonografik bulguları iyi bilinmektedir (113). Bu bulgular çilek şeklinde kafa yapısı, ventrikülomegali, posterior fossa kistleri, yüz yarıkları, mikrognati, nukal ödem, diafragma hernisi, kalp patolojileri, özafagial atrezi, böbrek patolojileri, ekstremitte anomalileri ve gelişme geriliğidir. İlk trimester sonografi bulguları daha az oranda bildirilmiştir; bunlar artmış ense saydamlığı ve kalp patolojileridir (114, 115).

2.4.1.3.Trizomi 13 (Patau Sendromu)

Patau Sendromu olarak bilinen Trizomi 13, 1960 yılında tanımlanmıştır (116). Sıklığı 5000 canlı doğumda bir olup, üçüncü sıklıkta rastlanılan otozomal trizomidir. Sendromun özgün bulguları, merkezi sinir sistemi patolojileri (özellikle holoprozensafali), yüz ve göz ile ilgili patolojiler, polidaktili, yumru ayak, kalp patolojileri, böbrek patolojileri ve tek umbilikal arterdir. Ortalama yaşam süresi 2, 5 gündür. Trizomi 13 ile doğanların %82'si ilk ayda ölürken, yalnızca %5'i ilk 6 ay yaşayabilmektedir (109). Sağ kalanlarda zekâ geriliği vardır ve sıklıkla nöbet geçirirler. Sendromun prognozu kötü olduğu için erken prenatal tanı önemlidir. Prenatal ultrasonografideki gelişmeler; konjenital anomalilerin erken saptanmasına, prenatal bakımın artmasına ve ölümcül bozuklukların olduğu olgularda gebeliğin sonlandırılması seçeneğinin sunulmasına olanak sağlamıştır (117, 118).

2.4.1.4.Klinefelter Sendromu (47, XXY)

İnsan seks kromozomu anomalisinin ilk rapor edildiği hastalıktır. İnsidansı 500-1000 erkek canlı doğumda 1 ve 300 spontan abortusta 1 oranında saptanır. Klinefelter hastalarının %10-15'i mozaik karyotipe sahip olup, en sık görüleni 46, XY/47, XXY'dir. 47, XXY karyotipinden daha başka birkaç Klinefelter sendromu ilave X kromozomu içerir. (48, XXXY ; 49, XXXXY) Bu da daha büyük derecedeki dismorfizm, daha defektif seksüel gelişim ve daha şiddetli bir mental bozukluk sebebidir (110).

2.4.1.5.Turner Sendromu

Diğer seks kromozomu anöloidilerinden daha az yaygındır. insidansı 4000 ile 10000 canlı doğumda bir veya yaklaşık olarak her 2500 canlı kız bebek doğumunda birdir. En sık kromozomal yapı 45, XO'dır. Spontan abortuslarda çok yüksek bir sıklıkla bulunur ve bütün kromozomal olarak anomalili olan spontan abortusların %18'inden sorumludur. Genellikle tek X maternal orjinlidir; diğer bir deyişle mayotik hata genellikle paternaldir (119)

2.4.2.Yapısal Kromozom Bozuklukları

Kromozomlarda oluşan kırıkları takiben DNA'da oluşan yeni düzenlemelerdir. Translokasyon, delesyon, duplikasyon ve benzeri, buna örnektir (103).

2.4.PRENATAL TANI

Canlı doğan bebeklerde major konjenital anomalilerin oranı %2-4 arasındadır. Bu anomalili bebeklerin %10'unda sebep kromozom anomalileridir (120). Prenatal tanı, gebeliğin erken döneminde bazıları kalıtsal geçiş gösteren bu hastalıkların tanınmasını kapsar. Prenatal tanının amaçlarından biri, gebeliğin etik açıdan terminasyona uygun olduğu dönem içinde, risk altındaki fetüste, genetik hastalığın olup olmadığını ortaya koymaktır (121).

Prenatal tanının başlangıcı, 1966'da Steele ve Breg'in bir fetüsün kromozom yapısının, amniyotik sıvıdan alınan kültür yapılmış hücrelerin analizi ile belirlenebileceğini göstermesiyle başlamıştır (122). Bu sürecin başlamasıyla birlikte koriyonik vilüs örnekleme ve perkütan umbilikal örnekleme 1970'lerde ve 1980'lerde kullanıma girmiştir. Gerçekte prenatal tanının tarihçesinin daha eskilere dayandığı ve karmaşık bir süreç olduğu bildirilmektedir. İlk prenatal tanı bir sekel için 1916'da rapor edilmiştir (123). Günümüzde prenatal tanı koriyonik villüs örnekleme ve amniyosentez gibi invaziv yöntemlerle uygulanmaktadır. 1997 yılında Lo ve arkadaşları, gebelerde maternal dolaşımdaki plazmadaki serbest fetal DNA'nın varlığını Y kromozom dizilerinin saptanmasıyla ortaya koymuş ve invaziv olmayan prenatal tanının ilk adımları atılmıştır (122). Niceliksel analizler maternal plazmadaki fetal DNA derişiminin, hücre içinde bulunan fetal DNA'dan daha çok olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, maternal plazmadaki fetal DNA'nın invaziv olmayan prenatal

tanı için değerli bir materyal olabileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır (122). Ancak şu anda maternal kanda serbest fetal DNA incelemesi, prenatal tarama testi olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde prenatal tanı amacıyla kullanılan ultrasonografinin etkinliğine rağmen invaziv testlere olan ihtiyaç halen devam etmektedir. Amniyosentez (AS) ve kordosentez (KS) günümüz tıbbında prenatal tanı amaçlı sıkça kullanılan iki yöntemdir.

2.4.1 Prenatal Tanıda Non-İnvaziv Yöntemler

Fetal görüntüleme ve anne kanı üzerinden yapılan biyokimyasal incelemelerdir.

2.4.1.1 Prenatal Tanıda Fetal Ultrason

İdeal olarak genetik sonografi 18-20.gebelik haftalarında yapılmaktadır. Fetal biyometrik ölçümleri takiben majör yapısal anomaliler ve minor belirteçler aranır (124). Trizomili fetüslerin yaklaşık %25'inde ikinci trimester ultrasonografisinde saptanabilecek majör yapısal anomali mevcuttur (125). Bu nedenle, değerlendirme duyarlılığını arttırmak için diğer ultrasonografik bulgular tanımlanmıştır. Minor anomali yada soft markır olarak tanımlanan bu bulgular, beraberinde kromozomal defekt yokluğunda genellikle sakatlık nedeni değildir.

2.4.1.2 Maternal Kanda Bakılabilen Belirteçler

Maternal kan, tanı çalışmalarından ziyade tarama çalışmalarında daha önemlidir. Maternal kanda bakılan tarama testleri, 1. trimesterde serbest β -hCG ve PAPP-A, 2. trimesterde üçlü tarama testi (AFP, serbest β -hCG ve uE3) ve maternal serum AFP'dir. Son dönemlerde bir metallo proteaz olan ADAM12'nin de gebelikte 1. trimestir tarama testlerinde bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (126).

Anne kanında folik asit, B12vitamini, homosistein ölçümleri olası problemlerin önlenmesinde önemlidir.

2.4.1.2.1 İkili Tarama:

Nukal şeffaflık (NT) ile birlikte gebe serumunda ölçülen serbest beta human koryonik gonadotropin (s β -hCG) ve pregnancy associated plazma protein A (PAPP-A) birinci trimesterde anöploid tarama testi olarak kullanılmaktadır.

2.4.1.2.2 Üçlü Tarama:

İkinci trimesterde AFP, uE3, hCG ve maternal yaşın kombinasyonu ile oluşturulan testir.

2.4.2 Prenatal Tanıda İnvaziv Tanı Yöntemleri

2.4.2.1 Amniyosentez

Prenatal tanıda kullanılan girişimsel işlemler sayesinde fetal karyotip hakkında bilgi sahibi olabilmek mümkün olmuştur. Amniyosentez ilk olarak 1950 yılında cinsiyet belirlenmesi amacı ile uygulanmış, klinik pratiğe ise 1966 yılında fetal hücrelerden karyotip tayini yapılmasıyla girmiştir (127). Son 30 yılda amniyosentez için en sık endikasyon, ileri yaş gebeliği olmuştur. Bu zamana kadar yapılan çok merkezli çalışmalar; ikinci trimester amniyosentezin anne ve fetus için güvenliğini göstermiştir (128-129).

Amniyosentez endikasyonları; ileri anne yaşı, kromozom anomalili bebek doğum öyküsü, tekrarlayan düşük hikayesi, üçlü testte artmış risk, fetal enfeksiyon tanısı, fetal akciğer maturasyonu tayini, Rh izoimmunizasyonu ve fetal tedavidir (130).

Erken amniyosentez, 15. gebelik haftasından önce yapılan amniyosentezdir. Erken karyotip tayininde ve nöral tüp defektlerinin belirlenmesinde (alfa-fetoprotein ve asetil kolin esteraz) kullanılır. Standart genetik amniyosentez ise 16-18.gebelik haftaları arasında yapılır (130).

Amniyosentez uygun spinal iğnelerle yapılır. 20-22 gauge iğne önerilir. Daha ince iğnelerle manipulasyon zorlaşırken daha kalın iğneler ile de fetal kayıp oranında artışlar bildirilmiştir. Amniyosentez eskiden spinal iğnenin uterusu körlemesine giriş yapılması ile yapılmaktaydı. Günümüzde ise ultrason işlemin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Ultrason incelemesi sonrası cilt asepsisi sağlanır (povidon iyot) ve bölge örtülür. İğne girişi için myoma uteri, plasenta ve lokalize kontraksiyon olmayan uygun bir yer seçilir. Aspire edilen ilk 0.5 cc olası maternal kontaminasyonu minimize

indirmek için atılır. Yeni enjektör takılır ve 15-20 cc amniyotik sıvı iki ayrı enjektöre çekilir (hafta başına 1 cc). İğne çıkarıldıktan sonra fetal kardiyak aktivite kontrol edilir (131, 132).

Alınan örnek mümkün olan en kısa sürede laboratuara ulaştırılmalıdır. Santrifüj sonrası elde edilen hücreler kültür ortamına aktarılır, üstte kalan sıvıda spina bifida açısından AFP bakılabilir. Üreme ortalama 10-15 gün alır, nadiren 3-4 hafta sürebilir.

Yetersiz sıvı miktarı, bakteriyel kontaminasyon, kanlı sıvı veya laboratuvar işlemlerindeki problem nedeniyle, yaklaşık %1 vakada test başarısızlığı söz konusudur. Bu konuda aileler bilgilendirilmelidir (130).

Maternal hücrelerin karışması, şüpheli tanıya yol açabilmektedir. Bu oran yaklaşık %0.3 olarak bildirilmektedir (129).

Amniyotik sıvı hücreleri fetustan, ekstraembriyonik membranlardan ve trofoblastlardan kaynaklanır. Ekstraamniyotik membranlardan ve trofoblastlardan gelen hücreler fetusun karyotipinden farklı olabilirler ve mozaizme yol açabilirler. Mozaizm oranı %0.1'dir. Bu gebelere kordosentez önerilmektedir (133).

2.4.2.2 Koryonik Villus Örnekleme (CVS):

Endikasyonları, hücreler ya da dokular yerine amniyon sıvısı gerektiren birkaç analiz dışında amniyosentez endikasyonları ile aynıdır. CVS'in esas avantajı erken gebelik döneminde sonuç elde edilmesi ve böylece sonuç normal ise ailenin anksiyetesini azaltması ya da sonuç anormal olduğunda gebeliğin daha erken sonlandırılabilmesidir. Koryon villuslarından örnek alınıp kromozom yapısı incelenir, biyokimya analizleri ve DNA testleri yapılabilir. Az miktardaki villus materyalinin sağladığı hücre sayısı bile 50 ml. amnion sıvısının sağladığından daha fazladır. CVS gebeliğin 10-13.haftaları arasında yapılır. Plasental villuslar transabdominal, transservikal ya da transvajinal yolla elde edilebilir. CVS uygulaması beceri ve özel eğitim gerektirir. CVS'in avantajları fetal zarlara zarar verilmemesi, doğrudan fetal müdahale olmaması, erken uygulanması ve bol materyal alınabilmesidir. Dezavantajları ise alınan hücrelerin doğrudan fetal hücre olmaması, alınan materyalin mozaisizm ve benzeri problemler nedeniyle klasik sitogenetik tetkikler için ideal olmaması ve amniyosenteze göre tekniğin daha zor olmasıdır (134).

9.haftadan sonra yapılan CVS amniyosentez kadar güvenli görünmektedir (136).

2.4.2.3 Kordosentez

Kordosentez, çeşitli intrauterin genetik, enfeksiyöz, metabolik ve hematolojik hastalıkların prenatal dönemde erken tanısına ve uygun vakalarda tedavisine olanak sağlayan, gebeliğin 14. haftasından terme kadar uygulanabilen girişimsel bir prenatal tanı ve tedavi yöntemidir (137). Ancak, 16.haftadan önceki uygulamalarda mortalite daha sıktır.

Sıklıkla ailenin geç başvurması, önceden uygulanan prenatal tanı yöntemlerinin başarısız veya şüpheli sonuçlar vermesi, ultrasonografide fetal anomali saptanması gibi fetüsün kromozomal yapısının hızla belirlenmesi gereken durumlarda ve kalıtsal hematolojik ve metabolizma hastalıklarının tanısında kullanılabilir. İntrauterin gelişme kısıtlılığında fetal metabolik durumun değerlendirilmesi, intrauterin enfeksiyonların tanısı, immün hidrops ve otoimmün trombositopenik gebelerde fetüsün değerlendirilmesi ve tedavisi diğer kordosentez endikasyonlarıdır (138, 139).

Umbilikal vene direkt ultrason eşliğinde, insertion yerinden veya buraya yakın bir yerinden girilir ve kan alınır. Fetal kandan karyotip analizi genellikle 24-48 saat içinde elde edilebilir (130).

Kordosentez girişimlerinde, koryoamniyonit, yetişkin tip respiratuar distres sendromu gibi maternal komplikasyonlar ve fetal kayıp, intraamniyotik kanama, fetal bradikardi, umbilikal kordun hematoma ve trombozu, prematür membran rüptürü ve prematür doğum ve feto maternal transfüzyon gibi fetal komplikasyonlar görülebilir (140).

Kordosentez uygulanmasında işlemi yapan kişinin deneyimi, ultrasonografik görüntü kalitesi, gebelik haftası, maternal kooperasyon, maternal obezite, amnion sıvı miktarı, fetusun pozisyonu, fetal hareketlilik, plasenta yerleşimi, hedeflenen umbilikal kordon parçası ve iğnenin çapı gibi bazı faktörler girişimin başarısı üzerine direkt etki etmektedir (141).

2.4.2.4 Fetal Biyopsi

Fetal biyopsi özellikle fetal cilt, karaciğer ve kastan örnekleme yapılarak genetik bozukluğun tanımlanması için kullanılır (130).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Ocak 2010- 30 Haziran 2017 tarihleri arasında fetal anomali taraması veya rutin obstetrik ultrason incelemesi veya fetal ekokardiyografi sırasında fetal kardiyak sistem anomalisi saptanan ve prenatal tanı amacı ile karyotipleme yapılan ve perinatoloji konseyinde değerlendirilen 99 olguyu retrospektif olarak değerlendirdik. 99 olguya, genetik tanı amaçlı koryon villus örnekleme, amniosentez veya kordosentez uygulanmıştır. Bu olgulardan 36 tanesine 22q11.2 araştırılması da uygulanmıştır. Bu olgular; temel olarak kadın doğum, çocuk sağlığı ve hastalıkları, patoloji, genetik, çocuk cerrahisi ve radyoloji uzmanlarının düzenli toplanması ile oluşan Perinatoloji Konsey’lerimizde gerektiğinde diğer branş uzmanları davet edilerek anomalinin yaşamla bağdaşma durumu ve fetal prognoz yönünden değerlendirilmiştir. Ortak karar alınarak, kararlar ailelere bildirilmiş ve ailelerin bilgisi ve onayı dahilinde kararlar uygulanmıştır.

Prenatal tanı amacı ile girişim yapılacak olan her aileye işlem öncesinde genetik danışmanlık verildi. İşlemin yapılış tekniği ve olası komplikasyonları hakkında yazılı ve sözlü bilgi verildi. Karar çiftlere bırakıldı ve yönlendirme yapılmadı. Girişimi kabul eden çiftlerden, uygulamaya geçmeden önce aydınlatılmış onam formu alındı. Girişimi kabul eden gebelerin kan gruplarına ve diğer rutin kan tetkiklerine bakıldı. Anamnez ve giriş kayıtlarında; yaş, gebelik haftası, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, neonatalex, intrauterin mort fetüs öyküsü incelendi. Girişim öncesi her anneye detaylı fetal ultrasonografi yapıldı ve saptanan patolojik bulgular kaydedildi.

Toplam 99 olguya karyotipleme yapıldı. Amniyosentez işlemi, 79 olguya, kordosentez işlemi 15 olguya; CVS işlemi ise 3 olguya perinatoloji prenatal tanı ve tedavi ünitesinde çalışan ve deneyimli beş farklı operatör tarafından uygulandı. Bu olguların 36 tanesinde 22q11.2 delesyonu da araştırıldı. 22q11.2 delesyonu araştırılan olgularda 22 tanesinde amniosentez 14 tanesinde kordosentez uygulanmıştır.

Tüm işlemlerde cilt temizliği povidone –iodine ile yapıldı. Girişimler ultrasonografi eşliğinde yapıldı. Hiçbir işlem sırasında rutin lokal anestezi uygulanmadı, tüm hastalara girişim sonrası antibiyotik profilaksisi uygulandı. İşlem

sonrasında tüm olgular intraamniyotik kanama ve fetal kalp atım hızı yönünden on dakika izlendi. Rh uygunsuzluğu riski bulunan olgulara 300 mikrogram anti – D IgG yapıldı.

CVS işleminde; ultrasonklavuzluğunda tek (20 gauge) veya çift iğne kullanılarak koryon frondosum içine girildi, stile çıkartıldı. Çift iğnede klavuz iğnenin stilesini çıkardıktan sonra örnek alma iğnesi yerleştirildi. Heparinize kültür ortamı bulunan 20 mi lik enjektör iğnenin ucuna takılıp ileri geri hareketlerle aspirasyon yapıldı, insersiyon sayısı tek iğne için ikide bırakıldı.

Amniyosentez işleminde; ponksiyon ve aspirasyon amacı ile tek kullanımlık 2, 5 veya 10ml’lik enjektörlerden, 9cm’lik 20 veya 22G spinal iğnelerden yararlanıldı. Genellikle uterusun üst ve orta hatta yakın bölümlerine ponksiyon yapılmasına, ayrıca plasentadan geçilmemesine dikkat edildi; ancak plasentadan geçilmek zorunda olduğu durumlarda, umbilikal damarların plasentaya giriş yeri ve kenar bölgeler kullanılmadı ve kotiledon yüzeyinden geçildi. Uygun sıvı cebinde fetal kısım ve kordon segmenti bulunmamasına dikkat edildi. Gelen sıvı hafif negatif basınç uygulanarak aspire edildi ve gebelik haftası başına 1ml olmak üzere amniyon sıvısı alındı. Kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı enjektörler kullanıldı ve ilk 2-3 ml sıvı atıldı.

Kordosentez işleminde; 20 cm’lik 22 G spinal iğne ve kan örnekleri için heparinle yıkanmış enjektörler kullanıldı. İşleme başlanmadan önce ultrasonografi ile fetusun ve umbilikal kordonun pozisyonu, plasentanın lokalizasyonu ve fetal kalp hızı belirlendi. Girişim yeri olarak plasental insersiyon veya kordonun serbest parçası hedeflendi. Kordosentez, plasentanın yerleşimine bağlı olarak, uygun olgularda transplasental geçilerek kord insersiyon yerinden, plasentanın posterior yerleşimli olduğu olgularda ise transamniyotik geçilerek serbest kordondan veya kordonun plasentaya giriş noktasının 1-2 cm uzağından umbilikal vene girilerek heparinli enjektör içerisine 1-5 ml kadar kan örneği alınarak yapıldı. Kordon kanının alınmasını takiben spinal iğne, aksına paralel olacak şekilde çekilerek batın duvarından çıkarıldı ve işleme son verildi. Daha sonra ultrasonografi ile fetal viabilite tespit edildi.

Alınan materyaller, hastanemiz genetik laboratuvarına gönderildi ve bir dizi işleminden geçirilip kültür yapıldı ve fetusa ait kromozomlar elde edildi. Geleneksel

karyotipleme yapılırken giemsa bantlama tekniği kullanıldı. FISH analizleri TUPLE1 VE N25 problemleri (Cytosel Aquarasin problemleri) kullanıldı 22q11.2 lokusu çalışıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 20. 0 istatistik paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maximum değerler ile; kategorik değişkenler sıklık ve yüzde ile sunuldu. Değişkenler ile karyotip sonuçları arasındaki ilişkisi *kare test* ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışmamız için Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun 13.07.2017/7 sayılı kararı ile gerekli etik kurul izni alınmıştır.



4. BULGULAR

Toplam 99 olguda anne yaşı ortalaması 29.2, gravida ortalaması 1.91, parite ortalaması 1.34, abortus ortalaması 1.5'dir. Üç olguda neoex öyküsü bulunmaktadır. Hiçbir olguda IUMF bulunmamaktadır. Ortalama gebelik haftası ise 21.7 olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Öykü özelliklerine göre tanımlayıcı tablo

	Sayı	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
Yaş	99	17, 00	42, 00	29, 24	6, 71
Gravida	99	1, 00	6, 00	1, 91	1, 12
Parite	49	1, 00	3, 00	1, 34	0, 56
Abortus	23	1, 00	3, 00	1, 52	0, 79
Neoex	3	1, 00	1, 00	1, 00	0, 00
IUMF	0	-	-	-	-
Gebelik haftası	97	15, 00	33, 00	21, 7732	2, 95277

35 yaş bir kestirim noktası kabul edilerek oluşturulan iki grubun karyotip sonuçları sıklık sırasına göre Tablo 2'de görülmektedir.

34 yaş ve altı grupta karyotip sonucu; %70.7'si normal, %12'si Trizomi 18, %8'i Trizomi 21, %5.3'ü Trizomi 13, %2.7'si Turner S. olarak saptanmıştır.

35 yaş ve üzeri grupta karyotip sonucu; %37.5'i normal, %29.2'si Trizomi 18, %25.0'ı Trizomi 21, %4.2'si Trizomi 13, %4.2'si Trizomi 16 olarak saptanmıştır.

Tablo 2. Anne yaşına göre karyotip sonucu

Anne yaşı	Karyotip sonucu	Sayı	Yüzde
34 yaş ve altı	Normal	53	70, 7
	Trizomi 18	9	12, 0
	Trizomi 21	6	8, 0
	Trizomi 13	4	5, 3
	Turnersendromu	2	2, 7
	Ailesel perisentrik invazyon taşıyıcısı	1	1, 3
	Total	75	100, 0
35 yaş ve üzeri	Normal	9	37, 5
	Trizomi 18	7	29, 2
	Trizomi 21	6	25, 0
	Trizomi 13	1	4, 2
	Trizomi 16	1	4, 2
	Total	24	100, 0

Karyotip sonucu; 34 yaş ve altı grupta %29.3 anormal, 35 yaş ve üzeri grupta %62.5 anormal olarak değerlendirilmiştir. Anne yaşı yüksek olan grupta anormal karyotip bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.003$) (Tablo 3).

Tablo 3. Anne yaş gruplarına göre karyotip sonucu

			Karyotip		Total
			Normal	Anormal	
Anne yaşı	34 yaş ve altı	Sayı	53	22	75
		Satır yüzdesi	70, 7%	29, 3%	100, 0%
	35 yaş ve üzeri	Sayı	9	15	24
		Satır yüzdesi	37, 5%	62, 5%	100, 0%
Total		Sayı	62	37	99
		Satır yüzdesi	62, 6%	37, 4%	100, 0%
Ki-kare test, p=0.003					

Abortus öyküsü olan grupta anormal karyotip %43.5, abortus öyküsü olmayan grupta %35.5 olarak saptanmıştır. İki grup arasında anormal karyotip bulunma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktur ($p=0.490$) (Tablo 4).

Toplamda 99 olgunun üçünde neonatalex öyküsü bulunmaktadır. Üçünde karyotip analizi normal olarak saptanmıştır. Hiçbir olguda intrauterin mort fetus bulunmamaktadır.

Tablo 4.Abortus öyküsüne göre karyotip sonucu

			Karyotip		Total
			Normal	Anormal	
Abortus	Var	Sayı	13	10	23
		Satır yüzdesi	56,5%	43,5%	100,0%
	Yok	Sayı	49	27	76
		Satır yüzdesi	64,5%	35,5%	100,0%
Total		Sayı	62	37	99
		Satır yüzdesi	62,6%	37,4%	100,0%
Ki kare test, p=0.490					

Kardiyak anomali bulunan 99 hastanın; 70'inde bir, 16'sında iki, 9'unda üç, 2'sinde dört, 2'sinde beş kardiyak anomali bulunmaktadır.

Tablo 5. Kardiyak anomali sayısı

		Sayı	Yüzde
Kardiyak anomali sayısı	1 anomali	70	70, 7
	2 anomali	16	16, 2
	3 anomali	9	9, 1
	4 anomali	2	2, 0
	5 anomali	2	2, 0
Total		99	100, 0
Kardiyak anomali ortalaması: 1, 49 (Min: 1, Max:5)			

Fetal kardiyak anomalilerin dağılımı Tablo 6'da görülmektedir. Fetal kardiyak anomaliler içerisinde septal defektlerin ve konotrunkal malformasyonların sık olduğu görülmektedir. En sık VSD, AVSD, ASD, BAT, TOF, DORV gözlenmektedir.

Tablo 6. Fetal kardiyak anomalilerin dağılımı

		Sayı	**Yüzde
Septal Defektler	VSD	37	25, 2
	ASD	10	6, 8
	AVSD	21	14, 3
HLHS		7	4, 8
PS		3	2, 0
PA		5	3, 4
AS		4	2, 7
CoA		4	2, 7
Konotrunkal Malformasyonlar	BAT	10	6, 8
	TOF	9	6, 1
	DORV	9	6, 1
	Trunkus Arterozus	4	2, 7
KMP		8	5, 4
HRHS		1	0, 7
Triküspit Atrezisi		3	2, 0
Tek ventrikül		2	1, 4
Ebstein anomalisi		3	2, 0
Dekstrokardi		7	4, 8
Toplam		*147	100, 0
*Bir olguda birden fazla fetal anomali bulunabildiğinden n=147'dir (Toplam olgu sayısı 99'dur). ** Yüzde 147 üzerinden hesaplanmıştır.			

Olgu bazında fetal kardiyak anomalilerin sıklıkları Tablo 7'de görülmektedir. Görüldüğü gibi en sık 22 olguda izole VSD görülmüştür. Sıklık sırasına göre sonrasında; AVSD, TOF, Dekstrokardi gelmektedir. VSD ve ASD birlikteliği göze çarpmaktadır.

VSD'si olan 37 olgunun;

- 7 (%18.9)'sinde ASD
- 1 (%2.7)'inde HLHS
- 1 (%2.7)'inde HRHS
- 1 (%2.7)'inde PS
- 3 (%8.1)'ünde PA
- 1 (%2.7)'inde AS
- 1 (%2.7)'inde CoA
- 2 (%5.4)'sinde BAT
- 3 (%8.1)'ünde DORV
- 3 (%8.1)'ünde Trunkus Arteriozus

- 2 (%5.4)'sinde Triküspit Atrezisi
- 2 (%5.4)'sinde KMP bulunmaktadır.
- 22'sinde başka bir kardiyak anomali bulunmamaktadır.

ASD'si olan 10 olgunun;

- 7 (%70)'sinde VSD
- 1 (%10)'inde HLHS
- 1 (%10)'inde HRHS
- 1 (%10)'inde PS
- 1 (%10)'inde BAT
- 1 (%10)'inde Trunkus Arteriozus
- 1 (%10)'inde Triküspit Atrezisi
- 1 (%10)'inde KMP bulunmaktadır.

AVSD'si olan 21 olgunun;

- 1 (%4.8)'inde HLHS
- 1 (%4.8)'inde PS
- 3 (%14.3)'ünde BAT
- 3 (%14.3)'ünde DORV
- 2 (%9.5)'sinde KMP bulunmaktadır.

HLHS'si olan 7 olgunun;

- 1 (%14.3)'inde VSD
- 1 (%14.3)'inde ASD
- 1 (%14.3)'inde AVSD
- 1 (%14.3)'inde PS
- 1 (%14.3)'inde BAT
- 1 (%14.3)'inde DORV
- 1 (%14.3)'inde Triküspit Atrezisi bulunmaktadır.

HRHS'si olan 1 olgunun

- VSD, ASD, KMP'si vardır.

PS'si olan 3 olgunun

- 1'inde VSD
- 1'inde ASD

- 1'inde AVSD
- 1'inde HLHS
- 2'sinde BAT
- 1'inde DORV
- 1'inde Triküspit atrezisi
- 1'inde KMP

PA'sı olan 5 olgunun

- 1'inde AS ve Tek Ventrikül
- 1'inde VSD, DORV, Triküspit Atrezisi
- 1'inde BAT, TOF, DORV
- 2'inde VS ve PA bulunmaktadır.

AS'si olan 4 olgunun

- 1'inde PA Tek Ventrikül
- 1'inde VSD KMP
- 2'sinde KMP bulunmaktadır.

CoA'u olan 4 olgunun

- 1'inde VSD ve Truncus Arteriozus
- 1'inde DORV bulunmaktadır.

BAT'ı olan 10 olgunun

- 1'inde PA, DORV
- 1'inde AVSD, PS, DORV, KMP
- 1'inde Tek Ventrikül
- 1'inde AVSD, DORV
- 1'inde PS
- 1'inde HLHS
- 1'inde AVSD
- 1'inde VSD, ASD
- 1'inde VSD bulunmaktadır.

TOF'ı olan 9 olgunun

- Ek kardiyak anomalisi yoktur.

DORV’u olan 10 olgunun

- 1’inde PA, BAT, TOF
- 1’inde AVSD, PS, BAT, KMP
- 1’inde AVSD, BAT
- 1’inde CoA
- 1’inde VSD, PA, Triküspit Atrezisi
- 1’inde AVSD, KMP
- 1’inde VSD, Truncus Arteriozus
- 1’inde HLHS
- 1’inde VSD bulunmaktadır.

Truncus Arteriozus’u olan 4 olgunun

- 1’inde VSD DORV
- 1’inde VSD CoA
- 1’inde VSD ASD

Triküspit Atrezisi olan 3 olgunun

- 1’inde VSD, PA, DORV
- 1’inde VSD, ASD, HLHS, PS bulunmaktadır.

Tek ventrikülü olan 2 olgunun

- 1’inde BAT
- 1’inde PA ve AS

KMP’si olan 8 olgunun

- 1’inde AVSD, PS, BAT, DORV
- 1’inde AVSD, DORV
- 1’inde VSD, AS
- 2’sinde AS
- 1’inde VSD, ASD, HRHS bulunmaktadır.

Tablo 7. Olgu bazında fetal kardiyak anomaliler

	Sayı	Yüzde
VSD	22	22, 2
AVSD	16	16, 2
TOF	9	9, 1
Dekstrokardi	7	7, 1
ASD	3	3
Ebstein Anomalisi	3	3
HLHS	3	3
VSD ve ASD	3	3
AS ve KMP	2	2
CoA	2	2
KMP	2	2
VSD ve PA	2	2
AVSD ve BAT	1	1
AVSD, BAT ve DORV	1	1
AVSD, DORV ve KMP	1	1
AVSD ve HLHS	1	1
AVSD, PS, BAT, DORV ve KMP	1	1
BAT	1	1
BAT ve Tek Ventrikül	1	1
CoA ve DORV	1	1
HLHS ve BAT	1	1
HLHS ve DORV	1	1
PA, AS ve Tek Ventrikül	1	1
PA, BAT ve DORV	1	1
PS ve BAT	1	1
Triküspit Atrezisi	1	1
Trunkus Arteriozus	1	1
VSD, AS ve KMP	1	1
VSD, ASD ve BAT	1	1
VSD, ASD, HLHS, PS ve Triküspit Atrezisi	1	1
VSD, ASD, HLHS ve KMP	1	1
VSD, ASD ve Truncus Arteriozus	1	1
VSD ve BAT	1	1
VSD, CoA ve Truncus Arteriozus	1	1
VSD ve DORV	1	1
VSD, DORV ve Truncus Arteriozus	1	1
VSD, PA, DORV ve TriküspitAtrezisi	1	1
Total	99	100

Toplam 99 hastanın; 51 (%51.5)'unda eşlik eden anomali bulunmaktadır.

Tablo 8. Eşlik eden anomali bulunma durumu

		Sayı	Yüzde
Eşlik eden anomali	Yok	48	48, 5
	Var	51	51, 5
	Total	99	100, 0

Eşlik eden anomalilerin dağılımı Tablo 9’da görülmektedir. Olgularda en sık SSS, ürogenital sistem anomali ve ekstremitte anomali görülmektedir.

Tablo 9. Eşlik eden anomalilerin dağılımı

SSS anomali	Yok	71	71, 7
	Var	28	28, 3
Ürogenital sistem anomali	Yok	83	83, 8
	Var	16	16, 2
Yüz anomali	Yok	91	91, 9
	Var	8	8, 1
Batın ÖDD	Yok	96	97, 0
	Var	3	3, 0
Ekstremitte anomali	Yok	89	89, 9
	Var	10	10, 1
Hipereksten barsak sendromu	Yok	90	90, 9
	Var	9	9, 1
Kistik Hiyroma	Yok	95	95, 9
	Var	4	4, 1
Situs invertus totalis	Yok	96	97, 0
	Var	3	3, 0

Fetal kardiyak anomalilere göre ek anomali bulunma durumu ve ek anomalilerin açıklaması tablo 10’de görülmektedir.

Tablo 10. Fetal kardiyak anomalilere göre ek anomali bulunma durumu

		Toplam olgu N (%)	Ekstrakardiyak anomali olmaksızın kardiyak anomali N (%)	Kardiyak anomalinin yanında ek anomali N (%)	Ek anomalinin açıklamasıN (*%) *Yüzde toplam anomali sayısı üzerinden hesaplanmıştır.
Septal Defektler	VSD	37 (100)	16 (43.2)	21 (56.8)	11 (%29.7)SSS 11 (%29.7)Ürogenital 1 (%2.7)Yüzanomalisi 4 (%10.8)Ekstremité 6 (%16.6)Hiperekojen barsak Sendromu 2 (%5.5)UA Tek arter tek ven 1 (%2.7)KH Toplam anomali sayısı=36
	ASD	10 (100)	4 (40)	6 (60)	4 (%40) SSS 3 (%30) Ürogenital sistem 1 (%10) Ekstremité 1 (%10)Hiperekojen barsak sendromu 1 (%10)KH Toplam anomali sayısı=10
	AVSD	21 (100)	8 (38.09)	13 (61.91)	7 (%31.5) SSS 1 (%4.5) Ürogenital sistem 5 (%22.5) Yüz 2 (%9) Batın ÖDD 3 (%13.5) Ekstremité 3 (%13.5) UA Tek arter tek ven 1 (%4.5)KH Toplam anomali sayısı=22
Hipoplastik Sol Kalp Sendromu (HLHS)		7 (100)	5 (71.4)	2 (28.6)	2 (%40) SSS 1 (%20) Ürogenital sistem 1 (%20) Yüz 1 (%20) Hiperekojen Barsak Sendromu Toplam anomali sayısı=5
PulmonerStenoz		3 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (%100) SSS Toplam anomali sayısı=1
PulmonerAtrezi		5 (100)	2 (40)	3 (60)	1 (%20) SSS 2 (%40) Hiperekojen Barsak Sendromu 2 (%40)KH Toplam anomali sayısı=5
Aort Stenozu (As)		4 (100)	3 (75)	1 (25)	1 KH
Aort Koarktasyonu (Coa)		4 (100)	2 (50)	2 (50)	2 (%33.3) SSS 2 (%33.3)Ürogenital sistem 1 (%16.7)Ekstremité 1 (%16.7)Hiperekojen Barsak Sendromu Toplam anomali sayısı=6

Konotrunkal Malformasyonlar	BAT	10 (100)	9 (90)	1 (10)	1 (%50) SSS 1 (%50) Batın ÖDD Toplam anomali sayısı=2
	TOF	10 (100)	8 (80)	2 (20)	1 (%20) SSS 1 (%20) Ürogenital sistem 1 (%20) Ekstremiteler 1 (%20) Hipereköjen Barsak Sendromu 1 (%20) UA Tek arter tek ven Toplam anomali sayısı=5
	DORV	9 (100)	4 (44.45)	5 (55.55)	3 (%37.5) SSS 1 (%12.5)Ürogenital sistem 1 (%12.5)Yüz 1 (%12.5)Batın ÖDD 1 (%12.5)UA Tek arter tek ven 1 (%12.5)KH Toplam anomali sayısı=8
	COT	4 (100)	-	4 (100)	3 (%50) SSS 2 (%33.3) Ürogenital sistem 1 (%16.7) Hipereköjen Barsak Sendromu Toplam anomali sayısı=6
Kardiyomyopati		8 (100)	6 (75)	2 (25)	1 (%50) Hipereköjen Barsak Sendromu 1 (%50)KH
HRHS		1 (100)	1 (100)	-	-
TriküspitAtrezisi		3 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (%50) SSS 1 (%50) Hipereköjen Barsak Sendromu Toplam anomali sayısı=2
Tek Ventrikül		2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 KH (%100) Toplam anomali sayısı=1
Ebstein Anomalisi		3 (100)	3 (100)	-	-
Dekstrokardi		7 (100)	-	7 (100)	3 (%30) SSS 2 (%20) Ürogenital sistem 1 (%10) Yüz 1 (%10) Batın ÖDD 3 (%30) Situs invertus totalis Toplam anomali sayısı=10

Karyotip sonucu normal olanların % 3.2'sinde, anormal olanların %16.2'sinde yüz anomalisi bulunmaktadır. Karyotip sonucu anormal olanlarda normal olanlara göre yüz anomalisi bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0.022).

Karyotip sonucu normal olanların % 4.8'inde, anormal olanların %18.9'unda ekstremiteler anomalisi bulunmaktadır. Karyotip sonucu anormal olanlarda normal olanlara göre ekstremiteler anomalisi bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0.024).

Genel olarak değerlendirildiğinde eşlik eden anomali bulunma sıklığı (yüz ve ekstremitte anomalisi dışında), karyotip sonucuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Tablo 11. Karyotip sonucuna göre eşlik eden anomali

		Karyotip sonucu		*P
		Normal N (**%)	Anormal N (**%)	
EŞLİK EDEN ANOMALİ	Var	30 (48.3)	21 (56.8)	0.533
	Yok	32 (51.7)	16 (43.2)	
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ANOMALİSİ (SSS)	Var	15 (24.2)	13 (35.1)	0.242
	Yok	47 (75.8)	24 (64.9)	
ÜROGENİTAL SİSTEM ANOMALİSİ	Var	8 (12.9)	8 (21.6)	0.264
	Yok	54 (87.1)	29 (78.4)	
YÜZ ANOMALİSİ	Var	2 (3.2)	6 (16.2)	0.022
	Yok	60 (96.8)	31 (83.3)	
BATIN ÖN DUVAR DEFEKTİ	Var	1 (1.6)	2 (5.4)	0.287
	Yok	61 (98.4)	35 (94.6)	
EKSTREMİTE ANOMALİSİ	Var	3 (4.8)	7 (18.9)	0.024
	Yok	59 (95.2)	30 (81.1)	
HİPEREKOJEN BARSAK SENDROMU	Var	6 (9.7)	3 (8.1)	0.793
	Yok	56 (90.3)	34 (91.9)	
UA (UMBİLİKAL ARTER) TEK ARTER TEK VEN	Var	5 (8.1)	2 (5.4)	0.618
	Yok	57 (91.9)	35 (94.6)	
SİTUS İNVERSUS TOTALİS	Var	3 (4.8)	0	0.174
	Yok	59 (95.2)	37 (100)	
KH (KİSTİK HİGROMA)	Var	2 (3.2)	2 (5.4)	0.628
	Yok	60 (96.8)	35 (94.6)	
*Ki-kare test, **Sütün yüzdesi				

Toplam 99 olgunun; 10'unda perikardiyal efüzyon, 11'inde kalpte hiperekojen odak, 4'ünde disritmi, 3'ünde hidrops fetalis, 2'sinde anhidroamnios bulunmaktadır

Kalpte hiperekojenik odak olan olgularda Eşlik eden fetal anomaliler Tablo 12'de görülmektedir. En sık VSD ve AVSD eşlik etmiştir.

Tablo 12. Kalpte hiperekojenik odak olan olgularda fetal kardiyak anomaliler

	Olgu sayısı	Yüzde
AS KMP	1	9, 1
ASD	1	9, 1
AVSD	2	18, 2
Dekstrokardi	1	9, 1
HLHS, DORV	1	9, 1
TOF	1	9, 1
VSD	4	36, 4
Total	11	100, 0

Disritmisi olan olgularda eşlik eden fetal anomaliler Tablo 13’de görülmektedir.

Tablo 13. Disritmisi olan olgularda fetal kardiyak anomaliler

	Olgu sayısı	Yüzde
AVSD	1	25, 0
Dekstrokardi	1	25, 0
PA, AS, Tek Ventrikül	1	25, 0
PS, BAT	1	25, 0
Total	4	100, 0

Hidrops fetalisi olan olgularda eşlik eden fetal anomalilerin dağılımı Tablo 14’de görülmektedir. En sık KMP eşlik etmektedir.

Tablo 14. Hidrops fetalisi olan olgularda fetal kardiyak anomaliler

	Olgu sayısı	Yüzde
KMP	2	66, 7
PA, AS, Tek Ventrikül	1	33, 3
Total	3	100, 0

Anhidroamniosu olan olgularda eşlik eden fetal anomaliler Tablo 15’de görülmektedir.

Tablo 15. Anhidroamniosu olan olgularda Fetal kardiyak anomalilerin dağılımı

	Olgu sayısı	Yüzde
KMP	1	50, 0
VSD	1	50, 0
Total	2	100, 0

Toplam 99 olgunun; 48'sinde ekstrakardiyak anomali olmaksızın kardiyak anomali, 51'sinde ise kardiyak anomalinin yanında ek anomali bulunmaktadır. Sadece kardiyak anomalisi olan 48 olgunun karyotip sonucu; 32 (%68.1)'sinde normal, 16 (%33.4)'sında anormal olarak saptanmıştır. Kardiyak anomali yanında ek anomalisi olan 51 olgunun karyotip sonucu; 30 (%58.8)'unda normal, 21 (% 41.2)'inde anormal olarak saptanmıştır. İzole anomali ve ek anomali bulunma durumuna göre karyotip sonucu istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir ($p=0.533$)

Tablo 16. Ek anomalisi olanlar ve ekstrakardiyak kardiyak anomalisi olmayanlarda karyotip sonucu

		KARYOTİP		Toplam
		Normal	Anormal	
Ektrakardiyak anomali olmaksızın kardiyak anomali	Sayı	32	16	48
	Yüzde	%66, 6	33, 4%	100, 0%
Kardiyak anomali yanında ek anomalisi olanlar	Sayı	30	21	51
	Yüzde	%58, 8	41, 2%	100, 0%
Toplam	Sayı	62	37	99
	Yüzde	62, 6%	37, 4%	100, 0%
<i>Ki kare test, $p=0.533$</i>				

Karyotip sonuçlarına göre fetal kardiyak anomalilerin değerlendirilmesi Tablo 17'de gözlenmektedir.

Karyotip sonucu normal olanların % 11.3'ünde, anormal olanların %37.8'inde AVSD bulunmaktadır. Karyotip sonucu anormal olanlarda normal olanlara göre AVSD bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.002$).

Genel olarak değerlendirildiğinde fetal kardiyak anomalilerin bulunma sıklığı (AVSD dışında), karyotip sonucuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Karyotip sonucu normal olanların % 12.9'unda KMP görülmektedir, anormal olanlarda ise hiç birinde KMP görülmektedir.

Tablo 17. Karyotip sonucu ve fetal kardiyak anomaliler

			KARYOTİP SONUCU		*P
			Normal N (%)	Anormal N (%)	
Septal Defektler	VSD	Var	22 (35.5)	15 (40.5)	0.615
		Yok	40 (64.5)	22 (59.5)	
	ASD	Var	7 (11.3)	3 (8.1)	0.611
		Yok	55 (88.7)	34 (91.9)	
	AVSD	Var	7 (11.3)	14 (37.8)	0.002
		Yok	55 (88.7)	23 (62.2)	
Hipoplastik Sol Kalp Sendromu (HLHS)		Var	6 (9.7)	1 (2.7)	0.190
		Yok	56 (90.3)	36 (97.3)	
PulmonerStenoz		Var	3 (4.8)	0	0.174
		Yok	59 (95.2)	37 (100)	
PulmonerAtrezi		Var	3 (4.8)	0	0.174
		Yok	59 (95.2)	37 (100)	
Aort Stenozu (As)		Var	4 (6.5)	0	0.115
		Yok	58 (93.59)	37 (100)	
Aort Koarktasyonu (Coa)		Var	3 (4.89)	1 (2.7)	0.602
		Yok	59 (95.2)	36 (97.3)	
Konotrunkal Malformasyonlar	Büyük Arter Transpozisyonu (BAT)	Var	6 (9.7)	4 (10.8)	0.856
		Yok	56 (90.3)	33 (89.2)	
	Fallot Tetralojisi (TOF)	Var	9 (11.7)	0	0.093
		Yok	68 (88.3)	22 (100)	
	Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül (DORV)	Var	5 (8.1)	4 (10.8)	0.646
		Yok	57 (91.9)	33 (89.2)	
	Truncus Arteriozus	Var	3 (4.8)	1 (2.7)	0.602
		Yok	59 (95.2)	36 (97.3)	
Kardiyomyopati		Var	8 (12.9)	0	0.023
		Yok	54 (87.1)	37 (100)	
HRHS		Var	1 (1.6)	0	0.437
		Yok	61 (98.4)	37 (100)	
Triküspit Atrezisi		Var	3 (4.8)	0	0.174
		Yok	59 (95.2)	37 (100)	
Tek Ventrikül		Var	1 (1.6)	1 (2.7)	0.709
		Yok	61 (98.4)	36 (97.3)	
Ebstein Anomalisi		Var	2 (3.2)	1 (2.7)	0.883
		Yok	60 (96.8)	36 (97.3)	
Dekstrokardi		Var	6 (9.7)	1 (2.7)	0.190
		Yok	56 (90.3)	36 (97.3)	
*Ki-kare test					

Fetal anomalilere göre ayrıntılı karyotip sonuçları tablo 18’de görülmektedir. Anormal karyotip sonucu; VSD’si olanların %40.5’inde, ASD’si olanların %30’unda, AVSD’si olanların %66.7’sinde, HLHS’Sİ olanların %14.3’ünde bulunmaktadır. Septal defektlerde anormal karyotip sonuçları göze çarpmaktadır (tablo 18).

Tablo 18.Fetal anomalilere göre ayrıntılı karyotip sonuçları

		Karyotip sonucu		Anormal karyotip sonuçların açıklaması
		Normal N (%)	Anormal N (%)	
Septal Defektler	VSD	22 (59.5)	15 (40.5)	7 (%46.7) olgu Trizomi 18 4 (%26.7) olgu Trizomi 21 1 (%6.7) olgu Trizomi 13 1 (%6.7) olgu Turner S 1 (%6.7) olgu Trizomi 16 1 (%6.7) olgu Ailesel perisentrik invazyon taşıyıcısı
	ASD	7 (70)	3 (30)	2 (%66.6) olgu Trizomi 18 1 (%33.3) olgu Trizomi 13
	AVSD	7 (33.3)	14 (66.7)	6 (%42.9) olgu Trizomi 18 6 (%42.9) olgu Trizomi 21 2 (%14.3) olgu Trizomi 13
Hipoplastik Sol Kalp Sendromu (HLHS)		6 (85.7)	1 (14.3)	1 (%100) olgu Trizomi 13
Pulmoner Stenoz		3 (100)	-	-
Pulmoner Atrezi		3 (60)	2 (40)	1 (%50) olgu Trizomi 18 1 (%50) olgu Turner S
Aort Stenozu (As)		4 (100)	-	-
Aort Koarktasyonu (Coa)		3 (75)	1 (25)	1 (%100) olgu Turner S
Konotrunkal Malformasyonlar	Büyük Arter Transpozisyonu (BAT)	6 (60)	4 (40)	2 (%50) olgu Trizomi 18 1 (%25) olgu Trizomi 21 1 (%25) olgu Ailesel perisentrik invazyon taşıyıcısı
	Fallot Tetralojisi (TOF)	9 (100)	-	-
	Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül (DORV)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (%75) olgu Trizomi 18 1 (%25) olgu Trizomi 13
	Truncus Arteriozus	3 (75)	1 (25)	1 (%100) olgu Trizomi 18
Kardiyomyopati		8 (100)	-	-
HRHS		1 (100)	-	-
TriküspitAtrezisi		3 (100)	-	-
Tek Ventrikül		1 (50)	1 (50)	1 (%100) olgu Trizomi 21
Ebstein Anomalisi		2 (66.7)	1 (33.3)	1 (%100) olgu Trizomi 21
Dekstrokal		6 (85.7)	1 (14.3)	1 (%100) olgu Trizomi 18

Trizomi 18 saptanan olguların fetal kardiyak anomalilerinin sıklıklarının değerlendirilmesi Tablo 19’da sunulmuştur. Sıklık sırasına göre VSD, AVSD, DORV ilk üç sırada yer almaktadır.

Tablo 19. Trizomi 18 saptanan olgularda fetal kardiyak anomaliler

	Sayı	**Yüzde
VSD	7	30.4
AVSD	6	26.1
DORV	3	13.0
ASD	2	8, 7
BAT	2	8, 7
PA	1	4, 3
Trunkus A.	1	4, 3
Dekstrokardi	1	4, 3
Toplam	*23	100, 0
*Bir olguda birden fazla fetal kardiyak anomali bulunabildiğinden n=23'dür. (Not: Trizomi 18'li olgu sayısı 16'dır).		
**n=23 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.		

Toplam 16 Trizomi 18'li olgunun; 11 (%68.8)'inde herhangi bir anomali saptanmıştır. Bir sonraki tabloda ayrıntısı sunulmuştur.

Tablo 20. Trizomi 18'li olgularda eşlik eden anomali bulunma durumu

		Sayı	Yüzde
Eşlik eden anomali	Yok	5	31, 3
	Var	11	68, 8
	Total	16	100, 0

Trizomi 18 saptanan olguların eşlik eden anomalilerinin sıklıklarının değerlendirilmesi Tablo 21'de sunulmuştur. Sıklık sırasına göre SSS, ekstremit ve ürogenital sistem anomalileri ilk üç sırada yer almaktadır.

Trizomi 18 saptanana olguların birinde birinde disritmi saptanmıştır.

Karyotipleme yöntemi Trizomi 18 saptanan 16 olgunun; ikisinde koryon villus biyopsisi, 14'ünde amniosentez'dir.

Tablo 21. Trizomi 18 saptanan olgularda eşlik eden anomaliler

Anomaliler	Sayı	**Yüzde
SSS	8	32, 8
Ekstremit	5	20,5
Ürogenital sistem	3	12,3
Yüz	3	12,3
Batın ÖDD	2	8,2
UA tek arter tek ven	2	8,2
Kistik Higma	1	4,1
Toplam	*24	100, 0
*Bir olguda birden fazla eşlik eden anomali bulunabildiğinden n=24'dür. (Not: Trizomi 18'li olgu sayısı 16'dır).		
**n=24 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.		

Trizomi 21 saptanan olguların fetal kardiyak anomalilerinin sıklıklarının değerlendirilmesi Tablo 22'de sunulmuştur. Sıklık sırasına göre AVSD, VSD, BAT ilk üç sırada yer almaktadır.

Tablo 22. Trizomi 21 saptanan olgularda fetal kardiyak anomaliler

	Sayı	**Yüzde
AVSD	6	46, 2
VSD	4	30, 8
BAT	1	7, 7
Tek ventrikül	1	7, 7
Ebsteinanomali	1	7, 7
Toplam	13	100, 0
*Bir olguda birden fazla fetal kardiyak anomali bulunabildiğinden n=13'dür. (Not: Trizomi 21'li olgu sayısı 12'dir).		
**n=13 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.		

Toplam 12 Trizomi 21'li olgunun; 6 (%50)'sinde herhangi bir anomali saptanmıştır. Bir sonraki tabloda ayrıntısı sunulmuştur.

Tablo 23. Trizomi 21'li olgularda eşlik eden anomali bulunma durumu

		Sayı	Yüzde
Eşlik eden anomali	Yok	6	50, 0
	Var	6	50, 0
	Total	12	100, 0

Trizomi 21 saptanan olguların eşlik eden anomaliler; sıklık sırasına göre SSS, ekstremit ve yüz anomalileri ilk üç sırada yer almaktadır.

Trizomi 21 saptanan 4 olguda kalpte hiperekojenik odak, 1 olguda perikardiyal efüzyon tespit edilmiştir.

Trizomi 21 saptanan 12 olgunun birinde koryon villus biyopsisi, 9'unda amniosentez, 2'sinde kordosentez karyotiplleme yöntemi olarak kullanılmıştır.

Tablo 24. Trizomi 21 saptanan olgularda eşlik eden anomaliler

Anomaliler	Sayı	*Yüzde
SSS	2	25
Ürogenital sistem	2	25
Yüz	2	25
Hiperekojen barsak sendromu	1	12.5
Ekstremiteler	1	12.5
Toplam	*8	100, 0
* n=8 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.		

Trizomi 13 saptanan olguların fetal kardiyak anomalilerinin sıklıklarının değerlendirilmesi Tablo 25'de sunulmuştur. Sıklık sırasına göre AVSD ilk sırada yer almaktadır.

Tablo 25. Trizomi 13 saptanan olgularda fetal kardiyak anomaliler

	Sayı	**Yüzde
AVSD	2	28.6
VSD	1	14.3
ASD	1	14.3
HLHS	1	14.3
DORV	1	14.3
Toplam	7	100.0
*Bir olguda birden fazla fetal kardiyak anomali bulunabildiğinden n=7'dür. (Not: Trizomi 13'li olgu sayısı 5'dir).		
**n=7 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.		

Toplam 5 Trizomi 13'Ü olgunun; 3 (%60)'sında herhangi bir anomali saptanmıştır. Bir sonraki tabloda ayrıntısı sunulmuştur.

Tablo 26. Trizomi 13'li olgularda eşlik eden anomali bulunma durumu

		Sayı	Yüzde
Eşlik eden anomali	Yok	2	40, 0
	Var	3	60, 0
	Total	5	100, 0

Trizomi 13 saptanan olguların eşlik eden anomalilerinin sıklıklarının değerlendirilmesi Tablo 27’de sunulmuştur. Sıklık sırasına göre SSS, ürogenital sistem anomalileri ilk üç sırada yer almaktadır.

Trizomi 13 saptanan 3 olguda kalpte hiperekojenik odak tespit edilmiştir.

Trizomi 13 saptanan 5 olgunun; 4’ünde amniosentez, 1’inde kordosentez karyotipleme yöntemi olarak kullanılmıştır.

Tablo 27. Trizomi 13 saptanan olgularda eşlik eden anomaliler

Anomaliler	Sayı	**Yüzde
SSS	3	33.3
Ürogenital sistem	3	33.3
Yüz	1	11.1
Hiperekojen barsak sendromu	1	11.1
Ekstremit	1	11.1
Toplam	*9	100, 0
** n=9 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.		
*Bir olguda birden fazla fetal kardiyak anomali bulunabildiğinden n=9’dur. (Not: Trizomi 13’li olgu sayısı 5’dir)		

Turner sendromu saptanan olguların fetal kardiyak anomalilerinin sıklıklarının değerlendirilmesi Tablo 28’de sunulmuştur.

Toplam 2 Turner Sendromu olgunun; ikisinde de eşlik eden anomali bulunmaktadır. Turner Sendromu saptanan bir olguda hiperekojen barsak sendromu diğerinde kistik higroma bulunmaktadır. Ayrıca saptanan 1 olguda kalpte hiperekojenik odak ve perikardiyal efüzyon tespit edilmiştir.

Turner Sendromu saptanan 2 olguda karyotipleme yöntemi olarak amniosentez karyotipleme yöntemi olarak kullanılmıştır.

Tablo 28. Turner Sendromu saptanan olgularda fetal kardiyak anomaliler

	Sayı	**Yüzde
VSD	1	33.3
PA	1	33.3
CoA	1	33.3
Toplam	3	100.0
*Bir olguda birden fazla fetal kardiyak anomali bulunabildiğinden n=3’dür. (Not: Turner S. olgu sayısı 2’dir).		
**n=3 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.		

Normal karyotip sonucu olan olgularda %38.7 terminasyon, anormal karyotip sonucu olgularda %81.1 terminasyon kararı alınmıştır. Anormal karyotip sonucu olanlarda terminasyon kararı sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0.001$) (tablo 29).

Tablo 29. Karyotip sonucuna göre konsey kararı

			Konsey kararı		Total
			Takip	Terminasyon	
Karyotip	Normal	Sayı	38	24	62
		Satır yüzdesi	61, 3%	38, 7%	100, 0%
	Anormal	Sayı	7	30	37
		Satır yüzdesi	18, 9%	81, 1%	100, 0%
Total		Sayı	45	54	99
		Satır yüzdesi	45, 5%	54, 5%	100, 0%
Ki kare test, p<0.001					

Trizomi 21 saptananlarda %83.3, Trizomi 18 saptananlarda %87.5, Trizomi 13 saptananlarda %80 terminasyon kararı alınmıştır. Turner sendromu olan 1 olguda ve Trizomi 16 saptanan 1 olguda terminasyon kararı alınmıştır (Tablo 30).

Tablo 30. Ayrıntılı karyotip sonucuna göre konsey kararı

			Konsey kararı		Total
			Takip	Terminasyon	
Karyotip sonucu	Normal	Sayı	38	24	62
		Satır yüzdesi	61, 3%	38, 7%	100, 0%
	Trizomi 21	Sayı	2	10	12
		Satır yüzdesi	16, 7%	83, 3%	100, 0%
	Trizomi 18	Sayı	2	14	16
		Satır yüzdesi	12, 5%	87, 5%	100, 0%
	Trizomi 13	Sayı	1	4	5
		Satır yüzdesi	20, 0%	80, 0%	100, 0%
	Turner Sendromu	Sayı	1	1	2
		Satır yüzdesi	50, 0%	50, 0%	100, 0%
	Trizomi 16	Sayı	0	1	1
		Satır yüzdesi	0, 0%	100, 0%	100, 0%
	Ailesel perisentrikinvazyon taşıyıcısı	Sayı	1	0	1
		Satır yüzdesi	100, 0%	0, 0%	100, 0%
Total		Sayı	45	54	99
		Satır yüzdesi	45, 5%	54, 5%	100, 0%

Toplam 99 olguda 22q11.2 delesyonu; %63.6'sında bakılmamıştır, %35.4'ünde bakılmış ve delesyon saptanmamıştır ve %1'inde ise delesyon saptanmıştır (Tablo 31).

Tablo 31. Olgularda 22q11.2 delesyon sonuçları

		Sayı	Yüzde
22q11.2	Bakılmamış	63	63, 6
	Bakılmış ve delesyon saptanmamış	35	35, 4
	Bakılmış ve Delesyon saptanmış	1	1, 0
	Total	99	100, 0

22q11.2 delesyonu bakılmış olgularda fetal kardiyak anomaliler dağılımı tablo32'de görülmektedir.

Tablo 32. 22q11.2 delesyonu bakılmış olgularda fetal kardiyak anomaliler

		Delesyon bakılmış normal (35) veya delesyon (1) saptanmış olgular N (%*) *Yüzden 36 üzerinden hesaplanmıştır.
Septal Defektler	VSD	8 (%22.9)
	ASD	3 (%8.3)
	AVSD	9 (%25.0)
HLHS		4 (%11.1)
PS		2 (%5.6)
PA		3 (%8.3)
AS		2 (%5.6)
CoA		3 (%8.3)
Konotrunkal Malformasyonlar	BAT	7 (%19.4)
	TOF	7 (%19.4)
	DORV	5 (%13.9)
	TRUNKUS ARTERİOSUZ	1 (%2.8)
KMP		4 (%11.4)
HRHS		1 (%2.8)
TRİKÜSPİT ATREZİSİ		2 (%5.6)
TEK VENTRİKÜL		1 (%2.8)
EBSTEİN ANOMALİSİ		2 (%5.6)
DEKSTROKARDİ		0

22q11.2 delesyonu bakılmış olgularda olgu bazında fetal kardiyak anomaliler tablo 33'de görülmektedir.

Tablo 33. 22q11.2 delesyonu bakılmış olgularda olgu bazında fetal kardiyak anomaliler

		Olgu sayısı	Yüzde
Olgu bazında	AS, KMP	1	2, 8
	AVSD	5	13, 9
	AVSD, BAT	1	2, 8
	AVSD, BAT, DORV	1	2, 8
	AVSD, DORV, KMP	1	2, 8
	AVSD, HLHS	1	2, 8
	BAT	1	2, 8
	CoA	1	2, 8
	CoA, DORV	1	2, 8
	Ebstein Anomalisi	2	5, 6
	HLHS	1	2, 8
	HLHS, BAT	1	2, 8
	KMP	1	2, 8
	PA, AS, TekVentrikül	1	2, 8
	PA, BAT, DORV	1	2, 8
	PS, BAT	1	2, 8
	TOF	7	19, 4
	VSD	3	8, 3
	VSD, ASD, BAT	1	2, 8
	VSD, ASD, HLHS, PS, Triküspit Atrezisi	1	2, 8
	VSD, ASD, HRHS, KMP	1	2, 8
	VSD, CoA, Trunkus Arteriozus	1	2, 8
	VSD, PA, DORV, Triküspit Atrezisi	1	2, 8
Toplam olgu sayısı		36	100, 0

22q11.2 delesyonu bakılmış delesyon saptanmamış %28.6'sinde ekstrakardiyak anomali saptanmıştır, %71.4'ünde ekstrakardiyak anomali yoktur.

Tablo 34. 22q11.2 delesyonu bakılma durumuna göre ekstrakardiyak anomalilerin dağılımı

		Bakılmamış	Delesyon saptanmamış
Eşlik eden herhangi bir anomali	Yok	21 (%33.34)	25 (%71.4)
	Var	42 (%66.66)	10 (%28, 6)

Toplam 99 olgunun 36'sında 22q11.2 delesyonu bakılmıştır. Toplam 36 olgunun 1 (%2.8)'inde delesyon saptanmıştır.

Delesyon saptanan olguda anne özellikleri şunlardır; 23 yaş, G1 P0 A0 Neoex0 IUMF0

21. gebelik haftasında tanı almıştır ve TOF eşlik etmektedir. Ekstrakardiyak anomali saptanmamıştır. Karyotipleme yöntemi olarak kordosentez kullanılmıştır. Karyotip sonucu normal olarak değerlendirilmiş ve konseyde terminasyon kararı alınmıştır.



5. TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalıkları tüm canlı doğumların %0.4-1.1'inde ortaya çıkar (42). Çocuklarda mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden olan KKH, ortalama olarak 8/1000 oranında görülsede, doğum öncesi ve sonrasında ölüm ile sonuçlanan çok ağır anomaliye sahip ve yaşam boyu sessiz kalabilecek kadar hafif durumların varlığı nedeniyle bu rakamın çok üstünde olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde gerek doğum öncesi gerek doğum sonrası gelişmekte olan tanı yöntemleri nedeni ile her geçen gün KKH prevalansı değişim göstermektedir (142).

Son yıllarda KKH'nin erken ve daha sık saptanmasının nedeni, teknolojinin gelişmesi ve bu konudaki deneyimin artmasıdır. Fetal ekokardiyografi ile inceleme sayesinde, prenatal dönemde kardiyak anomalinin tanısı konularak fetal ve neonatalprognoz yorumlanmakta ve daha da önemlisi neonatal dönemde erken müdahale yapılabilmektedir (143). Ancak tüm bu gelişmelere rağmen halen KKH'nin sadece % 50-65'i prenatal dönemde saptanabilmektedir (144).

Kromozom anomalileri sıklıkla konjenital kalp defektlerine eşlik eder. Kardiyak anomali saptanan tüm olgularda genetik amaçlı karyotip tayini seçeneği ailelere sunulmalıdır. Yapılan çalışmalarda anöploidi saptanan fetuslarda ailelerin terminasyon tercih oranı sadece kalp hastalığının mortalitesi sebebiyle verilen terminasyon tercih oranlarından yüksektir (57, 59). Kalp anomalilerinin erken dönemde teşhis edilmesi; postnatal dönemde karşılaşılabilecek problemler hakkında ailenin bilgilendirilmesi açısından oldukça önem taşımaktadır.

Fetal kardiyak inceleme transvajinal ve transabdominal yol ile gebeliğin ilk trimesterinde bile yapılabilmekle beraber fetal pozisyon, amnion sıvısı anomalileri, çoğul gebelikler, ileri gebelik haftası, maternalobezite, teknolojik yetersizlik ve en önemlisi kısıtlı zaman, incelemeyi güç hale getirmektedir. Bu nedenle kardiyak inceleme için en uygun zaman 18-23 gebelik haftaları arasındır (145). Çalışmamızda ortalama gebelik haftası ise 21.7 olarak saptanmıştır.

Bizim serimizde 99 olguda 75 olgu 34 yaş altında idi. Anne yaşı ile sitogenetik anomali arasında ciddi bir ilişki söz konusudur. Bir seride 30 yaşındaki bir gebede fetal kromozomal anomali oranı 1000de 2.6 iken, 35 yaşında 1000 de 5.6, 40 yaşında 1000'de 15.8, 45 yaşında 1000 de 53.7 hesaplanmıştır. Ciddi bir artış söz konusudur

(146). 35 yaş üzeri 2000 gebe ile yapılan bir çalışmada anormal ultroson bulgularında kromozomal anomali oranı %81 hesaplanmıştır. Bu oran yalnızca nonkardiovasküler malformasyonu olanlarda %52'ye kadar düşmüştür (147). Bizim serimizde karyotip sonucu; 34 yaş ve altı grupta %29.3 anormal, 35 yaş ve üzeri grupta %62.5 anormal olarak saptanmıştır. Anne yaşı yüksek olan grupta anormal karyotip bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.003$) (Tablo 3)

En sık kromozomal anomali trizomi 21 iken (148, 149) bizim çalışmamızda her iki yaş grubunda da en sık trizomi 18 saptandı. Bunu sebebi bizim çalışmamızda multipl fetal anomalilerin sıklığı ve bu durumdaki ailelerin daha sık karyotiplemeyi kabul etmiş olması olabilir. Trizomi 18 çoğu zaman multipl fetal anomalilerle birlikte dir. Marek J ve arkadaşlarının yaptığı 1604 KKH saptanan fetus ile yaptığı bir çalışmada ekstrakardiyak anomali oranı %31 idi (150). Song MS ve arkadaşları, 1990-2002 yılları arasında KKH tespit ettikleri 382 gebenin olduğu bir seride 141 fetusun (% 36.9) postnatal ve otopsi sonuçlarında ekstrakardiyak anomali tespit edilmiş bu fetusların 69'unun prenatal usgsinde ekstrakardiyak bulgu saptanmamıştır (151). Postmortem fetuslarda yapılan bir çalışmada ekstrakardiyak anomali oranı %66 hesaplanmıştır (58). Baltimore-Washington infant çalışmasında ekstrakardiyak eşlik etme oranı %27 'dir (152). Bizim çalışmamızda da 99 hastanın 51 (%51.5)'inde ekstrakardiyak anomali vardı bu oran postmortem çalışmalara yakın yüksek bir orandı. Bu trizomi 18' i daha fazla tespit etmemize sebep olmuş olabilir.

Ortalama anne yaşı 29.2 idi. Yapılan çalışmalarda artan anne yaşı nonkromozomal malformasyonlarla da ilişkili bulunmuştur. 103 728 gebede yapılan bir çalışmada karyotipi normal olan fetuslarda kardiyak anomali oranı anne yaşı 25-29 arası iken %1.3, 30-34 yaş arasında %1.38, 40 yaş üzerinde %3.95 saptanmıştır. Yapılan bu çalışmaya göre 40 yaş üzerinde ciddi bir kardiyak anomali artışı söz konusudur (153).

Çalışmamızda hastaların %30'unda birden fazla kardiyak anomali vardı. 129 fetus ile yapılan bir nekropsi çalışmasında fetusların %60'ında birden fazla kardiyak defekt vardı (58). Yine bazı çalışmalarda kardiyak anomalilerde birden fazla kalp defekti %52 saptanmış (155, 156, 157). Postmortem çalışmalara göre çalışmamızdaki oran daha düşüktü. Fetal kardiyak anomalinin tanınmasının zor olması deneyim ve tecrübe gerektirmesi ayrıca bir fetüste kardiyak anomalilerin sayısı artıkça intrauterin

mortal gidebilmesi, kompleks kardiyak anomalilerin daha sık terminasyon ve abort sebebi olabilmesi nedeniyle nekropsi çalışmalarında daha yüksek izlenebilir.

Kardiyak anomalilerin birbirleriyle birliktelikleri de dikkat çekmektedir. Erciyes Üniversitesinde yapılan bir tez çalışmasında 124 prenatal kardiyak anomali tanısı alan fetusun 105'inde VSD vardı.90'ında izole VSD, 15 tanesinde (total hastaların %12.1'i, VSD'si olanların %14.2'si) kompleks kardiyak anomali mevcut idi (158). Çinde 214 VSD'si olan fetusta yapılan bir çalışmada kardiyak anomali birlikteliği %15.9 idi (159). Hacettepe üniversitesinde yapılan bir nekropsi çalışmasında ise KKH olan fetusların %26.2 (n=305) birden fazla kardiyak anomali vardı. En sık ek kardiyak anomalilerle VSD birlikteliği izlenmiştir. (160). Bizim serimizde izole VSD %22.2. idi.VSD'yi AVSD ve TOF izledi.VSD saptanan vaka sayısı 37 olan olan çalışmamızda VSD'nin diğer kardiyak anomalilerle birlikteliği göze çarptı (%40). Friedberg MK ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 AVSD saptanan fetusun %75'inde ek kardiyak anomali izlenmiştir (161). Berg C ve arkadaşlarının yaptığı 246 AVSD'si olan fetusun yer aldığı başka bir çalışmada bu oran %44'tü (162). Bizim serimizde 21 AVSD'si olan fetus vardı ve 5'inde ek kardiyak anomali vardı (%23.4). 21 DORV saptanan fetusun yer aldığı Gedikbaşı A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5 fetusta ek kardiyak anomali tespit edildi. Bizim çalışmamızda 9 DORV'lu fetusta da kardiyak anomali vardı (163). Bu bulgular da bize bir fetusta kardiyak bir anomali tespit ettiğimizde fetal kalbin tüm ayrıntılarıyla ilcelenmesi gerektiğini gösterir. Çünkü tespit ettiğimiz anomalilere göre fetusa prenatal ve postnatal yaklaşım değişebilir.

Kardiyak anomalilerin sıklığına baktığımızdaysa bizim serimizde en sık VSD tanısı konmuştur ve diğer anomaliler bunu takip etmektedir. Hoffman ve arkadaşlarının geniş ölçekli bir taramasında da prenatal ekokardiyografide en sık VSD tanısı konmuştur (33).

Daha önce de çalışmamızdaki ve farklı çalışmalardaki ekstrakardiyak anomalilerin kardiyak anomalilerle birlikteliğinden bahsetmiştik (bakınız sayfa 61). Bir prenatal çalışmaya göre yüksek oranda ekstrakardiyak anomali birlikteliği saptadık.Bunun sebebi hastanemizin 3.basamak olması, ultrasonografi tecrübelerinde ve görüntü kalitesinde artış, kardiyak anomalili olan fetuslara daha dikkatli inceleme

ve multipl anomalisi olan fetuslarda ailelerin karyotiplemeyi daha fazla kabul etmiş olması olabilir.

Serimizde kardiyak anomaliler en sık eşlik eden anomaliler santral sinir sistemi 2.sırada üriner sistem anomalileriydi. Baltimore-Washington infant çalışmasında en sık eşlik eden anomali santral sinir sistemi anomalileriydi (153). Tennstedt ve arkadaşları 129fetusla yaptıkları bir nekropsi çalışmasında kraniyal sistem anomalilerini kardiyak anomalili fetusların %31'inde tespit etmiştir (58). Erciyes Üniversitesi'nde bir tez çalışmasında ise kardiyak anomali saptanan fetuslarda görülen ekstrakardiyak anomali sıklığı sırasıyla ürogenital sistem anomalisi (n= 22, % 17.7), santral sinir sistem anomalisi (n=20, %16.1) ve iskelet sistemi anomalileri (n= 13, % 10.5) idi (158). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir nekropsi çalışmasındaysa kraniyofasiyal anomaliler %19.5, genitoüriner anomaliler %15.1, santral sinir sistemi anomalileriyse %10.5 bulunmuştur (160) Song MS ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada prenatal kardiyak hastalık tanısı alan fetusların postnatal ve otopsi sonuçlarını karşılaştırdığında en sık santral sinir sistemi ve renal anomalilerin tespit edilebildiğini saptamış. En sık da üriner ve kraniyofasiyal anomalilerin yakalandığını bildirmişler (151).

Bizim serimizde kardiyak anomalileri tek tek ele aldığımızda da çoğuna eşlik eden en sık ek anomali santral sinir sistemi anomalileri ikinci sırada da ürogenital sistem anomalileridir. Septal defekt ekstrakardiyak anomali eşlik etme oranı %55-60 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. VSD ile ekstrakardiyak anomali birlikteliği literatürdeki çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır. Bir nekropsi çalışmasında VSD'li 36 hastanın 31'inde (%86) ekstrakardiyak malformasyon saptanmıştır (58). Hacettepe Üniversitesi'nde 47 VSD'li hasta ile yapılan bir nekropsi çalışmasında bu oran %57.4'tü (160). Mosimann ve arkadaşlarının 187 VSD'li hasta yaptığı bir prenatal çalışmada ise bu oran %29 idi (164). Çinde 214 VSD saptanan fetusla yapılan bir çalışmada ise bu oran %40.6 idi (159). Bizim çalışmamızda 37 VSD saptanan hasta vardı ve bu oran %56.8 idi.

Hacettepe Üniversitesinde ASD ve ekstrakardiyak anomali birlikteliğini nekropsi çalışmasında incelenmiştir ve 33 ASD saptanan olguda %60.6 bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda da 10 hasta vardı ve 6'sında ekstrakardiyak anomali saptandı.

Paladini ve arkadaşlarının AVSD saptanan 30 fetusta yapılan bir çalışmada ekstrakardiyak anomali oranı %33.3'tü (165). AVSD saptanan 20 fetusta yapılan başka bir çalışmada ise 6 hastada ekstrakardiyak anomali vardı (161). AVSD saptanan 21 fetusta yapılan bir çalışmada ise hastaların 17'sinde (%80) ekstrakardiyak anomali vardır (58). Bizim serimizde 21 hastanın 13'ünde (%61.91) ekstrakardiyak anomali vardı. Diğer kardiyak anomali gruplarında olgu sayıları değerlendirmek için kısıtlıydı ancak yine de bu hasta gruplarına da kısaca değinecek olursak: Macaristan 10 pulmoner atrezili fetusta yapılan bir çalışmada hastaların 3'ünde ekstrakardiyak malformasyon saptanmış (166). Bizim serimizde pulmoner atrezi saptanan 5 olgu vardı ve 3'ünde ekstrakardiyak malformasyon vardı. PS saptanan 8 fetusun olduğu bir nekropsi çalışmasında 5 hastada ekstrakardiyak anomali vardı (160). Bizim serimizde PS saptanan 3 olgu vardı ve 1'inde ekstrakardiyak malformasyon vardı. HLHS saptanan fetuslarda yapılmış bir çalışmada olguların 3'ünde nonkardiyak malformasyon saptanmış (n=105) (167). Bir nekropsi çalışmasında ise HLHS saptanan 20 fetus vardı ve 7'sinde nonkardiyak malformasyon saptandı (160). Bizde 7 olgu vardı 2'sinde nonkardiyak malformasyon saptandı. AS saptanan hastaların birinde kistik higroma saptadık. AS saptanan 9 olgu ile yapılan bir nekropsi çalışmasında 2 olguda ekstrakardiyak anomali saptanmış (160). Aort koarktasyonu saptanan 37 fetusla yapılan bir çalışmada hastalarında 10'unda ekstrakardiyak anomali saptanmış (168). Bizim serimizde 4 olgu vardı, 2'sinde ekstrakardiyak anomali saptandı. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 21 DORV saptanan fetusun 12'sinde ekstrakardiyak malformasyon saptandı (163). Bizim serimizde 9 hasta vardı, hastaların 5'inde ekstrakardiyak malformasyon saptandı. BAT saptanan 5 hastanın olduğu bir nekropsi çalışmasında 1 hastada ekstrakardiyak malformasyon saptandı (58). BAT saptanan 10 hastamızın birinde ekstrakardiyak malformasyon saptandı. TOF saptanan 9 hastamızın ikisinde ekstrakardiyak malformasyon saptandı. TOF saptanan 4 hastanın olduğu bir nekropsi çalışmasında 4 hastada da ekstrakardiyak malformasyon saptandı. (58). Başka bir nekropsi çalışmasında TOF saptanan 30 hastanın 4'ünde ekstrakardiyak malformasyon saptandı (160). Serimizde truncus arteriosus olan 4 olguda ve dekstrokaldisi olan 7 olguda da ekstrakardiyak anomali vardı. 3 olguda situs inversus totalis saptandı. 81 dekstrokaldisi saptanan fetusla yapılan bir çalışmada hastaların %19'unda situs inversus saptanmış (169). Bizim çalışmamızda 3 olguda (%19) situs

inversus totalis saptandı. HRHS ve ebstein anomalisi olan olgularda ekstakardiyak anomali saptamadık. Ancak bu gruplarda hasta sayımız en fazla 3 idi.

Literatürdeki geniş serilerde fetal kardiyak anomali olgularında anöploidi oranı %33-42 arasında bulunmuştur (58, 170). Bazı düşük riskli hasta gruplarında bu oran %25 bulunmuştur (171). Bizim serimizde anöploidi oranı %37 olarak saptandı. Çalışmamız literatürle uyumludur. Bu oranlar konjenital kalp hastalığı olan infantlardan daha yüksektir. KKH olan infantlarda bu oran daha düşüktür. Ferencz ve arkadaşlarının yapmış olduğu epidemiyolojik bir çalışmada, kardiyovasküler hastalığı bulunan 2102 infantın %13'ünde kromozom anomalisi rapor edilmiştir (172). Bunun sebebi kardiyak anomaliler ve trizomilerin utero mortaliteye sebep olabilmekte ve terminasyon sebebi olabilmektedir. Prenatal tanı almış kalp hastalıkları anoploidi ile ilişkili olsun olmasın yüksek oranda ekstrakardiyak anomali ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada , intrauterin dönemde tespit edilen kardiyak anomalisi olan olguların % 28'inde beraberinde kromozomal anomali saptanmıştır ve bu oranın ekstrakardiyak anomali varlığında arttığı rapor edilmiştir (173). Erciyes Üniversitesinde kalp hastalığı olan 124 fetusu 84'üne (% 67.7) prenatal karyotip analizi uygulanmıştır. Karyotip incelemesi yapılan 84 olgunun 11'inde kromozom anomalisi (% 13.1) saptanmıştır. Ayrıca sitogenetik anomalisi olan 11 hastanın 9'unda ekstrakardiyakfetalanomali mevcuttu (158). Bizim serimizde toplam 99 olgunun; 48'sindeekstrakardiyakanomali olmaksızın kardiyak anomali, 51'sinde ise kardiyak anomalinin yanında ek anomali bulunmaktadır. Sadece kardiyak anomalisi olan 48 olgunun karyotip sonucu; 32 (%68.1)'sinde normal, 16 (%33.4)'sındaanormal olarak saptanmıştır .Kardiyak anomali yanında ek anomalisi olan 51 olgunun karyotip sonucu; 30 (%58.8)'unda normal, 21 (% 41.2)'inde anomal olarak saptanmıştır. İzole anomali ve ek anomali bulunma durumuna göre karyotip sonucu istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir (p=0.533)

Serimizde karyotip sonucu normal olanlar da anormal olanlar da en sık ekstrakardiyak anomali santral sinir sistemi anomalisi, 2. en sık ürogenital sistem anomalisiydi. Karyotip sonucu normal olanların % 3.2'sinde, anormal olanların %16.2'sindeyüz anomalisi bulunmaktadır. Karyotip sonucu anormal olanlarda normal olanlara göre yüz anomalisi bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0.022). Karyotip sonucu normal olanların % 4.8'inde, anormal olanların

%18.9'unda ekstremité anomalisi bulunmaktadır. Karyotip sonucu anormal olanlarda normal olanlara göre ekstremité anomalisi bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.024$). Genel olarak değerlendirildiğinde eşlik eden anomali bulunma sıklığı (yüz ve ekstremité anomalisi dışında), karyotip sonucuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Çalışmamızda VSD saptanan hastaların %40.5' inde anormal karyotip saptanmıştır. Literatürde bu oran farklılıklar göstermektedir. VSD saptanan hastalarda Paladini ve arkadaşları %36 (34) ve Allan ve arkadaşları (170)%48 anormal karyotip saptamıştır. VSD ile sık birliktelik gösteren anöploidi trizomi 21 dir (59). Bizim serimizde en sık trizomi 18 izlenmiştir. ASD saptanan hastalarda anormal karyotip oranı literatürde %17 idi (46). Bizim çalışmamızda bu oran %30 saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda ASD saptanan yalnızca 10 hasta vardı. Değerlendirmek için yetersiz kalabilir. Bizim serimizde AVSD saptanan hastaların %66.7'sinde anormal karyotip saptanmıştır. Ayrıca serimizde karyotip sonucu normal olanların % 11.3'ünde, anormal olanların %37.8'inde AVSD bulunmaktadır. Karyotip sonucu anormal olanlarda normal olanlara göre AVSD bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.002$). Prenatal tanı alan AVSD'li hastalarda literatürde anormal karyotip oranı farklı çalışmalarda %46'dan %73'e varan farklı oranlarda bildirilmiştir (3). AVSD trizomi 21 birlikteliği farklı çalışmalarda %30 ile % 82 arasında gösterilmiştir (170, 174). AVSD' li 53 fetusla yapılan bir çalışmada vakaların 34'ünde trizomi 21, 3'ünde trizomi 18 saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda trizomi 21 ve trizomi 18 saptanan fetus sayıları eşittir. HLHS saptanan 7 hastamız vardı ve birinde karyotip anomalisi (trizomi 13) vardı. Literatürde HLHS ile atipik karyotip ilişkisi geniş serilerde %4 iken (170) daha küçük serilerde %10 ila 13 arasındadır (57, 58, 59, 175). Bu serilerde HLHS ile en sık ilişkili anöploidiler trizomi 18, trizomi 13 ve 45X0 olarak bildirilmiştir, Trizomi 21 ile ilişki kurulamamıştır. Bizim serimizde aort koarktasyonu olan dört olgunun birinde 45X0 saptadık. Literatürde aort koarktasyonu ve anöploidi insidansı %29 ve %43 arasında farklı oranlarda saptanmıştır. Bununla birlikte bu olguların 3'te biri 45X0 olarak bildirilmiştir. Turner sendromu; biküspit aortik valv ve aort stenozu ile de ilişkilendirilmiştir. ACoA ile ilişkili diğer anomaliler Trizomi 18 (%14), trizomi 13 (%14) ve trizomi 21 (%7)dir (46). Bizim serimizde konotrunkal malformasyon 33 hastada vardı. Bunların 10'u

BAT'tı.4'ünde anormal karyotip saptanmıştır. Literatürde geniş serilerde BAT ile anöploidi arasında ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda izole BAT olan yalnızca bir hasta vardı. Diğer hastaların kardiyak ek anomalisi vardı. Anormal karyotip saptanan 4 hastada da kardiyak ek anomali vardı.Fallot tetralojisi ile anöploidi insidansı literatürde %7 ile 39 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (3). En sık eşlik eden anomali trizomi 21 olarak değerlendirilmiştir. (46) Bizim çalışmamızda 9 hasta vardı hastaların hiçbirinde anöploidi yoktu.Literatürde DORV olan hastalarda anöploidi oranı ortalama %21 olarak saptanmış (46). En sık oranda trizomi18 ile ilişkili bulunmuştur (46). Bizim çalışmamızda DORV saptanan 9 hasta vardı 4 ünde karyotip anormaldi (%44.4). 3 olgu trizomi 18 bir olgu trizomi 13'tü. Truncus arteriozus'lu hastalarda ortalama anöploidi oranı %19'dur. Yüksek oranda trizomi 18 ile ilişkili bulunmuştur (46). Bizim çalışmamızda 4 vaka vardı.Bir vakada trizomi 18 saptandı . Tek ventriküllü hastalarda anöploidi oranı %15 gösterilmiştir (46). Bizim serimizde 2 olgu vardı birinde trizomi 21 saptandı. Allan ve arkadaşlarının serisinde triküspit kapak displazisi ve Ebstein anomalisi olan grubun kromozom anomalisi %5'inde saptanmıştır (170). Trizomi 13, 21, 18 ile birlikte olabilir. Bizim serimizde 3 olguda Ebstein anomalisi vardı.Yüksek intrauterin mortaliteyle giden bu hasta grubunda bir hastamızda trizomi 21 saptandı. Dextrokardi olan 7 olgumuz vardı ve birinde trizomi 18 vardı. Literatürde triküspit atrezileri ile kromozom anomalisi ilişkisi gösterilememiştir (46). Bizim serimizde de triküspit atrezisi olan 3 olgu vardı ve ve bu olgularda anormal karyoip saptanmadı.

Serimizde tüm kardiyak anomali gruplarında düşük olgu sayılarına rağmen literatürdeki gibi anormal karyotip saptadık. Kardiyak anomali ve karyotip analizinin önemini vurgulamak açısından anlamlıdır.

Trizomi 18'li hastaların %50'sinden fazla KKH tanımlanmıştır. Trizomi 18 'e en sık VSD VE PDA eşlik eden kalp hastalıklarıdır (176). Bizde de bu hastalarda en sık VSD izlendi. 47 trizomi 18'li hasta yapılan bir prenatal çalışmada hastaların %38'i kardiyak anomaliye sahipti.Bu hastaların postmortem çalışmasında hastaların %61'inde kardiyak defekt saptandı (177). Trizomi 18 otopsilerinde VSD en sık kardiyak anomaliydi. (178-179). Trizomi 18 li 16 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalarda en sık VSD, AVSD ve DORV saptanmış (180). Bu bulgular bizim bulgularımızla uyumludur. Yine bu çalışmada 3 hastada TOF saptanmış.Bizim

çalışmamızda TOF saptanan hasta yoktu.Bizim serimizde 5 (%31) hastada sadece kardiyak anomali vardı.Bu kardiyak anomali tek başına olsa bile trizomi 18 ile birlikte olabileceğini vurgulamak açısından anlamlı bir sonuçtur.

1996'dan beri değişik araştırmalar trizomi 21'in ultrasonografi ile saptanma oranını %53.1 ile %92.8 arasında göstermiştir. Bu oranın %90'lara çıktığı çalışmalarda fetal ekokardiyogram muayenesinin bir parçası haline getirilmiştir. (181)Paladini ve arkadaşları bir çalışmada trizomi 21 saptanan fetuslarda %56 konjenital kalp defekti gösterilmiştir. Bu defektlerin %24'ü endokardiyal yastık defekti, %27 VSD ve %5 diğer defektler (1 vaka ACoA, bir vaka TOF) saptanmış (182). Nisli ve arkadaşlarının yaptığı 1042 trizomi 21 olan infantın olduğu bir çalışmada EYD en sıkı (183). Bizim serimizde de geniş serilere benzer şekilde AVSD en sıkı.TO F trizomi 21 saptanan infantlarda %2.1 iken bizim çalışmamızda hiçbir hastada saptanmadı (184). Korenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda AVSD ile trizomi 21 arasındaki ilişki moleküler ve sitogenetik düzeyde gösterilmiştir. (185).

Bizim serimizde trizomi 21 saptanan 12 fetusun 6'sında yalnızca kardiyak anomali vardı.Kardiyak anomali trizomi 21 önemini vurgulamak açısından anlamlı bir veridir.

Trizomi 13, trizomiler içerisinde klinik olarak en ağır seyreden Patau sendromudur (186, 187). Trizomi 13 saptanan 7 fetusun olduğu bir çalışmada tüm hastalarda tek ya da multipl kardiyak anomali saptanmıştır. 2 hastada VSD, 1 hastada AVSD, bir hastada TOF, 4 hastada HLHS, 3 hastada DORV vardı (180). Trizomi 13 sendromu saptanan 33 fetusun prenatal görüntülemesinin olduğu bir çalışmada ise hastaların %48'inde kardiyak defekt vardı (188). Bizim çalışmamızda 5 hasta vardı.Hastalarda kardiyak anomaliler AVSD, VSD, ASD, HLHS VE DORV idi. Multipl anomalilerle giden bir sendrom olmasına rağmen serimizde 2 hastada prenatal ultrasonografide ekstrakardiyak anomali izlenmemiştir.

Kanada, Toronto'da bir hastanede 1990-2002 yılları arasında 97 prenatal kalp defekti tanısı alan fetus termine edilmiştir. Bu fetusların 23'ünde kromozom anomali saptanmaksızın ekstrakardiyak anomali mevcuttu, 18'inde ekstrakardiyak anomali ve kromozom anomalisi mevcuttu ve 48'inde yalnızca kalp defekti mevcuttu (152). Bizim serimizde normal karyotip sonucu olan olgularda %38.7 terminasyon, anormal karyotip sonucu olgularda %81.1 terminasyon kararı alınmıştır. Anormal karyotip

sonucu olanlarda terminasyon kararı sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0.001$) (tablo 29). Trizomi 21 saptananlarda %83.3, Trizomi 18 saptananlarda %87.5, Trizomi 13 saptananlarda %80 terminasyon kararı alınmıştır. Turner sendromu olan 1 olguda ve Trizomi 16 saptanan 1 olguda terminasyon kararı alınmıştır (Tablo 30). Anormal karyotip sonucu olan terminasyon kararı alınmayan hastalar ileri gebelik haftasında tanı alan takipsiz hastalardır. Karyotip sonucu normal olan hastalarda da terminasyon kararı alınanlar vardır. Bunun sebebi multipl anomalilerin olması ve/veya tedavisi güç, kötüprognozlu ağır kalp hastalıkları olmasıdır

Kromozom 22q11DSprevalansı 1/4000–5000 canlı doğumda olarak bilinmektedir (189, 190). İnsanlarda görülen en sık görülenmikrodelesyon sendromudur (191, 192, 193). Yeni doğan döneminde görülen konjenital kalp hastalıklarının ortalama %5’inde 22q11.2 mikrodelesyonu saptanmaktadır. KKH etiolojisinde 22q11DS, Down Sendromundan sonra görülen en sık ikinci anomalidir (191).

KTKD’li hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda 22q11.2 bölgesindeki mikrodelesyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (194, 195) Geniş serilerde, KTKD’li hastalarda 22q11.2 bölgesi delesyon prevalansı yaklaşık %12.8–17.8 arasında bildirilmiştir (195, 196, 197). Nöral krest hücrelerinin migrasyonu 22q11.2 bölgesindeki genlerin kontrolündedir. Bu bölgede meydana gelen delesyon bu genlerin fonksiyon kaybı sonucunda nöral hücre migrasyonunu bozarak KTKD’ine yol açmaktadır (191- 200).

22q11DS’de en sık kardiyak bulgular gözlenir (%75) (201). Yapılan çalışmalar konotrunkalanomalilerin 22q11DS’nun %75-85’indeki kardiyak patolojiyi oluşturduğunu göstermektedir (201, 202). 22q11DS’de görülen konotrunkal anomalilerin alt tiplerinin dağılımını gösteren benzer çalışmalar yapılmıştır (201, 203, 204). Bu konudaki en kapsamlı çalışmalardan biri olarak kabul edilen çalışmada, Ryan ve ark. (63), 22q11 delesyonusaptanan 508 hastada görülen konotrunkal kalp anomalilerini sınıflayarak, en sık görülen anomalinin %17’lik oranı ile TOF olduğunu göstermişlerdir.

Sendromun klinik bulgularını taşıyan birçok hasta prenatal ultrasonografi (US) ile tanımlanabilmekte ve delesyon analizi yapılabilmektedir. Bu dönemde tanı konulan

hastaların büyük çoğunluğunda kardiyak anomali vardır. Etkilenmiş anne veya babaların veya 22q11.2DS tanılı çocuğu olan ailelerin fetuslarında daha şüpheli olunmalı ve tarama yapılmalıdır (99).

FISH veya SNP diziler ile amniyosentez ve koryon villustan alınan örneklerden tarama yapmak mümkündür. Delesyon saptanan fetusun ailesine genetik danışmanlık, bu durumun daha sonraki çocuklarında da olabileceği ve fenotipikheterojenite hakkında bilgi verilmelidir. Ebeveynler genetik olarak normal ise ikinci kez 22q11.2 delesyonlu çocukları olma riski %1'den azdır. Preimplantasyon genetik tanı, zor ve pahalı bir yöntem olmakla birlikte kullanımı giderek artmaktadır (102). Delesyonun gösterilemediği hastalarda kesin tanıyı klinik bulgular ile koyabilmek zordur (95).

Geniş serilerde 22q11.2 delesyonu ile en sık eşlik eden kardiyak anomaliler TOF, truncus arteriozus, kesintili aortik ark, VSD ve pulmoner atrezidir (63).

Tobias ve arkadaşlarının (100) yaptığı 67 olguluk bir çalışmada, DGS' li hastaların klinik özellikleri incelenmiştir ve 51 olguda kardiyak malformasyon (26 hastada VSD, 10 hastada TOF, 8 hastada ASD, 7 hastada interruptedaortik ark), 58 olguda dismorfik yüz görünümü (garip flekilli kulaklar, kemerli uzun burun, mikrostomia, mikrognati, kısa palpebral fissürler), 41 olguda palatal anomali, 43 olguda öğrenme ve gelişme geriliği, 34'ünde timus ve 39'unda paratiroid bez anomalisi bulunmuştur.

Kore, Asan Medical Center'da 2002-2012 yıllarında 1137 kardiyak defektli fetusta 22q11.2 delesyonu araştırılmıştır. 53 (%4.7) fetusta delesyon tespit edilmiştir. Hastaların tanıları : TOF (%45'i, n=24), kesintili aortik ark (%19, n=10), VSD (%9'unda n=5), DORV (%8, n=4), ACoA (%8, n=4) şeklindeydi. Diğer kardiyak defektler nadiren 22q11.2 delesyonu ilişkiliydi. Bir fetus PDA, bir fetus AS ve bir fetus HRHS, iki fetus izole sağ aortik ark ve bir fetus bilateral süperior vena cava tanılıydı (206).

1997'de bir çalışmada 26 kardiyak defektli fetustan üçünde (%11.5) 22q11.2 delesyonu saptanmıştır (207). Manji ve arkadaşları 46 konotrunkal anomalili fetustan 5'inde (%10.8) 22q11.2 delesyonu saptamıştır (208). Brezilyada yapılan bir çalışmada 33 kardiyak defektli fetusta 22q11.2 delesyonu araştırıldı. 11 fetusta materyal yetersizdi. Diğer fetusların hiç birinde 22q11.2 delesyonu saptanmadı (209).

Bizim serimizde toplam 99 olgunun 36'sında 22q11.2 delesyonu bakılmıştır. Toplam 36 olgunun 1 (%2.8)'inde delesyon saptanmıştır. Delesyon saptanan olguda anne özellikleri şunlardır; 23 yaş, G1 P0 A0 Neoex0 IUMF0. 21. gebelik haftasında tanı almıştır ve TOF eşlik etmektedir. Ek anomalisi yoktur. Karyotipleme yöntemi olarak kordosentez kullanılmıştır. Karyotip sonucu normal olarak değerlendirilmiş ve konseyde terminasyon kararı alınmıştır.



6. SONUÇ

Konjenital kalp hastalığı yaklaşık olarak tüm canlı doğanlarda %1 oranında görülür. Ölü doğum ve abortuslardaki konjenital kalp hastalığı da değerlendirilmeye alınırsa, toplam konjenital kalp hastalığı sıklığı sadece canlı doğan çocuklarda bildirilen sıklığın yaklaşık olarak 5 katıdır

Kardiyak malformasyonlar prognozu oldukça ağır olabilen, kromozom anomalilerine mik rodelesyon sendromuna eşlik edebilen anomalilerdir. Kardiyak anomaliler birlikte ya da ekstakardiyak anomalilerle birlikte bulunabilir. Çok çeşitli olabilen bu anomaliler prenatal ultrasonografi ve fetal eko kardiyografi ile tespit edilebilir.

KKH'nın belirlenmesinde asıl görev anne ile ilk karşılaşılacak hekimler olan Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlarına düşmektedir. Yani tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlarına fetal kardiyak tarama eğitimi, temel kalp muayenesi eğitimi verilmelidir. İkinci trimester ultrasonografisinde KKH şüphesi olan ve kalbin net görüntülenemediği tüm vakalarda FE mutlaka yapılmalıdır

Doğum öncesi tanı; kalp hastalarına, doğumdan önce prognostik bilgi edinme, doğum öncesi ve sonrası tedavi seçenekleri hakkında bilgi alma, aileleri için en iyi olan yönetim yaklaşımı ile ilgili kararlar alma imkânı sunar. Fetal kalp tarama protokolü ile tespit edilen yaşamla bağdaşmayan kardiyak anomalilerde ve bazı genetik sendromlarda ailenin tercihi dâhilinde hukuki olarak gebeliğin sonlandırma hakkı vardır. Bu şekilde gebeliğin getirdiği sıkıntılar gereksiz yere ileri haftalara taşınmamış olur ve ailenin miada yakın ya da doğum sonrası bebek kaybetme üzüntüsü engellenebilir.

Kardiyak anomaliler tanı aldığında multidisipliner değerlendirilmesi gerekir. Perinatalog, pediatrik kardiyolog, tıbbi genetik uzmanı ve neonatolog olan üçüncü basamak bir merkeze sevk edilmesi önerilir. Kardiyak anomalilere tanı koyup yetersiz kliniklerde sevk edebilmek prenatal ve postnatal dönemde karşılaşılabilecek sorunlar açısından aile açısından olduğu kadar hekimin kendisini koruması açısından da önemlidir. Çalışmamızda fetal kardiyak anomalilerin kromozom anomalileriyle ve mik rodelesyon sendromlarıyla birlikteliği gösterilmiş olup yapılan perinataloji

konseylerinde kromozom anomalisi eşlik eden ve etmeyen her iki grupta da bir çok hastaya terminasyon seçeneği sunulmuştur.



KAYNAKLAR

1. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/ infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 58:1.
2. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, et al. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation* 2010; 122:2254.
3. Copel J, Fetal cardiac abnormalities: Screening, evaluation, and pregnancy management . Sep 25, 2017. <https://www.uptodate.com/>
4. Çakır F.U. Hastanemiz gebe popülasyonunun genişletilmiş fetal kalp taraması protokolü ile taranmasıyla elde edilen sonuçlar. T.C. Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Kadın hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi.Uzmanlık Tezi.2008
5. Holland BJ, Myers JA, Woods CR Jr. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:631.
6. Daneman A, Alton DJ. Radiographic manifestations of renal anomalies. *Radiol Clin North Am* 1991 Mar; 29 (2): 351-63.
7. Oğur G. Genetik hastalıklarda prenatal tanı. In Saraçoğlu F Ed. Fetal Tanı ve Tedavi. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1998:15-42.
8. Freedman AL, Bukowski TP, Smith CA, Evans MI, Quintero R, Gonzales R, Johnson MP. Fetal therapy for obstructive uropathy: diagnosis specific outcomes. *Urology* 1996;156:720-24
9. Simpson LL. Screening for congenital heart disease. *ObstetGynecolClin North Am*2004; 31: 51–59.
10. DeVore G, Medearis AL, Bear MB, Horenstein J, Platt LD. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *JUltrasoundMed*1993; 12: 659–663.
11. Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study in the South East Thames Region. *Br J ObstetGynaecol*1992; 99: 220–225.
12. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart*2002; 88:387–391.
13. Lee W. American Institute of Ultrasound in Medicine. Performance of the basic fetal cardiac ultrasound examination. *J UltrasoundMed*1998; 17: 601–607. Erratum in *UltrasoundMed*1998; 17: 796.
14. American Institute of Ultrasound in Medicine. Guidelines for the performance of the antepartum obstetrical ultrasound examination. *J UltrasoundMed*2003; 22: 1116–1125.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Ultrasonography in pregnancy. *ObstetGynecol*2004; 104: 1449–1458.
16. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiah S, Hegesh J. First trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *ObstetGynecol*1994; 84:69–72.

17. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:22–29.
18. Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK, et al. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:110.
19. Paladini D, Vassallo M, Tartaglione A, Lapadula C, Martinelli P. The role of tissue harmonic imaging in fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 159–164.
20. Capponi A, Rizzo G. Çeviri: Turgay Şener. Fetal Kardiyak Anomaliler. In Haldun Güner çeviri, editors. Yüksek Riskli Gebelikler: Yönetim Seçenekleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008. p.341-369.
21. Tegnander E, Eik-Nes SH, Linker DT. Incorporating the four-chamber view of the fetal heart into the second-trimester routine fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:24.
22. <http://www.aium.org/resources/guidelines/obstetric.pdf> (Accessed on June 15, 2015).
23. Copel JA, Liang RI, Demasio K, Ozeren S, Kleinman CS. The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 813–817.
24. Comstock CH. Normal fetal heart axis and position. *Obstet Gynecol* 1987; 70:255–259.
25. Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, Lee W. Ultrasonographic left cardiac axis deviation: a marker for fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 187–191.
26. Sharland GK, Chan KY, Allan LD. Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. *Br Heart J* 1994; 71: 70–75.
27. Kirk JS, Comstock CH, Lee W, Smith RS, Riggs TW, Weinhouse E. Fetal cardiac asymmetry: a marker for congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 189–192.
28. Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1473–1481.
29. Yoo S-J, Lee Y-H, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Choi HK, Cho KS, Kim A. Three vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 173–182.
30. Friedman A, Copel JA, Kleinman C. Fetal echocardiography and fetal cardiology: indications, diagnosis and management. *Sem Perinatol* 1993; 17: 76–88.
31. Drose JA: Fetal echocardiography, 1st ed. W.B. Saunders, 1998; p.77-114.
32. Barboza JM, Dajani NK, Glenn LG, et al. Prenatal diagnosis of congenital cardiac anomalies: a practical approach using two basic views. *RadioGraphics* 2002; 22:1125–1138.
33. Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16 (3):103-113.
34. Paladini D, Palmieri S, Lamberti A, et al. Characterization and natural history of ventricular septal defects in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:118-122.

35. MethaAV, Chidamabaradam B:Ventrükuler septal defekt in the first year of life.Am J Cardiol 1992;70:364-366
36. De VoreGR, Alfi O:The use of color Doppler ultrasound to identify fetuses at increased risk for trisomy 21:An alternative for high risk patients who decline genetic amniocentesis.ObstetGynecol 1995;85:378-386
37. Allan LD, CrawfordDC, AndersonRH, TynannMJ:Prenatal screening of congenital heart disease.Br Med J 1986;292:1717-1720
38. Hawkins JA, Dody DB. Aortic atresia: morphologic characteristics affecting survivaland operative palliation. J ThoracCardiovascSurg 1984; 88:620–626
39. Gillum RF. 1994. Epidemiology of congenital heart disease in theUnited States. *AmHeart J* 127: 919–927.
40. Brackley KJ, Kilby MD, Wright JG, *et al.* 2000. Outcome after prenatal diagnosis of hypoplasticleft-heart syndrome: a caseseries.*Lancet*356: 1143–1147.
41. FylerDC, BuckleyLP, HellembrandWE, *etal*:Report of the New England Regional Cardiac program.Pediatrics 1980;65:375-461.
42. HoffmannJIE:Congenital heart disease:, incidence and inheritance.PediatrClin North Am 1990;37:25-43
43. Stamm ER, Drose JA. Thefetalheart. In:, Rumack CA, Wilson SR, Charboneau WJ, eds. Diagnostic ultrasound, 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby, 1998:1123–1159
44. HanleyFL, SadeRM, BlackstoneEH, *etal*:Outcome in neonatal pulmuonary atresia with intact ventricular septum:A multinstitutional study.JThoracCardiovascSurg 1993;105:406-427
45. Becker AE, Anderson RH:Pathology of Congenital Heart Disease.London, Butterworths, 1981.
46. Wimalasundera R. C., Gardiner1 H. M. Congenital heart disease and aneuploidy. Prenat Diagn 2004; 24: 1116–1122.
47. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: pp.947-73.
48. Ünsal A, Karaman CZ, Kazak E. Aort koarktasyonuna eşlik eden sakküler inen aort anevrizması. Adnan Mend Üniv Tıp Fak Derg 2006; 7 (3):45-47.
49. Kervancıoğlu P, Kervancıoğlu M. İyi gelişmiş kollateraller ve 15 yaşına kadar asemptomatik kalmış kritik segmental aort koarktasyonu olgusu). Dicle Tıp Derg 2006; 33 (3):185-188.)
50. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, *et al*:Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta :A multicenter experience.J Am Coll Cardiol 1994;23:417-423.
51. Allan LD, Crawford DC, Tynan MJ:Evolution of coarctation of the aorta in intrauterine life.Br Heart J 1984;52:471-473
52. Rajiah P, Mak C. Dubinsky T.J. Dighe M. Ultrasound of Fetal Cardiac Anomalies. AJR:197, October 2011.<http://www.ajronline.org/>
53. Hornberger LK, Benacerraf BR, Bromley BS, *et al*:Prenatal detection of severe right ventricular outflow tract obstruction:Pulmonary stenosis and pulmonary atresia.J Ultrasound Med 1994;13:743-750
54. Rice MJ, McDonald RW, Reller MD:Progressive pulmonary obstruction in the fetus:Two cases report.Am J Perinatol 1983;10:424-427.

55. Sharland GK, Allan LD. 1992. Screening for congenital heart disease prenatally: results of a 21/2 year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol* 99 (3): 220–225.
56. Yates R. 1999. Fetal cardiac abnormalities and their association with aneuploidy. *Prenat Diagn* 19: 563–566.
57. Paladini D, Russo M, Teodoro A, et al. 2002. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the Naples area during the years 1994–1999 the experience of a joint fetal-pediatric cardiology unit. *Prenat Diagn* 22: 545–552.
58. Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, Dietel M. 1999. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* 82: 34–39.
59. Boldt T, Andersson S, Eronen M. 2002. Outcome of structural heart disease diagnosed in utero. *Scand Cardiovasc J* 36: 73–79.
60. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. 1992. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Hum Genet* 50: 924–933.
61. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, et al. 1992. Velocardiofacial syndrome associated with chromosome 22 deletion encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 334: 1138–1139.
62. Burn J, Takao A, Wilson D, et al. 1993. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 30: 822–824.
63. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. 1997. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 34: 798–804.
64. De la Cruz MV, Arteaga M, Espino-Vela J. Complete transposition of the great arteries: types and morphogenesis of ventricular discordance. *Am Heart J* 1981; 102: 271–81.
65. Aydemir NA, Güven MA, Bakır İ, Enç Y, Bilal MS. Büyük arterlerin transpozisyonunda prenatal tanının önemi. *Perinatoloji Derg* 2007; 15 (2):68–72.
66. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: pp.947–73.
67. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004: 1499–1554
68. Naderi S, McGahan JP. A primer for fetal cardiac imaging: a stepwise approach for 2-D imaging. *Ultrasound Q* 2008; 24:195–206
69. *Pediatr Cardiol* 1995;16 (3):103–13, 16. Archer N, Manning N. *Fetal Cardiology*. 2009; 99–121
70. De Vore GR, Siassi B, Platt LD: Fetal echocardiography. VIII. Aortic root dilatation-A marker for tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:129–136.
71. Paladini D, Rustico M, Todros T, et al: Conotruncal anomalies in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:241–246
72. Rajiah P, Mak C. Dubinsky T.J. Dighe M. *Ultrasound of Fetal Cardiac Anomalies*. *AJR*:197, October 2011. <http://www.ajronline.org/>
73. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, eds. *Cardiac Surgery*. New York, NY: Futura, 1980:271–316.

74. Paker T. Çift çıkımlı sağ ventrikül. In: Bozer Y, ed. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Ayyıldız Matbaası A.Ş., 1985:614-33.
75. Freedom RM, Yoo SJ. Double-outlet right ventricle: Pathology and angiocardiology. *Semin Thorac and Cardiovasc Surg* 2000;3:310-19.
76. Ulusoy S. Siyanotik ve Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda Çemostatik Değişiklikler. T.C Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi.2008
77. Park MK. Pediatric cardiology for practitioners. 3nd ed. St. Louis: Mosby, 1996:131-245.
78. Isaacs H. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:252–273
79. Lacey SR, Donofrio MT. Fetal cardiac tumors: prenatal diagnosis and outcome. *Pediatr Cardiol* 2007; 28:61–67
80. DiGeorge AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr* 1965; 67: 907.
81. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981; 57: 253-256.
82. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of Genetic Syndromes*. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Liss; 2005. p. 615-32. Tsui KM, Ng YY, Lam TS. DiGeorge syndrome: Clinical variability in a family with submicroscopic deletion at 22q11.2. *Acta Paediatr Sin* 1997; 38: 52-56
83. Driscoll DA, Sullivan KE. DiGeorge Syndrome: chromosome 22q11.2 .2 deletion syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular & Cellular Approach*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 485-95.
84. Rezaei N, Notarangelo L, Aghamohammadi A. Di George Syndrome. *Primary Immunodeficiency Diseases*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. p. 258-62.
85. Donna M. McDonald-McGinn, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2. Deletion Syndrome/DiGeorge Syndrome/ Velocardiofacial Syndrome. *Medicine* 2011;90:1-18
86. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101-7
87. Huang RY, Shapiro NL. Structural Airway Anomalies in Patients with DiGeorge Syndrome. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 326-330.
88. Packham EA, Brook DJ. T-box genes in human disorders. *Hum Genet* 2003; 12: 37-44.
89. Yamagishi H, Maeda J, Hu T, McAnally J, Conway SJ, Kume T, Meyers EN, Yamagishi C, Srivasta D. Tbx1 regulated by tissue-specific forkhead proteins through a common Sonic hedgehog-responsive enhancer. *Genes Dev* 2003; 17: 269-281.
90. Tsui KM, Ng YY, Lam TS. DiGeorge syndrome: Clinical variability in a family with submicroscopic deletion at 22q11.2. *Acta Paediatr Sin* 1997; 38: 52-56.
91. Hong R. The DiGeorge Anomaly (Catch 22, DiGeorge/Velocardiofacial Syndrome). *Semin in Hematol* 1998; 35: 282-290

92. Firth HV, Hurst JA. Deletions and duplications. Chromosomes. In: Firth HV, Hurst JA, editors. Oxford Desk Reference Clinical Genetics. Chapter 5. New York: Oxford University Press 2005. p. 520-2
93. Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velocardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:1076-86.
94. Goodship J, Cross I, Scambler P, Burn J. Monozygotic twins with chromosome 22q11.2 deletion and discordant phenotype. *J Med Genet* 1995;32:746-8.
95. Haskoğlu Z.Ş., İkinciogulları A. Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromu (Digeorge Sendromu/Velokardiyofasiyal Sendrom). *TurkJ Immunol* 2014;2 (3):57-66. <http://www.turkishimmunology.org/>
96. Packham EA, Brook DJ. T-box genes in human disorders. *Hum Genet* 2003; 12: 37-44.
97. Guris DL, Fantes J, Tara D, Druker BJ, Imamoto A. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet* 2001;27:293-8.
98. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med* 2001;3:23-9.
99. Sedlackova E. Insufficiency of palatolaryngeal passage as a developmental disorder. *Cas Lek Cesk* 1955;94:1304-7.
100. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999; 81: 513-514.
101. Sorensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Ostergaard JR, et al. Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn* 2010;12:147-51.
102. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:69-74
103. Rafioğlu GÖ. Hastanemizin İkinci Trimestir Genetik Amniyosentez Sonuçları. Uzmanlık Tezi. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2007.
104. Baltacı V. Üreme Genetiği ve Prenatal Genetik Tanı. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: MN Medikal ve Nobel, 2001: 128-148.
105. Down LJ. Observations on an ethic classification of idiots. *Clin Lect Rep Lond Hosp* 1866;3: 259-62.
106. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992;29: 103.
107. Haddow JE, Polamaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998;338: 955.
108. Edwards MT, Smith WL, Hanson J et al. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;1:787-789.
109. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of human Malformation*, 5th edition. Philadelphia: WB. Saunders, 1997;14-15

110. Başaran N. Tıbbi Genetik Ders Kitabı. 5.Baskı, Eskişehir: Bilim Teknik Yayınevi, 1994
111. Balcı S. Kromozom hastalıkları. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2001: 149-156.
112. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003;111:777-784.
113. Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden CM et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-707.
114. Sherod C, Sebire NJ, Soares W et al. Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14 week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:387-390.
115. Gembruch U, Baschat AA, Knöpfle G, Hansmann M. Results of chromosomal analysis in fetuses with cardiac anomalies as diagnosed by first- and early second-trimester echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:391-396.
116. Patau K. Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet* 1960;1:790-795
117. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:967-969.
118. DeVore GR. Second trimester ultrasonography may identify 77–95% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med* 2000;19:565-576.
119. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23:566-74.Cited in: Wiedemann HR, Glatzl J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrome. *Am J Med Genet* 1991;41 (1):134-6.
120. Ostrer H, Wilkins-Haug L, Barss AV. Genetic and environmental causes of birth defects. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. UpToDate Literature review current through: Dec 2013. This topic last updated: Nov 6, 2013.
121. Oğur G. Genetik hastalıklarda prenatal tanı. In Saraçoğlu F Ed. Fetal Tanı ve Tedavi. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1998:15-42.
122. Li Y. Biochemical and clinical diagnostic aspects of circulating nucleic acids (PhD thesis). Basel, University of Basel, 2005.
123. Resta RG. The historical perspective: the first prenatal diagnosis of a fetal abnormality. *J Genet Counsel.* 1997; 6:81-4.
124. Yeo I., Vintntzileos AM, use of genetik sonogrofito reduce the need for amniosentesis in woman high risk for down sendromeSemin perinatol 2003;27:152-159.
125. Vintntzileos AM, Egan JF:Adjusting the risk of trizomy 21 on the basis of second trimester ultrasonografi.Am j obstet gnecol 1995;172:837-844.
126. Laigaard J, Sorensen T, Placing S, Holck P, Fröhlich C, Wojdemann KR et al. Reduction of the disintegrin and metalloprotease ADAM12 in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:144-9.
127. Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1966; 1: 383-6.

128. NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: safety and accuracy. JAMA 1976; 236: 1471-6.
129. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Petersen B. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986; 1:1287-93.
130. Rafioğlu GÖ. Hastanemizin İkinci Trimestir Genetik Amniyosentez Sonuçları. Uzmanlık Tezi. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2007.
131. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ. Prenatal Genetic Diagnosis in 3000 Amniocentesis. N. Engl J Med 1979; 157: 300-9.
132. Romero R, Goncalves LF, Ghezzi F, Gomez R, Cohen J, Mazor M. Amniocentesis. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R Eds. Sonography in Obstetrics and Gynecology Principles&Practice. 5th Ed, Tennessee:A Simon &Schuster Company, 1996: 629-658.
133. Brumfield CG, Lins L, Conner W. Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks gestation. Obstet Gynecol 1996;88:114-8.
134. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J. Randomized comparison of amniocentesis and Transabdominal chorionic villus sampling.Lancet, 1992;340:
135. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A, : Antenatal screening for Down's syndrome. Health Technol Assess 2:i, 1, 1998.
136. Williams Doğum Bilgisi, 21. baskı, cilt-2, Prenatal Tanı ve Fetal Tedavi, s:989
137. Romero R, Athanassiadis AP. Fetal blood sampling. In: Fleischer AC (Ed). The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology. New York; Appleton & Lange: 1991; pp. 455-66.
138. Abbott MA, Benn P. Prenatal genetic diagnosis of Down's syndrome. Expert Rev Mol Diagn 2002; 2: 60515
139. Ralston SJ, Craigo SD. Ultrasound-guided procedures for prenatal diagnosis and therapy. Obstet Gynecol Clin North Am 2004; 31: 101-23
140. Nicolaides KH, Ermifi H. Kordosentez. In: Aydınli K (Ed). Prenatal Tanı ve Tedavi. İstanbul: Perspektiv; 1992; pp. 62-70.
141. Weiner CP. Cordocentesis. Obstet Gynecol Clin North Am 1988; 15: 283. 6.
142. Burn J, Goodship J: Congenital Heart Diseases. Principles and Practise of Medical Genetics 4th Edition. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Curchill Livingstone, London, Vol 1 Chapter 2002;47:1239-1326
143. Clark EB. Epidemiology of congenital cardiovascular malformations.In: Moss and Adams' heart disease in infant, children and adolescent 6th edition. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DC, D.J. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001:64-79.
144. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. Lancet 1990; 336: 387-91.
145. Cooper M, Enderlein M, Dyson D et al. Fetal echocardiography: retrospective review of clinical experience and an evalution of indications. Obstet Gynecol 1995;86:577-82.
146. Perinatoloji Dergisi 2002;10 (4):0Fetalekokardiyografi:Prenatal Tanı Perspektifinde Değerlendirme.Yazıcıoğlu H.F.

147. Hook E.B. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol. 1981 Sep;58 (3):282-5.
148. DeVore GR. The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. Prenat Diagn. 2001 Jan;21 (1):40-5.
149. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. Genet Med. 2009;11:611–6.
150. Prandini P, Deutsch S, Lyle R, Gagnebin M, Delucinge Vivier C, Delorenzi M et al. Natural gene-expression variation in Down syndrome
151. Marek J¹, Tomek V, Skovránek J, Povysilová V, Samánek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. Heart. 2011 Jan;97 (2):124-30.
152. Song MS, Hu A, Dyhamenahali U et al. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 May; 33 (5): 552-9.
153. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Cardiac and noncardiac malformations: observation in a population-based study. Teratology 1987;35:367–78.
154. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. Obstet Gynecol. 2000 Nov;96 (5 Pt 1):701-6.
155. Samanek M, Goetzova J, Benesova D. Distribution of congenital heart malformations in an autopsied child population. Int J Cardiol 1985;8:235–50
156. Tennstedt A, Gutermann M, Schreiber D. Malformations of the heart and vascular system in autopsy material of children. Z Allg Pathol Pathol Anat 1983;128:127–32.
157. Goetzova J, Benesova D. Angeborene Herzfehler im Sektionsmaterial totgeborener und verstorbener Kinder im mittlböhmischen Bezirk in den Jahren 1967–1976. Cesk Pediatr 1979;34:547–50.
158. Çağlı F. Fetal Kardiyak Anomali Tanısı Alan Vakaların Sonuçlarının Genetik, Yenidoğan ve Fetal Otopsi Yönünden Değerlendirilmesi. T.C. Erciyes Üniversitesi. Uzmanlık Tezi. 2009
159. Du L, Xie HN, Li LJ, Zhu YX, Lin MF, Zheng J. Association between fetal ventricular septal defects and chromosomal abnormalities. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013 Nov;48 (11):805-9.
160. Güçer S¹, ve ark. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. Turk J Pediatr. 2005 Apr-Jun;47 (2):159-66.
161. Friedberg MK, Kim N, Silverman NH. Atrioventricular septal defect recently diagnosed by fetal echocardiography: echocardiographic features, associated anomalies, and outcomes. Congenit Heart Dis. 2007 Mar-Apr;2 (2):110-4.
162. Berg C. et al. Atrioventricular septal defect in the fetus--associated conditions and outcome in 246 cases. Ultraschall Med. 2009 Feb;30 (1):25-32
163. Gedikbasi A et al. Diagnosis and prognosis in double-outlet right ventricle. Am J Perinatol. 2008 Aug;25 (7):427-34

164. Mosimann B¹, Zidere V, Simpson JM, Allan LD. Outcome and requirement for surgical repair following prenatal diagnosis of ventricular septal defect. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jul;44 (1):76-81.
165. Paladini D¹ et al. Partial atrioventricular septal defect in the fetus: diagnostic features and associations in a multicenter series of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34 (3):268-73.
166. Hajdú J¹ et al. Congenitally absent pulmonary valve--analysis of ten prenatally diagnosed cases and review of the literature *Orv Hetil.* 2007 Aug 19;148 (33):1557-61.
167. Axt-Fliedner R. Fetal diagnosis of hypoplastic left heart, associations and outcomes in the current era. *Ultraschall Med.* 2012 Dec;33 (7):E51-6
168. Anuwutnavin S et al. Prenatal Sonographic Predictors of Neonatal Coarctation of the Aorta. *J Ultrasound Med.* 2016 Nov;35 (11):2353-2364.
169. Bernasconi A¹, Azancot A, Simpson JM, Jones A, Sharland GK. Fetal dextrocardia: diagnosis and outcome in two tertiary centres. *Heart.* 2005 Dec;91 (12):1590-4.
170. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, et al. 1994. Prospective diagnosis of 1, 006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 23: 1452–1458.
171. Hafner E, Scholler J, Schuchter K, Sterniste W, Philipp K. 1998. Detection of fetal congenital heart disease in a low-risk population. *Prenat Diagn* 18: 808–815.
172. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA et al. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989;114 (1):79-86.
173. Smythe JF, Copel JA, Kleiman CS. Outcome of prenatally detected cardiac malformations. *Am J Cardiol* 1992;69:1471-4
174. Tweddell JS, Litwin SB, Berger S, et al. 1996. Twenty-year experience with repair of complete atrioventricular septal defects. *Ann Thorac Surg* 62: 419–424.
175. Allan LD, Apfel HD, Printz BF. 1998. Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart* 79: 371–373.
176. Weremowicz S. Congenital cytogenetic abnormalities Aug 24, 2016. <http://www.uptodate.com/>
177. Nyberg DA et al. Prenatal sonographic findings of trisomy 18: review of 47 cases. *J Ultrasound Med.* 1993 Feb;12 (2):103-13.
178. Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, et al. Thirtyone autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol* 1989; 9:445–457
179. Matsuoka R, Misugi K, Goto A, Gilbert EF, Ando M. Congenital heart anomalies in the trisomy 18 syndrome, with reference to congenital polyvalvular disease. *Am J Med Genet* 1983; 14:657–668
180. Wladimiroff JW¹, Stewart PA, Reuss A, Sachs ES. Cardiac and extra-cardiac anomalies as indicators for trisomies 13 and 18: a prenatal ultrasound study. *Prenat Diagn.* 1989 Jul;9 (7):515-20.
181. Devore GR. Genetic sonography: the historical and clinical role of fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 May;35 (5):509-21.
182. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, Martinelli P. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 104–108.

183. Nisli K, Oner N, Candan S, Kayserili H, Tansel T, Tireli E, Karaman B, Omeroglu RE, Dindar A, Aydogan U, Başaran S, Ertugrul T. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta Cardiol* 2008; 63: 585–589.
184. Cleves MA, Hobbs CA, Cleves PA, Tilford JM, Bird TM, Robbins JM. Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 657–663.
185. Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, et al. 1994. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 4997–5001.
186. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk, *Am J Med Genet* 1994;49 (2):175-88.
187. Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development, *Am J Med Genet* 1994;49 (2):189-94.
188. Lehman CD et al. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases *Radiology*. 1995 Jan;194 (1):217-22.
189. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Wilson PD. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company 1997
190. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet* 1997; 34: 453–458
191. Thomas JA, Graham JM. .Chromosome 22q11 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1997; 36: 253-266.
192. Sullivan KE: The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:505-512
193. Glover TW. CATCHing a break on 22. *Nat Genet* 1995;10: 257-258.
194. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M. et al. The Philadelphia story: 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10:11-24.

195. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, McDonald-McGinn D, Chien P, Feuer J, Zackai EH, Emanuel BS, Driscoll DA. 1998. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 32:492–498.
196. Devriendt K, Eyskens B, Swillen A, Dumoulin M, Gewillig M, Fryns JP. 1996. The incidence of a deletion in chromosome 22q11 in sporadic and familial conotruncal heart disease. *Eur J Pediatr* 155:721.
197. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. 1999. Congenital heart defects in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome and del22q11. *Genet Couns* 10:25–33.
198. Roberts C, Daw SC, Halford S, Scambler PJ. Cloning and developmental expression analysis of chick Hira (Chira), a candidate gene for DiGeorge syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 237–245
199. Srivastava D. Developmental and genetic aspects of congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:263-268.
200. Thomas IT, Frias JM. The heart in selected congenital malformations. A lesson in pathogenetic relationships. *Ann Clin Lab Sci* 1987;17: 207-210.
201. Gelb BD. Recent advances in the understanding of genetic causes of congenital heart diseases. *Front Biosci* 2000;1 (5): 321-333
202. Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, Morrow BE, Imamura S. ve ark. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum Genet* 1998 ;103 (1):70-80.
203. Goldmuntz E, Driscoll D, Budarf ML, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, BiegelJA. ve ark. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet* 1993; 30: 807-81
204. Lewin MB, Lindsay EA, Baldini A. 22q11 deletions and cardiac disease. *Ped Cardiology* 1996; 6:19-28.
205. Sedlackova E. Insufficiency of palatolaryngeal passage as a developmental disorder. *Cas Lek Cesk* 1955;94:1304-7..
206. Lee MY et all.Variety of prenatally diagnosed congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2014 Jan;57 (1):11-6
207. Levy-Mozziconacci A, Piquet C, Heurtevin PC, Philip N. Prenatal diagnosis of 22q11 microdeletion. *Prenat Diagn* 1997;17:1033-7.
208. Manji S, Roberson JR, Wiktor A, Vats S, Rush P, et al. Prenatal diagnosis of 22q11.2 deletion when ultrasound examination reveals a heart defect. *Genet Med* 2001;3:65-6.
209. Bellucco FT¹, Belangero SI, Farah LM, Machado MV, Cruz AP, Lopes LM et all. Investigating 22q11.2 deletion and other chromosomal aberrations in fetuses with heart defects detected by prenatal echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2010 Nov;31 (8):1146-50