



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PRENATAL FETAL ANOMALİ NEDENLİ TERMİNASYONLARIN
GENETİK VE MORFOLOJİK İNCELENMESİ**

Dr. Ali Kemal YAMAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

GAZİANTEP

EKİM – 2020

T. C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
PRENATAL FETAL ANOMALİ NEDENLİ TERMİNASYONLARIN
GENETİK VE MORFOLOJİK İNCELENMESİ

Dr. Ali Kemal YAMAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mete Gürol UĞUR

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI

Dr. Öğr. Üyesi Özge KÖMÜRCÜ KARUSERCİ

GAZIANTEP

EKİM-2020

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZİN ADI
PRENATAL FETAL ANOMALİ NEDENLİ TERMINASYONLARIN GENETİK VE MORFOLOJİK
İNCELENMESİ
DR. ALİ KEMAL YAMAN

TARİH 22,10,2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



PROF.DR.CAN DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

PROF.DR.M.GÜROL UĞUR

Anabilim Dalı Başkanı



Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

PROF.DR.M.GÜROL UĞUR

Tez Danışmanı



DR.ÖĞRETİM ÜYESİ ÖZGE KÖMÜRCÜ KARUSERCİ

Tez Danışman Yardımcısı



TEZ JÜRİSİ:

1. PROF.DR.M.GÜROL UĞUR
2. DR.ÖĞRETİM ÜYESİ ÖZGE KÖMÜRCÜ KARUSERCİ
3. DOÇ.DR.S.MURAT BAKACAK
4. PROF.DR.ÖZCAN BALAT
5. PROF.DR.A.İRFAN KUTLAR



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca hemen her alanda engin bilgi ve tecrübeleri ile bana rehberlik eden, cerrahi disiplin kazandıran, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen ve kendime rol model aldığım sayın hocam Prof. Dr. Mete Gürol UĞUR'a,

Bilgi ve deneyimleri ile bana her konuda destek olan, sabır ve özveri ile beni yetiştiren çok saygı değer hocalarım; Prof. Dr. İrfan KUTLAR'a, Prof. Dr. Özcan BALAT'a, Doç. Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE'ye, Dr. Öğr. Üyesi Özge KÖMÜRCÜ KARUSERCİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Seyhun SUCU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Hanifi BADEMKIRAN'a,

Tezimin genetik inceleme aşamasında bana her daim güler yüz göstererek içtenlikle yardımcı olan Doç. Dr. Kadri KARAER'e,

Asistanlık süreci boyunca kliniğimizde tanıdığım ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum ve özellikle tez yazım sürecinde desteklerini hissettiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresi boyunca güler yüz ve iyi niyetle, her daim karşılıklı sevgi ve saygı ile birlikte çalıştığımız değerli hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Yıllar önce söylediğim gibi neredeyse ömrümün tüm güzel ve zorlu anlarında yanımda olan, sevgisi yüreğime daha lise yıllarımda düşen yol ve hayat arkadaşım sevgili eşim Selin YAMAN'a, varlıklarıyla hayatıma başka hiçbirşeyin katamayacağı anlamı, değeri, sevgiyi katan meleklerim Elif ve Defne YAMAN'a, eğitim hayatımın her aşamasında her daim bana destek olan ve yol gösteren, beraber büyüdüğüm, kendimi bildim bileli ne zaman ihtiyacım olsa yanımda olan ve hep bir abladan fazlası olan canım ablam Şule YAMAN'a, kayıtsız şartsız bir sevgi ve bitmek bilmeyen dualarıyla her daim hayatımı kolaylaştıran bitanecik annem Kıymet YAMAN'a, ve bugün olduğum kişi olmamı sağlayan hayatıma iyisiyle kötüsüyle girmiş herkese,

Teşekkür ederim.

Dr. Ali Kemal YAMAN

GAZİANTEP – 2020

II. ÖZET

Dr. Ali Kemal YAMAN, Prenatal Fetal Anomali Nedenli Terminasyonların Genetik ve Morfolojik İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ekim 2020

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde fetal anomalilerle sıklıkla karşılaşılmakta ve tersiyer bir referans merkezi olan hastanemize sıklıkla yönlendirmeler yapılmaktadır. Çalışmamızda prenatal tanı konulmuş fetal anomali nedenli terminasyonların genetik ve morfolojik incelemesi yaparak, fetal anomalilerle genetik anomaliler arasındaki ilişkiyi araştırmak istedik. Çalışmaya 01.11.2018–28.02.2020 tarihleri arasında Anabilim Dalımız polikliniğine başvurmuş ve yapılan ultrason incelemeleri neticesinde terminasyon kararı alınmasına sebep olacak fetal anomali veya anomalilere sahip hastalardan genetik inceleme yapılması uygun bulunan 56 hasta dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Çalışmamızda toplam 56 hastadan 11'inde genetik inceleme için uygun ve yeterli materyalin olmamasına bağlı genetik değerlendirme yapılamadı. Genetik olarak incelenebilen 45 hastanın 10 tanesinde genetik anomali saptandı. Literatürde en sık rastlanan fetal anomali kardiyak anomaliler olsa da çalışmamızda en sık izlenen fetal anomali merkezi sinir sistemi anomalileri olarak tespit edildi. Bu durum ülkemizde yapılan eşdeğer çalışmalarla benzer bulundu. Literatürde fetal anomaliler nedeniyle terminasyon işlemi sonrası genetik inceleme yapılmasına ilişkin çok az çalışma olduğundan çalışmamız çok değerlidir. Çalışmamız terminasyon sonrası hangi hastalardan genetik incelemenin yapılması gerektiği hususunda yol gösterici olacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER: Fetal Anomaliler, Genetik Anomaliler, Terminasyon

III. ABSTRACT

Ali Kemal YAMAN Resident M.D., Genetic And Morphological Investigation Of Terminations Caused By Prenatal Fetal Abnormality, Department of Obstetrics and Gynecology, October 2020

Fetal abnormalities are frequently encountered in the South Eastern region of Turkey and a large number of pregnant women are referred to our university hospital, which is a tertiary referral center. In our study, we investigated the relationship between fetal and genetic abnormalities by conducting genetic and morphological examination of terminations caused by prenatal fetal abnormalities. Patients who applied to Gaziantep University Medical Faculty Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between 01.11.2018 and 28.02.2020 were included in the study. 56 patients who had fetal abnormalities that could cause termination decision as a result of ultrasound examinations were deemed appropriate to undergo genetic examination. The study was conducted retrospectively. In our study, genetic evaluation could not be performed in 11 out of 56 patients due to the lack of suitable and sufficient material for genetic examination. Genetic anomalies were found in 10 of 45 patients who could be examined genetically. In addition, although the most common fetal abnormality in the literature is cardiac anomalies, the most common fetal abnormality in our study was determined as central nervous system anomalies. This situation was found similar to the equivalent studies conducted in our country. Since there are very few studies in the literature regarding genetic examination after termination due to fetal anomalies, our study is very valuable. It will be a guide for deciding those patients who should be done genetic examination after termination.

KEY WORDS: Fetal Abnormalities, Genetic Abnormalities, Termination

IV. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	IV
II. ÖZET	V
III. ABSTRACT	VI
IV. İÇİNDEKİLER	VII
V. KISALTMALAR	IX
VI. TABLO LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Konjenital Anomalilere Genel Bakış ve Anomalilerin Etyolojisi	3
2. 2. Tarama ve Değerlendirme	4
2. 3. Yaygın Kromozomal Anomaliler	8
2. 3. 1. Trizomi 21	8
2. 3. 2. Trizomi 13	8
2. 3. 3. Trizomi 18	9
2. 3. 4. Turner Sendromu	9
2. 3. 5. Klinefelter Sendromu	10
2. 4. Fetal Anomaliler	10

2. 4. 1. Santral Sinir Sistemi Anomalileri	10
2. 4. 2. Yüz ve Boyun Anomalileri	25
2. 4. 3. Toraks Anomalileri	26
2. 4. 4. Kalp Anomalileri	28
2. 4. 5. Gastrointestinal Sistem Anomalileri	30
2. 4. 6. Genitoüriner Sistem Anomalileri	32
2. 4. 7. İskelet Sistemi Anomalileri	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3. 1. Genetik Testler	37
3. 1. 1. Fetal Cilt Örneğinden Kromozom Eldesi	37
3. 1. 2. Fetal Cilt Örneğinden Moleküler Çalışmalar	39
3. 2. İstatistiksel Yöntem	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	

V. KISALTMALAR

CCAM: Konjenital Kistik Adenomatoid Malformasyon

CVS: Koryon Villus Örneklemesi

DW: Dandy-Walker

EKO: Ekokardiyografi

FISH: Floresan İn-situ Hibridizasyon

GİS: Gastrointestinal Sistem

GÜS: Genitoüriner Sistem

HLHS: Hipoplastik Sol kalp Sendromu

HPS: Holoprosensefali

KDH: Konjenital Diyafragma Hernisi

KKA: Korpus Kallozum Agenezisi

KVS: Kardiyovasküler Sistem

MKDB: Multikistik Displastik Böbrek

MoM: Multiples of The Mean

MR: Manyetik Rezonans

MSAFP: Maternal Serum Alfa Feto Protein

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NT: Nuchal Translucency

NTD: Nöral Tüp Defekti

PAPP-A: Pregnancy- Associated Plasma Protein

β hCG: Human Koryonik Gonadotropin

TOF: Fallot Tetralojisi

u-E3: Unkonjuge Östriol

US: Ultrason

VSD: Ventriküler Septal Defekt



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Artmış Konjenital Anormallikler ile İlişkili Olan Faktörler	4
Tablo 2. Down Sendromu Tarama Testi ve Down Sendromu Belirleme Oranları	6
Tablo 3. Maternal Demografik Veriler	42
Tablo 4. Anomalilerin Sistemlere Göre Dağılımı	43
Tablo 5. Olguların Gestasyon Haftasına Göre Dağılımı	43
Tablo 6. Anomalilerin Gestasyon Haftasına Göre Dağılımı	44
Tablo 7. Fetal Anomalilerin Genetik Sonuçlarının Dağılımı	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital anomali; fetusun yapı, şekil ve fonksiyonlarının bir parçası veya bir kısmında morfogenez esnasında standart tipten anormal sapmayı tarifleyen ve doğum esnasında mevcut olan gelişim kusurudur. (1) Majör yapısal anomaliler tüm yenidoğanların %2-3'ünde tespit edilir. Preterm doğumlardan sonra perinatal mortalite ve morbiditenin ikinci en sık nedenidir. (2,3) Fetal anomaliler vücudun büyük bir kısmını etkileyen blastogenez defekti şeklinde karşımıza çıkabileceği gibi, izole organların etkilendiği organogenez defekti şeklinde de görülebilir (4). Konjenital anomaliler incelendiğinde etyolojisinde sıklıkla herhangi bir sebep saptanamamakla birlikte etyolojide en sık genetik faktörler suçlanır. Genetik faktörlerin yanı sıra maternal sistemik hastalıklar, çevresel faktörler, alkol, sigara, bağımlılık yapıcı maddeler, gebelikte alınan toksik ilaçlar, radyasyon, maternal enfeksiyonlar, plasental kan akımının bozulması ve perinatal enfeksiyonlar da konjenital anomalilere neden olabilecek diğer faktörlerdir. (5)

Gerek görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler gerekse de 1. Trimesterde kullanılan serum biyokimyasal markerların ve laboratuvar teknolojilerinin gelişmesi kromozom anomalilerinin ve fetal malformasyonların daha erken dönemde prenatal tanısına olanak sağlamıştır. Anomalilerin erken tespiti tanı sonrası yönetim şeklinin daha erken gebelik haftalarında belirlenmesine olanak tanır. (6) Majör konjenital anomali veya anomalileri olan fetusları tespit edebilmek antenatal bakımın en önemli görevlerindendir.

Fetal anomali sebebiyle yapılan terminasyonlar genelde fetus yaşam sınırına ulaşmadan gerçekleştirilir (7). Terminasyon yapabilmek için yasal gebelik hafta sınırı, ülkeler arasında farklılık arz etmektedir. Örneğin bazı ülkelerdeki yasalar, fetal anomaliye bağlı terminasyon için gebelik haftası sınırlaması getirmez iken, bazı ülkelerde ise terminasyon yasaklanmıştır. Türkiye'de 24 Mayıs 1983'te yürürlüğe giren 2827 sayılı "Aile Planlaması Kanunu"na göre isteğe bağlı terminasyon 10. gebelik haftasına kadar yapılabilmektedir. Daha büyük gebelik haftalarında ise gebelik terminasyonu; gebeliğin devamı durumunda annede yaşamsal tehlikeye neden olabilecek hallerde, doğacak çocuk ve sonraki

kuşaklar için ağır maluliyete sebebiyet verebilecek hallerde veya tedavisi olası olmayan ölümcül hastalık mevcudiyetinde, gebelik haftasına bakılmaksızın yapılabilir.

Bu çalışmamızın amacı Güneydoğu Anadolu Bölgesinde konjenital anomali saptanmış fetusların refere edildiği tersiyer bir merkez olan kliniğimizde fetal anomali veya anomaliler nedeniyle termine edilip genetik olarak incelenmiş fetusların genetik anomali tiplerini ve morfolojik yapılarını incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Konjenital Anomalilere Genel Bakış ve Anomalilerin Etyolojisi

Konjenital anomaliler yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en sık nedenlerindedir. Tüm canlı doğumların %3-4'ünde görülen bu durum pediatrik dönemde tüm hastane başvurularının yaklaşık %25'ini oluşturur. Konjenital anomaliler izole ya da çoğul olabileceği gibi bir ya da daha çok organı etkileyebilecek şekilde karşımıza çıkabilir. Konjenital anomalilerin nedenlerine bakıldığında genetik ve genetik dışı nedenler karşımıza çıkar. Genetik nedenler arasında Down sendromu gibi kromozal bozukluklar, kistik fibrozis, Frajil X sendromu ve hemofili gibi monogenik bozukluklar ve çok sayıda genlerin ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan izole konjenital kalp hastalığı, yarı damak-dudak, 'clubbed foot' gibi multifaktöryel bozukluklar sayılabilir. Genetik olmayan nedenler ise şunları içerir: etanol gibi teratojenler, kimi ilaçlar, uyuşturucular, diyabet gibi maternal hastalıklar, rubella, CMV gibi maternal enfeksiyonlar. Konjenital anomalilerin yaklaşık %90'ı risk taşımayan annelerin çocuklarıdır. Nedenlerin idiyopatik, multifaktöryel, ailevi veya kromozomal olabileceği unutulmamalıdır.

Konjenital anomaliler nedeniyle anlamlı bir mortalite ve morbidite bilgisi mevcuttur. Bu nedenle tüm gebelere fetal kromozomal anomaliler ve fetusun ayrıntılı anatomik değerlendirmesi amacıyla 18-22 gebelik hafta aralığında ayrıntılı ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır. Yüksek risk grubunda olanların serum tarama testlerine bakılmaksızın mutlaka ayrıntılı ultrasonografik değerlendirmesi yapılmalıdır. (Tablo 1) Tecrübeli bir uygulayıcı tarafından yapılan ayrıntılı ultrasonografik inceleme fetal anomalilerin yaklaşık %80'den fazlasının tanımlanmasına imkan sağlayacaktır. Fetal anomalilerin tanımlanması izlem, intrauterin tedavi, gebeliğin sonlandırılması gibi hususlarda yönlendirme olanağı sağlamaktadır.

Tablo 1. Artmış Konjenital Anormallikler ile İlişkili Olan Faktörler

Maternal yaşın doğum esnasında 35 ve üzerinde olması Pregestasyonel diyabet Konjenital anomalili bebek öyküsü Bilinen bir teratojene maruziyet Anomal serum tarama değerleri Çoğul gebelik Ebeveynlerde bilinen bir genetik anormali öyküsü olması (dengeli translokasyon, mutasyon ya da anöploidi)
--

2. 2. Tarama ve Değerlendirme

Anöploidi için değerlendirme ve tarama şekillerine bakıldığında, maternal serum tarama (Tablo 2), ultrason, amniosentez ya da koryon villus örneklemesini (CVS) ve maternal dolaşımında serbest fetal DNA'yı içermektedir.

PAPP-A ve hCG Down sendromu taramasında ilk trimestrede en çok kullanılan serum markerlarıdır. Down sendromlu olgularda PAPP-A daha düşük (0,38 MoM), hCG daha yüksek (1,83 MoM) tespit edilir.

İlk trimestrede yapılan ultrasonografik incelemede tespit edilebilen ense saydamlığı (NT), fetal ensenin sırt kısmındaki sıvı miktarını ifade eder. 12-13 gebelik haftasında en optimal NT değerlendirilmesi yapılabilir. Tespit edilecek NT artışı Down sendromu riskinin artışı ile koreledir. Artmış NT ölçümü serum belirteçleri ile desteklendiğinde tarama testinin Down sendromunu tespit etme gücü artar. NT ölçümü çoğul gebeliklerde serum testlerinin güvensiz olması durumunda, tek başına Down sendromu tarama testi olarak daha değerli hale gelir.

Kromozomal anöploidiler dışında genetik sendromlar, çeşitli doğum defektlerinde (özellikle kardiyak anomalilerde) NT artmaktadır. Bu nedenle NT ölçümünün 3,5 mm ve

üzerinde olduğu durumlarda öncelikle CVS ile karyotip analizi yapılmalı ve karyotip analizi normal ise fetal ekokardiyografi yapılmalıdır.

Gebeliğin 15-20. haftaları arasında maternal serumda MS-AFP, unkonjuge östriol ve intakt veya serbest β hCG bakılarak üçlü tarama testi yapılabilir. Buna ek olarak maternal serumda inhibin A düzeyine bakılarak dördü tarama testi yapma imkânı vardır. Bu tarama testleri neticesinde elde edilen risk 1:385 ve üzerinde ise hastaya tanı testi olarak amniosentez ile karyotip analizi uygulanması önerilmelidir.

Üçlü testte tespit edilen düşük AFP, düşük östriol ve yüksek β hCG Down sendromu riskinin %69 olduğunu işaret eder. Trizomi 18'li fetuslarda her üç belirteç de düşük tespit edilir. Maternal serumdan bakılan östriol düzeyinin 0.25 MoM'dan daha düşük olması durumunda OR geçişli Smith-Lemli-Opitz Sendromu ve X'e bağlı geçiş gösteren İktiyozis akla gelmelidir. MS-AFP serum düzeyi Trizomi 21 ve Trizomi 18'de azalırken, nöral tüp defektlerinde artış gösterir.

Dördü tarama testi üçlü tarama testine inhibin-A eklenmesi ile elde edilir ki bu testin Down sendromu belirleme olasılığı yaklaşık %81'dir. İnhibin-A düzeyi Down sendromlu olgularda artış gösterir.

Entegre tarama testi ise tüm testler bittiğinde birinci ve ikinci trimestre tarama testlerinin birlikte değerlendirilmesi ile Down sendromu tespitinde kullanılan bir testtir. En yüksek belirleyiciliğin yanı sıra en düşük yalancı pozitiflik oranına sahiptir.

Ardışık test hastayı ilk trimestre tarama testi sonuçları hakkında bilgilendirir. Yüksek riskli olanların erken tanı testleri yönlendirilmesi sağlanırken, düşük riskli olanların tanı duyarlılığı daha yüksek olan ikinci trimestre tarama testleriyle devam etmesi sağlanır.

Tablo 2. Down Sendromu Tarama Testi ve Down Sendromu Belirleme Oranları

Tarama Testi ya da Şema	Belirleme Oranı (%)
Birinci trimestre	
Nt ölçümü	64-70
İkili tarama (NT ölçümü, PAPP-A, β hCG)	82-87
İkinci trimestre	
Üçlü tarama (MSAFP, β hCG, östriol)	69
Dörtlü tarama (MSAFP, β hCG, östriol, inhibin A)	81
Birinci ve ikinci Trimestrede	
Entegre (NT, PAPP-A, dörtlü tarama)	94-96
Serum entegre (PAPP-A, dörtlü tarama)	85-88
Adım adım ardışık	95

Ultrasonografi birçok konjenital anomalinin tespitinin yanı sıra fetus sayısı, amniyotik sıvı miktarı, plasental yerleşim, fetal kardiyak aktivite, gebelik haftası, uterin veya pelvik anomalilerin tespitinde de kullanılır. Ultrasonografi ayrıca diğer prenatal tanı testleri için de kılavuz niteliğindedir (8). Günümüzde ultrasonografi konjenital anomalilerin prenatal tanısında en önemli araçtır, çoğu gelişmiş ülkede ultrasonografi prenatal bakımın vazgeçilmez bir parçasıdır (9). Anormal serum tarama sonuçları veya konjenital anomali şüphesi varlığında ayrıntılı anatomik ultrasonografik tarama endikedir. Bunun için en optimal tarama zamanı 18-20. gebelik haftaları arasındadır. Bu dönemde organogenez tamamlanmıştır. İncelenmek istenen tüm yapılar değerlendirilme yapılabilecek büyüklüğe ulaşmışlardır. Herhangi bir anomali tespiti için çalışma yapılabilecek yeterince zaman mevcuttur ve istenildiği takdirde gebelik sonlandırılabilir.

Ultrasonografi taramasında değerlendirilecek başlıca yapılara bakacak olursak kafa, vertebra, kalp, karın ve ekstremiteler karşımıza çıkar.

Kafa değerlendirilmesi sırasında bipariyetal çap ve kafa çevresi talamus ve kavum septum pellicidum hizasında aynı görünüş içinde ölçülür. Kafa içi yapılar, serebellar çap, sisterna magna ve ventriküler yapılar mutlaka incelenmelidir.

Vertebral değerlendirme yapılırken sagittal, transvers ve koronal kesitlerden nöral tüp defektlerinin ayrıntılı incelenmesi yapılır.

Kalp değerlendirmesi sırasında dört odacık görüntüsü, sağ ve sol kalp çıkış yollarının gözlenmesi gerekmektedir. Herhangi bir anomali varlığından şüpheleniliyorsa mutlaka fetal ekokardiogram yapılmalıdır.

Karın değerlendirmesi yapılırken mide ve umbilikal ven karın çevresi ölçümü sırasında aynı planda görülmelidir. Olası karın duvarı defektleri, böbrekler, renal pelvis ve mesane mutlaka değerlendirilmelidir.

Ekstremiteler incelenmesinde her dört ekstremitede de uç noktalarına kadar incelenmeli ve femur ile humerusun ölçümleri yapılmalıdır. Ellerin açık ve kapalı halleri incelenmeli, ayakların normal pozisyonda olup olmadığı izlenmelidir.

Koryon villüs örnekleme (CVS) ve amniosentez karyotipleme ve başka genetik değerlendirmeler için fetal hücrelerin toplanmasıdır. CVS 10-13. Gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır. Koryon frondozumdan alınan koryonik villüs hücrelerinde kültür yapmadan doğrudan karyotipleme yapılabilmesi en önemli avantajıdır. Böylece 48 saat içinde sonuç verebilir ve bu şekilde lüzumu halinde gebeliğin erken haftalarda sonlandırılabilmesine olanak tanır. Amniosentez ise genetik tanı amacıyla en çok uygulanan testtir. Klasik uygulama zamanı 16-20. Gebelik haftaları arasındadır. İşlem sonrası 7-10 gün süren kültür aşaması mevcuttur. Ancak FISH veya genomik hibridizasyon yöntemleri ile daha hızlı sonuç alınabilir. Gebelik kaybı açısından bakıldığında yaklaşık her 300 amniosentezde 1 olarak görülen gebelik kaybı oranı CVS için biraz daha fazladır.

Maternal dolaşımdaki hücreden serbest halde bulunan fetal DNA'lar gerçek fetal hücrelerden ziyade apoptotik plasental trofoblastlardan salınmaktadırlar. Serbest fetal DNA'lar 7. gebelik haftasından itibaren maternal kanda tespit edilebilir ve maternal plazmada %3-6 oranında bulunurlar ancak genellikle 10. Gebelik haftasından sonra

kullanılması tercih edilir. Non invazif bir yöntem olarak kullanım alanlarına bakıldığında; Rh genotipinin belirlenmesi, fetal cinsiyetin belirlenmesi (X'e bağlı geçiş gösteren hastalık riski olanlarda ve konjenital adrenal hiperplazi riski olan fetüslerde maternal steroid tedavisinin belirlenmesi için kullanılabilir), aneuploidi taraması şeklinde karşımıza çıkar. Aneuploidi taramasında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.

2. 3. Yaygın Kromozomal Anomaliler

2. 3. 1. Trizomi 21

Trizomi 21; 800-1000 doğumda bir ortaya çıkan, en sık görülen ölümcül olmayan trizomidir. Bu nedenle genetik tarama ve test protokollerinin çoğunun hedefi Down sendromunun varlığını tespit etmek üzerinedir. (10). Neonatal dönemde Down sendromu özellikleri; tipik düz (flat profile) yüz profil görünümü ile birlikte belirgin hipotoni varlığıdır. (10). Ayrıca artmış sırt cilt kalınlığı, palpebral fissürlerin dış kısımlarının yukarı eğimli oluşu (ekik göz), ensede sıklıkla gevşek bir deri, kısa ve kalın parmaklar, tek bir palmar çizgi (Simian çizgisi) ve beşinci parmağın orta falanksının hipoplazisi ve birinci ve ikinci ayak parmakları arasında boşluk bulunması neonatal dönemde görülebilen diğer özelliklerdir (10). Ultrasonografik değerlendirmede görülebilen majör belirteçler ise kardiyak anomaliler (özellikle endokardiyal yastık defektleri) ve duodenal atrezi gibi gastrointestinal atreziler, kısa femur, kısa humerus ve artmış NT'dir (10). Down sendromu olan çocuklarda lösemi ve tiroid hastalıklarının sıklığında artış vardır (10). Zekâ katsayısı (IQ), sayılı olguda daha yüksek olmakla birlikte 25-50 arasındadır (10).

2. 3. 2. Trizomi 13

Patau Sendromu olarak bilinen Trizomi 13, yaklaşık 10000 canlı doğumda bir görülen ve etyolojisinde ileri anne yaşının yanı sıra translokasyon taşıyıcısı ebeveynin de olabildiği 13. kromozomun trizomisi şeklinde tanımlanır. Bu sendromun sık rastlanan bulguları arasında mental retardasyon, holoprosensefali, mikrosefali, mikroftalmi, yarık dudak/damak,

düşük kulak, konjenital kalp, böbrek ve sindirim sistemi anomalileri ve sandal tabanlı ayak (rocker-bottom feet) yer alır. (11).

2. 3. 3. Trizomi 18

Edwards Sendromu olarak bilinen Trizomi 18, Down sendromundan sonra 2. sıklıkla görülen otozomal trizomidir. Yaklaşık tüm gebeliklerin 1/3000'inde görülür. Major organ anomalileri nedeniyle prenatal dönemde kaybedilmelerinden dolayı yeni doğanlardaki görülme oranı 1/6000'dir (12). Kalp ve böbrek anomalileri sık görülür. Bunların dışındaki karakteristik özellikleri mental retardasyonun yanı sıra büyüme- gelişme geriliği, mikrosefali, yarık dudak/damak, düşük kulak, omfalosel, parmaklarda fleksiyon kontraktürü ve parmakların "overlapping" yani biri birinin üstüne gelmesi ve "rocker-bottom feet" sandal tabanlı ayaktır (13). Trizomi 18 sendromlu yenidoğanların başlıca ölüm sebepleri; konjenital kalp ve böbrek anomalileri ile apnedir (14, 15).

2. 3. 4. Turner Sendromu

Turner sendromu (Ullrich-Turner sendromu ya da Gonadal Disgenezi), bireyin hücrelerinin tamamında veya mozaik olarak bazı dokularında X kromozomunun bir tane bulunması olarak tanımlanır. Canlı kız doğumlarda 50/100,000 sıklıkta görülür (16). Karyotipi 45, X olan fetüslerin ancak %1'i doğuma kadar ulaşabilir. Bu sendrom spontan düşüklerin %10'undan sorumlu tutulur. Turner sendromlu kızlarda klasik zeka testlerinde test edilen verbal fonksiyonlar normal veya normale yakinken, nonverbal fonksiyonlarda gerilik tespit edilmiştir. Turner sendromunu karakteristikleri şunlardır: gonadal disgenezis, düşük ense çizgisi, yele boyun, hipoplastik meme başlarının birbirinden uzak olması, kısa boydur (17). İşlevsel anomalileri ise konjenital kalp hastalığı (özellikle aort koarktasyonu), böbrek anomalileri, gonadal disgenezidir. Kistik Higroma prenatal ultrason incelemelerinde çok sık rastlanan bir bulgudur.

2. 3. 5. Klinefelter Sendromu

Klinefelter sendromu cinsiyet kromozomu anöplodileri içerisinde en sık saptananıdır (1/500 canlı erkek doğum). Klinefelter sendromuna sahip erkeklerde X kromozomu sayısı birden fazladır (18). Bu sendromda hastalarda mental retardasyon (daha çok sosyal ilişkilerde zayıflık, psikiyatrik problemler, konuşma geriliği), azalmış virilizasyon, hipogonadizm, azospermi, infertilite, artmış plazma gonadotropinleri ve hedef boyun uzun olması gibi bulgular değişken derecelerde görülebilir. (19). En sık rastlanılan karyotip 47XXY olmakla birlikte 48XXXXY ve 49XXXXY de görülebilir. X kromozomundaki her artış IQ değerinde 15 puanlık azalmaya sebebiyet vermektedir (20). Nedeni bilinmeyen mental retardasyonlu olgularda %1,2 oranında Klinefelter sendromu tespit edilmiştir (21).

2. 4. Fetal Anomaliler

2. 4. 1. Santral Sinir Sistemi Anomalileri

Nöral Tüp Defekti (NTD)

Nöral tüp defektleri (NTD) en sık gözlenen majör doğumsal anomaliler arasındadır. NTD'lerinin görülme sıklığı %0.1-0.2'dir (22). NTD embriyogenezin 3. ve 4. haftaları arasında nöral tüpün kapanma yetersizliği neticesinde ortaya çıkar (23). NTD'leri arasında anensefali, ensefalosel ve spina bifida bulunmaktadır. NTD etyolojisi günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte; malnutrisyon, kimyasal maddeler, radyasyon, bazı ilaçlar (yüksek doz A vitamini, valproik asit gibi antikonvülzan ilaçlar), annede folik asit eksikliği, hipotermi ve genetik faktörler etyolojide yer alır. Perikonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımı ile %40-80 oranında önüne geçilebilmektedir. (24). Gebelikte yapılan ayrıntılı ultrasonografik değerlendirme ve maternal serumda bakılan alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi prenatal tanı yöntemi olarak değerlendirilir. Deneyimli bir klinisyen tarafından yapılan ultrasonografik incelemede özellikle fetal kranyum ve spinal kordun değerlendirilmesi ile vakaların büyük bir kısmı tespit edilebilir. 16-18. gebelik haftalarında üçlü tarama testi içinde veya tek başına

bakılan 3 MoM değerinin üstünde maternal AFP düzeyinin duyarlılığı anensefali için %98.2, spina bifida için %97 olarak kabul edilir (25). NTD'lerin bir kısmı intrauterin dönemde ya da doğumdan hemen sonra ölüme sebebiyet verir. Geri kalan kısmı ise ciddi morbiditelere neden olur (22).

Akrani, Ekzensefali, Anensefali

Akrani-eksensefali-anensefali NTD'ler içinde en sık görüleni (%0,1) ve en ağır olanıdır. Kızlarda daha sık görülür (K/E=4:1) (26). Kranial kemiklerin gelişme hatasına(akrani) bağlı olarak ortaya çıkan olaylar neticesinde anensefali görülür. İlk trimesterin son döneminde serebral hemisferler henüz hasara uğramamıştır ve amniyotik sıvıda orbitanın üstünde yüzer biçimde izlenmektedir. Bu aşama eksensefali olarak kabul edilir. Anomalinin tam olarak gelişmiş halinde beyin parankiminin yokluğu ile karakterize anensefali meydana gelir (27).

NTD'lerinin tüm tiplerinde geçmiş son dekatlarda homosistein metabolizmasındaki hatalar ile birlikte folat eksikliği arasındaki patogenetik bağlantı tamamıyla açığa çıkarılmıştır. Prekonsepsiyonel dönemde folik asit desteği belirgin bir şekilde bu defektlerin azalmasına neden olmuştur.

Son zamanlarda vakaların büyük kısmında ense saydamlığı ölçümü esnasında (11-14 haftalar arası) veya daha erken dönemde yapılan ultrason incelemeleri ile anensefali tanısı konabilmektedir. Bu gestasyon haftasında, fetal başın midsagittal veya frontal görüntüsünde orbitaların üzerinde serebral hemisferler görüntüsü eksensefali olarak kabul edilir. İkinci trimester tanısı giderek azalmaktadır. 18-24. Gebelik haftasında tanı kolaylıkla koyulabilir, çünkü ultrason incelenmesinde biparietal çap için plan bulunamaz ve anensefali tanısı koyulabilir. Frontal planda mikroftalmi ve proptozisle eş zamanlı serebral dokunun ve kranial kubbenin yokluğu nedeniyle oluşan "kurbağa yüzü" olarak değerlendirilen görünüm karakteristiktir (27).

Anensefali; spina bifida, yarık damak-dudak, kardiyak defektler, amniyotik bant sekansı, omfalosel, ekstremitte anormallikleri gibi anomalilerle birliktelik gösterebilir. Polihidramniyoz anensefalili vakaların %50-60'ında izlenir (28).

Anensefali olgularında kromozom anomali riski %2-3 civarındadır. Fakat ek anomali olması halinde bu oran %11'lere kadar yükselmektedir (29). Kromozomal olmayan sendrom ise amniyotik band sendromudur. Amniyotik bandlar anensefaliden, ekstremitte amputasyonlarından, geniş karın ön duvar defektlerinden sorumludur (27).

Akrani, ekzensefali ve anensefalinin prognozları aynı ve ölümcüldür (26). Bu anomaliler yaşamla bağdaşmamaktadır ve gebeliğin terminasyonu bir seçenek olarak aileye sunulmalıdır. Doğumdan sonra bir haftadan fazla yaşayan sadece birkaç vaka tespit edilmiştir (27).

Ensefalosel

Ensefalosel 3.500–5.000 canlı doğumda bir tespit edilir (30). Ensefalosel, kalvaryumdaki bir defektten meninks ve/veya beyin dokusunun dışarı herniye olması durumu olarak tarif edilir. Bu defekt sıklıkla oksipitalde ve orta hatta (%75) olmak üzere, frontoetmoidal (%13), pariyetal (%12), orbital ya da nazofarengeal bölgede meydana gelebilir [49].

Ensefalosel nöral tüpün spesifik kapanma alanlarındaki füzyon başarısızlığından meydana gelir. Bazı yazarlara göre ise postnöronal mezenkimal indüksiyondaki anormallikten kaynaklanmaktadır (27). Ensefalosel amniyotik bant sekansına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Fakat bu durumda anomali sıklıkla orta hat dışından gelişir (31). Bu olgularda ensefalosele ek olarak omfolosel ve ekstremitte amputasyonları gibi diğer şiddetli anomaliler de görülebilir (31).

Ensefaloselin prenatal ile tanısı genellikle kolaydır ve genelde ultrasonda fetal başın arkasından ya da yanından dışarıya doğru uzanan, içi sıvı ve/veya beyin dokusu ile dolu ince duvarlı bir kese şeklinde izlenir. Fakat bazen kistik higroma ile karışabilir. Dikkatli incelendiğinde ensefaloseldeki kemik defekti gözden kaçmayacaktır (31).

Atretik sefaloseller çoğunlukla pariyetal bölgede, verteks civarında izlenen, cilt altında yerleşen küçük bir şişlik şeklinde görülür. Eşlik eden serebral anomaliler olmadığında genellikle önemsiz ve klinik olarak benign bir lezyon olarak kabul edilir. Prenatal tanı genelde zor olup kraniyumda belirgin bir defekt izlenmez. Renkli Doppler US'de superior sagittal sinüs anomalileri, persistan proensefalik bir ven olan Markowski veninin gösterilmesi yararlı olabilir. Ayırıcı tanısında epidermal kist, hemanjiyom ve sinüs perikrani akla gelmelidir. Fetal MR küçük ya da atretik ensefalosellerde kese içeriği ya da ek parankimal anomalileri gösterebilir (32).

Ensefalosel izlenen %80 hastada ilişkili ek anomaliler vardır. Korpus kallozum agenezisi, ventrikülomegali, holoprosensefali, mikrosefali ve spina bifida gibi SSS anomalileri izlenebilir. Konjenital kalp hastalığı ve iskelet displazisi gibi SSS dışı anomaliler ile de birlikteliği de mevcuttur (27). Ensefalosel olgularının bir kısmı MeckelGruber ya da Dandy-Walker gibi sendromlarla beraber görülebilir. Meckel-Gruber sendromu oksipital ensefalosel, bilateral polikistik böbrek ve polidaktili ile seyreden, otozomal resesif geçişli ve ensefalosellere en sık eşlik eden genetik bir sendromdur [51]. Ensefalosel olgularında kromozom anomali riski %7-18 oranında izlenir (30). Ensefalosel olgularının %65'inde hidrosefali, %13-50'sinde trizomi 18, trizomi 13, mozaik trizomi 20, mozaik Turner sendromu ve triploidi gibi kromozomal anomaliler de tespit edilir (33).

Prognozu belirleyen lezyonun genişliği, yerleşimi, herniye kesede beyin dokusunun varlığı, hidrosefali, mikrosefali veya diğer beyin patolojileriyle ilişkili olması gibi hususlardır. Bu parametrelerin varlığına bağlı olarak postnatal mortalite %30-50 arasında değişkenlik gösterir (27). Ensefaloselli gebelikler terme ulaşınca; bu gebeliklere doğum kanalının beyin dokusunda yapabileceği travmayı ve enfeksiyonu önlemek için doğum şekli

olarak sezaryenla doğum önerilebilir. Postnatal dönemde çok geniş lezyonu olan ensefalosellerin tedavisi zor ve prognozu kötüdür. Küçük ensefaloseli olanlar ise cerrahi olarak tedavi edilebilir (27).

Spina Bifida

Spina bifida NTD'ler arasında ikinci sıklıkta izlenir. En sık görülen NTD tipi olduğundan bahseden kaynaklar da bulunmaktadır (34). İnsidansı 1.000 doğumda 1'dir [30]. Spina bifida, nöral tüpün genellikle dorsal kısmının kapanmasındaki bozukluk sonucu meydana gelen vertebral defektlere verilen genel isimdir (34). Spina bifida kutanöz defektin olduğu ve anormal nöronal dokunun uzandığı açık spina bifida (spina bifida aperta) ve altta yatan malformasyonu tamamen örten cildin varlığı ile karakterize kapalı spina bifida (spina bifida okkulta) olarak ikiye ayrılır (27). Vertebral defektin üzerini cildin kapladığı kapalı spina bifida toplumda sık görülen bir defekt olup fetüste tanımlanması oldukça güçtür. Kapalı spina bifida'da cilt bütünlüğü bozulmadığı için maternal serumda AFP düzeyi artmaz ve kraniyumda Chiari II malformasyonu izlenmez (34). Açık spina bifidada ise beyin omurilik sıvısı amniyotik kaviteye sızar ve sonrasında subaraknoid alanda gelişen hipotansiyon Chiari II malformasyonu ile sonuçlanan olaylar zincirine neden olur (35). Chiari II anomalisinde beyincik ve beyin sapının servikal kanala ve bazen de yukarıya doğru yer değiştirmesi söz konusudur (36).

Spina bifida servikal vertebradan sakruma kadar değişik seviyelerde ortaya çıkabilir. Spina bifidaların %90'ı lumbosakral, %9'u torasik, %1'i ise servikal yerleşimlidir. Açık spina bifida'ların %80'i meningesel ya da miyelomeningesel kesesi ile birlikte iken %2'si ise myeloşizis şeklinde (spinal kordonun yarıklı olması) görülür (37).

Spina bifida oluşmasında genetik ve çevresel faktörler etkilidir. Çevresel faktörler arasında düşük sosyo-ekonomik durum, annede folat eksikliği, maternal hipertermi ve karbamazepin, valproik asit, diüretikler, antihistaminikler, sulfonamidler gibi ilaçlar bulunmaktadır (36). Folik asit kullanımı spina bifida gelişimini 1/2 ile 2/3 oranında azaltır. Risk altında olan çiftlere (daha önce miyelomeningeselli doğum, epilepsi) folik asit kullanımı

mutlaka önerilmektedir. 5 mg/gün dozunda konsepsiyondan 1 ay önce başlanmalı ve en az iki ay devam edilmelidir. Bütün gebe kadınlara, sistematik olarak 0.4mg/gün folik asit kullanmaları tavsiye edilmelidir (36).

Ultrasonda spina bifidada; transvers düzlemde vertebra posterior ossifikasyon merkezlerinde yaylanarak ayrılma izlenir. Vertebral defektten protrüde olan kese bulunabilir. Meningosel-myelomeningosel ayrımı US ile kesin olarak yapılamamaktadır. Koronal planda ise normalde birbirlerine paralel giden vertebral ossifikasyon merkezlerinin açıklık olan yerde bu paralelliklerini kaybettikleri dikkati çeker. Sagittal planda ise vertebral kolonda düzensizlik, ciltte devamsızlık veya dışarı doğru fitikleşen bir kese izlenebilir. Kraniyumda izlenen Chiari II malformasyonu özellikle belirgin bir meningomyelosel kesesi ile birlikte olmayan açık spina bifidalı fetüslerde en belirgin US bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Dolayısıyla kraniyumunda Chiari II malformasyonu izlenen fetüsler açık spina bifida açısından dikkatle değerlendirilmelidir (34).

Chiari II malformasyonu, US'de bilateral frontal kemiğin çökmüş görünümü ("limon işareti"), posterior fossanın normalden küçük ve serebellumun basılı olması ("muz" işareti) ve IV. ventrikül ve sisterna magna'nın obliterasyonu ile karakterizedir. Üçüncü ve lateral ventriküllerde dilatasyon izlenebilir. Limon bulgusunun intrakraniyal basıncın azalması sonucu frontal kemiklerin bilateral çökmesi nedeniyle oluştuğu tahmin edilmektedir. Limon bulgusu %1 oranında normal fetüslerde de izlenebilir. İkinci trimesterde genellikle mikrosefali izlense de ilerleyen haftalarda oluşan hidrosefali ve intrakraniyal basıncın yükselmesi ile hem limon bulgusu kaybolmakta ve hem de makrosefali ortaya çıkabilmektedir. Chiari II malformasyonu fetal ventrikülomegalinin en sık nedenlerinden biridir. Fetal US'nin açık spina bifidayı saptama duyarlılığı oldukça yüksektir (%100'e yakın) (34).

Maternal kan ve amniyotik sıvı AFP düzeyleri takip için kullanılır, amniyotik sıvı asetilkolinesteraz düzeylerinin pratik kullanımı yoktur fakat tarihsel önemi vardır. Amniyotik sıvı asetilkolinesteraz düzeyleri NTD için daha spesifiktir (36).

Açık spina bifida ile en sık birlikte görülen anomali Chiari II (Arnold Chiari) malformasyonudur (%99) (34). Hidrosefali meningomyelosele olgularının %80'inde izlenir (36). Diğer ilişkili SSS anomalileri arasında; beyin sapı, parietal lob anomalileri (polimikrogyri), korpus kallozum hipoplazisi ve serebellar displaziler yer almaktadır (36). Açık spina bifida'ya en sık eşlik eden diğer malformasyonlar arasında skolyoz ve kifoz 15 deformitesi (defekt düzeyinde) ve pes equinovarus (%24) sayılabilir (37). Ayrıca açık spina bifida olgularında %13 oranında anöploidi (trizomi 18, 13, triploidiler) izlenebilir. Bu oran izole olgularda %4'e düşmektedir (38).

Meningomyeloselin doğum kanalından geçerken maruz kalabileceği olası enfeksiyon ve travmadan kaçınmak için sezaryen ile doğum önerilmektedir (27). Postnatal dönemde ideal cerrahi yaklaşım ilk 24 saat içerisinde kesenin kapatılması ve hidrosefali gibi eşlik eden patolojilerin tedavisidir (36).

Chiari II anomalisi olgularının büyük çoğunluğuna eşlik etse de doğumda az sayıda meningomyeloseleli olguda semptomatiktir. Doğumdan sonra hemen ortaya çıkan solunum problemleri ya da yutkunmada zorluk, bradikardi gibi kötü vital bulgular medulla oblongata basısını ya da medulla oblongatadan köken alan kranial sinirlerin nükleuslarında gelişim anomalisi olduğunu düşündürmelidir ve bu kötü prognoz göstergesidir (36). Spina bifidalarda mental gerilik, epileptik nöbet de izlenebilir (39-40).

Kapalı spina bifidanın prognozu daha iyidir, çoğu asemptomatiktir. Nöral kordun iştiraki daha azdır ve Chiari II malformasyonu gelişmez (27). Prognoz lezyonun yeri ve genişliğine de bağlıdır. Üst seviyelere çıktıkça fonksiyonel prognoz kötüleşir; değişik düzeylerde motor kayıplar (L5-S1), üriner ve anal sfinkter disfonksiyonu (S2-S3) gözlenebilir. T10-L4 düzeyleri arasındaki lezyonlarda çoğunlukla parapleji mevcuttur ve hastanın yürümesi mümkün olmaz (36). Hidrosefalinin varlığı da kötü prognostik faktördür. %85'inde ventriküloperitoneal (VP) şant gerektirir (36).

2011 yılında yayınlanan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada (MOMS''Management of Myelomeningocele Study'') açık intrauterin cerrahinin Chiari II anomalisi oranını düşürdüğü (%64'e kadar), ventriküloperitoneal şant gereksinimi azalttığı ve 30. ayda motor sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte anne ve fetusa ait risklerinde bulunabileceği belirtilmiştir (41). 2009'da yayınlanan Kohl T.'nin çalışmasında ise açık spina bifidaların minimal invaziv fetoskopik cerrahi ile kapatılmasının; açık intrauterin cerrahiye göre daha az maternal travmaya neden olduğu gösterilmiş ve postnatal cerrahi ihtiyacını bile ortadan kaldırmaya başladığı belirtilmiştir (42). Fakat 2012'de yayınlanan Kohl T.'nin cerrahi ekibinin yaptığı 19 olguluk retrospektif çalışma; minimal invaziv fetoskopik 16 cerrahi tekniğin komplikasyonlarının çok yüksek olduğunu ve intrauterin cerrahi seçeneği olarak önerilmeden önce bu komplikasyonların azaltılmasının zorunlu olduğunu ifade etmektedir (43). Ayrıca deneysel hayvan çalışmalarının öncül sonuçları; kök hücre tedavisi (TRASCET- Transamniotic StemCell Therapy)'nin spina bifida olgularında ümit verici olduğuna işaret etmektedir (44).

Meningomyeloselli çocukların bakımı tüm hayatları boyuncadır. Kesenin kapatılması sadece bir başlangıçtır. Şant malfonksiyonları, hidro-sringomiyeli, gerilmiş omurilik sendromu ya da semptomatik Chiari 2 anomalilerinin neden olduğu ilerleyici nörolojik kötüleşmeler göz ardı edilmemelidir. Pediatrik nöroşirürji, ortopedi, üroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları tarafından oluşturulan ekiple multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Erken dönem cerrahi sonrasında olguların %92'si, infant dönemlerinde cerrahi uygulanan olguların ise %86'sı takip eden 5 yıl içerisinde yaşamlarına devam etmişlerdir (36).

Açık spina bifidalı çocukların %14-20'si ilk 5 yıl içerisinde ölür (27). Ölüm genellikle Chiari II anomalisi, göğüs deformitesine bağlı restriktif akciğer hastalıkları, şant malfonksiyonları ve üriner sepsis nedenlidir (36). Eğer Chiari II malformasyonları ile ilişkili beyin sapı disfonksiyonu varsa mortalite oranları %35- 40'lara yükselmektedir. Erken neonatal cerrahi yüksek sağkalım ile ilişkiliyken hasarı önleyemez veya azaltamaz (27). Yaşayanların %25'i total olarak paralizilidir, %25 yoğun rehabilitasyona ihtiyaç duyar,

sadece %25’inde belirgin alt ekstremite disfonksiyonu yoktur (45). Yaşamaya devam eden olguların %75’i normal zekâ (IQ>80) ve şant bağımlı olanların %59-60’ı normal zekaya sahiptir (36).

Korpus Kallozum Agenezisi

Korpus kallozumun gelişimsel anomalileri arasında hipoplazi, hiperplazi, agenezis ve disgenezis vardır (27). Korpus kallozum agenezisi (KKA) tam veya parsiyel olabilir, parsiyel KKA ayrıca hipogenezis olarak da isimlendirilir (27). KKA’da beyin hemisferlerinin birbiriyle geçiş yaptığı yol olan korpus kallozum’un tam veya kısmi yokluğu vardır.

Bildirilen KKA sıklığı, çalışılan popülasyona ve tanı yöntemine bağlıdır. KKA genel popülasyonda %0.3–0.7 oranında izlenmektedir (46), gelişimsel olarak yetersiz kişilerde ise %2-3 arasında prevalans bildirilmiştir (27). Jeret ve ark, BT taraması ile tanı konulan gelişimsel engelli bir popülasyonda % 2.3 insidans bildirmiştir ve beyin anormallikleri olduğundan şüphelenilen bir grup çocukta insidans % 2.9 bulunmuştur (47). Fakat asemptomatik olgular belirlenemediğinden genel popülasyondaki gerçek frekans bilinmemektedir.

Total veya parsiyel KKA’nın büyük olasılıkla kallozal gelişimin erken safhalarındaki genetik, bulaşıcı, vasküler veya toksik vb. etkiler nedeniyle bozukluklardan kaynaklandığı belirtilmektedir (48).

Korpus kallozum US ile görüntülenebilir ancak belli bir düzeyde teknik yetenek gerektirmektedir; çünkü standart aksiyel planlarda görülmez ve ek koronal ve özellikle de sagittal planların alınması gerekir (27). Kallozal agenezinin en belirgin US bulguları; kavum septum pellucidumun yokluğu, kolposefali (lateral ventrikül oksipital hornlarının genişlemesi), aksiyel planda lateral ventriküllerin “gözyaşı damlası” konfigürasyonunda ve birbirlerine paralel duruşlu olmasıdır. Ayrıca III. ventrikül çoğunlukla genişler, yukarı doğru uzanır ve orta hatta interhemisferik kist oluşumuna yol açabilir. Sagittal kesitlerde ise korpus

kallozum izlenmez ve serebral giruslar interhemisferik yarığın etrafında ışınsal tarzda uzanır (49).

US'de aksiyel planda hafif ventrikülomegali, kavum septum pellucidumun yokluğu gibi yukarıda bahsedilen indirekt bulgular korpus kallozum agenezisini destekler ancak ventrikül boyutları normal olgularda KKA tanısı US'de atlanabilir (50, 51, 52). İlerleyen gestasyonel yaş ile de kallozal anomalilerin US ile saptanmaları güçleşir (51, 52). Korpus kallozumun tüm bölümlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi MR ile mümkün olduğundan; KKA anomali tanısı fetal MR ile US'ye göre daha net konulur (50,51).

KKA ayrıca komplet formuna göre daha hafif US bulgularının eşlik ettiği parsiyel formda (hipogenezis) olabilir (27). Korpus kallozumun posterior kısmının (splenium) yokluğu ile karakterize olan parsiyel formunun prenatal tanısı daha zordur (49). Korpus kallozum hipogenezisinde kavum septum pellucidum mevcut 18 olabilir ve sıklıkla tek indirekt US bulgusu hafif kolposefalidir, bazen de indirekt bulguları hiç olmayabilir (27). Fetal MR; komplet ve parsiyel KKA (hipogenezisi)'nin ayırımında, eşlik eden interhemisferik kist, lipom ve ek SSS anomalilerinin saptanabilmesinde yararlıdır (49).

KKA izole olabileceği gibi, kromozomal anomaliler, diğer SSS anomalileri (Dandy-Walker malformasyonu, holoprozensefali, Chiari tip II malformasyonu) ve bazı konjenital sendromlar ile birliktelik gösterebilir (49). KKA'nin etyolojisi oldukça heterojendir. KKA'lerin %20 oranında kromozomal anomali riski bulunmaktadır. Özellikle trizomi 13, 18, delesyonlar ve duplikasyonlar ile birliktedir [48]. KKA'ni içeren 100'den fazla sendrom tanımlanmıştır. In utero sitomegalovirus ve rubella enfeksiyonları ve fetal alkol maruziyeti gibi bazı çevresel ve metabolik faktörlerin de KKA ile ilişkisi gösterilmiştir (27). KKA'da konjenital kalp hastalıkları, iskelet ve genitoüriner sistem defektlerini içeren ilişkili ekstra-SSS anomalisi riski yüksektir (%60'a kadar). Sendromlar ekarte edildiğinde izole KKA'nın rekürens riski %5'tir (27).

KKA'da klinik tablo non-spesifiktir; KKA görülen çoğu hastada mental retardasyon, nörolojik ve psikolojik anomaliler görülür, ancak durum tamamen asemptomatik de olabilir (45). Semptomlar KKA'nin kendisinden ziyade ek anomalilerle ilişkili olarak kabul edilmiştir (47, 52). İzole formlarında %20-30 belirgin nörogelişimsel gecikme hızı rapor edilmiştir; izole olmayan formlarında prognoz kötüdür (27). Bir meta-analiz, izole KKA olan çocukların yaklaşık üçte ikisinin normal bir nörogelişimsel sonuç gösterdiğini, ancak bazılarının ince ve kaba motor kontrol, koordinasyon, dil ve beceri konusunda farklı derecelerde bozulma gösterdiğini ortaya koymuştur (53).

KKA görülen, zeka katsayıları normal sınırlar içinde bulunan bazı bireylerin davranış bozukluklarına ve nöropsikiyatrik problemlere karşı eğilim gösterdiği gözlenmiştir. Bunlara bağlı olarak, KKA görülen kişilerde hayatın ilerleyen dönemlerinde öğrenme güçlükleri, dil ve sosyal iletişim problemleri, uyku düzensizlikleri, epileptik nöbetler, şizofreni, otizm gibi bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (54).

Nörosensoriyel bilgi iletimindeki defektler göz önüne alındığında somatosensoriyel fonksiyonlardaki performans becerisinde tam ve parsiyel KKA arasında herhangi bir fark yoktur [30]. Korpus kallozumun fonksiyonu tam olarak anlaşılammıştır ve tam veya parsiyel KKA olan ve normal sınırlarda IQ'su olan bireylerin nöropsikiyatrik durumlarını değerlendirmek zordur. Sosyal ilişkiler ve okul performansı ile ilgili ailelere daha iyi prognostik bilgi verebilmek için KKA olan bireyler uzun dönem izlenmelidir (27).

Ventrikülomegali

Lateral ventriküllerin genişliği atriyumdan ölçülür ve normal değeri 15. Haftadan terme kadar 5-10 mm arasında olmalıdır. 10-15 mm arası hafif ventrikülomegali iken, 15 mm'den büyük olması ise şiddetli ventrikülomegali olarak isimlendirilir. Ciddi ventrikülomegalide koroid plesusların sallanma görünümü tipiktir.

Ventrikülomegali tespit edilen olgularda, fetal anatomik değerlendirme, fetal karyotip tayini ve konjenital enfeksiyon testleri yapılmalıdır. Ventrikülomegali varlığında diğer santral sinir sistemi anomalilerinin olabileceği de unutulmamalıdır.

Hafif ve izole olgularda prognoz değişkendir ancak ventrikül çaplarının asimetrik olması prognozu değiştirmemektedir. Ventrikülomegali ile ilişkili anomalilerin tespitinde fetal MR faydalı olabilir.

Holoprozensefali

Holoprozensefali (HPS); ön beyin yapılarının (prozensefalon) oluşumu esnasında beyin yapılarının ayrışmasındaki (klivajındaki) başarısızlık sonucu gelişen, yüz ve beyin bir dizi malformasyonunu içeren bir orta hat gelişim anomalisidir (55).

Holoprozensefalinin insidansı canlı doğumlarda yaklaşık 1/16.000 iken, tüm gebelikler göz önüne alınırsa (aborte eden fetuslarda dahil), çok daha yüksektir (1/250). Erkek/kız oranı 1/1'dir (55).

Holoprozensefalide kromozomal anomali riski çok yüksek olup anöploidi ile %45 oranında ilişkili bulunmuştur. Özellikle trizomi 13, trizomi 18 ve triploidi açısından risk taşır (56). Ayrıca maternal diyabet ve çeşitli sendromlarla (SmithLemli-Optiz, Pallister Hall) birlikteliği de bilinmektedir (55). Toksoplazmosis, hamilelikte geçirilen viral enfeksiyon ve kullanılan ilaçların (fenitoin, salisilat) da risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir (57).

Eşlik eden anomaliler en sık olarak SSS'ni (mikrosefali, makrosefali, DandyWalker malformasyonu), kalbi, iskelet sistemini, gastrointestinal yolu (omfolosel) içerir. Bu eşlik eden anomaliler var ise; kromozomal ve genetik anomali riski çok yüksektir (27).

Hastalık şiddetine göre alobar, semilobar veya lobar tip olmak üzere üç gruba ayrılır. Alobar tipte, beyinde bölünme hiç gerçekleşmemiştir ve hastalık sıklıkla şiddetli fasiyal

deformiteler ile seyrederek. Semilobar tipte, beyin hemisferlerinde tam olmayan bir bölünme ile birlikte hastalığın orta şiddetindeki formu gözlenmektedir. Lobar tipte ise, beyin hemisferlerindeki ayrılma normal olarak meydana gelmekte ve en hafif formunu oluşturmaktadır (58,59).

Vakaların %80'inde belirgin orta hat defektleri bulunurken, %20'sini normal yüz görünümüne sahip bireyler oluşturmaktadır (59,60). Ağır holoprozensefalide, tek bir göz (siklopi) ve tek burun deliği (sebosefali), burnun gözlerin ortasında yer alması (etmosefali), premaksillanın agenezi ve fasiyal dismorfik bulgular saptanırken, daha hafif olgularda ise mikrosefali, mental retardasyon, oküler hipoteleorizm, dudak damak yarığı ve tek maksiller santral kesici diş gözlenen bulgular arasındadır (58,61,62).

US'de alobar tipte birleşmiş talamuslarla birlikte monoventrikül görünümü, falks serebri, III. ventrikül ve korpus kallozum gibi orta hat yapılarının yokluğu mevcuttur. Monoventrikülün kistik bir uzanımı olan "dorsal sak" izlenebilir. Rezidü beyin dokusu monoventrikülü çevreleyebilir ("ball" görünümü) ya da kafa tabanında yassı bir şekilde izlenip "pancake" i andırır. Semilobar tipte ventriküller oksipitalde ayrık olup anteriorda monoventrikül görünümü mevcuttur. Falksın ön kesimi oluşmamıştır. Serebral hemisferler önde birleşik olabilir. Talamuslar tamamen ya da kısmen birleşiktir. Kavum septum pellucidum ve korpus kallozumun ön kesimi bulunmaz. Lobar tip tanısı en zor olan formdur. İnterhemisferik fissür ön ve arkada iyi gelişmiştir, ancak orta hatta bir ya da daha fazla girusta füzyon izlenebilir. Kavum septum pellucidum bulunmaz. Fornikslerin ayrışmamış (füzyone) görüntüsü III. ventrikül içerisinde bir "kitle" görünümü oluşturur. Talamuslar tamamen ayrık ya da kısmen birleşiktir. Hem semilobar hem de lobar tip holoprozensefalide azigos seyirli anterior serebral arter izlenebilir (63).

Hastalığın ciddi formuna prenatal US ile tanı konulabilmesine rağmen hafif formlarının tanısında fetal MR gerekli olabilir. Fetal MR özellikle semilobar ve lobar holoprozensefalilerde malformasyonların ortaya konması bakımından önemlidir. Semilobar

ve lobar holoprozensefalilerin ayırıcı tanısında septooptik displazi ve kallozal agenezi düşünölmelidir.

Holoprozensefalinin prognozu, hastalığın tipine ve ilgili anomalilerin varlığına bağılı olarak değışmektedir (57). Çok ağır, multipl ve kompleks anomalilere sahip olan holoprosensefalili fetüsler intrauterin dönemde öölürler ya da doğumdan sonra hayatlarını kaybederler.

Ciddi formdaki holoprozensefaliler neonatal dönemde generalize hipotoni, nöbetler, beslenme problemleri ve mental retardasyon gibi problemlerle karşılaşabilirler (27). Ciddi formdaki holoprozensefalilerin bir sonraki gebelikte %6 oranında tekrarlama riski vardır. Hafif formları potansiyel olarak viabl olduklarından holoprozensefalilerin postnatal tedavisi multidisipliner, semptomatik ve uzun dönemli kognitif ve fiziksel destekleyici tedavidir. Prognoz, ilişkili medikal ve nörolojik bozuklukların boyutuna bağılıdır.

Dandy-Walker Malformasyonu

Dandy-Walker (DW) spektrumu; DW malformasyonu, DW varyantı (inferior vermiyan hipoplazi) ve en hafif formu olarak kabul edilen mega sisterna magna'yı da içeren posterior fossanın kistik malformasyonlarından meydana gelir (64).

DW malformasyonu ve DW varyantı embriyolojik dönemin dokuzuncu haftasında, rombensefalonda anterior-superior olarak başlayan serebellum ve vermis gelişiminin 16-17. gebelik haftasına kadar tamamlanamaması sonucu ortaya çıkan non-spesifik konjenital beyin malformasyonu şeklinde tanımlanır (65).

Yaklaşık her 25.000–30.000 canlı doğumda bir DW malformasyonuna rastlanır (66). DW varyantının görülme sıklığını daha fazladır ve posterior fossa lezyonlarının üçte birini oluşturduğu bildirilmiştir (67).

DW malformasyonunun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel ve genetik faktörlerin bir kombinasyonu olabileceği düşünülmektedir. Kromozom anomali riski yaklaşık %35 civarındadır (en fazla trizomi 13 ve 18 olmak üzere) (66). Walker-Warburg, Meckel-Gruber, Aicardi, Neu-Laxova sendromu ile ilişkili olabilir (27).

DW malformasyonu veya DW varyantına SSS ve SSS dışı ek anomaliler yüksek oranlarda eşlik eder ve bu durum prognozu etkileyebilir. Diğer SSS anomalileri (KKA, HPS) DW malformasyonunun %50- 60'ında izlenebilir (27). Konjenital kalp anomalileri (%32), ekstremitte anomalileri (%28), böbrek ve yüz anomalileri en sık karşılaşılan SSS dışı anomalilerdir (68).

Klasik DW malformasyonu US'de dördüncü ventrikülün kistik dilatasyonu, serebellar hemisferler ve vermisin tam ya da kısmi agenezisi ve torkular herofilili ile tentoryumun yukarı yer değiştirmesi ile karakterize genişlemiş arka fossa triadı olarak tanımlanmıştır. Lateral ventriküllerde dilatasyon da bu durumla sıklıkla izlenmektedir. DW varyantı ise arka fossada genişleme olmaksızın değişen derecelerde vermiyan hipoplazi/displaziyle karakterizedir (64,69).

Posterior fossa yerleşimli araknoid kist DW spektrumunun ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Araknoid kist asimetrik sıvı koleksiyonu şeklinde olup kist sınırları yuvarlak izlenir. Serebellar hemisferler yer değiştirmiş ya da basılanmışken serebellum aslen normaldir. Vermiyar hipoplaziden şüphelenildiği zaman fetal MR vermisin şekli ve boyutlarını ve eşlik edebilecek ek SSS anomalilerini değerlendirmemize olanak tanır. (64).

Çoğu zaman DW'dan ziyade eşlik eden anomaliler mortalite oranı ve prognozu belirlemektedir (70). Prognoz in utero veya neonatal dönemde tanı konulan olgularda genellikle kötüdür. Canlı kalanların %75'inde kognitif fonksiyonlarda bozulma olmaktadır, yaklaşık olarak %40 ölümle sonuçlanmaktadır (71). Klinik bulgular neonatal dönemde (%25-30) başta olmak üzere yaşamın ilk yılında (%70-85) ortaya çıkar. En yaygın klinik bulgular; hidrosefali, serebellar fonksiyon bozukluğu (ataksik yürüyüş,

nistagmus) kafa içi basınç artışı (irritabilite, kusma, konvülziyon) ve mental retardasyondur. İleri dönemlerde solunum yetmezliği gelişebilir (72).

2. 4. 2. Yüz ve Boyun Anomalileri

Fasial Cleft (Yarık)

Başlıca 3 ana tipten oluşmaktadır. Bunlar yarık damak ve dudak, izole yarık damak, median yarık dudaktır. Yarık damak ve dudak olgularında multifaktöryel kalıtım izlenmekte olup unilateral ve bilateral olarak karşımıza çıkabilir. Daha önce yarık damak-dudaklı çocuk öyküsü olanlarda tekrarlama olasılığı %3-5'dir. Diğer anomali ve sendromlarla birlikteliği yaklaşık %40 civarındadır. Damağı da içerisine alacak şekilde bilateral olarak izlenen olgularda anomali eşlik etme riski daha da yüksektir.

İzole yarık damak ise uvuladan başlar ve yumuşak damağı da içerebilir. Bazen sert damağı da içine alır ancak yarık dudak izlenmez. Rutin ultrasongorafik incelemede tespit edilmesi güçtür.

Median yarık dudak primer damak agenezisi, hipotelorizm ve holoprosensafali ile ilişkili olabilir.

Yarık damak dudak etyolojisi multifaktöryel olup risk faktörleri arasında hipertermi, kronik steroid kullanımı, metotreksat, alkol, hidantoin, trimetadion, aminopterin kullanımı, maternal rubella enfeksiyonu, folik asit eksikliği ve çinko eksikliği yer almaktadır.

Erkeklerde daha sık izlenir ve olguların %60'ı izoledir. Unilateral ise genellikle solda izlenmektedir. Tipik olarak 18. Gebelik haftasına kadar tespit edilememektedir. Eşlik ettiği anomaliler arasında lomber ve servikal anomaliler, kariyak anomaliler, özellikle trizomi 13 olmak üzere kromozomal anomaliler yer almaktadır. Bu nedenle kromozomal analiz ve fetal EKO önerilmelidir.

Kistik Higroma

Kistik higroma çevrelendiği dokulara uzanımlar gösteren, birçok kistik yapıdan oluşan, lenfatik dokunun benign gelişimsel anomalisi şeklinde tanımlanır. Genellikle haftalar veya aylar içerisinde büyük boyutlara ulaşabilir iken, günler içerisinde de hızlıca büyük boyutlara erişebilir. Genellikle servikofasiyal alanda görülen Kistik higroma nadiren göğüs duvarında da izlenir. Genellikle boyun bölgesinde (%75-90) görülür. Bunun dışında %20'si aksillada, %5'i mediastinum, retroperitoneal bölge ve nadir olarak da toraks duvarında da izlenebilir. (73) Yavaşça büyüyen ve nadiren spontan olarak gerileyebilen kistik higromada, kist içine kanama veya enfeksiyon olması kitlenin çapında ani artışa sebebiyet verebilir. Kistlerin aspirasyonundan kısmi ve geçici sonuç alınabilirken sonrasında enfeksiyon görülebilebileceği unutulmamalıdır. En iyi tedavi yöntemi kitlenin cerrahi olarak tümü ile çıkarılmasıdır. (73)

Olgulara %70 'den fazla aneuploidi eşlik eder. Birinci trimestrede tanı alan olgularda en sık trizomi 21 ve 45X0 izlenirken, ikinci trimestrede tanı alan olgularda en sık 45X0 (Turner Sendromu) izlenir. Genel olarak bakıldığında en sık eşlik eden aneuploidi trizomi 21'dir. Aneuploidilerle ilişkili olmasa bile beraberinde diğer sistem anomalilerinin görülme riski belirgin olarak artmıştır. Hipoplastik sol kalp ve aort koarktasyonu gibi kardiyak malformasyonların, iskelet anomalilerinin görülme riski belirgin olarak artmıştır.

Kistik higroma olgularının Cornelia de Lange, Multiple pterygium, Noonan, Fetal akinesia gibi sendromlarla ilişkili olabileceği de unutulmamalıdır.

2. 4. 3. Toraks Anomalileri

Konjenital Diyafragma Hernisi

KDH pleuroperitoneal membranın, transvers septum ile birleşmesindeki yetersizlik sonucu pleuroperitoneal kanal açıklığının devam etmesi şeklinde tanımlanabilir (74). Vakaların büyük kısmında diaframadaki defekt gestasyonel yaşamın 12'inci haftasında meydana gelir (75). Sol tarafta posterolateral bölgede 2-4 cm.'lik bir defekt olarak karşımıza çıkan form KDH'nın en klasik formudur. Karaciğer sol lobu, dalak ve hemen tüm gastrointestinal sistem bu defektten göğüs boşluğuna doğru yer değiştirmiştir. Sağ taraftaki hernilerde ise, karaciğer sağ lobu ve diğer karın içi organlar göğüs boşluğuna geçer. Ultrasonda en sık bulgu kalbin orta hatta veya sağ hemitoraksa doğru yer değiştirmesidir.

KDH olan bebeklerde akciğer hipoplazisi izlenir. Akciğer hipoplazisine ek olarak görülebilen diğer anomalilere bakıldığında ventriküler septal defekt, vasküler ring, aort koarktasyonu, gibi konjenital kalp hastalıkları izlenir (77). Myelomeningosel, anensefali, hidrosefali ve ensefalosel gibi nöral tüp defektleri görülebildiği gibi daha nadir de olsa, özofagus atrezisi, omfalosel gibi gastrointestinal anomaliler ve yarı damak ile trizomi 13, 18, 21 gibi kromozomal anomaliler de diafragma hernisinde izlenebilir (77). Anomalilerle ilişkili izole olmayan olgularda prognozu pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyon belirler. Major risk faktörü olguların yaklaşık yarısında izlenen karaciğer herniasyonudur ki bu durum sağ kalımı %30 azaltır.

Etyolojiye bakıldığında bazı genetik ve çevresel etkenlerin neden olabileceği düşünülmüştür. Suçlanan genetik etkenler arasında aneuploidiler, genetik sendromlar ve kromozomal yapısal anomaliler (delesyon, duplikasyon, inversiyon, translokasyon) mevcuttur. En sık, aneuploidilerden trizomi 13, 18, 21 ve 45X0, genetik sendromlardan Fryns sendromu izlenmiştir (78, 76).

Konjenital Kistik Adenomatoid Malformasyon (CCAM)

CCAM terminal bronşiollerin hamartamatöz büyümesi olarak tarif edilir. US'de iyi sınırlı solid ekojenite veya tek/multiple izlenen çeşitli boyutlardaki kistik kitle olarak görüntülenir. Kist çapının 5 mm 'den büyük veya küçük olmasına göre makrokistik veya mikrokistik olarak adlandırılır. Genellikle tek lobu içerir ve beslenmesi pulmoner arter tarafından sağlanır.

Genellikle sağ kalım oranı %95 olarak değerlendirilir ve olguların %30'u prenatal olarak geriler. Gebeliğin 18-26. Haftaları arasında nadiren mikrokistik lezyonlar hızla büyüme eğilimi gösterebilir. Kitleye bağlı olarak mediastinal shift, venöz dönüş ve kardiyak output'ta azalma ve sonuçta da hidrops ortaya çıkabilir.

2. 4. 4. Kalp Anomalileri

Kardiyak anomaliler en sık izlenen konjenital anomalilerdendir. Olguların %90 'ı multifaktöryel veya poligenik kökenli olmakla beraber tek gen hastalıkları, genetik sendromlar veya teratojeniteye bağlı olarak da izlenebilir. Down sendromunda %50 olan kalp defekti olasılığı trizomi 13 ve 18'de %90'dır.

Tanı ultrason ile konur. Kalbin standart görünümünde herhangi bir düzensizlik izlenmesi durumunda fetal ekokardiyografiye önerilmelidir.

Kardiyak anomalilerin işlevsel bulguları sıklıkla, doğumu takiben fetal dolaşımın neonatal dolaşıma dönüşümü neticesinde ortaya çıkar.

Ventriküler Septal Defekt (VSD)

İnterventriküler septum üzerinde, her iki ventrikül arasında ilişkiye neden olan, bir veya daha fazla sayıda ve çeşitli büyüklüklerde deliğin varlığını ventriküler septal defekt

(VSD) olarak tanımlayabiliriz. Bir gelişim kusuru olan VSD, İnterventriküler septumun bileşen parçalarının bir araya gelip hizalanmasının veya kaynaşmasının başarısız olmasından kaynaklanmaktadır (79). Biküspit aortik kapak ve mitral kapak prolapsusu dikkate alınmazsa VSD'nin en yaygın görülen doğumsal kalp anomalisi olduğu söylenilir. (80,81). Çocuklarda ilk sırayı alır ve yaş arttıkça sıklığı azalır. Bu durum VSD'nin spontan kapanma özelliği ile alakalıdır. VSD'li hastaların %95'inde kromozom anomalileri görülmemekteyken, Trizomi 13, trizomi 18, trizomi 21 gibi kromozomal hastalıklarda en sık görülen lezyonlardır. (82).

Multifaktöriyel olan etyolojide, altta yatan genetik yatkınlık ve epigenetik faktörler neden olarak izlenmektedir (83). Primer morfogenez sırasında herhangi bir noktada bozulma konjenital kalp defekti ile sonuçlanabilir. VSD'ye neden olan kromozomal bozukluklar arasında trizomi 21 (Down sendromu), trizomi 13 (Patau sendromu), trizomi 18 (Edwards sendromu), 22q11 delesyonu 4 (DiGeorge sendromu), monozomi 11q (Jacobsen sendromu), monozomi 4p (Wolf-Hirschhorn sendromu), monozomi 5p (cri-du-chat sendromu) ve kromozom 9q subtelomerik delesyon (Kleefstra sendromu) sayılabilir. Konjenital kalp hastalığı olan hastaların %5-8'i kromozomal bozukluk izlenir (84). Birçok kromozomal sendromda ventriküler septal defekt en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Bununla birlikte VSD'li hastaların %95'inden fazlasında kromozomal anomali izlenmemiştir (85,86).

Endokardiyal Yastıkçık Defekti

Atriyoventriküler kanal defektleri, atriyoventriküler kapakların normal seviyelerinin üzerinde ve altında olması gereken atriyoventriküler septumda, eksiklik veya yoklukla karakterize, atriyoventriküler kapakların farklı seviyelerde anormalliğinin eşlik ettiği konjenital kardiyak bir anomali olarak tariflenir. Bu defektler, atriyoventriküler septal defekt isminin yanı sıra; atriyoventriküler defektler, endokardiyal yastık defektleri, ostium primum atriyal septal defektler (interventriküler ilişki yok ise) ve ortak atriyoventriküler orifis (sadece tek bir atriyoventriküler kapak orifisi var ise) olarak da adlandırılır. Atriyoventriküler septal defektler, tüm konjenital kalp hastalıklarının %3'ünü meydana getirir. Down

sendromlu olguların yaklaşık 1/3'ü Komplet AVSD, %5'i ise parsiyel atriyoventriküler septal defekt izlenir.

Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS), sol kalp–aort kompleksinin ciddi az gelişmişliği ile karakterize, belirgin hipoplazisi veya sol ventrikülün yokluğu ile birlikte aort ve/veya mitral kapak atrezisi, darlığı ve beraberinde aorta asendanın hipoplazisiyle oluşan kardiyak malformasyon şeklinde tanımlanır (87, 88). US'de kalbin sol tarafı belirgin küçük ve sol ventrikül zorlukla izlenir. Dopplerde sol tarafta hiç akım görülmeyebilir ve duktus arteriozusta ise ters akım izlenir.

Fallot Tetralojisi (TOF)

Günümüzde en sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığı olan fallot tetralojisi (TOF), sağ ventrikül çıkım yolunda darlık, ventriküler septal defekt (VSD), aortun dekstropozisyonu/overridingi ve eşlik eden sağ ventrikül hipertrofisi, klasik bileşenlerinden oluşur (89,90). TOF hastalarının en az %20'sinde çeşitli sendromlar izlenmekle birlikte en sık DiGeorge sendromu (22q11 kromozomunda delesyon) görülmekle birlikte, Down sendromu (trizomi 21), Alagille sendromu (JAG1 mutasyonu), Noonan sendromu ve diğer velokardiyofasyal sendromlar izlenebilir.

2. 4. 5. Gastrointestinal Sistem Anomalileri

Omfalosele

Umblikus tabanındaki, üzeri amniyon ve periton ile örtülü karın ön duvarındaki defekttten barsak, karaciğer veya ikisinin birden herniye olması durumu şeklinde tanımlanır. 35 yaş üzerinde gebeliklerde ve yardımcı üreme tekniği kullanılan gebeliklerde risk daha fazladır. Olguların yarısından fazlasında diğer majör anomaliler ve aneuploidiler eşlik eder.

Karaciğerin omfalosel kesesi içerisinde bulunmaması ve defektin çapının küçülmesi aneuploidi ile olan ilişkiyi daha da arttırır.

Omfalosele en sık eşlik eden anomaliler %50 ile kardiyak anomaliler ve %40 ile gastrointestinal atrezidir. Birlikte görülebilen kromozomal anomalilere bakıldığında trizomi 13,18,21, turner sendromu ve triploidileri sayabiliriz.

Gastroşizis

Umbilikal kordon insersiyon bölgesinin sağında, amniyon ve periton ile örtülü olmayan tam kat batin ön duvar defektinden barsakların herniye olması durumudur. Genç yaşı, sigara, düşük sosyoekonomik düzey ve vazoaktif ilaç kullanımı risk faktörlerindedir. İntrauterin gelişme geriliği sık izlenmesine karşın sağ kalım %90 civarındadır. Aneuploidi riskinde artış izlenmez, olguların %85'i izoledir. Beraberinde diğer gastrointestinal sistem anomalileri eşlik edebilirken (%15-30 sıklıkla jejunal atrezi, malrotasyon, volvulus, perforasyon), gastrointestinal sistem dışı anomali görülme ihtimali nadirdir.

Gastrointestinal Atreziler

Karakteristik özellik olarak obstrüksiyon ve proksimal kısımda dilatasyon izlenir. Çoğu proksimal obstrüksiyonda polihidroamniyos izlenir.

Özefagus Atrezisi

Çeşitli serilerde özefagus atrezisinin görülme sıklığı 2500–4500 canlı doğumda bir şekilde belirtilmiştir. Bu insidans ikiz eşlerinde daha da yüksektir (91). En sık karşılaşılan tipinde (%85–88) proksimal özefagus kör olarak sonlanırken distal özefagus trakeaya fistülizedir (Tip C). Ultrasonda olguların büyük çoğunluğunda polihidroamniyos izlenir. Polihidroamniyos var ve mide görülmüyorsa tanı nerdeyse nettir. Beraberinde birçok konjenital anomali tabloya eşlik edebilir. Bunlardan başlıcaları vertebra, anorektum, kalp,

böbrek ve ekstremitte anomalileridir. %10 aneuploidilerle ilişkilidir ve özellikle trizomi 18 ve 21 izlenir.

Duodenal Atrezi

Ultrasonda dilate mide ve proksimal duodenumun neden olduğu klasik ‘double bubble’ görüntüsünün izlenmesiyle tanı konur. Bu görüntü 22-24. gebelik haftalarında izlendiğinden 18. haftada yapılan standart ultrasonografide izlenmesi beklenmez. Polihidroamniyos 3. Trimestrede belirginleşmek kaydıyla olgulara tipik olarak eşlik eder.

Duodenal atrezili ve annüler pankreaslı bebeklerin yaklaşık yarısında diğer sistem anomalileri de izlenir (92, 93). Bunlar arasında en sık görülenler trizomi 21 (Down sendromu) (%30-40), rotasyon anomalileri (%20), özefagus atrezisi ve trakeoözefajjal fistül, kardiyak, genitoüriner ve anorektal anomalileridir (94).

2. 4. 6. Genitoüriner Sistem Anomalileri

Renal Agenezi

Böbreğin bir veya ikisinin birden tam yokluğunu ifade eder. Renal anomaliler içinde en ağır seyreden tiplerden biri olup, çoğunlukla üreter agenezisi de birliktelik gösterir (95). Bilateral renal agenezi olması durumunda anhidroamniyos izlenir ve buna bağlı olarak akciğer hipoplazisi, ekstremitte kontraktürleri ve belirgin basık yüz görünümünü izlenen ‘Potter Sendromu’ ortaya çıkabilir.

Multikistik Displastik Böbrek (MKDB)

Multikistik displastik böbrek (MKDB) çocuklarda böbreğin en yaygın kistik hastalıklarındandır. 10. Haftadan önce proksimal üreter hizasında atrezi veya tam obstrüksiyon sonucu meydana gelir. Abdominal kitlenin infantlarda en sık neonatal dönemde

ise 2. sık sebebidir (96). Fetal üropatilerin %10'undan daha fazlasını oluşturur. Olguların yaklaşık %30-40'lık bir kısmına renal anomaliler eşlik ederken yaklaşık %25'ine de böbrek dışı anomaliler de eşlik eder.

İnfantil Tip Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal resesif kalıtılır. Konjenital hepatorenal fibrokistik sendromlar grubunda olup çocuklarda önemli karaciğer ve böbrek ilişkili morbidite ve mortalite nedenidir. Renal toplayıcı sistemde kistik genişlemeler ve konjenital hepatik fibrozis izlenir. Herediter olan bu hastalık 20.000-40.000 doğumda bir görülmektedir (97).

Adult Tip Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal dominant kalıtılır. Geç başlangıçlı, sistemik bir hastalık olup, tüm nefron segmentlerinde geniş, fokal kistler ile karakterizedir. Genelde erişkin çağa kadar asemptomatik olsa da %2-5 oranında yenidoğan döneminde başlar ve ağır seyreder. Prenatal ultrasonografide hafif büyümüş ekojenik böbrekler, normal mesane ve normal anmiotik sıvı izlenir. Yenidoğan başlangıçlı tipini resesif tipten ayırmak ancak genetik ve histolojik değerlendirme ile mümkündür. Bu hastalığa yol açan genler PKD1 ve PKD2 genleridir ve bunlar sırasıyla polisistin-1 ve polisistin-2 proteinlerini kodlar (98).

Megasistis

Mesanenin çok geniş, mesane duvarının çok ince, trigonun ise az gelişmiş ve geniş olması ile karakterize olan bir tablodur. Mesane çıkışında herhangi bir darlıktan bahsedilmez. Üreterler daha lateralden mesaneye girerler, üreter ağızları geniştir ve her işeme sırasında üreterlere doğru ciddi bir reflü söz konusudur; lakin mesane kasılması normaldir. Önü mekanik olarak tıkalı olmayan genişleyerek kistleşmiş mesane, buna bağlı abdominal şişlik, azalmış veya hiç olmayan intestinal peristaltizm ve mikrokolon görülen oldukça kötü prognozlu doğumsal bir sendromdur. Mesane hipotonik olup, buna ikincil üst üriner sistemde

değişen derecelerde genişleme görülebilir. Sendrom akraba evliliklerinde daha sıktır ve otozomal resesif kalıtım gösterir (99). Prenatal ultrasonografide en sık bulgu karnın distal bölümünde kistik lezyon izlenmesidir.

Posterior Üretral Valv (PUV)

Posterior üretral valv (PUV) posterior üretrayı kısmen ya da tamamen tıkanıklığa uğratan, böbrek ve mesane fonksiyonlarında çoğu zaman geri dönüşü mümkün olmayan sorunlara neden olan doğumsal bir membrandır. Erkek yenidoğanlarda alt üriner sistem anomalilerinin en sık nedenidir (100). Klasik ultrason bulguları; megasistis, mesane duvarında kalınlaşma, dilate proksimal üretra (anahtar deliği bulgusu), bilateral hidronefroz veya renal displazi gösteren kortikal kist ve oligohidroamniyosdur. %40 diğer anomalilerle ilişkili olabilir, %5-8 aneuploidilerle ilişkilidir.

2. 4. 7. İskelet Sistemi Anomalileri

Clubfoot (Talipes Ekinovarus)

Clubfoot (talipes ekinovarus) yoğun tedavi ihtiyacı doğurabilecek konjenital ortopedik deformiteler arasında en sık görülenidir. Erkeklerde iki kat daha fazla izlenir. Diz ekleminin distalindeki kas-iskelet sistemine ait bütün yapılarda bir doğumsal displazi izlenme ihtimali çok yüksektir (101). Prenatal ultrasonda ayağın görüldüğü koronal planda tibia ve fibulanın görülmesi ile tanı konur. Çoğu vaka sporadik görülmesine karşın NTD, myotonik distrofi ve diğer genetik sendromlar da eşlik edebilir. Bilateral deformite hastaların %50'sinde görülür (102).

İskelet Diplazileri

Sınıflama kemiklerdeki kısalığın bulunduğu bölgeye göre yapılmaktadır. Rhizomelia, proksimal uzuvlardaki, mesomelia ara uzuvlardaki, akromelia distal uzuvlardaki, mikromelia tüm uzuvlardaki kısalıktır.

Ekstremitte Redüksiyon Defektleri

Bir veya daha fazla ekstremitenin tamamının yokluğuna amelia derken, ekstremitenin bir kısmının yokluğuna fokomeli denir. Roberts sendromu gibi bazı sendromlarla ilişkilidir. Clubhand deformitesi ise sıklıkla Radius yokluğuna bağlı gelişir. Trizomi 18 ile ilişkili olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Kasım 2018 – Şubat 2020 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş ve konjenital fetal anomali veya anomaliler nedeniyle terminasyonu yapılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma için ise Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2020/93 no'lu onay kararı alınmıştır.

Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta gruplarına ait veriler hastanemiz otomasyon sistemi kullanılarak veritabanından elde edildi. Maternal demografik özellikler olarak yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, tanı sırasındaki gestasyonel hafta, fetusta görülen sistem anomalileri ve şekilleri incelendi. Kliniğimizde 24. gebelik haftasının altında yaşamla bağlaşmayan ve/veya ciddi sekel ihtimali olan gebeliklere hastane etik kurul onayı ve aile rızası sonucunda terminasyon işlemi yapılmaktadır.

Ultrason anomali veya anomalileri nedeni ile sonlandırılan ve genetik incelemesi uygun görülen fetüsler muayene edildi. Bu muayene sonucuna göre genetik test olarak kromozom analizi, moleküler karyotipleme ve/veya hastalığa spesifik moleküler testler seçildi.

3.1. Genetik Testler

3.1.1. Fetal Cilt Örneğinden Kromozom Eldesi

Kültür ortamı (besiyeri):

- Bio. Amf. I medyum
- Bio. Amf. I suplement

- Penisilin/ Streptomisin 1 ml
- L- glutamin 2 ml

Ekim

Laboratuvara gelen fetal cilt örneğinden steril ortamda en az iki flask olacak şekilde ekim yapıldı. Bunun için öncelikle temiz bir petri kabına alınan cilt örneği bistüri yardımıyla küçük parçalara ayrıldı. Üzerine 2-3 ml taze besiyeri konuldu. Karışmış olan besiyer ve cilt örneği bir pastör pipeti ile flasklara konuldu, flaskı hafif hareket ettirerek cilt örneğinin flask içine iyice dağılması sağlandı. Ortamdaki fazla besiyeri bir pipet yardımıyla uzaklaştırıldı ve ekim tamamlandı. Ekimi yapılan flasklar etüve kaldırıldı. Cilt örneği flask zeminine tutunduktan sonra (yaklaşık bir gün) üzerine 2-3 ml taze besiyeri eklendi. Daha sonra belirli aralıklarla mikroskopta incelenerek kültür takibi yapıldı. Hücreler yeteri kadar büyüüp koloniler oluşturduklarında ve yeterli sayıda koloni elde edildiğinde kültürden kromozom eldesi çalışması yapıldı.

Çalışma

- 1- Kültüre 4 damla kolsemid eklendi ve 3 saat bekletildi.
- 2- Kültürün üst kısmı bir tüpe alındı. Zemine yapışmış olan hücrelerin üzerine yaklaşık 2 ml tripsin eklendi ve 15-20 dk bekletilerek flask zeminine yapışmış hücrelerin kalkması sağlandı. Kalkan hücreler pipetle bir tüpe aktarıldı.
- 3- 1200 rpm de 10 dk santrifüj edildi.
- 4- Üstte kalan süpernatant pipetle atıldı. Pellet vorteksle iyice karıştırıldı.
- 5- Üzerine önce damla damla sonra boca edilerek 10 ml hipotonik kondu ve 37 C lik etüvde 30 dk bekletildi.
- 6- 1200 rpm de 10 dk santrifüj edildi.

7- Süpernatant atıldı, pellet vorteksle iyice karıştırıldıktan sonra 10 ml fiksatif (3 metilalkol/1 asetik asit) eklendi. 1200 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Bu fiksatikle yıkama işlemi üç kez tekrar edildi.

8- En son 1200 rpm de 10 dk santrifüj edildikten sonra pellet, soğuk lama 50-60 cm uzaktan, ortalama 15-20 damla (pelletin durumuna göre) olacak şekilde yayıldı.

9- Yayması yapılan preperatlara 65 derecede 1 gece kurutma işlemi uygulandı.

10- Kurumuş preperatlar giemsa boyama yöntemi ile boyandı ve kromozomlar mikroskopta incelendi. Sayısal analiz için en az 20 metafaz, yapısal analiz için en az 5 metafaz değerlendirilerek sonuçlar verildi.

3.1.2. Fetal Cilt Örneğinden Moleküler Çalışmalar

Fetal Cilt Örneğinden DNA İzolasyonu

Mekanik olarak(bistüri) parçalanmış yaklaşık 50 mg'lık fetal cilt örneği Promega Maxwell 16 Doku İzolasyon Kiti kullanılarak otomatik DNA izolasyon Cihazı kullanılarak genomik DNA elde edildi. İzole edilen DNA örnekleri NanoDrop Spektrofotometre cihazında 260/280 nm dalga boyunda ölçülerek her bir DNA örneğinin konsantrasyonu belirlendi. DNA örnekleri 20-60 ng olacak şekilde steril 1xTE Buffer ile sulandırılarak konsantrasyonu ayarlandı. Dilüsyonu tamamlanan genomik DNA lar bir sonraki işleme kadar -20 derecede muhafaza edildi.

Moleküler Karyotipleme (SNP Array)

Stok DNA örneklerinin bir kısmı başka bir tüpe alınarak, Affymetrix 250K SNP mikroarray metodu için gerekli olan 50 ng/µl konsantrasyonda olacak şekilde sulandırıldı. Çalışmada Affymetrix® Genome-Wide Human 250K SNP Array sistemi kullanılarak tüm genomda dağılmış yaklaşık 262 000 SNP genotiplendirildi. SNP çip analizinde Affymetrix şirketinin sağladığı protokol takip edildi. Tarama sonucunda mikrodizin elde edilen SNP sinyal alımı yüzdesi hesaplandı. İşlenmiş bu veri görsel ve interaktif inceleme olanağı veren arayüzler ile ilişkili kromozomlara dağıtıldı. İn siliko karyotipler hem gözle hem de farklı algoritmalar ile incelenerek CNV (Copy number variation; CNV)ler listelendi ve gerekli ileri moleküler analizler gerçekleştirildi.

Dizi Analizi Yöntemleri

Uygun primerler kullanılarak çalışması planlanan genlerin protein kodlayan tüm ekzonları ve ekzon-intron bağlantıları polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. Elde edilen PZR örnekleri pürifiye edilerek Applied Biosystem Genetic Analyzer 3500 ve Illumina MiSeq sistemleri ile DNA dizi analizi gerçekleştirildi. Elde edilen diziler ve okuma sayıları IGV ve SEQ programları kullanılarak analiz edildi. En az 50X okuma derinliği referans olarak kabul edildi. Analiz programlarında diziler referans diziler ile karşılaştırıldı ve tespit edilen değişimler literatür ve in-siliko analiz araçları ile taranarak ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) 2015 standartlarına göre yorumlandı ve anlamlandırıldı.

3. 2. İstatistiksel Yöntem

Sayısal değişkenler ortalama ve minimum-maksimum olarak belirtilmiş olup, oransal değişkenler % ve sayı olarak belirtilmiştir.

Verilerin analizleri R istatistik programı tarafından yapılmıştır (versiyon 3.5.1, Avusturya Viyana İstatistik ve Matematik Kurumu).



4. BULGULAR

Çalışmamıza, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'mize Kasım 2018-Şubat 2020 tarihleri arasında başvuran fetal anomali veya anomalileri nedeniyle termine edilip genetik inceleme yapılması uygun bulunmuş toplamda 56 hasta dahil edildi. Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen Kasım 2018-Şubat 2020 tarihleri arasında kliniğimizde toplam 2115 doğum gerçekleşmiştir. Bu süre içerisinde fetal anomali veya anomalileri nedeniyle terminasyon işlemi yapılan hasta sayısı ise 169 olarak tespit edilmiştir. Çalışma süresi içerisinde kliniğimizde görülen konjenital anomali insidansı %7.9 olarak belirlenmiştir. Bu 169 hastadan genetik incelenmesi yapılmış olan toplam 56 hasta tespit edilmiştir.

Kliniğimizde fetal anomali veya anomalileri nedeniyle terminasyon işlemi yapılan her hastaya genetik inceleme yapılmamaktadır. Hastanın daha önce genetik anomalili çocuk öyküsü, ebeveynlerde bilinen genetik anomali öyküsü, yakın akrabalarda genetik anomalili çocuk öyküsü, gestasyonel yaşı 35 ve üzerinde olması, genetik anomali veya anomalilere sebep olduğu bilinen teratojen maruziyeti, anormal serum tarama testleri ve pregestasyonel diyabet gibi maternal hastalıkların varlığı genetik inceleme yapılmadan önce değerlendirilen hususlardır. Tüm bu ve bunun gibi hususlar değerlendirildikten sonra terminasyon işlemini takiben genetik inceleme yapılmasına karar verilmektedir.

Çalışmamızda yaş, gravida, abortus, yaşayan çocuk sayısı ve tanı anındaki gestasyon haftası gibi maternal demografik veriler **Tablo 3**'de gösterilmiştir. Anomalili olguların tamamında doğum vajinal yoldan gerçekleşmiştir. Vajinal doğum kararı obstetrik endikasyonlara göre verilmiştir.

Tablo 3. Maternal Demografik Veriler.

	Ort	Min-Max
Yaş	28.54	19-47
Gravida	3.46	1-12
Abortus	0.62	0-5
Yaşayan çocuk sayısı	1.75	0-8
Gestasyon haftası	18.34	12-24

Çalışmamıza dahil edilen 56 hastanın fetal anomalileri incelendiğinde 38 (%67.8) hastada tek sistem anomalisi izlenirken, 18 (%32.2) hastada multisistem anomalisi olduğu izlenmiştir. Multisistem anomalisi olduğu tespit edilen hastalarda en fazla birliktelik gösteren sistem anomalileri merkezi sinir sistemi anomalileri ile iskelet sistemi anomalileri olmuştur. Konjenital anomalilerin sistemlere göre dağılımına baktığımızda en sık olarak merkezi sinir sistemi anomalileri karşımıza çıkmaktadır. Toplam 38 (%68) hastada merkezi sinir sistemi anomalisi izlenmiştir. Merkezi sinir sistemi anomalilerini sırayla iskelet sistemi anomalileri, lenfovasküler sistem anomalileri, gastrointestinal sistem anomalileri ve genitoüriner sistem anomalileri takip etmiştir. Çalışmamızda kistik higroma lenfovasküler sistem anomalileri içerisinde dahil edilmiştir. Konjenital anomalilerin sistemlere göre dağılımı **Tablo 4.**'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Anomalilerin Sistemlere Göre Dağılımı

Sistem	Olgu Sayısı (n)	Olgu Yüzdesi (%)
Merkezi Sinir Sistemi	38	68
Gastrointestinal Sistem	7	12
Genitoüriner Sistem	5	9
İskelet Sistemi	12	21
Kardiovasküler Sistem	3	5
Hidrops	3	5
Lenfovasküler Sistem	9	16

Olgular başvuru esnasındaki gestasyonel haftalarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1 olgular 11-16. gestasyonel hafta, Grup 2 olgular 16-20. hafta ve Grup 3 olgular ise 20-24. hafta olarak sınıflandırılmıştır. Tanı anında karşımıza en sık çıkan gestasyon haftası 21(%37) hasta ile Grup 2 yani 16-20 gestasyon haftası olarak tespit edilmiştir. Olguların gestasyonel haftalara göre dağılımı **Tablo 5.**'de verilmiştir.

Tablo 5. Olguların Gestasyon Haftasına Göre Dağılımı

Gestasyonel Hafta	Olgu Sayısı (n)	Olgu Yüzdesi (%)
11-16 hafta	18	32
16-20 hafta	21	37
20-24 hafta	17	31
Total	56	100

Fetal anomalilerin gestasyon haftasına göre dağılımına baktığımızda en anlamlı farkın lenfovasküler sistem ile iskelet sistemi anomalilerinde olduğu tespit edilmiştir. Lenfovasküler sistem anomalilerinin neredeyse tamamı 11-16. haftalar arasında tanı alırken, iskelet sistemi anomalileri genelde 16-20. haftalar arasında tanı almıştır. Anomalilerin gestasyon haftasına göre dağılımı **Tablo 6.**'da verilmiştir.

Tablo 6. Anomalilerin Gestasyon Haftasına Göre Dağılımı

Fetal Sistem	11-16 Hafta	16-20 Hafta	20-24 Hafta
MSS	11	14	13
GİS	1	2	4
GÜS	1	1	3
KVS	0	2	1
İSKELET	2	8	2
HİDROPS	1	1	1
LENFOVASKÜLER	7	2	0

Genetik inceleme sonucunda toplam 11 hastada sitogenetik incelemenin yapılabilmesi için yeterli ve uygun spesmenin olmadığı tespit edilmiştir. 10 hastada genetik anomali tespit edilmiş, 35 hastanın ise genetik inceleme sonucu normal tespit edilmiştir. Tespit edilen 10 genetik anomalinin 4 tanesi trizomi 21, 2 tanesi trizomi 18, 1 tanesi Turner Sendromu, 1 tanesi Cornelia de Lange Sendromu, 1 tanesi 20q13.13q13.2 mikrodelsyonu, 1 tanesi de 4p16.3 delesyon 10p15.3 duplikasyonu olarak kayıt altına alınmıştır.

Fetal anomalilerin genetik dağılımına baktığımızda en anlamlı sonucun kardiyovasküler sistem anomalilerinde olduğu tespit edilmiştir. Kardiyovasküler sistem anomalisi nedeniyle terminasyon işlemi yapılan 3 hastanın da yapılan genetik incelemesi

neticesinde anomalisi olduğu tespit edilmiştir. Fetal anomalilerin genetik sonuçlarının dağılımı **Tablo 7.**'de verilmiştir.

Tablo 7. Fetal Anomalilerin Genetik Sonuçlarının Dağılımı

Fetal Sistem	Üreme olmayan	Normal	Trizomi 18	Trizomi 21	Turner	Cornelia deLange	Diğer
MSS	8	27	0	1	0	1	1
GİS	0	5	0	0	0	1	1
GÜS	0	4	0	0	0	1	0
KVS	0	0	0	1	0	1	1
İSKELET	3	7	1	0	0	0	1
HİDROPS	1	2	0	0	0	0	0
LENFO-VASKÜLER	2	2	1	3	1	0	0

5. TARTIŞMA

Fetusun yapı, şekil ve fonksiyonlarının bir parçası veya bir kısmında morfogenez esnasında standart tipten anormal sapmayı tarifleyen ve doğum esnasında mevcut olan gelişim kusuruna konjenital anomali denir. (1) Konjenital anomaliler incelendiğinde etyolojisinde sıklıkla herhangi bir sebep saptanmaz. Etiyolojide en sık genetik faktörler suçlanırken, genetik faktörlerin yanı sıra maternal sistemik hastalıklar, çevresel faktörler, alkol, sigara, bağımlılık yapıcı maddeler, gebelikte alınan toksik ilaçlar, radyasyon, maternal enfeksiyonlar, plasental kan akımının bozulması ve perinatal enfeksiyonlar da konjenital anomalilere neden olabilecek diğer faktörler olarak gösterilir. (5)

Gerek görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler gerekse de 1. trimesterde kullanılan serum biyokimyasal markerların ve laboratuvar teknolojilerinin gelişmesi kromozom anomalilerinin ve fetal malformasyonların daha erken dönemde prenatal tanısına olanak sağlamıştır. Tanı sonrası yönetim şeklinin daha erken gebelik haftalarında belirlenmesini anomalilerin erken tespiti sağlamaktadır. (6)

Refere merkezlerde yapılan çalışmalarda konjenital anomali insidansı %3-5 olarak belirtilmektedir (103,104,105). Konjenital anomali sıklığı dünyada ve ülkemizde ırklara, coğrafi bölgelere, sosyoekonomik düzeye, çevresel faktörlere, beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişmektedir. Garne ve arkadaşları Avrupa'da 17 bölgeyi içine alan çok merkezli çalışmalarında konjenital anomali sıklığının ülkelere göre farklılık gösterdiğini ve %0.17 - %0.91 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (115).

Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda, konjenital anomali sıklıkları Göynüner ve ark. tarafından %0.44 olarak, Tomatir ve ark. tarafından %0.29 olarak, Çakmak ve ark. tarafından %2 olarak, Kurdoğlu ve ark. tarafından %1.12, Bayhan ve ark. tarafından %2.79 olarak tespit edilmiştir (106,107,108,109.110)

Çalışmamızda tespit ettiğimiz fetal anomali sıklığı %7.9 olarak tespit edilmiştir. Dünyada ve ülkemizde yapılan benzer çalışmalara göre bu sonucun çalışmamızda yüksek olmasının sebebi kliniğimizin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde bu tarz hastaların tanı, teşhis ve tedavisi için yönlendirildiği tersiyer bir merkez olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Görüntüleme teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak daha modern cihazların yaygın kullanımı, hastaların antenatal bakım konusunda bilinçlenmesi, serum belirteçlerinin ve tarama testlerinin kullanımının fazlalaşması ve geçmiş yıllara göre deneyimli kadın doğum hekimi ve perinatolog sayısının artması bu artışın diğer sebepleri olarak düşünülmektedir.

Erdem ve ark.'nın yaptığı Gazi Üniversitesinde yaptığı bir çalışmada; ultrasonografinin konjenital malformasyonların saptanmasında sensitivitesi %79.3, spesifitesi %99.94, pozitif belirleyici değeri %95.83 ve negatif belirleyici değeri %99.64 olarak bulunmuştur. Antenatal takip ve konjenital anomali taramasında ultrasonografinin önemi bu çalışmayla da bir kez daha ortaya konmuştur (111).

Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda maternal yaş ile konjenital anomali arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çakmak ve ark. tarafından, Kurdoğlu ve ark. tarafından, Biri ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda anomalili olguların en sık 21-30 yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir (109,110,112). Çalışmamızda yer olguların yaş ortalaması incelendiğinde 28,54 olarak tespit edilmiştir. Bu durum benzer çalışmalarla uyum göstermektedir.

Anomali tiplerinin ultrasonografide saptanabilme oranlarına bakıldığında %22 ile %55 arasında değişmekte olduğu gözlenmiştir. Bu oran merkezi sinir sistemi anomalilerinde neredeyse %100'e yakın iken, kardiyovasküler sistem için %25-60 ve yarı damak/dudak için daha da düşük olarak raporlanmıştır (3). Ülkemizde Bayhan ve ark. tarafından, Göynüner ve ark. tarafından, Kurdoğlu ve ark. tarafından yapılan diğer çalışmalarda olduğu

gibi bizim çalışmamızda da merkezi sinir sistemi anomalileri %68 ile ilk sırada yer almaktadır (106,107,110).

Çalışmamızda merkezi sinir sistemi anomalilerinin alt tipleri incelediğinde ilk sırayı NTD'nin aldığı tespit edilmiştir. Kurdoğlu ve ark. tarafından Van yöresinde yapılan çalışmada en sık görülen merkezi sinir sistemi anomalisi alt tipi de NTD olarak tespit edilmiştir. Bu durum çalışmamızla benzerlik göstermiştir (110).

Dünya genelinde en sık rastlanan anomali tipi kardiyak anomalilerdir. Buna rağmen ultrasonografik incelemede en sık gözden kaçan anomali grubu da yine kardiyak anomali grubudur. En sık gözlenen konjenital anomaliler kardiyak nedenli olmasına rağmen çalışmamızda %5'lik görülme oranıyla altıncı sıklıkla tespit edilen anomali grubu olmuştur. Bayhan ve ark. tarafından yapılan çalışmada kardiyovasküler sistem anomalisi oranı %3.4 (10/294) olarak tespit edilmiştir (106). 2002–2003 yılları arasında prematür ve matür yenidoğan servislerindeki bebeklere yapılan ekokardiyografik incelemeler neticesinde Güven ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada konjenital kalp hastalığı görülme oranı % 4,9 olarak belirlenmiştir (113). Bu oranlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Bu tür anomalilerin tarama programları esnasında gözden kaçması, minör kardiyak defektlerin tespitinin zorluğu, terminasyon endikasyonun dar bir aralıkta olması ve deneyimli pediatrik kardiyolog sayısının az olması gibi etkenler kardiyak anomali oranının düşük olmasının nedenleri arasında sayılabilir.

Konjenital anomaliler genellikle izole olmakla birlikte, birçok sistemi kapsayacak şekilde multiple konjenital anomali olarak da görülebilmektedir (110,114). Çalışmamızda tespit edilen anomaliler %67.8 'i tek sistem anomalisiyken, %32.2'si ise multisistem anomalileriydi. Multisistem anomalilerine bakıldığında en fazla birlikteliğin merkezi sinir sistemi anomalileriyle iskelet sistemi anomalileri arasında olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda gestasyon haftasına göre bakıldığında hastaların en çok 2. Grup olarak adlandırılan 16-20. gebelik haftalarında tanı aldıkları görülmüştür. Anomalilere göre gestasyon haftalarına bakıldığında en anlamlı sonucun lenfovasküler sistem anomalilerinde olduğu tespit edilmiştir. Lenfovasküler sistem anomalilerinin yaklaşık %78'i 11-16. gebelik haftaları arasında tanı almışlardır.

Konjenital anomali veya anomalileri nedeniyle terminasyon yapıp genetik incelemesi uygun bulunan 56 hastanın genetik sonuçlarına bakıldığında 35 hastanın istenen genetik sonuçlarının normal olduğu tespit edilmiştir. 10 hastada istenen testler sonucunda genetik anomali tespit edilmiştir. Tespit edilen genetik anomaliler içerisinde en sık trizomi 21 (4 hastada tespit edilmiş olup, genetik anomaliler içerisindeki oranı %40'dır) izlenmiştir. Trizomiler en sık görülen kromozom anomali grubunu oluşturmaktadır. Tüm trizomiler içerisinde en sık izleneni ise trizomi 21'dir (10). Bu durum bizim çalışmamızda da benzerlik göstermektedir.

Fetal anomali veya anomalileri nedeniyle terminasyon işlemi uygulanıp genetik incelemesi yapılan 56 hastadan 45 tanesinin genetik sonucu çıkmıştır. Bu 45 hastadan 10 tanesinde genetik anomali tespit edilmiştir. Dolayısıyla genetik sonucu çıkmayan hastalar göz ardı edildiğinde fetal anomali nedeniyle terminasyon yapılan hastalarda genetik anomali görülme oranı yaklaşık %22 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda trizomi 21 dışında, 2 hastada trizomi 18, 1 hastada Turner Sendromu, 1 hastada Cornelia de Lange Sendromu, 1 hastada 20q13.13q13.2 mikrolelesyonu, 1 hastada da 4p16.3 delesyon 10p15.3 duplikasyonu tespit edilmiştir.

Prenatal tanı konulan kardiyak defektlerin yaklaşık %30-40'ına kromozomal anomaliler eşlik ederler. En sık eşlik eden kromozomal anomali ise yaklaşık %50 vakada izlenen trizomi 21'dir. Bizim çalışmamızda ise fetal anomali ile genetik anomali ilişkisine bakıldığında en anlamlı sonuç kardiyovasküler sistem anomalilerinde ortaya çıkmıştır.

Toplamda 3 hastada kardiyovasküler sistem anomalisi izlenmiş olup bu 3 hastada da genetik anomali izlenmiştir.

Genetik incelemesi yapılan toplam 11 hastada sitogenetik incelemenin yapılabilmesi için yeterli ve uygun spesmenin olmadığı tespit edilmiştir. Bu durumun genetik inceleme için spesmenin alımından, genetik incelemenin yapıldığı merkeze ulaştırılmasına kadar olan sürenin uzamasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ortaya çıkan anne yaşı ortalamasının 28.54 olması ülkemizde evlenme ve dolayısıyla gebe kalma yaşının küçük olmasıyla açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Konjenital anomalilerin perinatal mortalite ve morbiditesinin en sık nedenlerinden olduğu, tüm canlı doğumların %3-4'ünde görüldüğü tespit edilmiştir. Konjenital anomaliler izole ya da çoğul olabileceği gibi bir ya da birden çok sistemi etkileyebilecek şekilde görülebilir. Konjenital anomalilerin nedenlerine baktığımızda genetik ve genetik dışı nedenler olarak ikiye ayırabiliriz.

Biz bu çalışmamızda fetal anomalilerin genetik nedenlerle olan bağlantısını değerlendirmek istedik. %22'lik fetal anomali-genetik anomali ilişkimiz göz önüne alındığında fetal anomali veya anomalileri nedeniyle terminasyonu yapılan hastalardan alınacak ayrıntılı anemnez ile uygun görülen hastalara genetik değerlendirme yapılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

Daha modern hale gelmiş ultrasonografi cihazlarının yaygın kullanılmasının, gebelerin rutin antenatal bakım konusunda daha bilinçli hale gelmesinin, deneyimli kadın doğum uzmanlarının sayısının artmasının konjenital anomalilerin tespit oranlarında artışa sebep olduğu düşüncesindeyiz. Daha doğru konjenital anomali insidansının saptanması için hastane bazlı çalışmalar yerine toplum bazlı ve ulusal düzeyde çalışmaların yapılmasının daha uygun olacağı göz ardı edilmemelidir.

Türkiye'nin doğusundaki eğitim düzeyinin ve sosyoekonomik düzeyin batısına oranla daha düşük olması göz önüne alındığında, hastalarımızın antenatal takiplerinin yetersiz olduğu ve ileri gebelik haftalarında kliniklere başvurdukları görülmektedir. Bölgemizde; birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerini yaygınlaştırılmalı, özellikle reproduktif yaş grubundaki kadınlar gebelik takibi konusunda bilinçlendirilmelidir. Antenatal takiplere erken haftalarda başlamak, konjenital malformasyonların daha erken gebelik haftalarında saptanmasına, ileri teşhis ve tedaviye yönelik girişimlerin yapılmasına olanak sağlayacaktır. Tüm bunlar perinatal mortalite ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunacaktır.

Fetal anomali-genetik anomali ilişkisini inceleyen nadir çalışmalardan olan bu çalışmamızın ileride bu alanda araştırma yapacakların yollarına ışık olabileceği düşüncesindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TV. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. 5th d. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993. p. 142-73.
2. Manning FA. Imaging in the diagnosis of fetal anomalies. In: Creasy RK, Resnik R, editors. Creasy&Resnik's Maternal- Fetal Medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 275-99.
3. Gadow EC. Primary prevention of birth defects. In: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, editors. The Perinatal Medicine of the New Millenium. Bologna: Monduzzi Ed.; 2001. p.319-25.
4. Opitz JM, Wilson GN, Barness EG. Abnormalities of blastogenesis, organogenesis, and phenogenesis. In: Barness EG, editor. Potter's Pathology of the Fetus and Infant. St. Louis: Mosby; 1997. p. 65-102.
5. Kalter H. Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:131-282.
6. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008;115(6):689-96. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01700.x>
7. Garne E, Khoshnood B, Loane M, Boyd P, Dolk H, et al. Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study. *BJOG* 2010;117(6):660-6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02531.x>
8. Stevenson RE, Hall JG. Human Malformations and Related Anomalies: Oxford University Press. In Stock: 2005 ; (1): 1- 25
9. Bijima HH, Heide AVD, Wildschut HIJ: Decision-Making After Ultrasound Diagnosis of Fetal Abnormality. *Reproductive Health Matters* 2008; 16: 82-89.
10. Williams Obstetrics, 23 ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. Sc 3. Antepartum Ch. 12 Genetics page: 267-270
11. Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child* 1994; 71: 343-5.
12. Rodeck CH, Whittle MJ. Fetal Medicine.:Basic Science and Clinical Practice. Elsevier Health Sciences; 1999.

13. Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Bum J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child* 1996; 75: 38-41
14. Brewer CM, Holloway SH, Stone DH, Carothers AD, FitzPatrick DR. Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers. *J Med Genet* 2002;39 (9): 54.
15. Carey JC. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. In: Cassidy SB, Allanson JE. *Management of Genetic Syndromes*. 2nd. New York, NY: Wiley-Liss; 2005: 555-68.
16. Gravholt CH, Stochholm K. The epidemiology of Turner syndrome. *International Congress Series* 2006; 1298: 139–45.
17. Saenger P, Albertsson WK, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86 (7): 3061-9.
18. Verri A, Cremante A, Clerici F, Destefani V, Radicioni A. Klinefelter's syndrome and psychoneurologic function. *Mol Hum Reprod* 2010; 16(6):425-33.
19. Rovet J, Netley C, Keenan M, Bailey J, Stewart D. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil* 1996; 29: 180- 96.
20. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM, et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med* 2003; 5: 460–8.
21. Khalifa MM, Struthers JL. Klinefelter syndrome is a common cause for mental retardation of unknown etiology among prepubertal males. *Clin Genet* 2002; 61: 49–53.
22. Botto, L.D., et al., Neural-tube defects. *N Engl J Med*, 1999. 341(20): p. 1509-19.
23. Tuncbilek, E., K. Boduroğlu, and M.J.T.T.j.o.p. Alikasıfoğlu, Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. 1999. 41(3): p. 299-305.
24. McLone, D.G., et al., Overview of the management of myelomeningocele (spina bifida). 2013.
25. Bailey, L.B., G.C. Rampersaud, and G.P. Kauwell, Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr*, 2003. 133(6): p. 1961s-1968s.
26. Salamanca, A., et al., Prenatal ultrasound semiography of anencephaly: sonographic-pathological correlations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1992. 2(2): p. 95-100.

27. Paladini, D. and P. Volpe, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*. Second Edition. 2014.
28. Ekin, A., et al., Chromosomal and structural anomalies in fetuses with open neural tube defects. *J Obstet Gynaecol*, 2014. 34(2): p. 156-9.
29. Yazici, L.E., et al., Chromosomal anomalies and additional sonographic findings in fetuses with open neural tube defects. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. 286(6): p. 1393-8.
30. Gümüş, İ., et al., Fetal merkezi sinir sistemi anomalili 101 olgunun değerlendirilmesi. 2016. 24(3).
31. Goldstein, R.B., A.S. LaPidus, and R.A. Filly, Fetal cephaloceles: diagnosis with US. *Radiology*, 1991. 180(3): p. 803-8.
32. Patterson, R.J., et al., Atretic parietal cephaloceles revisited: an enlarging clinical and imaging spectrum? *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998. 19(4): p. 791-5.
33. Budorick, N.E., et al., Cephalocele detection in utero: sonographic and clinical features. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995. 5(2): p. 77-85.
34. Bulas, D., Fetal evaluation of spine dysraphism. *Pediatr Radiol*, 2010. 40(6): p. 1029-37.
35. Rossi, A., et al., Imaging in spine and spinal cord malformations. *Eur J Radiol*, 2004. 50(2): p. 177-200
36. DÜrÜ, S., Soner DÜrÜ, Erhan TürKÖğlÜ.
37. Biggio, J.R., Jr., K.D. Wenstrom, and J. Owen, Fetal open spina bifida: a natural history of disease progression in utero. *Prenat Diagn*, 2004. 24(4): p. 287-9.
38. Babcook, C.J., R.H. Ball, and M.L. Feldkamp, Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses with open spina bifida: population based study in Utah. *J Ultrasound Med*, 2000. 19(9): p. 619-23; quiz 625-6.
39. Bowman, R.M., et al., Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg*, 2001. 34(3): p. 114-20.
40. Okurowska-Zawada, B., et al., Quality of life in children and adolescents with cerebral palsy and myelomeningocele. *Pediatr Neurol*, 2011. 45(3): p. 163-8.
41. Adzick, N.S., et al., A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*, 2011. 364(11): p. 993-1004.

42. Kohl, T., et al., Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention. *Surg Endosc*, 2009. 23(4): p. 890-5.
43. Verbeek, R.J., et al., Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol*, 2012. 54(1): p. 15- 22.
44. Feng, C., et al., A comparison between placental and amniotic mesenchymal stem cells for transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in experimental spina bifida. *J Pediatr Surg*, 2016. 51(6): p. 1010-3.
45. Özgünen, F.T.J.A.K.T.D., Ultrasonografi ile Fetal Santral Sinir Sistemi Anomalilerinin Tanısı. 12(2).
46. Fleischer, A., et al., Agenesis of the corpus callosum. 1996. 18: p. 383-5.
47. Jeret, J.S., et al., Clinicopathological findings associated with agenesis of the corpus callosum. *Brain Dev*, 1987. 9(3): p. 255-64.
48. Paul, L.K., et al., Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci*, 2007. 8(4): p. 287- 99.
49. d'Ercole, C., et al., Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn*, 1998. 18(3): p. 247-53.
50. Levine, D., et al., Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology*, 2003. 229(1): p. 51-61.
51. Levine, D., et al., MR imaging appearance of fetal cerebral ventricular morphology. *Radiology*, 2002. 223(3): p. 652-60.
52. Gupta, J.K. and R.J. Lilford, Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn*, 1995. 15(4): p. 301-12.
53. D'Antonio, F., et al., Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2016. 138(3).
54. Richards, L.J., C. Plachez, and T. Ren, Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet*, 2004. 66(4): p. 276-89
55. Dubourg, C., et al., Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*, 2007. 2: p. 8.
56. Hayashi, Y., et al., Prenatal findings of holoprosencephaly. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2015. 55(3): p. 161-3.

57. Benawra, R., H.H. Mangurten, and D.R. Duffell, Cyclopia and other anomalies following maternal ingestion of salicylates. *J Pediatr*, 1980. 96(6): p. 1069-71.
58. Cohen, M.M.J.T.J.o.p., An update on the holoprosencephalic disorders. 1982. 101(5): p. 865-869.
59. Demyer, W., W. Zeman, and C.G. Palmer, THE FACE PREDICTS THE BRAIN: DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MEDIAN FACIAL ANOMALIES FOR HOLOPROSENCEPHALY (ARHINENCEPHALY). *Pediatrics*, 1964. 34: p. 256-63.
60. Hall, R.K., et al., Solitary median maxillary central incisor, short stature, choanal atresia/midnasal stenosis (SMMCI) syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997. 84(6): p. 651-62.
61. Cohen, M.M., Jr., Problems in the definition of holoprosencephaly. *Am J Med Genet*, 2001. 103(3): p. 183-7.
62. Olsen, C.L., et al., Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children: New York State, 1984-1989. *Am J Med Genet*, 1997. 73(2): p. 217-26.
63. Pilu, G., et al., Intraventricular fused fornices: a specific sign of fetal lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1994. 4(1): p. 65-7.
64. Chapman, T., et al., Diagnostic imaging of posterior fossa anomalies in the fetus and neonate: part 2, Posterior fossa disorders. *Clin Imaging*, 2015. 39(2): p. 167-75.
65. Keogan, M.T., A.B. DeAtkine, and B.S. Hertzberg, Cerebellar vermian defects: antenatal sonographic appearance and clinical significance. *J Ultrasound Med*, 1994. 13(8): p. 607-11.
66. Klein, O., et al., Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst*, 2003. 19(7-8): p. 484-9
67. Estroff, J.A., M.R. Scott, and B.R. Benacerraf, Dandy-Walker variant: prenatal sonographic features and clinical outcome. *Radiology*, 1992. 185(3): p. 755-8
68. Ecker, J.L., et al., The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and DandyWalker variant: associated findings and outcomes. *Prenat Diagn*, 2000. 20(4): p. 328-32.
69. Forzano, F., et al., Posterior fossa malformation in fetuses: a report of 56 further cases and a review of the literature. *Prenat Diagn*, 2007. 27(6): p. 495-501.
70. Jha, V.C., et al., A case series of 12 patients with incidental asymptomatic Dandy-Walker syndrome and management. *Childs Nerv Syst*, 2012. 28(6): p. 861-7.
71. Tümtürk, A.F. and Ö.J.T.N.D. İS, Dandy-Walker malformasyonu. 2013. 2: p. 180-184.

72. Ewart, M.C. and T.E. Oh, The Dandy-Walker syndrome. Relevance to anaesthesia and intensive care. *Anaesthesia*, 1990. 45(8): p. 646-8
73. Kibar AE, Çakır BÇ, Tiryaki T, Peltek N, Yılmaz H, Atayurt H ve ark. Göğüs duvarında kistik higroma: nadir bir yerleşim yeri. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:241-3.
74. Gray SW, Skandalakis JE. *Embryology For Surgeons* (2nd ed). Saunders, Philadelphia 1972.
75. Sadler TW. *Medical Embryology* (5th ed). Williams and Wilkins, Baltimore 1990.
76. Ackerman KG, Herron BJ, Vargas SO, et al. Fog2 is required for diaphragm and lung development in mice and humans. 2005;
77. Ashcraft K.W., Holcomb G.W III, Murphy P.J, Congenital Diafragmatic Hernia and Eventration *Pediatr Surg* 2005, pp:304-324
78. Hout L, Sluiter I, Gischler S, Klein A, Rottier R, Ijsselstijn H, Reiss I, Tibboel D. Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia?. *Pediatr Surg Int*. 2009 September; 25(9): 733–743
79. Van Praagh R, Geva T, Kreutzer J. Ventricular septal defects: how shall we describe, name and classify them? *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14(5):1298–9.
80. SağınSaylam G, Paytoncu Ş. Ventriküler septal defekt: sınıflandırma, tanı, uzun süreli izlem ve tedavi. *Türkiye Klin J Cardiol-Special Top*, 2008;1(4):30–42.
81. Mitchell SC, Korones SB BH. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*, 1971; 43(3)(323):32.
82. McDaniel NL, Gutgesell HP. *Ventricular Septal Defects. İçinde: Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 7. Baskı. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 668–83.*
83. Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. *Circulation*, 1968; 38(3):604–17.
84. Hoffman JI. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am*, 1990;37(1):25–43.
85. Nora J, Fraser F. *Medical genetics. Philadelphia: Lea & Febiger; 1974: 334*
86. Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects-chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr*, 2007; 96(8):1142–5.

87. Greenleaf CE, Urencio JM, Salazar JD, Dodge-Khatami A. Hypoplastic left heart syndrome: current perspectives. *Transl Pediatr.* Jul, 5 (3); 142-147, 2016.
88. Simpson JM. Hypoplastic left heart syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 5: 271- 8, 2000
89. Jacobs, M.L. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69 (4 Suppl), S77-82. 56
90. Bailliard, F.,Anderson, R.H. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis*, 2009, 4, 2.
91. Spitz L. Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. *J Pediatr Surg* 2006;41:1635–40.
92. Bodian M (esc): Congenital duodenal obstruction and mongolism. *BJM* 1:77,1952.
93. Young DG and Wilkinson AW: Abnormalities associated with neonatal duodenal obstruction. *Surgery* 63: 832-836, 1968.
94. Şencan A, Mir E, Günşar C, et al: Symptomatic annular pancreas in newborns. *Med Sci Monit* 8 (6): 434-437,2002.
95. Hahn H. Genetics of kidney development: pathogenesis of renal anomalies. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 729-734.
96. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, et al. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2): 233.
97. Rodriguez MM. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Fetal and pediatric pathology* 2014; 33: 293-320.
98. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675-692.
99. Winter RM, Knowles SA. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: confirmation of autosomal recessive inheritance. *J Med Genet* 1986; 23: 360-362.
100. Nasir AA, Ameh EA, Abdur-Rahman LO, et al. Posterior urethral valve. *World J Pediatr* 2011; 7: 205–216.
101. Herring JA. Tachdjian 'in *Pediatric Orthopedics*. Çev. Edit. : Prof. Dr. Tuncay Centel, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012; 4: 1070–110.
102. Canale Terry S., Beaty James H. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Çev. Edit. : Mustafa Başbozkurt, editor. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2011; 11: 1079–100.

103. Gadow EC. Primary prevention of birth defects. In: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, editors. *The Perinatal Medicine of the New Millenium*. Bologna: Monduzzi Ed.; 2001. p. 319-25.
104. Riley MM, Halliday JL, Lumley JM. Congenital malformations in Victoria, Australia, 1983-95: an overview of infant characteristics. *J Paediatr Child Health* 1998;34:233-40.
105. Al-Jama F. Congenital malformations in newborns in a teaching hospital in eastern Saudi Arabia. *J Obstet Gynaecol* 2001;21:595-8.
106. Bayhan G, Yalınkaya A, Yalınkaya Ö, Gül T, Yayla M, Erden AC. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde konjenital anomali görülme sıklığı. *Perinatoloji Dergisi* 2000;8:99-103.
107. Göynüner FG, Kepkep K, Yetim G, Tuncay Y, Koç A, Tatal E. Doğumlarda majör konjenital anomalilerin retrospektif analizi. *Perinatoloji Dergisi* 2005;13:31-4.
108. Tomatir AG, Demirhan H, Sorkun HC, Köksal A, Ozerdem F, Cilengir N. Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey. *Genet Mol Res* 2009;8: 19-27.
109. Çakmak B, Hısım Y, Aysal T, Özsoy Z, Demirtürk F. Major konjenital anomaliler: Gaziosmanpaşa Üniversitesi üç yıllık deneyim. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;4:24-8.
110. Kurdoğlu M, Kuroğlu Z, Küçükaydın Z, Kolusarı A, Adalı E, Yıldızhan R ve ark. Van yöresinde konjenital malformasyonların görülme sıklığı ve dağılımı. *Van Tıp Dergisi* 2009;16: 95-8.
111. Erdem M, Erdem A, Yıldız A, Güner H. Konjenital Malformasyonların Prenatal Tanısında Ultrasonografinin Yeri. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1992; 2: 93-99
112. Biri A, Onan A, Korucuoğlu Ü, Taner Z, Tıraş B, Himmetoğlu Ö. Bir üniversite hastanesinde konjenital malformasyonların görülme sıklığı ve dağılımı. *Perinatoloji Dergisi* 2005;13:1-5.
113. Güven H, Rahmi Bakiler A, Kozan M, Aydınlioğlu H., Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg* 2006; 49(1):008-011
114. Chiosac AA, Manole A, Gorduza EV, Stamatin M, Titianus M, Ivan A. Research on the incidence and prevelance of congenital abnormalities in Iași district and Iași city, from 2001 to 2008. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2010;114:836-40.

115. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe.

