



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

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
BİRİNCİ –İKİNCİ TRİMESTER ANOMALİ TARAMA
TESTLERİNİN KROMOZOM ANALİZİ SONUÇLARI

Dr. Banu BOSO

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SÜLEYMAN CANSUN DEMİR

ADANA- 2018

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

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
BİRİNCİ –İKİNCİ TRİMESTER ANOMALİ TARAMA
TESTLERİNİN KROMOZOM ANALİZİ SONUÇLARI

Dr. Banu BOSO

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SÜLEYMAN CANSUN DEMİR

ADANA- 2018

KABUL ve ONAY



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamın her aşamasında hep yanımda olan ve bana desteğini hiç esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. SÜLEYMAN CANSUN DEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık eğitim sürecinde eğitimime katkıda bulunan bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarıma; emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e, sayın Prof. Dr. Turan ÇETİN'e, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar'a, sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, sayın Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, sayın Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, sayın Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, sayın Doç. Dr. Ümran K. GÜLEÇ'e ve sayın Yard.Doç.Dr. Mete SUCU'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki istatistik verilerin analizlerini yapan Tıbbi Biyoistatistik Anabilim dalından sayın hocam Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU'na ve Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı başkanı sayın Prof.Dr. Ümit LÜLEYAP'A, sayın Prof. Dr. Ayfer PAZARBAŞI'NA, İntergen Laboratuvarı'ndan Prof. Dr. Serdar CEYLANER'E ve laboratuvarında görevli Kübra YILDIRIM'A sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Kromozomal Anomaliler	1
2.1.1. Sayısal Kromozomal Anomaliler.....	1
2.1.1.1. Trizomiler	2
2.1.1.2. Monozomiler	2
2.2. Down Sendromu ve Diğer Kromozomal Hastalıklar	2
2.2.1. Down Sendromu	3
2.2.2. Trizomi 18: Edwards Sendromu	7
2.2.3. Trizomi 13: Patau Sendromu	8
2.2.4. Monozomi X: Turner Sendromu.....	9
2.2.4.1. Triploidi.....	9
2.2.3. Yapısal Kromozomal Anomaliler	10
2.2.3.1. Mikrodelesyon 22q11.2: DiGeorge Sendromu.....	11
2.3. Prenatal Tanı	12
2.3.1. Prenatal Tanı Amaçları	12
2.3.2. Prenatal Tanı Endikasyonları	13
2.3.3. Prenatal Tanı Yöntemleri.....	13
2.3.3.1. Birinci Trimester Taraması.....	14
2.3.3.2. İkinci Trimester Taraması	21
2.3.3.3. Major Anomaliler	25
2.3.3.4. Minör anomaliler veya az zararlı belirteçler “soft marker”	26

2.3.4. Prenatal Tanıda En Sık Kullanılan Major ve Minor Belirteçler	26
2.3.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri.....	26
2.3.4.2. Kardiyak Anomaliler	31
2.3.4.3. Fetal Yüz ve Boyun Anomalileri.....	37
2.3.4.4. Pulmoner Anomaliler	38
2.3.4.5. İskelet Sistemi Anomalileri	38
2.3.4.6. Abdominal Duvar Defektleri	39
2.3.4.7. Gastrointestinal Sistem Anomalileri.....	40
2.3.4.8. Üriner Sistem Anomalileri	41
2.3.4.9. Diğer Minor Belirteçler	44
2.3.5. Prenatal ve Preimplantasyon Tanı Yöntemleri	46
2.3.5.1.Koryonik Villüs Örnekleme (CVS)	46
2.3.5.2. Amniyosentez(AS)	47
2.3.5.3.Kordosentez(KS)	49
2.3.5.4. Serbest Fetal DNA Bakılması-NIPT (Noninvazif Prenatal Test).....	50
2.3.5.5. Genetik Testler	51
3. MATERYAL VE METOD	54
3.1. Çalışma Tasarımı	54
3.2. Çalışmada Kullanılan Görüntüleme ve Laboratuvar Yöntemleri	54
3.3. İstatistiksel Analiz.....	55
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇLAR	88
7. KAYNAKÇA.....	89
ÖZGEÇMİŞ	104

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Down Sendromu ile İlişkili Minor Anomaliler.....	5
Tablo 2. Hastaların Çalışmaya Alınma Endikasyonları	56
Tablo 3. Hastalara Uygulanan İnvazif İşlem Sıklıkları.....	57
Tablo 4. Hastalardaki Minor Belirteç Sıklıkları.....	59
Tablo 5. Hastalardaki MSS Anomali Sıklığı.....	60
Tablo 6. Hastalardaki Kardiyak ve Pulmoner Anomali Sıklığı	61
Tablo 7. Hastalardaki İskelet Sistemi Anomalileri ve Abdominal Duvar Defektleri.....	62
Tablo 8. Hastalarda Üriner ve Gastrointestinal Sistem Anomalileri Sıklığı	63
Tablo 9. Hastalardaki Diğer Anomali Sıklıkları	64
Tablo 10. Karyotip Analiz Sonuçları ile Çalışmaya Alınma Endikasyonları Arasındaki İlişki.....	66
Tablo 11. Minor Belirteçler ile Karyotip Analiz Sonuçları Arasındaki İlişki.....	67
Tablo 12. MSS Bulguları ile Karyotip Analiz Sonuçları Arasındaki İlişki.....	73
Tablo 13. Kardiyovasküler Sistem Bulguları ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki	76
Tablo 14. Solunum Sistemi Bulguları ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki.....	78
Tablo 15. Gastrointestinal Sistem Bulguları ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki	78
Tablo 16. Fetal Yüz- Boyun Anomalileri ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki	79
Tablo 17. Üriner Sistem Bulguları ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki.....	80
Tablo 18. Sınıflandırılmayan Diğer Bulgular ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki	81

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AC: Abdominal Circumference- Karın Çevresi

AFP: α -Feto Protein

AS: Amniyosentez

AVSD: Atriyo-Ventriküler Septal Defekt

β -hCG: β - Human Corionic Gonadotropine- İnsan Koryonik Gonadotropin

CRL: Crown-Rump Length-Baş Popo Mesafesi

CVS: Koryonik Villüs Örnekleme

DV: Duktus Venosus

E₃: Östriol

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

FL: Femur Length- Femur Uzunluğu

HC: Head Circumference- Baş Çevresi

KS: Kordosentez

MoM: Multiples of Median

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NT: Nuchal Translucency- Ense Kalınlığı

NIPT: Non Invasive Prenatal Test

PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein A- Gebelik İlişkili Plazma Proteini A

USG: Ultrasonografi

VSD: Ventriküler Septal Defekt

ÖZET

Gebeliklerin % 2-3'ünde major konjenital anomaliler gebelik sırasında veya hemen doğum sonrasında tanımlanır.

Prenatal tanı, anöploidi ve nöral tüp defektlerinin rutin tarama testlerini, amniyosentez, kordosentez ve koryon villüs örnekleme gibi invaziv tanısal testleri, spesifik genetik hastalık riski yüksek olanlara önerilen ek tarama ve tanı testlerini, özelleşmiş sonografi ve diğer fetal görüntüleme teknikleri ile yapısal malformasyonların tanınmasını kapsar. Çalışmamızda amacımız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) kadın hastalıkları ve doğum kliniği perinatoloji ünitesinde 1 Aralık 2014-31 Aralık 2016 tarihleri arasında, ultrasonografi (USG) bulguları, ikili test, üçlü test sonuçlarına göre kromozom anomalisi açısından yüksek risk saptanan gebelere yapılan koryonik villüs örnekleme(CVS), amniyosentez(AS), kordosentezlerin(KS) kromozom analizi sonuçlarını değerlendirmektir.

Çalışmamız bir retrospektif çalışma olarak planlandı. Çalışmamıza 1 Aralık 2014 - 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Ünitesi'nde; ikili test bozukluğu, üçlü test bozukluğu, ileri anne yaşı, önceki gebeliğinde anomalili bebek anamnezi veya trizomili akraba anamnezi veya ultrasonografi ile tespit edilmiş anomali veya anöploidi düşündürülen belirteç, kesin tanı isteği nedenleriyle başvuran ve yüksek riskli gebelik nedeniyle CVS, amniyosentez, kordosentez yapılan 1298 gebe dâhil edildi.

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Chi-Square test ile saptanmıştır. Normal dağılıma uyan, sayısal veriler arasındaki ilişkiler, ANOVA, Bağımsız Örneklem t-Testi ile değerlendirilirken, normal dağılıma uymayan sayısal veriler arasındaki ilişkiler Mann-Whitney U ve Wilcoxon Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya 1298 hasta alınmıştır. Çalışma grubunun yaş ortalaması 32.03 ± 6.59 (min-maks:15-50)'dur. Çalışma grubunun çalışmaya alındığı dönemki gebelik hafta ortalaması 16.88 ± 3.63 (min-maks:11-32)'dür.

841 hastaya (%64.8) amniyosentez uygulanırken, 57 hastaya kordosentez (%4.4), 400 hastaya (%30.8) ise CVS uygulanmıştır.

Prenatal tanı işlemi yapılan 1298 hastanın 369'unda (%28.4) ikili test sonuçlarında bozukluk tespit edilmişken, hastaların %28.2'inde (n: 366) fetal anomali görülmüştür.

Çalışmaya alınan 1298 hastanın 1120'sinde (%86.2) herhangi bir kromozom bozukluğu saptanmamıştır. 49 hastaya Trizomi 21 tanısı, 27 hastaya Trizomi 18 ve 14 hastaya Trizomi 13 tanısı konulmuştur. Turner sendromu, hastaların 10'unda görülmüştür.

Çalışmamızda, bir minör belirteci olan hastalara göre, birden fazla minör belirteci olan hastaların kromozomal bozukluğu olma oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur ($p:0.01$).

İkili test bozukluğu endikasyonu nedeni ile karyotip analizi yapılan 369 hastanın 31'inde (%8.4) kromozomal anomali saptanmıştır. Fetal anomali saptanan 366 hastanın 70'inde (%19.1) kromozomal anomali saptanmıştır. NT artışı olan 112 hastanın 27'sinde

(%24.1) kromozomal anomali saptanmıştır. Üçlü testte yüksek risk nedeni ile invazif prenatal test uygulanan 197 hastanın 29'unda (%14.7) kromozomal anomali saptanmıştır.

İkili test bozukluğu nedeniyle karyotipleme yapılan hastaların; % 2.4 'ünde Trizomi 21 saptandı. Fetal anomali nedeniyle karyotipleme yapılan hastaların %5.1'inde Trizomi 21, %4.6'sinde Trizomi 18, %3.2' sinde Trizomi 13 tespit edildi. Üçlü test bozukluğu nedeniyle karyotipleme yapılan hastaların %1'inde Trizomi 21, NT artışı nedeniyle karyotipleme yapılan hastaların; %13.3'ünde Trizomi 21, % 5.3'ünde Trizomi 18, %1.7'sinde Trizomi 13 saptanmıştır. İleri anne yaşı nedeniyle karyotipleme yapılan hastaların; %1.3'ünde Trizomi 21, %0.6'sında Trizomi 18 saptanmıştır.

MSS anomalisi saptanan 137 hastanın %18.2'sinde ventrikülomegali görülürken, %11.7'sinde spina bifida tespit edilmiştir. Holoprosensefali nedeniyle karyotipleme yapılan 12 hastanın 6'sında (%50) tanı trizomi 13'tür,

Kardiyak anomali saptanan 67 hastanın %53.7'sinde VSD-AVSD görülmüştür. Bunların % 43.5'nda kromozomal anomali saptanmıştır. Kromozom anomalili grubun %19.4'ünde Trizomi 18, %11.1'inde Trizomi 13, %8.3 'nde Trizomi 21 izlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda en sık görülen minör belirteç ense pilisi artışıdır (%17.3). Ense pilisi artışı görülen hastalarda kromozomal anomali görülme oranı %4.55'tir.

Veriler ışığında çalışmamız, üçüncü basamak bir hastanedeki kayıtların irdelendiği, güncel, literatüre yeni katkılar sunan, daha ileri araştırmalar için araştırmacılara yol gösterici bir çalışmadır.

ABSTRACT

Major congenital anomalies are defined in 2-3% of pregnancies during pregnancy or immediately after birth.

Prenatal diagnosis consists of invasive diagnostic tests such as amniocentesis, cordocentesis and chorion villus sampling, additional screening and diagnostic tests which are offered to perform patients with higher risk of specific genetic disease, specified sonography and other fetal imaging techniques that identify structural malformation. The aim of our study was to evaluate the chromosomal analysis results that were obtained from amniocentesis (AS), cordocentesis (KS) and chorion villus sampling (CVS) in patients whom had applied to the perinatology unit of Çukurova University Faculty of Medicine (ÇÜTF) gynecology and obstetrics clinic between December 1, 2014 and December 31, 2016 with high risk in terms of chromosome anomaly according to Ultrasonography (USG).

Our study was conduct as a retrospective pattern. CVS, amniocentesis and cordosentesis were performed in 1298 pregnant women whom had applied to the Çukurova University Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Clinic, Perinatology Unit in the date interval between December 1 2014-December 31 2016 with the indication of abnormal maternal serum screening tests, advanced maternal age, history of abnormal neonatal, history of relatives with Trisomy 21 or abnormalities which were detected by ultrasonography.

Data obtained in study were assessed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 package program. The relationship between categorical variables was determined by Chi-Square test. Relationships between normal distribution-matched, numerical data were assessed by ANOVA, Independent Sample t-test, and relationships between non-normal distributions of numerical data were assessed using Mann-Whitney U and Wilcoxon Test. Statistical significance level was determined as $p < 0.05$.

1298 patients were taken to the study. The mean age of the study group was 32.03 ± 6.59 (min-max: 15-50). The mean gestational week of the study group was 16.88 ± 3.63 (min-max: 11-32).

Fetal anomalies were observed in 28.9% (n: 366) of the patients while 369 (28.4%) of the 1298 patients who had prenatal diagnosis had abnormalities in the maternal screening results. No chromosomal abnormalities were detected in 1120 (86.2%) of the 1298 patients who were taken into the study. 49 patients had Trisomy 21, 27 patients had Trisomy 18 and 14 patients had Trisomy 13. Turner syndrome was seen in 10 of the patients. In our study, chromosomal abnormality rate of patients with more than one minor marker was found to be statistically significant ($p: 0.01$).

Chromosomal anomaly was detected in 319 (8.4%) of 349 patients with combined test. Chromosomal anomaly was detected in 70 (19.1%) of the 366 patients who detected fetal anomaly. Chromosomal anomaly was detected in 27 (24.1%) of the 112 increased NT patients. Chromosomal anomaly was detected in 29 (% 14.7) of 197 patients with invasive prenatal test with high risk in triple test.

Patients who underwent karyotyping due to abnormal combined test results; Trisomy 21 was detected at 2.4%. Trisomy 21 was detected in 5.1% of patients who were karyotyped due to fetal anomaly, Trisomy 18 was detected in 4.6%, Trisomy 13 was detected in 3.2%. Trisomy 21 in 1% of patients who underwent karyotyping due to triple test failure, patients

who underwent karyotyping due to NT increase; 13.3% trisomy 21, 5.3% trisomy 18 and 1.7% trisomy 13 were detected. Patients who underwent karyotyping due to advanced maternal age; Trisomy 21 was found in 1.3%, and Trisomy 18 was found in 0.6%.

Ventriculomegaly was found in 18.2% of the 137 patients with CNS anomaly detected, and 11.7% of spina bifida was detected. In 6 of 12 patients (50%) who underwent karyotyping due to holoprosencephaly, the diagnosis was trisomy 13.

VSD-AVSD was seen in 53.7% of 67 patients who had cardiac anomaly. Chromosomal anomaly was detected in 43.5% of the chromosomal anomalies. Trisomy 18 in 19.4%, trisomy 13 in 11.1% and trisomy 21 in 8.3% were observed of chromosomal anomaly group. The most common minor marker in the studied patients is the increase in the markers of the nuchal fold (17.3%). The rate of chromosomal anomalies in the patients with increased nuchal fold is 4.55%.

Our study is a guideline for researchers; in terms of having an experience in tertiary hospital; it has also adds valuable contribution to the literature.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kadın doğum hekimlerinin ve ailelerin en büyük isteği kadınların sağlıklı bir gebelik süreci geçirmesi ve sonrasında sağlıklı bebeklere kavuşulmasıdır. Bu sebeple, kadın doğum hekimlerine çok büyük sorumluluklar düşmektedir. Fetüs hakkında intrauterin dönemdeyken ayrıntılı bilgiler edinmek, fetal anomalileri zamanında tanımak ve gerektiğinde intrauterin tedavi yapmak son yıllardaki bilimsel gelişmeler ve teknik ilerlemelerle mümkün hale gelmiştir.

Aileler ve toplumlar için anomalili bebekler büyük sorun oluşturmaktadır. Prenatal tanı; fetal kromozomal anomalilerinin, diğer fetal malformasyon ve hastalıkların intrauterin olarak saptanması anlamına gelmektedir. Son yıllarda fetal hastalıkların prenatal saptanmasında kullanılabilecek invaziv ve noninvaziv metotların daha da geliştirilmesinde belirgin bir ilerleme kaydedilmiştir. Fetal kromozomal anormalliklerin taranmasında biyokimyasal testler; ikili ve üçlü tarama testi ve ultrasonografi, 11-14. hafta Nuchal Translucency (NT-ense kalınlığı) ölçülmesi, 18-23. haftalarda anatomik tarama yapılması standart uygulama haline gelmiştir[1] Birinci trimesterdeki fetal anatominin değerlendirilmesinde spesifik yüksek kalitedeki ekipmanlar ve ayrıca prob özellikleri sayesinde fetal anomalilerin mümkün olan en erken şekilde saptanmasında ilerleme kaydedilmiştir. Günümüzde genetik bozuklukların prenatal dönemde tanınması ve saptanan patolojinin türüne göre gerekli önlemlerin alınması maternal ve fetal tıp biliminin temel amaçlarından biri haline gelmiştir[2]. Son 20 yıl içinde sonografide yaşanan ilerlemeler pek çok anomalinin erken dönemde tanınmasını mümkün kılmıştır. Fetal kromozomal anomali açısından risk taşıyan gebeliklerde kesin tanı konulabilmesi için invaziv prenatal tanı yöntemleri uygulanmaktadır [2]. 2009 yılında yapılan bir çalışmada; yüksek riskli gebe popülasyonunda ultrasonografik, laboratuvar ve anamnestik risk faktörlerinin anöploidi öngörüsündeki etkinlikleri araştırılmıştır[3].

Çalışmamızda amacımız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) kadın hastalıkları ve doğum kliniği perinatoloji ünitesinde 1 Aralık 2014-31 Aralık 2016 tarihleri arasında, Ultrasonografi (USG) bulguları, ikili test, üçlü test sonuçlarına göre kromozom anomalisi açısından yüksek risk saptanan gebelere yapılan koryonik villus

örnekleme(CVS), amniyosentez(AS), kordosentezlerin(KS) kromozom analizi sonuçlarını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

Gebeliklerin % 2-3'ünde major konjenital anomaliler gebelik sırasında veya hemen doğum sonrasında tanımlanır [4]. Konjenital anomaliler, artık bebek ölümlerinin en sık sebebidir. Ultrasonografik tarama, konjenital anomali için artık rutin uygulamaya girmiştir. Bununla birlikte, isteğe bağlı ultrasonografik incelemelerin yapıldığı da bilinmektedir. [5]. Prenatal tanı; fetustaki malformasyonları, doğum defektlerini, kromozomal anomalileri ve diğer genetik sendromları tanımlayan bilimdir.

Prenatal tanı, anöploidi ve nöral tüp defektlerinin rutin tarama testlerini, amniyosentez, kordosentez ve koryon villüs örnekleme gibi invaziv tanısal testleri, spesifik genetik hastalık riski yüksek olanlara önerilen ek tarama ve tanı testlerini, özelleşmiş sonografi ve diğer fetal görüntüleme teknikleri ile yapısal malformasyonların tanınmasını kapsar [6]. Amaç; kısa ve uzun dönem prognoz, tekrarlama riski ve potansiyel tedavi ile ilgili doğru bilgiyi ailelere sağlayarak sonuçları iyileştirmektir.

Kromozom anomalilerinin gebeliğin erken dönemlerinde tespiti, erken tanı, genetik danışma ve hatta gebeliğin sonlandırılması dahil çeşitli endikasyonların yolunu açmaktadır [7].

2.1. Kromozomal Anomaliler

Gebeliklerin binde 4'ünde kromozomal anomali mevcuttur. Bu anomalilerin yarısından fazlasını ise Down sendromu oluşturmaktadır. Kromozom anomalileri, spontan gebelik kayıplarının % 50'sinde, ölü doğumların % 5'inde ve canlı doğumların % 0.5'inde bulunur [8].

Karyotip anomalileri iki ana grupta irdelenir. Bunlar; trizomi gibi kromozom sayısındaki anomaliler ile translokasyon veya delesyon gibi yapısal kromozom anomalileridir [9].

2.1.1. Sayısal Kromozomal Anomaliler

En kolay tanınan kromozom anomalisidir. Anöploidi, fazladan bir kromozom kalıtımı (trizomi) ya da bir kromozom kaybıdır (monozomi) [9].

2.1.1.1. Trizomiler

Otozomal Trizomiler [9]

Otozomal trizomiler, tanımlanmış tüm kromozom anomalisinin yarısından sorumludur. Ayrılmama (nondisjunction) denilen, mayoz esnasında normal kromozomal eşleşme ve ayrılmadaki defekt, olguların çoğunda ana sebeptir.

Anne yaşındaki artış, otozomal trizomi riskindeki artışı da beraberinde getirir. Bu artış, özellikle 35 yaş üstünde çok daha sıktır. Bunun nedeninin, yaşlanmanın kiazmadaki etkisi olduğu öne sürülmektedir. Bilindiği gibi, oositler, doğumdan ovulasyona kadar Mayoz I'ın profaz aşamasında stabil kalmakta, ovulasyon anında Mayoz I'ı tamamlamaktadır. İşte, bu tamamlanma sırasında meydana gelen bir ayrışmama neticesinde trizomi, kromozom kopyasının gitmediği diğer gamet döllenenmesi sonucunda ise monozomi meydana gelir.

Mayotik hatalar sonucu oositlerin %10-20'si anöplöid iken, spermelerde bu oran %3 ila 4'te kalır. Her bir homolog kromozom çifti için ayrılma hatası riski benzerdir, fakat 21, 18 ve 13. kromozomlar dışında trizomilerin miad gebelikle sonuçlanması nadir görülür. Otozomal trizomili bir gebelik sonrası, herhangi bir otozomal trizomi için gelecekteki risk; annenin yaşı ile ilişkili risk bu oranı geçinceye kadar %1 civarındadır. Bu nedenle sonraki gebeliklerde invaziv tanı testi önerilir.

Diğer Trizomiler

Mozaisizm olmadan, diğer trizomilerin sonucu canlı doğum görülme olasılığı çok düşüktür. Literatürde Trizomi 9 ve 22 tanılı canlı doğumlar mevcuttur. İlk trimesterdeki gebelik kayıplarında en fazla tespit edilen trizomi 16'dır [10, 11].

2.1.1.2. Monozomiler

Çoğunlukla, monozomiler, trizomilere göre klinik olarak daha ağır bir tablo ile seyreder. Turner sendromu (Monozomi X) hariç, monozomik gebeliklerin çok büyük bir kısmı implantasyondan önce kaybedilmektedir [12].

2.2. Down Sendromu ve Diğer Kromozomal Hastalıklar

Gebelik ürünlerinin en az %8'i anöplöiddir ve bunlar ilk trimester gebelik kayıplarının %50'si ve tüm ölü doğum ve neonatal ölümlerin %5 ile 7'sinden sorumludur.

Anöploidiler için maternal yaş dışında diğer risk faktörleri; otozomal trizomili veya triploidili gebelik öyküsü, hasta veya eşinde sayısal kromozomal anormalliği veya dengeli translokasyon gibi yapısal kromozomal yeniden düzenlenme varlığıdır [13].

1980'li yılların ortalarına değin, prenatal tanı testi, sadece ileri maternal yaş endikasyonu nedeniyle yapılmaktaydı. Ancak, Down sendromu olgularının yaklaşık %70'inin 35 yaş altı anneler olması nedeniyle, sadece "ileri maternal yaş" endikasyonlu tarama testlerinin yetersiz kaldığı gösterilmiştir [13]. Bununla beraber, fetal down sendromlu gebelerde 15-20. Gebelik haftaları arasında yapılan biyokimyasal testlerde düşük serum AFP (α -Feto Protein) saptanması sonucu, genç kadınlarda da Down sendromu tarama programı başlatılmıştır [14].

Fetal anöploidi taraması için birçok yaklaşım vardır. Tarama testi sonucunun pozitif olması artmış riski gösterir, ancak bu sonuç anöploidi için tanısal değildir. Aksine, tarama testi sonucunun negatif olması riskin artmadığını göstermekle birlikte, fetusun normal olduğunu garanti etmez [15].

2.2.1. Down Sendromu

Down sendromu, John Langdon Down tarafından bulunan bir sendromdur. Down, karakteristik fiziksel özellikleri mevcut olan bir grup mental retarde çocuk üzerinde yaptığı araştırmada bu sendromu tespit etmiştir. Yaklaşık 100 yıl sonra down sendromuna otozomal trizominin yol açtığı bulunmuştur. Prevalansı, düşükler, ölü doğumlar ve canlı doğumlar dahil olduğunda tanı konulan her 500 gebelikte 1'dir [16]. Fetal kayıp oranı 12-40. haftalar arasında % 30, 16-40. haftalar arasında % 20'dir.

Down sendromu 21. kromozom trizomisi nedeniyle oluşur; bu olguların % 95'i trizomi nedeniyle oluşurken kalan % 5'i ise Robertsonian translokasyon ve farklı düzeylerdeki mosaizm nedeniyle meydana gelmektedir [17]. Ölümcül olmayan ve en sık görülen trizomi Down sendromudur. 35 yaş üstü anne yaşı ile ilişkisi artık çok iyi bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda olguların %95'inde maternal mayozdaki ayrılmamanın trizomiye yol açtığı gösterilmiştir. Geri kalan %5 olguda ise, sıklıkla mayoz 2'deki bir ayrılmamanın Down sendromuna yol açtığı bildirilmiştir [17]. Down sendromlu kadınlar fertildirler ve çocuklarının yaklaşık üçte birinde Down sendromu olacaktır. Belirgin azalmış spermatogenez nedeniyle erkekler ise hemen her zaman sterildir [18].

Down sendromlu canlı yenidoğanlar % 95'i ilk yılın sonunda yaşamaya devam etmektedir. 10 yıllık sağkalım, toplamda en az % 90 oranında, major malformasyon yokluğunda ise % 99 oranındadır [19, 20].

Down sendromunun karakteristik özellikleri; brakisefali, epikantal kıvrımlar ve yukarı çekimli palpebral fissürler, irisin periferinde görülen gri lekeler, basık bir burun kökü ve hipotonidir. Genellikle ensede gevşek bir deri, kısa parmaklar, tek bir palmar çizgi, beşinci parmağın orta falanksında hipoplazi ve birinci ve ikinci ayak parmakları arasında boşluk veya 'sandalet parmağı boşluğu' vardır. Bunların bazıları Down sendromu için sonografik belirteçlerdir [21].

Down sendromlu çocuklarda; işitme kusuru, optik kırma kusuru, katarakt, tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroid hastalıkları ile topluma göre yüksek sıklıkta lösemi görülmektedir. Mental retardasyon ise hafif ile orta arasında değişir. Ortalama zeka katsayısı (IQ) 35 ile 70 arasındadır. Sosyal beceriler ise IQ puanıyla tahmin edilenin daha ilerisindedir [21].

Down sendromlu bireylerin yaklaşık % 50'sinde intrauterin major veya minor anomali görülmemektedir [22]. İkinci trimesterde fetusların yaklaşık üçte birinde ultrasonografik olarak majör anomali saptanmıştır. Anomali saptanan bireylerin yarısında ise endokardiyal yastık defekti ve VSD(Ventriküler septal defekt) gibi kardiyak defektlere, bireylerin üçte birinde ise duodenal atrezi ve Hirschprung hastalığını içeren gastrointestinal hastalıklar saptanmıştır.

Major Malformasyonlar [22]:

Özefageal atrezi: Üst abdomenin aksiyel kesitinde mide odacığı gözlenemediğinde şüphelenilir. İkinci veya erken üçüncü trimesterde polihidroamniyos gelişir.

Duodenal atrezi: Üst abdomenin aksiyel kesitinde klasik double-bubble bulgusu izlendiğinde şüphelenilir. Bu bulgu 23. 24. gebelik haftasından sonra değerlendirilir. Polihidroamniyos ikinci veya üçüncü trimesterde gözlenir.

Omfalosele: Özellikle boyutu küçük ve karaciğer içermiyorsa Trizomi 21 ile ilişkili olabilir. Tanı fetal abdomenin aksiyel ve sagittal kesitinde konur. Kord giriş seviyesinde karın ön duvarını deforme eden yuvarlak solid kitle olarak görülür; sağ hepatik lob ve/veya bazı ileal segmentleri içerebilir. Kord girişi tipik olarak kitlenin üzerindedir.

AVSD (Atriyo-Ventriküler Septal Defekt): Klasik olarak fetal kalbin dört oda kesitinde, ortak bir atrioventriküler kapak bulunur ve kalbin merkezi noktası kaybolmuştur. Dengeli ventriküler AVSD Trizomi 21 ile ilişkilidir.

VSD (Ventriküler Septal Defekt): Defektin bölgesine göre fetal kalbin dört oda kesitinde veya sol çıkış yolu kesitinde tespit edilir. Defekt septumun giriş bölgesinde ise tanı ilk kesit ile konur ve atrioventriküler planın hemen altında küçük bir kesinti olarak gözlenir. Aksine VSD, septumun çıkış bölgesinde ise görüntü en iyi şekilde sol çıkış yolu kesitinde septo-aortik traktın kesintisi şeklinde elde edilir.

Bunlara ek olarak; down sendromu ile ilişkili olan bir dizi ‘minor’ bulgu veya soft marker vardır. Fetal anomali olmaktan çok normalin varyantıdır. Anöploidi veya ilişkili bir major malformasyon yokluğunda, bu minor anomaliler fetal prognozu anlamlı olarak etkilemezler. Herhangi bir soft markerın saptanması Trizomi 21 riskini artırır. Bu belirteçler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Down Sendromu ile İlişkili Minor Anomaliler
Down Sendromu ile İlişkili Minor Anomaliler

<i>Biyometrik</i>	<i>Morfolojik</i>
Kısa femur ve humerus	Nukal ödem veya katlantı (<u>En sensitif</u>)
Brakisefali veya kısalmış frontal lob	Nazal kemik yokluğu/Hipoplazisi
Düz yüz profili: Artmış frontomaksiller yüz açısı	Aberran sağ subklaviyan arter (<u>En sensitif</u>)
Gözlenen ve beklenen femur uzunluğu oranı	Tek umblikal arter
Pyelektazi	Intrakardiyak ekojenik odak
Geniş iliak kemik kanatları	5 parmağın ikinci falanksının hipoplazisi, klinodaktili
Hafif ventrikülomegali	Hiperekojenik bağırsak
	Sandal Gap
	Makroglossi Küçük kulaklar
	Tek transvers palmar çizgi

Ense pilisi, renal pelvis dilatasyonu, ekojenik intrakardiyak odak, ekojenik barsak, kısa femur, kısa humerus olarak da sayılabilecek 6 odak, ultrasonografinin odak noktalarıdır. Saptanan belirteçlerin sayısı ile risk arasında lineer bir ilişki mevcuttur. Anöploidi riski, saptanan belirteçlerin sayısı ile ilişkili olarak artar [23].

Down sendromu saptanmayan gebeliklerin onda birinde, yukarıda bahsedilen belirteçlerden birisi mevcuttur. Bundan ötürü, genel toplum taraması için kullanılmaları gereksiz bir işlem olarak değerlendirilmektedir. Etkilenmemiş gebeliklerin en az % 10'u bu belirteçlerin birine sahiptir. Düşük riskli gebelerde artmış ense pilisi haricindeki ikinci trimester belirteçlerinin izole tanımlanması bu gebeliği yüksek riskli yapmak için yeterli değildir. Metaanalize göre, minör belirteçlerin amniyosentez için endikasyon olarak değerlendirilmesinin, daha fazla fetal kaybı da beraberinde getirdiği gösterilmiştir [24, 25].

Ense Pilisi:Fetal başın transserebellar kesitinde, kemiğin dış kenarı ile cildin dış kenarı arasındaki mesafenin ölçümüdür. 6 mm'in üzerindeki ölçümler anormal olarak değerlendirilir. Bu bulgu 200 gebelikte bir görülür ve down sendromu için 10 kattan daha fazla artmış riske işaret eder [26]. Ense pilisi kalınlığı diğer minor belirteçlerin aksine izole olarak bulunduğu anda bile karyotip analizi gerektirir.

Intrakardiyak Ekojenik Odak:Lokal papiller kas kalsifikasyonudur, yapısal veya fonksiyonel kardiyak anomali değildir. Fetusların yaklaşık % 4'ünde bulunur. İzole olarak bulunduğu Down sendromu riskini 2 katına çıkarır. Özellikle bilateral olması Trizomi 13'ü akla getirmelidir [25].

Renal Pelvis Genişlemesi: Hafif olduğunda genellikle geçicidir veya fizyolojiktir, altta yatan bir renal anomaliyi göstermez. Renal pelvis, transvers kesitte kaliperler sıvı birikiminin iç kenarlarına yerleştirilerek önden arkaya doğru ölçülür. 4 mm ve üzerindeki ölçümler fetusların % 2 kadarında bulunur ve yaklaşık olarak Down sendromu riskini iki katına çıkarır [27].

Ekojenik Fetal Barsak:

Ekojenite varlığında barsaklar kemik kadar parlak görülür ve gebeliklerin yaklaşık % 0.5'inde izlenir. Çoğu zaman normal sonuçlarla ilişkilidir fakat, Down sendromu riskini yaklaşık 6 kat arttırır. Az miktarda yutulan kanın göstergesi olabilir veya AFP düzeylerinin yükseldiği durumlarda da görülebilir. Ayrıca fetal sitomegalovirüs enfeksiyonu ve kistik fibrozis ile ilişkili bulunmuştur [28].

İkinci trimesterde Down sendromlu fetuslarda femur uzunluğunun karın çevresine (FL/AC) oranı genellikle normal olsa da, femur ve humerus orta düzeyde kısadır. Femur uzunluğu, beklenen uzunluğun %90'ından daha kısa olursa bu duruma "kısa femur" adı verilmektedir. Kısa femur, fetüslerin yaklaşık %4'ünde saptansa da, izole olarak görülmesi herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Ancak, kısa femur ile kısa humerusun beraber görülmesi Down sendromu ile ilişkili bulunmuştur [26].

2.2.2. Trizomi 18: Edwards Sendromu

18. kromozomun fazla kopyası nedeniyle Trizomi 18 meydana gelmektedir. Ayrıca, mosaizm veya 18. Kromozomdaki yapısal bazı anomaliler de bu duruma yol açabilir. 1960 yılında Edwards tarafından, anomaliler ve anomalilerin otozomal trizomi ile bağlantısı gösterilmiştir.

Trizomi 18'in prevalansı, gebelik kayıpları, ölü doğumları ve canlı doğumları ile her 2000 gebelikte 1'dir [16]. Canlı doğumlar içinde ise yaklaşık 6600'de 1'dir. Prevalanslardaki bu farklılıklar hastalığın yüksek intrauterin ölüm oranlarıyla açıklanır. Trizomi 18'li fetüslerin % 85'i 10. hafta ile term dönem arasında kaybedilir. Canlı doğan bebeklerin de sağ kalım oranları düşüktür [20, 21, 29]. Trizomi 18'lerin yaklaşık %50'si yaşamın ilk haftası içinde ölürken, 1 yıllık sağ kalım oranı %2'yi geçmemektedir. Sendromda kadın cinsiyet hakimiyeti mevcuttur.

Her ne kadar Trizomi 13 ve 21 Robertsonian translokasyondan meydana gelmiş olsa da Trizomi 18 bir kromozomal yeniden düzenlenme (re-arrangement) sonucunda oluşur. Vakaların onda dokuzunda patoloji, maternal mayoz II'de görülürken, paternal kökenli hata vakaların %10'unda tespit edilmiştir [21].

Hemen hemen bütün organ sistemlerinde tutulum vardır. Sık görülen major anomaliler; kardiyak defektler (özellikle ventriküler septal defekt), serebellar vermiyan agenezi, genişlemiş sisterna magna, miyelomeningosel, kistik higroma, diafragma hernisi, omfalosel, imperfore anüs ve at nalı böbrek gibi böbrek anomalileridir. Kranial ve ekstremitte anomalileri de siktir. Belirgin oksiput, arkaya dönük ve malforme kulak kepçeleri, mikrognati, küçük ağız, parmakların üst üste binmesiyle sıkı el, radial kemik aplazisi, hipoplastik tırnaklar ve beşik ayak (rocker bottom) veya Clubfoot (yumru ayak) bunlardandır. Patognomonik ultrasonografi bulguları, çilek şeklinde kranyum ve koroid pleksus kistleridir.

Düşük riskli gebeliklerde, diğer anomalilerle koroid pleksus kist birlikteliği varlığında, Trizomi 18 riskinin arttığı bildirilmiştir. İzole koroid pleksus kisti, varyant bir klinik antitedir, lakin Trizomi 18 vakalarında, üçüncü trimesterde intrauterin gelişme geriliği ile düşük doğum ağırlıklı bebekler görülmektedir. Sağ kalımı mevcut bebeklerde ise, ciddi mental retardasyon, işitme kaybı ve görme defektleri saptanmaktadır. Enfeksiyona yatkınlık, morbidite ve mortaliteyi belirleyen önemli bir faktördür.

2.2.3. Trizomi 13: Patau Sendromu

1960 yılında Patau ve arkadaşları tarafından otozomal trizomi ile bu sendromun klinik bulguları arasındaki ilişki gösterilmiştir [21]. Trizomi 13'ün sıklığı yaklaşık 12.000 canlı doğumda 1'dir. Gebelik kayıpları ve ölü doğumları da içeren gebelikler de dahil edildiğinde bu oran 5000'de 1'e yükselir. Çok letaldir ve çoğu fetus 10. hafta ile miad arasında kaybedilir.

Trizomi 13'lü gebelerin yaklaşık %80'inde neden trizomi 13 olsa da, 13 ve 14. Kromozomu içeren robertsonian translokasyon da vakaların %20'sinde görülmektedir (13:14) (q10;q10). Bu translokasyon en sık yapısal kromozomal yeniden düzenlenme örneğidir. Her 1300 bireyden 1'i bu translokasyonu taşır, ancak etkilenmiş bir canlı olarak doğma olasılıkları %2'nin altındadır.

Neredeyse tüm organ sistemlerinde tutulum mevcuttur. Karakteristik bulgu holoprozensefalidir. Vakaların 2/3'ünde görülmekte olup, mikrosefali, tek burun deliği veya probosis gibi burun anomalileri de eşlik etmektedir. Hastaların onda dokuzunda kardiyak defektler saptanmaktadır. Sefalosele başta olmak üzere nöral tüp defektleri, mikroftalmi, korpus kallosum agenizi, serebellar malformasyonlar, yarı damak dudak, omfalosele, kistik renal displazi, polidaktili, rocker-bottom feet (beşik ayak) ve belli bölgelerde cilt aplazisi Trizomi 13 'ü akla getirmektedir.

Trizomi 13'lü fetusların az bir kısmı doğuma kadar gelebilir. Doğumdan sonraki 1 haftalık süreçte sağ kalım oranı ise %40, 1 yıllık süreçte sağ kalım oranı %3'tür. Trizomi 13 anne için artmış preeklampsi riskiyle ilişkilendirilmiş tek anöploididir. Kromozom 13, preeklampsiyle ilişkili antianjiyogenetik bir protein olan çözülebilir FMS benzeri tirozin kinaz-1 için bir gen içerir.

2.2.4. Monozomi X: Turner Sendromu

H. Turner tarafından 1938’de bu sendromun klinik özellikleri tanımlanmıştır [30]. Parsiyel veya komplet X kromozom monozomisi, Turner sendromunun patofizyolojisini oluşturmaktadır. Paternal patern genellikle kaybolmaktadır. İleri anne yaşı ile bilinen bir ilişkisi yoktur.

Olguların yaklaşık yarısında major anomaliler saptanmıştır [30].

a) Nonimmün hidrops fetalis; Genellikle erken başlangıçlı olur ve bütün bölgeleri kapsar.

b) Kistik Higroma: Fetal başın sagittal veya aksiyel kesitinde belirgindir. Higroma genellikle büyük ve septalıdır.

c) Aort Koarktasyonu, Biküspid Aortik Kapak

d) Hipoplastik Sol Kalp: Fetal kalbin dört oda görüntüsünde tespit edilebilir.

e) Renal anomaliler: %40-50 oranında ilişkili olabilen atnalı böbrek görülebilir.

f) Kısa femur

2.2.4.1. Triploidi

Spontan gebelik kayıplarının yaklaşık beşte birinden poliploidiler sorumludur [12]. Maternal veya paternal yoldan fazla kromozom takımının aktarılması sonucu oluşan triploidinin insidansı 1/2500-1/5000 ‘dir [31]. Tüm triploidilerin üçte ikisi 69 XXY ve üçte biri 69XXX iken az sayıda olgu 69 XYY’dir. Ölümcüldür. Önceki gebeliğinin ilk trimester dönemi bitene kadar bir gebede triploidi saptanmışsa, sonraki gebelikte risk 1-1,5 kat arası artmaktadır. Triploidide en sık;

- ✓ Fetal Büyüme Geriliği. (Karakteristik olarak asimetric ve generalize hipotoni ve oligohidroamniyos birlikteliği)
- ✓ Santral Sinir Sistemi Anomalileri; korpus kallosum agenezisi, hidrosefali, Dandy Walker varyantı ve holoprozensefali görülebilir.
- ✓ Sindaktili
- ✓ Kraniyofasiyal anomaliler: migrognati, mikrooftalmi ve makroftalmi
- ✓ Kardiyak Anomaliler: VSD

- ✓ Renal Anomaliler: Kistik renal displazi

Kleinfelter Sendromu:

En sık saptanan cinsiyet kromozom anomalisidir. Erkek bebeklerde sıklık; 600 bebekte birdir. Fazla X kromozomu olguların yarısında maternal, yarısında paternal kaynaklıdır [32, 33]. İleri yaş riski, hem anne hem de baba için mevcuttur. XXY'li doğan bebeklerde fenotip normaldir. Erkek çocuklarda tipik olarak uzun boy mevcut olsa da, gonadal disgenezi mevcuttur. Bundan dolayı, normal bir virilizasyon bu bireylerde görülmez. Jinekomasti de sıklıkla görülen klinik bulgular arasındadır. Genelde IQ skorları normal sınırlar içerisinde, fakat kardeşlerinden hafifçe geridedir. Okuma, konuşma, motor becerilerde gecikme görülebilir.

2.2.3. Yapısal Kromozomal Anomaliler

Delesyonlar, duplikasyonlar, translokasyonlar, izokromozomlar, inversiyonlar, halka kromozomlar ve mozaizm yapısal kromozomal anomalileri oluşturan antitelere dir. Doğumdaki prevalansları yaklaşık % 0.3'tür [34].

1)Delesyon ve duplikasyonlar: Kromozomal delesyon, kromozom parçasının kaybı; duplikasyon ise kromozomun bir parçasını iki kez içermesi anlamına gelir. Standart sitogenetik karyotipleme ile görüntülenebilecek kadar büyük DNA segmentini içeren delesyonlar yaklaşık her 7000 doğumda bir rastlanır. Bir fetusta veya bebekte bir delesyon veya duplikasyon saptandığında, tekrarlama riski artar, bundan dolayı karyotiplendirme şiddetle önerilmektedir.

2)Mikrodelesyon sendromları: 3 milyon baz çiftinden küçük delesyonlar, standart karyotipleme ile tanımlanamayabilir. Tanımak için moleküler sitogenetik teknikler gerekebilir. Küçük boyutlarına karşın bir mikrodelesyon; birbirine komşu çok sayıda gen içeren bir DNA bandında gerçekleşirse, ciddi fakat ilişkisiz fenotipik anomaliler oluşturabilen ardışık gen sendromlarına neden olabilir. Spesifik bir mikrodelesyondan kuşkulandığında, doğrulamak için sıklıkla floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılır. Tek gen ve intragenik delesyonları içeren daha önceden tanımlanmamış mikrodelesyon sendromlarına yol açan, kopya sayı değişkenlerinin bulunması kromozomal mikroarray analizi kullanımıyla mümkün olmuştur [35].

2.2.3.1. Mikrodelesyon 22q11.2: DiGeorge Sendromu

En sık görülen mikrodelesyondur. Prevalansı ise 2000 ila 7000 doğumda bir olarak değişmektedir [36]. Otozomal dominant kalıtıldığı bilinse de, olguların çoğunda de novo mutasyon mevcuttur. Genetik danışmanlığın sunulması bu sendromda zordur, zira tüm delesyon 3 milyon baz çiftini ,40 geni kapsamakta ve 180 farklı özelliği içermektedir [36].

Bu sendromdan etkilenmiş bireylerin % 75'inden fazlasında, Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, trunkus arteriozus, interrupted aortik art gibi konotrunkal kardiyak anomaliler ile VSD saptanmaktadır. Olguların büyük bir kısmında (>%70) velofaringeal yetersizlik ya da yarık damak görülür [37].

Timus hipoplazisi veya aplazisi bulunabilir. Vakaların dörtte üçünde T hücreli lenfopeni gibi immün yetmezlik tablosu gelişir. Renal anomaliler (unilateral veya bilateral hidronefroz, intrauterin gelişme geriliği ve polihidroamniyos da sıklıkla saptanan ultrasonografik bulgulardandır.

Bunların yanı sıra; % 5'inde orta ve ağır öğrenme güçlüğü ve yaklaşık % 50'sinde sınırdaki mental retardasyon, % 45'inde hafif mental retardasyon bulunmaktadır. Hipokalsemi, özefageal dismotilite, işitme kaybı, davranış bozuklukları ve psikiyatrik hastalıklar görülebilir. Kısa palpebral fissürler, bulböz burun ucu, mikrognati, kısa filtrum ve küçük veya arkaya dönük kulaklar karakteristik yüz özelliklerindedir [37].

Sağkalım, sendromun fenotipik ekspresyonuna, ilişkili konotrunkal defektin şiddetine ve timus aplazisine bağlı olan T-hücre immün yetmezliğinin varlığına veya yokluğuna bağlıdır.

3) Mikroduplikasyon sendromları: Bu sendromlar, 3 milyondan az baz çifti içeren DNA bölgelerinin duplikasyonu ile oluşur.

4) Kromozom translokasyonları: Bir kromozomdan kopan bir DNA segmentinin farklı bir kromozoma eklendiği DNA değişikliklerine verilen addır. Resiprokal (karşılıklı) ve robertsonian translokasyon olmak üzere iki alt grubu mevcuttur.

a. Resiprokal Translokasyonlar: Çift segment olarak da tanımlanan resiprokal translokasyonda iki farklı kromozomda oluşan kırıklar ve bu kırık fragmanlarının karşı kromozoma eklenmesi meydana gelmektedir. Kromozom materyali kazanılmamış ya da kaybedilmemişse, bu duruma dengeli translokasyon adı verilir. Resiprokal translokasyon

prevalansı yaklaşık her 600 doğumda 1'dir. Kromozom segmentlerinin transpozisyonu spesifik genlerin reorganizasyonuna bağlı anormalliklere neden olabilese de, dengeli taşıyıcıların çoğu fenotipik olarak normaldir. Belirgin bir dengeli translokasyon taşıyıcısında, yapısal veya gelişimsel major anomali riski yaklaşık % 6'dır. Anormal bir çocuğun doğumundan sonra tanımlanan translokasyon taşıyıcılarının, dengesiz kromozomları olan canlı çocuğa sahip olma riski %5 ile 30 arasındadır. Diğer nedenlerle, örneğin bir infertilite değerlendirmesi sırasında tanımlanan taşıyıcılarda risk yalnızca % 5'tir.

b. Robertsonian Translokasyon: Bu translokasyonlar akrosentrik kromozomlar olan 13, 14, 15, 21 ve 22. Kromozomlarda görülmektedir. Bu kromozomlarda uzun kol (q) çok kısadır. İki akrosentrik kromozomun uzun (q) kolları bir sentromerle birleşip yeni bir kromozom oluştururlar, diğer sentromer ve p kolları kaybedilir. P Kolları uydu bölgeleri adı verilen satellit bölgeleri içerir, satellit bölgeler de sadece ribozomal RNA'yı kodlayan genleri içerir. Bu genlerin pek çok kopyası diğer akrosentrik kromozomlarda da olduğu için, translokasyon taşıyıcısı genellikle fenotipik olarak normaldir. Bu translokasyonlar her 1000 yenidoğanda 1 görülür. En sık görülen örneği ise; Patau sendromuyla sonuçlanan der(13;14)(q10;10)'dir. Bir fetusun ya da çocuğun translokasyon tipinin trizomiye sahip olması durumunda, her iki ebeveyne karyotip analizi önerilmelidir. Her iki ebeveyn de taşıyıcı değilse, tekrarlama riski çok düşüktür.

5) Kromozomal Mozaisizm Mozaisizmde bireyin, iki ya da daha fazla sitogenetik olarak farklı hücreleri bulunmaktadır. Anormal hücreler amniyotik sıvı flasklarından yalnızca birinde saptanırsa hücre-kültür artefaktının sebep olduğu psödomozaisizme bağlıdır. Anormal hücreler birden çok kültürde saptandığında gerçek mozaisizm olma ihtimali daha fazladır. Fetal kan ve deri fibroblastlarının ileri testleri gerekebilir [38].

2.3. Prenatal Tanı

2.3.1. Prenatal Tanı Amaçları

Prenatal tanı uygulamalarında, sadece anomalileri saptayıp, gerekli hastalık yönetimini uygulamak değil, aynı zamanda herhangi bir patolojinin görülme riskinin bulunduğu ebeveynlere gerekli ve yeterli bilginin aktarımını sağlamaktır. Aynı zamanda anormal çocuk sahibi olma riski olan çiftlere; önlerindeki seçenekler konusunda bilgi vermek, endişelerini gidermek, anomalili çocuk riskinden dolayı çocuk sahibi olmaktan vazgeçecek

olan çiftlere sağlıklı çocuk sahibi olma olanağı sağlamak, doğacak çocuğun taşıdığı saptanan anomali konusunda bilgi vererek, o çiftin psikolojik olarak hazırlanmasını sağlamak, doğum ve doğum sonrası bakım için gerekli koşulların hazırlanmasını sağlamak ve etkilenmiş fetusun prenatal tedavisine olanak sağlamaktır.

2.3.2. Prenatal Tanı Endikasyonları

- a) İleri anne yaşı (35 yaş ve üstü): Maternal yaş artışı ile kromozomal düzensizlik riski artmakta ve en sık olarak da Down sendromu görülmektedir.
- b) Kromozom anomalili bebek doğurma öyküsü (anne-baba normal kromozom yapısına sahip)
- c) Tekrarlayan abortus öyküsü
- d) Ebeveynde dengeli translokasyon varlığı
- e) Multipl konjenital anomali ve mental retardasyonlu çocuk öyküsü
- f) Nöral tüp defektli çocuk veya akraba varlığı
- g) Ailede X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklar (Hemofili)
- h) Ailede biyokimyasal ya da DNA analizi ile saptanabilen bir genetik hastalık öyküsü; tek gen hastalıkları ve kalıtsal metabolizma hastalıkları
- i) Belli bölge ve etnik gruplarda sık rastlanan kalıtsal hastalıkların taranması sırasında yüksek risk taşıdığı belirlenen aileler (Talasemi)
- j) Annenin endişe ve kaygı duyması
- k) Pozitif tarama testleri
- l) Ultrasonda anomali saptanması

2.3.3. Prenatal Tanı Yöntemleri

Prenatal tanı yöntemlerinde temel hedef, tedavisi olmayan, ağır mental ve fiziksel patolojileri beraberinde getiren, beklenen yaşam süresi kısa olan hastalıklar için yüksek riskli çiftlere sağlıklı bebek güvencesi sunmaktır. Tedavisi mümkün olmayan hastalıklar için ise erken dönemde tanı ve gebelik sonlandırma konusunda aileyi bilgilendirmek gerekir.

Fetusa yapılacak müdahaleler anne üzerinden yapılır ve anneyi doğrudan etkiler. Seçilecek yöntem olabildiğince non invaziv olmalıdır. Non-invaziv prenatal tanı yöntemleri

içinde en sık kullanılanları ultrasonografi ve anne kanından yapılan tarama testleridir. İnvaziv prenatal tanı testleri belli bir komplikasyon oranına sahiptir.

PRENATAL TARAMA YÖNTEMLERİ

1. İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

- Biyokimyasal Testler (Serbest b-HCG, PAPP-A)
- Ultrasonografik Tarama (NT Ölçümü)

2. İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

- Biyokimyasal testler (Üçlü Test: AFP, Serbest hCG, serbest E3, Dörtlü Test: AFP, serbest hCG, serbest E3, İnhibin-A)
- Sonografik Testler (Anomali Tarama Ultrasonu: Genetik Sonogram)
- İdrarda Yapılan Tarama Testleri (Beta-core-hCG, Hiperglikolize hCG)
- Diğer Tarama Yöntemleri (Anne Kanında Fetal Hücreler- cfDNA)

2.3.3.1. Birinci Trimester Taraması

Birinci trimester taramasında, gebelik tanısı, implantasyon tespiti, gebelik haftasının belirlenmesi olsa da, 20 yıl önce, fetal ensedeki sıvı birikiminin ölçülmesi ve bu ölçüm ile anöploidi arasındaki riskin gösterilmesi, birinci trimester taramalarının hedefini belirgin ölçüde değiştirmiştir [39, 40] .

Günümüzde en sık kullanılan ilk trimester tarama protokolü, ultrason belirteçleri (NT, nazal kemik kalsifikasyonu, fetal kalp hızı, triküspit ve duktus venosus kan akımı), anne yaşı ve anne kanındaki serbest β -HCG (free beta human chorionic gonadotropin) ve PAPP-A (pregnancy associated plasma gonadotropin) değerlerinin kombinasyonu olan kombine testtir (*ikili test*) [39-41]

İkili testin; sık görülen fetal anöploidilerin tayininde yüksek sensitivitesi (% 93-95) ve düşük yanlış pozitifliği (% 2-3) mevcuttur. 11-13+6. gebelik haftalarında yapılır. İkinci trimesterdeki biyokimyasal belirteçlere dayanan ya da sadece anne yaşına dayanan eski tarama programları düşük sensitivite ve yüksek yanlış pozitiflik oranlarına sahiptir. Bu yüzden bu düşük performanslı tarama metodları terkedilmiştir [39-41].

Ultrasonografideki bilgilerimizin artması ile geliştirilen biyokimyasal belirteçler sayesinde artık, Down sendromu ve diğer anöploidilere (Trizomi 13 ve 18) ait kromozom anomalili bebek sahibi olma riski, hastaya özel olarak hesaplanabilmektedir. Daha iyi bir görüntüleme ile invaziv test önerilecek yüksek riskli popülasyonun daha az yanlış pozitiflikle tayin edilmesi böylelikle normal gebeliklerde daha az invaziv test yapılmasını sağlar [42-44].

Down sendromu riskinin, anne yaşı ve NT kalınlığı ile ilişkisi, buna ek olarak, Down sendromlu fetüs gebe plasentasının daha çok serbest B-HCG, daha az PAPP-A salgılamasının saptanmasının ardından kombine risk kullanılmaya başlanmıştır. Tanı koymadaki gücü arttırmak için, Down sendromunu düşündüren ek sonografik belirteçler (nazal kemik yokluğu-hipoplazisi, triküspit kapak kaçağı, anormal duktus venozus kan akımı) de protokole eklenmiştir. Her bir ultrason markırının değerlendirilmesinin eklenmesi daha iyi bir performans sağlamaktadır [45].

Trizomi 13 ve Trizomi 18'e sahip fetusların karakteristik olarak birinci trimesterde NT kalınlıkları artmış, β -hCG ve PAPP-A değerleri anormal düşük, kalp hızları; Trizomi 13 için artmış, Trizomi 18 için azalmış saptanır. Bu markerlar kullanıldığında tarama oranları bu iki trizomi için % 95'ten fazladır. Yanlış pozitiflik oranları % 3'tür [46].

Serum Belirteçleri

İlk trimester anöploidi taramasında kullanılan iki belirteç hCG-insan koryonik gonadotropini (intakt veya serbest) ve PAPP-A (gebelikle ilişkili plazma protein A)'dır [47].

a. β -hCG:

İnsan dokuları tarafından üretilen bir glikoproteindir. Plasentanın bu molekülü glikozillemesiyle, hormonun yarı ömrü artmıştır. α ve β olmak üzere iki subuniti bulunmaktadır. FSH, LH ve TSH'ın α subunitleri ile α subuniti neredeyse aynıdır. HCG sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır ve %1'den azı serbest formda bulunmaktadır [48].

Down sendromlu gebelerde ilk ve ikinci trimesterde, serbest Hcg düzeyi, normal fetüs taşıyan gebelere göre belirgin biçimde yüksektir. Trizomi-21 bulunmayan gebelikte değer 1 MoM (Multipl of Median) alındığında, Trizomi-21'li gebeliklerde ortalama olarak 1.9 MoM değeri saptanmaktadır. Total HCG'de bu fark gözlenmemektedir. Trizomi 18'de ise serbest HCG belirgin olarak düşmektedir (0.18 MoM). Serbest HCG; Trizomi21 ve Trizomi18

için en spesifik ve en sensitif belirteç olup, ayrıca 1. ve 2. trimester taramalarında kullanılabilen en iyi tek markerdir [48].

b. PAPP-A:

Trofoblastlardan salınan ve anne serumunda saptanan büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Gebeliğin ilk döneminde konsantrasyonu giderek artış göstermektedir. Gebeliğin 14. Haftasından itibaren amniyotik sıvıda saptanabilmektedir. Down sendromunda, sağlıklı gebelere göre daha düşük konsantrasyonlarda saptanmaktadır. Normal populasyon ortalaması 1 MoM olarak alındığında Down sendromlu gebeliklerde 0.35-0.44 MoM arasında değerlerin bulunduğu bildirilmektedir [48].

Trizomi 18'de de PAPP-A normal değerinden düşüktür (0.32 MoM)[48]. PAPP-A düzeylerinin 14. gebelik haftasından sonra Down sendromlu gebelikler ile normal gebelikler arasında fark olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle PAPP-A'nın taramada kullanımı 1. trimester ile sınırlı kalmaktadır. PAPP-A tek başına Trizomi 21'i % 40 oranında saptarken, anne yaşı dahil edildiğinde oran % 50 olmaktadır [48].

İlk trimesterde, Down sendromlu bir fetusta serum hCG düzeyleri yüksek, yaklaşık 2.0 MoM, PAPP-A düzeyleri düşüktür, yaklaşık 0,5 MoM. Her iki serum belirtecinin düzeyi Trizomi 18 ve 13 varlığında düşüktür. Gebelik yaşı doğrulandıktan sonra, NT ölçümü yapılmaksızın bu iki serum belirtecinin kullanımı ile % 5'lik yalancı pozitiflik oranı ile Down sendromu saptama oranı % 67'lere ulaşır[49].

İkiz gebeliklerde, serum serbest hCG ve PAPP-A düzeyleri tekil gebeliklerdeki düzeylerin yaklaşık iki katıdır [50]. Preterm bebek, büyüme geriliği, preeklampsi ve fetal ölüm ile <5p PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır[51]. Düşük serbest b-hCG düzeyleri de fetal ölüm ile ilişkilendirilmiştir [52].

Ultrasonografi Belirteçleri

Ense Saydamlığı (NT=Nuchal Transluserensi)

NT fetal boynun arkasında, cilt ile fetal vertebrayı örten yumuşak doku arasındaki cilt altı saydam alanın en büyük kalınlığıdır. NT ölçümü baş-popo mesafesi (CRL) 38-84 mm arasında iken yapılır[53]. Patofizyolojisi çok sayıda faktöre bağlıdır. Olası mekanizmalar ise şu şekilde sıralanmıştır; kardiyak disfonksiyon, boyun ve başta venöz göllenme, ekstraselüler

matriksin içeriğindeki değişiklikler, lenf akımında yetersizlik, fetal anemi veya hipoproteinemi ve konjenital enfeksiyonlardır.

Anöploidi taramasında kullanılan serum belirteçleri gibi, NT de gebelik yaşına özgü ortalamanın katı olarak ifade edilir [53]. NT artışı fetal bir anomaliden ziyade artmış riski göstermesi açısından önemlidir. Çok aşırı artmış NT ölçümü mevcut fetusların üçte birinde kromozom anomalisi saptanmış olup, kromozom anomalisi saptanan fetüslerin de yarısında Down Sendromu görülmektedir [54]. Tek başına NT ölçümü % 5 yalancı pozitiflik oranıyla Down sendromu olgularının % 64 ile % 70'ini tespit etmektedir. Serum belirteçleri ile artmış NT arasındaki risk arasında herhangi bir ilişki yoktur, ancak serum belirteçleri ile kombine edilen ölçümün riski daha iyi temsil ettiği de bilinmektedir [55].

NT'nin tek başına kullanım endikasyonu, serum taramasının doğru olarak yapılamadığı veya serum tarama sonuçları bulunmayan çoklu gebelik durumlarıdır [15]. Bu durumun bir istisnası vardır. NT ölçümü 3-4 mm'yi geçtiğinde, serum belirteçlerinin değerlendirilmeye katılmasıyla anöploidi riskinin normalleştirilmesi mümkün değildir, bu durumda invaziv test mutlaka önerilmelidir. Artmış NT ölçümü ayrıca diğer anöploidiler, genetik sendromlar ve özellikle fetal kardiyak anomaliler olmak üzere çeşitli doğum defektleri ile ilişkilidir. Bu nedenle NT 3,5 mm veya üzerinde ölçüldüğünde, fetal karyotiplemeye ek olarak hedeflenmiş sonografik değerlendirme, fetal ekokardiyografi veya her ikisinin yapılması önerilmektedir [15].

Anöploidi saptamadaki doğruluğu için NT büyük bir hassasiyetle görüntülenmeli ve ölçülmelidir. Fetal NT, CRL'e bağlı olarak kalınlaşır, bu nedenle artmış NT tanısı koymadan önce gebelik haftasının bilinmesi gereklidir. NT ölçümünün 96.127 gebeden elde edilmiş median ve 95. persantil değerleri, CRL ölçümü 45 mm olan fetus için 1.2 ve 2.1, CRL'si 84 mm olan fetus için ise 1.9 ve 2.7 mm'dir[54].

NT Ölçüm Tekniği ve Kuralları

1. Ölçüm transabdominal veya transvaginal ultrasonografi ile yapılabilir. %95 olguda transabdominal ultrason ile ölçülebilir, sadece %5 olguda transvaginal ultrasonla ölçüm gerekmektedir. Ultrason cihazının mutlaka 'cine' özelliğine sahip olması ve kaliperler ile 0.1mm'lik ölçümler yapılabilmesi gerekmektedir.

- 0,1 mm'lik ölçümün yapılabilmesi teknik olarak ölçümün doğruluk payını %20 artırmakta ve ölçümü daha kolay hale getirmektedir [56].
2. Fetus midsagittal planda olmalıdır. Fetal profil, nazal kemik ve onu kaplayan deri, burnun ucu, diensefalon, ense saydamlığı ve fetal proses hariç üst maksilla (zigomatik kemik) görüntülenmelidir [57].
 3. Fetal baş, boyun ve üst toraks ekranı dolduracak (ekranın en az $\frac{3}{4}$ 'ünü (%75) kaplayacak) şekilde görüntü büyütülmelidir. Fetusun yüzü yukarı dönük, boynu nötral pozisyonda olmalı, aşırı ekstansiyon ya da fleksiyonda olmamalıdır[58].
 4. NT kenarlarının sınırları kaliper yerleştirilmesi için yeterince net olmalıdır, ultrason ve transduser ayarları ense bölgesinin sınırlarını temsil eden çizgileri açıkça gösterecek şekilde ve saydamlıkta artefakt yaratmayacak uygun kontrastla optimize edilmiş olmalıdır. Amniyon NT çizgisinden ayrı olarak görülmelidir [58]
 5. Ölçüm için elektronik kaliperler kullanılmalıdır. Kaliperler nukal alanın iç sınırlarına yerleştirilmelidir, horizontal çizgilerin hiçbirisi aralığa çıkıntı yapmamalıdır, ense arkasındaki beyaz çizgi içinde tümüyle kaybolmamalı, tam tersine siyah ense saydamlığı alanında da yer almamalıdır. Fetal cilt ile amniyotik membran birbirinden iyi ayırt edilmelidir. Erken gebelik haftalarında fetal cilt ile amniotik membran çok sık birbiriyle karışabilmektedir. Spontan fetal hareketler beklenecek veya hastanın karnına ultrason probuyla yapılan hafif, kısa süreli baskılarla fetüsün amniondan uzaklaştığı anda ölçüm yapılmalıdır.
 6. Kaliperler fetusun eksenine dik olarak yerleştirilmeli, ölçüm NT alanının en geniş yerinden yapılmalıdır.
 7. Ölçüm esnasında umblikal kordun boyun etrafında olmamasına dikkat edilmelidir. Nukal kordun varlığı genellikle boyun derisine baskı oluşturarak baskı bölgesinin üstünde daha fazla ve altında daha az miktarda olmak üzere sınının tekrar dağılımına yol açar. Aksi halde yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu durumlarda umblikal kordun üstünden ve altından 2 ölçüm alınması ve alınan ölçümlerin ortalaması alınarak risk belirlenmesi önerilmektedir [59].

8. Her gebeye en az 10dak'lık bir zaman ayrılmalı, üç ölçüm yapılarak, en büyük ölçüm kullanılmalıdır.
9. Irk, parite veya gravida, diabetik kontrol, sigara içme, yardımcı üreme teknikleri ile hamile kalma, erken gebelik kanaması veya fetal cinsiyet klinik olarak NT üzerinde anlamlı bir etki yaratmaz. Olguların %95'inde aynı uygulayıcının tekrarladığı veya farklı uygulayıcıların yaptığı ölçümler arasında 0.5 mm den daha az bir fark vardır [59].

Fetal Nazal Kemik

İlk trimesterde sonografik olarak fetal burun kemik varlığının gözlenmesidir [60]. 11-14. haftalarda değerlendirmelerde Down sendromlu fetusların yaklaşık üçte ikisinde nazal kemik görülemez[61, 62]. Normal karyotipli fetüslerde ise bu oran % 1 civarındadır. Trizomi 21 taramasında burun kemik varlığının gözlenmesinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve invazif test ihtiyacını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir [60].

Burun kemik yokluğu, hipoplazi veya gecikmiş ossifikasyona bağlanmaktadır. Hyalüronik asit artış sonucu fonksiyonel kemik matriksinin yapısının bozulmasına ve ossifikasyonda gecikme, burun kemik yokluğunu açıklayan olası mekanizmadır [63].

Doğru ölçüm için CRL 45-84 mm arasında olmalıdır. Midsagittal kesitte fetal profil iyi tanımlanabilmelidir. Yeterli inceleme için fetus ekranı kaplamalı, kaliperler ile 0.1 mm'lik ölçüm yapılabilir. Fetal profil ile 45 derecelik bir uygulama açısı olmalıdır. Burun ucu, üçüncü ve dördüncü ventrikül izlenmelidir. Nazal kemik, üzerindeki ciltten daha parlak veya cilt ile eşit parlaklıkta izlenmelidir [57].

Duktus Venosus (DV) Doppleri

Duktus venosus fetal dolaşım içerisinde yer alan önemli bir şantı temsil eder. Umbilikal venden gelen oksijenize kanın karaciğer dolaşımını bypass ederek doğrudan kalbe gidişini sağlar. Kan akımı sol atriyuma ulaşabilmek için foramen ovaleden interatriyal septum doğrultusunda geçer [64]. Doğru değerlendirme için fetus midsagittal planda olmalı, yukarı bakar pozisyonda hareketsiz durmalıdır. Fetal toraks ve abdomen tüm ekranı kaplamalı, ultrason probu ile kan akım yönü arasındaki açı 30 dereceden az olmalıdır. Duktus venosus ve akım profili iki boyutlu real-time görüntü veya renkli Doppler ile

bulunabilir. Fetal myokardial hemodinami ve fonksiyonu hakkında en iyi ve en güvenilir, kolay tekrarlanabilir doppler akım spektrumlarını vermektedir. Öncelikle v. umblikalisin intrahepatik akım yolu bulunmalıdır. İntrahepatik v. umblikalisin uzantısında duktus venosusun başlangıcı saptanır. Çapı 2 mm'yi aşmaz ve en fazla 20 mm uzunluğunda olabilir. Renk kodlaması ile v. umblikalis ile duktus venosus arasındaki kan akım hızı farkları ortaya konur[65].

Duktus venosus, içindeki 3-4 kat hızlı kan akım hızları ile 'Aliasing etkisi' olarak bilinen renk dönüşümüne neden olmaktadır. Doppler penceresi, akım sinyallerinin kaydı için, direkt olarak duktus venosusun başlangıç noktasına (renk dönüşümünün olduğu nokta) yerleştirilir. Doppler penceresi bu sırada sadece damarı örtecek genişlikte tutulmalı, aksi halde yakın komşuluktaki hepatik venler ve v. umblikalise ait akımlar artefaktlara neden olmaktadır. Huni şeklindeki yapısı nedeniyle duktus venosusun akım hızı, başlangıç noktasında bitiş noktasına göre daha yüksektir.

Duktus venozus doppler dalga formu ileri trifazik akım ile karakterizedir. S dalgası ; sistolü, D dalgası ;erken diyastolik fazı ve A dalgası;atriyal kontraksiyonu temsil eder. Bu fazlar hemodinamik olarak zamansal hızlı değişim gösteren umblikal ven ve sağ atrium arasındaki basınç farklarını yansıtmaktadır. DV'de ters dönmüş A dalgasının kromozomal anormallikler ve kardiyak malformasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Down sendromlu fetusların % 65'inde ters dönmüş A dalgası mevcuttur. Öploid fetusların yaklaşık % 3'ünde ters dönmüş A dalgası bulunur [66].

Duktal akım muayenesi, zaman alıcı ve tekniği iyi bilen uygulayıcılara gereksinim duyan bir inceleme olduğu için ilk trimester taramasında rutin kullanımı zordur.

Triküspit Regürjitasyonu

Triküspid valv, kanın sağ ventriküle akışına olanak sağlamaktadır. Kapakta herhangi bir nedenle kaçak meydana gelirse kapaktan geriye doğru kanın bir jet akımı oluşur ve de buna triküspid regürjitasyonu denir.

Fetusta triküspidal kapak mekanizmasının yapısal özellikleri, sağ kalp dominansı, yüksek ventriküler afterload nedeniyle gestasyonel yaştan bağımsız olarak % 6-7 oranında fonksiyonel triküspidal kapak regürjitasyonu görülür ancak çoğu zaman fonksiyonel mitral

kapak regürjitasyonu oluşmamaktadır. Bu 'fizyolojik' triküspidal regürjitasyonlar genelde kalıcı olmamaktadır [71, 72].

Ağır triküspidal regürjitasyonlara, triküspidal kapak displazisi ve Ebstein anomalisiyle ilgili bozukluklarda rastlanmaktadır. Kapak halkası dilatasyonları da ikincil fonksiyonel triküspidal kapak regürjitasyonlarına yol açmaktadır [73].

Fetal anöploidiler ile anormal triküspit arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Down sendromlu fetüslerin yaklaşık yarısında triküspit yetmezliği gözlenirken, normal fetuslarda bu oran % 1'lerdedir. Bu nedenle, triküspit yetmezliğinin Down sendromu için birsonografik belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmüştür[42].

Kombine Birinci Trimester Tarama Testi:

En sık kullanılan tarama protokolüdür. NT ile hCG ve PAPP-A ölçümünü birleştirmektedir. Down sendromunu belirleme oranı % 5 lik yalancı pozitiflik oranları ile % 79 ile 87 arasındadır. Test, 13 yerine 11. haftada yapılırsa duyarlılığı % 5 daha yüksektir. Trizomi 18 ve 13 saptama oranı % 2 lik yalancı pozitiflikle %90 olduğu bildirilmiştir[39,49]. Maternal yaş testin başarısını etkiler. Prospektif çalışmalarda, kombine birinci trimester tarama testinin duyarlılığı 35 yaş altındaki grupta daha düşük olarak % 67-75 arasında saptanmıştır. Doğumda 35 yaş üzerinde olacak kadınlarda Down sendromu saptama oranlarının % 90 ile 95 arasında olmasına karşılık, yalancı pozitiflik oranları da % 15-22'lere yükselmektedir [49, 74].

2.3.3.2. İkinci Trimester Taraması

Serum Belirteçleri

a. AFP

Yaşamın erken döneminde fetal yolk sac'tan, geç dönemde ise fetal gastrointestinal sistem ve karaciğer tarafından AFP sentezlenir. Embriyo-fetüsteki ana protein olup, albümin benzeri bir yapıya sahiptir. Konsantrasyonu 13. haftaya kadar hem fetal serum hem de amniyotik sıvıda sabit bir şekilde artar ve daha sonra düzeyleri hızla azalır. Maternal serum konsantrasyonlarının ise 12. Haftadan sonra sabit bir şekilde arttığı gösterilmiştir [75].

Nöral tüp defektleri ve ön duvar defektleri gibi cilt ile örtülmeyen fetal vücut defektleri AFP'nin amniyotik sıvıya kaçışına olanak sağlar ve maternal serum AFP

düzeylerinde ciddi artışlara neden olur. Etkilenmiş kadınların büyük bir kısmında, 16-18. haftalarda maternal serum AFP konsantrasyonlarının 2,5 MoM üzerine çıktığı saptanmıştır [75].

AFP yüksekliği saptanan durumda daha önce yapılmamışsa, standart bir sonografi muaynesi yapılır ve AFP yükselmesinin en sık üç nedeni olan gebelik yaşının küçük hesaplanması, çoğul gebelik ve fetal ölüm dışlanır.[76].

Maternal serum AFP düzeyini etkileyen faktörler:

1. *Maternal kilo:* AFP konsantrasyonu maternal dağılım hacmine göre düzeltilir.
2. *Gebelik yaşı:* Maternal serum AFP düzeyi ikinci trimestera kadar haftada yaklaşık % 15 artar. BPD ölçümü belirtilen gebelik yaşına göre 1 haftadan fazla fark gösteriyorsa; MoM değeri tekrar hesaplanmalıdır [77].
3. *İrk ve etnisite:* Afro-Amerikan kadınlar, düşük bir NTD riskine fakat en az % 10 oranında yüksek bir maternal serum AFP konsantrasyonlarına sahiptirler.
4. *Diabet:* İnsüline bağlı diyabetli kadınlarda NTD riski üç ile dört kat daha fazladır, fakat serum AFP düzeyleri diyabetik olmayan kadınlardan %10-20 oranında daha düşük olabilir [78].
5. *Çoğul Gebelik:* İkiz gebelerde daha yüksek bir tarama eşiği değeri kullanılmaktadır.

Çok sayıda fetal ve plasental anormallik AFP yüksekliğiyle ilişkilidir. Down sendromlu gebeliklerde 2. trimesterde maternal serum AFP değeri normalden daha düşüktür ve bu fetal karaciğerden yetersiz senteze bağlanmaktadır [79]

Tarama testi olarak yaş ile birlikte maternal serum AFP kullanılırsa %6.8 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %40'dır. Bunlara HCG ve uE3 eklenmesi ile yapılan üçlü tarama testi daha yüksek yakalama oranlarına sahiptir [80]

Down sendromu riskinin yüksek olduğu durumlarda, maternal serum AFP ve uE3 düzeyi ortalamadan düşük, HCG düzeyi ise yüksek bulunmaktadır [80].

Üçlü tarama testi, ideal olarak 16-20. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. Yapılan maternal serum tarama testi sonucunda artmış risk ile karşılaşıldığında, testin tekrarı yapılmamalıdır. Çünkü gebelik haftası ilerledikçe etkilenmiş gebelerdeki biyokimyasal

markerlar normal populasyona yaklaşmakta ve testin tekrarı Down sendromu yakalama oranını azaltmaktadır[80].

b. Unkonjuge Estriol (uE3)

Gebelikte, estriol 9. haftada fetal adrenal gland kökenli 16-DHEA-S'ın androjene dönüştürölüp sonradan aromatize edilmesiyle elde edilir. Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde uE3 düzeyi normal gebeliklere göre düşüktür ve uE3 Down sendromu taramasında en az etkili markerdir [80].

İkinci Trimester Taraması:

AFP, Down sendromunda yaklaşık 0.7, hCG 2, unkonjuge östriol ise 0.8 MoM olarak saptanmıştır. Üçlü test olarak da nitelendirilen bu test, Trizomi olgularının yaklaşık üçte ikisini saptar. Trizomi 18'de üçlü testin tüm parametreleri azalır iken, Trizomi 18 için yalancı pozitiflik oranı %0.5'tir [81].

Dördüncü belirteç olan dimerik inhibin alfanın üçlü teste eklenmesiyle 'dörtlü test' oluşturulmuştur. İnhibin alfa düzeyi Down sendromlularda artmıştır (1.8 MoM). Dörtlü testin Trizomi 21 saptama oranı yaklaşık % 5 yalancı pozitiflik oranıyla % 80'dir [50].

İlk trimester taramasında olduğu gibi, ikinci trimester taramalarında da, anöploidi saptanma oranı, 35 yaş üstü kadınlarda belirgin biçimde daha yüksektir. Anöploidi saptama oranı genç kadınlarda hafifçe daha düşük iken, doğumda 35 yaşın üzerinde olacak kadınlarda daha yüksektir. İkiz gebeliklerde ikinci trimester testlerinin sensitivitesi daha azdır. Dörtlü test, anöploidi taramasında en sık kullanılan ikinci trimester serum testidir. İlk kez ikinci trimesterde başvuranlara veya ilk trimester taramasının uygulanamadığı durumlarda tek başına uygulanır. Hem birinci hem de ikinci trimester taramasının birlikte yapıldığı durumlarda, anöploidi saptanma oranı belirgin biçimde artış göstermektedir.[82]

Kombine Birinci ve İkinci Trimester Tarama

Kombine tarama stratejileri anöploidi saptama oranlarını arttırır. Bu nedenle prenatal bakım amacıyla başvuran gebelere birinci ve ikinci trimester taramasını birlikte içeren bir tarama stratejisi önerilmesi tavsiye edilmektedir [15].

- ✓ *Entegre Tarama:* İki trimester sonuçlarını birleştirme üzerine kurulmuştur. Entegre test, fetal ense saydamlığı ölçümüyle 11-14. haftalardaki serum belirteçleri ve 15-20. Haftalardaki dörtlü testin belirteçlerinin birleştirilmesini içerir. Bu yedi belirteçle anöploidi riski hesaplanır. Entegre test, en yüksek Down sendromu saptama oranına sahiptir ve yaklaşık % 5'lik yalancı pozitiflik oranıyla % 94-96'tür.
- ✓ *Ardışık Tarama:* İlk trimester tarama testiyle yüksek risk saptanan gebelere, invaziv test seçeneği sunulur.
- ❖ Sıralı ardışık taramada; Birinci trimester taramasında Down sendromu riski belirli bir eşik düzeyin (% 1) üstünde olanlara invaziv test önerilir, geri kalanlara ikinci trimester taraması uygulanır. Yüksek riske sahip % 1'lik grup yaklaşık olarak Down sendromlu gebeliklerin % 70'ini içerir. Bu yöntemin saptama oranı % 95'e ulaşır.
- ❖ Bağımlı ardışık test; gebeler yüksek, orta ve düşük risk olarak üç gruba ayrılır. % 1'lik riske sahip gruba bilgilendirerek invaziv test önerilir. Riski 1/1000 ve daha az olan düşük riskli gebelere (%80-85) fazla test yapılmaz. Yalnızca orta derecede riskli olan gebelerde yaklaşık - %15-20- ikinci trimester tarama testi yapılır. Saptama oranları % 88 ile 94 arasında değişir. Bu seçenek en az maliyetli olanıdır, çünkü hastaların % 85'inde ikinci trimester taramasına gerek kalmamaktadır.

Ultrasonografi Belirteçleri

İkinci trimester ultrasonografik incelemesinin nedeni, tüm vücut anatomisi ile sistematik bir değerlendirme yapmak ve bunun sonucunda anatomik yapıların normal/anormal olduğunun tespitini sağlamaktır. Sonografik inceleme, hem düşük hem de yüksek riskli gebelerde rutin olarak yapılmaktadır. Tek bir ultrasonografik muayene planlandığında, bu işlemin yapılması için 18-22. gebelik haftası önerilmektedir. Bunun nedeni ise, amniyon sıvısı, fetal anatomi ve gelişiminin optimal gözlenebilmesidir. Bu haftalar arasında fetal beyin ve kalp gibi kompleks organlar pek çok major malformasyonun izlenmesini sağlayacak kadar net görünürler [83].

Ultrasonografik muayenede, bazı maternal ve fetal faktörler, tanısal netliği azaltmaktadır bunun için; “akustik pencere kısıtlılığı” terimi kullanılır. Bu kısıtlılıklar hekim tarafından mutlaka raporda belirtilmelidir.

Maternal sebeplerin başında “obezite” gelir. Artan subkutan adipoz doku kalınlığıyla obeziteye bağlı akustik pencere kısıtlılığı arasında pozitif lineer bir korelasyon vardır. Obez olmayan bazı hastalarda da çözünürlüğün ve penetrasyonun önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir. Bunun sebebinin ise subkutan dokudaki yağ ve su bileşenlerinin oranlarının kişiden kişiye değişmesi olduğu düşünülmektedir. Başka bir faktör ise anksiyeteye bağlı olarak abdominal kaslardaki tonus artışıdır. Metabolik sebeplerden, büyük abdominal skarlardan ya da yanıklardan kaynaklanan stria rubrae de ultrason kalitesini önemli ölçüde azaltır. Önceden geçirilmiş abdominoplasti de; tüm subkutan dokunun alttaki m. obliquus fasyadan ayrılması ve beraberindeki uzun kutanöz cerrahi insizyon skarı, rezidü abdominal yağ dokusu, abdominal sertlikte dramatik artışa sebep olarak değerlendirilmeyi zorlaştırır.

Fetal pozisyon, fetüs ile ilişkili akustik pencere kısıtlılığının en sık nedenidir. Pozisyonun incelemeye uygun hale gelmesi için gebenin 20-60 dakika arası bir süre geçtikten sonra yeniden değerlendirme yapılır. Buna ek olarak, artan fetus sayısı, artmış (artmış fetal hareketler ve fetus ile transdüser arasındaki uzamış mesafe nedeniyle) veya azalmış (amniyon sıvısından kaynaklanan doğal kontrast maddenin yokluğu nedeniyle) amniyon sıvısı miktarı diğer sebeplerdir [84].

2.3.3.3. Major Anomaliler

İkinci trimesterde bir major anomali görülecek olursa, izole olduğundan emin bile olursa, fetal karyotip yapma önerilmelidir. Bu anomalilerin prevalansı azdır ve bu nedenle maddi herhangi bir külfet oluşturmaz. Karyotiplendirme, alta yatan anomali nedenini öğrenip tekrarlama sıklığının değerlendirilmesi için yapılması gerekmektedir. Anomali, intrauterin veya postnatal cerrahi ile düzeltilebilecek bir sorun ise, yine alta yatan kromozomal defektin belirlenebilmesi için karyotipleme yapmak mantıklıdır. Down sendromu için majör anomaliler; kardiak defektler (AVSD, Membranöz VSD, Aortik koarktasyon, Çift çıkışlı sağ ventrikül, Fallot tetralojisi), duodenal atrezi, kistik higroma ve hidrops fetalis olarak bildirilmektedir [59].

2.3.3.4. Minör anomaliler veya az zararlı belirteçler “soft marker”

Minor fetal anomali veya “soft marker” olarak tanımlanan, sık görülen ultrason bulguları, beraberinde kromozomal bir defekt yok ise genellikle anomali nedeni değildir. Gebeliklerin hepsinde bu bulgular nedeni ile karyotip yapma, abort olasılığını artırması ve ekonomik olarak pahalı olması nedeni ile uygun olmayacaktır.

2.3.4. Prenatal Tanıda En Sık Kullanılan Major ve Minor Belirteçler

2.3.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri

1. Ventrikülomegali (VM)

Serebral ventriküllerin BOS (Beyin omurilik sıvısı) ile genişlemesi olarak da bilinen ventrikülomegali, anormal beyin gelişiminin non spesifik bir bulgusudur. Atriyal ölçüm 15. Haftadan doğuma kadar 5 ila 10 mm arasındadır. 10-15 mm arasında *hafif ventrikülomegali*, >15 mm olduğunda ise *aşık ventrikülomegali* olarak da adlandırılır [85].

Fetüslerin %1’inde hafif VM izlenir, yenidoğanlarda ise ciddi VM insidansı 1/1000’dir. İzole ya da diğer konjenital (Dandy Walker anomalisi, korpus kallosum agenezisi) veya edinsel (kanama, enfeksiyonlar) MSS anomalileri ile beraber olabilir, bu durumda prognoz daha kötüdür. Başvuru sırasında eşlik eden sonografik olarak tespit edilebilen veya anöploidi belirteçleri olmaması durumuna izole VM denilmektedir. BOS, içi epitelle kaplı kapillerden oluşan ve ventriküllerde bulunan gevşek bir bağ dokusu olan koroid pleksus tarafından üretilir. Koroid pleksusun sallanması şiddetli ventrikülomegalide karakteristiktir[85].

Ventrikülomegali saptandığında, özellikli fetal anatomik değerlendirme yapılmalı, fetal karyotipleme önerilmeli, sitomegalovirüs ve toksoplazmozis gibi konjenital enfeksiyon testleri yapılmalıdır. Hafif ve izole olduğunda dahi prognoz çok değişkendir.

Orta-yüksek izole ventrikülomegalide kromozom anomali riski % 1.5- 12, başka malformasyonlarla ilişkiliyse kromozom anomali riski % 9-36 arasındadır. Kazanılmış lezyonlar ilişki mevcut ise, anomali riski azalmaktadır [86].

2. Holoprozensefali:

Beyin gelişiminin erken dönemlerinde prozensefalon (ön beyin), telensefalon ve diensefalon olarak ikiye bölünür. Prozensefalonun iki ayrı hemisfer yapısına ayrılmasında görülen patolojiye *holoprozensefali* adı verilir [87]. 10. 000-15. 000 canlı doğumda 1 görülür, ancak abort eden fetüslerde oran 250 doğumda 1 olarak saptanmıştır [88].

Üç ayrı türü mevcut olup, en sık görülen tür alobardır. Diğer iki tür ise semilobar ve lobardır. En ciddi form, en sık görülen form olan alobar formdur. Bu formda, birbirine kaynaşmış santral talamusları, üzeri korteks ile kaplı veya kaplı olmayan tek bir ventrikül çevreler. Semilobar tipte, hemisferlerin kısmi ayrılması vardır. Lobar tipte, frontal yapılar değişken derecelerde birleşmişlerdir [87].

Kavum septum pellusidi normal görüntülenmediğinde *lobar prozensefali* akla gelmelidir. İki serebral hemisfere farklılaşma, orta yüz yapılarının farklılaşmasından da sorumlu olan merkez tarafından başlatılır, bu nedenle göz ve orbita anomalileriyle birliktelik sıktır. İn utero öldürücü bir anomalidir. Alobar form olguların % 40-75'ini oluşturur ve yaklaşık % 30-40'ı özellikle Trizomi 13 olmak üzere sayısal kromozom anormalliğine sahiptir. Trizomi 13 olgularının üçte ikisinde holoprozensefali bulunur [87].

3. Korpus Kallosum Agenezisi

Korpus kallosum, serebral hemisferlerin resiprokal bölgelerini bağlayan lif demetidir[87]. İnsidansı genel popülasyonda 0,3-0,7'dir[89]. Komplet agenezisinde, sonografik olarak normal bir kavum septum pellusidum görüntülenemez ve frontal boynuzlar yana doğru yer değiştirir. Ayrıca atrium geriye doğru hafif genişler, öyle ki ventrikül karakteristik olarak "gözyaşı damlası" şeklini alır. Kallodal disgenezide sadece kaudal kısım eksiktir, prenatal olarak saptamak daha zordur [87]. Kesin tanısı; fetal beynin koronal ve sagittal kesitlerinde korpus kallosumun yokluğu ile karakterize olan direk bulguların tanınmasına bağlıdır. Kromozomal anomaliler, özellikle de trizomi 18 ve 13 vakaların % 20'sinde mevcuttur. İn utero CMV ve rubella enfeksiyonları ve fetal alkol mruziyeti gibi bazı çevresel ve metabolik faktörlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tanı konulduğunda mutlaka karyotip analizi istenmelidir [90].

4. Anensefali

Kranyum ve telensefalik yapıların olmaması, kafa tabanı ve orbitaların sadece anjiomatoz stromayla kaplı olmasıyla karakterizedir. Akrani ise disorganize beyin dokusunun protrüzyonuyla birlikte kranyumun olmamasıdır. Genellikle birlikte sınıflanırlar ve anensefali ,akraninin son evresi olarak kabul edilir. bu ölümcül anomaliler ilk trimesterin geç döneminde teşhis edilebilir, uygun görüntüleme ile tüm olgulara ikinci trimesterde tanı koyulabilir[91] .

Biparietal çapın görüntülenmesindeki yetersizlik kuşkuyu artırır. Lezyon izole ise kromozom anomalisi risk düşüktür (% 2-3). Diğer anomaliler eşlik ediyorsa kromozom anomali riski %11'lere ulaşır. Yaşamla bağdaşmayan bir anomalidir [92].

5. Ensefalosel

Ensefalosel; meninkslerin ve/veya beyin dokusunun bir kafatası defektinden fitiklaşmasıdır. Tipik olarak oksipital orta hatta olur. Meninksler fitiklaşırsa meningoensefalosel, beyin dokusu kafatası defektinden fitiklaştığı zaman ensefalosel, hem meninksler hem beyin dokusu fitiklaşmışsa meningoensefalosel olarak adlandırılır. Sıklıkla hidrosefali ve mikrosefali eşlik eder. Sonografide sıklıkla oksipital bölgeye lokalize olmuş bir kafatası defektinden değişik boyutlarda protrude olan kistik ya da kompleks yapıların görülmesiyle tanı konur. Küçük defekti olup yaşayan bebekler, yüksek nörolojik defisit ve gelişimsel bozukluk insidansına sahiptir [85].

6. Mikrosefali

Mikrosefali, postnatal veya gebelik yaşına göre ortalamadan üç standart sapmadan fazla küçük HC (Baş Çevresi) ölçülmesi olarak tanımlanır. Sıklıkla beyin dokusunda küçülme ile karakterizedir. Primer ve sekonder olarak 2 alt sınıfa ayrılır. Kazanılmış mikrosefali hipoksik-iskemik hasar, intrakranyal enfeksiyon veya metabolik hastalıklar gibi beyin hasarı ile sonuçlanan durumlara bağlı meydana gelir[93].

Baş boyutu başlangıçta normaldir ancak beyin hasarının sonucunda küçülür. Primer mikrosefali ilk olarak konjenital olarak küçük ancak yapısal olarak normal beyin olarak tanımlanır ve etkilenmiş hastalarda ilerleyici olmayan mental retardasyon görülür. Azalmış

nöronal ve glial profilerasyon ve artmış apoptosis sonucu meydana geldiği düşünülmektedir[94].

Mikrosefali pek çok vakada geç başlangıçlıdır. Baş büyümesindeki gecikme üçüncü trimesterde ve hatta bazen doğumdan sonra belirgin hale gelir. Kromozom anomali riski göreceli olarak artmıştır[93]. Karyotip analizi yapılması önerilmelidir[95].

Mikrosefali izole olduğunda mental gerilik HC'deki geriliğin ciddiyeti ile birlikte artar.

7. Arka Fossa Bozuklukları

Kistik Malformasyonlar:

Bu gruptaki anomaliler, aksiyel transserebellar görüntüde posterior fossada belirgin BOS toplanması ve/veya dördüncü ventrikülün posteriora açılarak sisterna magna ile bağlantılı olması ile karakterizedir. Dördüncü ventrikül gebeliğin 18-20. haftalarında kapanır. Birinci trimesterde dördüncü ventrikül genişir ve üzerine göreceli olarak küçük bir serebellum yerleşmiştir. İlerleyen haftalarda serebellum dördüncü ventrikülü tam olarak saracak şekilde büyür. 20. haftadan sonra vermis normal olarak dördüncü ventrikülü kapatır, bu nedenle bir açıklık görülürse posterior fossa anomalisine işaret edebilir. Dördüncü ventrikülün kapanmasındaki bozukluk iki nedenle olmaktadır. Ya vermian gelişmede durma ve böylece dördüncü ventrikülün inferior kesiminin kaplanamaması ya da dördüncü ventrikülün akım foramenlerinin yetersiz fenestrasyonuna bağlı olarak vermisin sekonder yükselmesi nedeniyle oluşur.

Dandy Walker Malformasyonu:

- i. Vermisin komplet veya parsiyel agenezisi
 - ii. Posterior fossayı dolduran ve sisterna magnanın içine uzanan dördüncü ventrikülün kistik dilatasyonu
 - iii. Yukarı doğru yer değiştirmiş tentorium ile beraber genişlemiş posterior fossa
 - iv. Parsiyel agenezik vermisin yukarıya rotasyonu
- 'ndan oluşan malformasyonu tanımlamak için kullanılır.

Kromozomal anomali riski yüksektir. Vakaların % 35'i en fazla trizomi 13 ve 18 olmak üzere anöploidi ile ilişkilidir. İlişkili pek çok malformasyon tanımlanmıştır. En sık ilişkili anomaliler diğer MSS anomalileridir(% 50-60). Bu nedenle tam bir anatomik tarama yapılmalı, fetal karyotip analizi mutlaka önerilmelidir [96].

Mega Sisterna Magna

Sisterna magnanın 10 mm'den geniş olması olarak tanımlanır. Posterior fossada BOS toplanması ile karakterizedir. İntakt bir vermis, geniş bir sisterna magna ve normal boyutta bir dördüncü ventrikül ile karakterizedir. En sık eşlik eden anomaliler supratentoryal anomalilerdir ve varlığında kromozom anomali riski artar. Bu yüzden karyotip analizi önerilir [97].

Vermiyan Hipoplazi:

İzole, küçük, genellikle yukarı dönmüş bir vermis ile karakterizedir. Vermis küçük ama normal yapıdadır. Vermian agenezi, bir parçasının olmadığı vakalar için kullanılır. Özellikle eşlik eden diğer anomalilerin varlığında kromozomal anomali riski yüksektir. Karyotip analizi önerilebilir [98].

Spina Bifida

Spina bifida; spinal disrafizimle eş anlamlı kullanılmaktadır. Spina bifida; spinal kemik elemanların posterior füzyonundaki defekti tanımlar. Spinal disrafizm ise meninkslerin ve spinal kordun açıkta olduğu, tipik olarak dorsal arkta, vertebradaki bir defekti anlatmak için kullanılır. Spina bifida aperta ya da sistika; açık spinal disrafizmi, spinal bifida okulta ise kapalı disrafizmi tanımlamak için kullanılır.

Doğum prevalansı yaklaşık olarak 2000'de 1'dir. Fıtıklaşan nöronal dokuyu örten bir cilt ve yumuşak doku yok ise adı "açık spina bifida", altta yatan malformasyonu tamamen örten bir cilt var ise "kapalı spina bifida" olarak adlandırılır. Çoğu olgu açık spina bifida şeklindedir. Sadece meningeal kese fıtıklaştığında buna meningesel adı verilmektedir. Meningeal kesenin nöral elemanları da içerecek şekilde fıtıklaşması miyelomeningosel olarak adlandırılır.

Açık spina bifida; sıklıkla 2 karakteristik indirek bulgu ile ikinci trimester taramasında kolayca tanınabilir. Bunlar; frontal kemiklerdeki basıklaşma **-limon belirtisi,**

frontal bossing- ile sisterna magnanın silinmesi ile serebellumun öne kavislenmesi –**muz belirtisi-**dir. Direk bulgular ise lateral çıkıntılarının genişlemesi, dorsal arkların yokluğu sonucu ‘C’ veya ‘U’ şeklinde etkilenmiş vertebra izlenmesi, açık spina bifidada kutanöz bütünlüğün bozulduğunun görülmesidir.

Açık ve kapalı spina bifida arasındaki fark, açık spina bifidada BOS amniyotik kaviteye sızar, sonrasında subaraknoid alanda gelişen hipotansiyon spinal kordun aşağıya doğru yer değiştirmesine, serebellumun bir kısmının foramen magnumdan üst servikal kanala fitiklaşmasına neden olabilir. Kapalı spina bifidada ise BOS kaçıışı olmadığından beyin anatomisi olağan dışı değildir. Kapalı spina bifidanın sadece direk bulgularına bakılarak prenatal tanısı koyulabilir. Vakaların yaklaşık % 64’ü lumbosakral bölgede, % 23’ü sakral bölgede, %12’si torakolumbar bölgede, %1’i ise servikal bölgede yerleşir.

Arnold Chiari tip 2 ultrasonografik olarak; 1)sisterna magna obliterasyonu, 2)anormal ön kurvatur özelliği gösteren dismorfik ve displastik serebellum (muz bulgusu), 3) frontal kemikte yassılaşma (limon bulgusu) görülür. Limon bulgusu erken dönemde gelişir, vakaların yarısında sebat etmez ve 24. haftaya kadar çoğu kaybolur. Oysa ki sisterna magna obliterasyonu ve muz bulgusu en sensitif özellikler olup yanlış pozitifliği neredeyse sifıra yakındır. Bu bulgular 16. haftadan başlayarak neredeyse terme kadar devam eder, fakat kalvariyal mineralizasyon arttığı için üçüncü trimesterde posterior fossa muayenesi zorlaşacaktır. Kromozom anomali riski nispeten yüksektir yaklaşık %8-16’dır [99].

2.3.4.2. Kardiyak Anomaliler

En sık saptanan konjenital anomali, kardiyak anomaliler olarak değerlendirilmektedir. Prevalans 1000 canlı doğumda 8 olarak saptanmıştır [100]. Kardiyak malformasyonların çok büyük bir kısmı (%90) multifaktöriyel iken, geri kalan yüzdeyi, tek gen bozuklukları (%1-2) veya gen delesyon sendromları, %1-2’si bir teratojen ya da maternal diabete maruziyet sonucu oluşur. Konjenital kalp hastalığı tanılı her sekiz yenidoğandan birinde kromozomal anomali saptanmıştır [16, 101].

Trizomi 21, kardiyak malformasyonlu çocuklarda en sık saptanan kromozomal defekttir. Olguların yaklaşık %50’sinde saptanmıştır. Trizomi 21’i Trizomi 18, 22q11.2 mikrodelesyonu, Trizomi 13 ve Monozomi X takip etmektedir. Anöploidisi olan fetusların %50 ila %70’inde ek, sonografik olarak tespit edilebilen kardiyak malformasyon

da mevcuttur. Bu sebeple, fetal karyotipleme önerilmeli, konoturunkal defektler için 22q11.2 mikrolelesyon testi yapılması teklif edilmelidir[101].

1. Ventriküler Septal Defekt- Atriyovertriküler Septal Defekt

Ventriküler Septal Defekt (VSD):

Tek başına en sık görülen konjenital kardiyak malformasyondur. Prevalansı 300 canlı doğumda 1'dir [16]. Optimal görüntüleme koşullarında bile doğum öncesi dönemde kolaylıkla saptanamaz, bu nedenle, prenatal dönemde yanlış negatif tanılarda başı çekmektedir. Bu da fetal ve neonatal dönem arasında büyük prevalans farkına neden olur. Postnatal dönemde VSD, konjenital kalp hastalıklarının % 30'undan sorumludur. İntrauterin dönemde tespit edilebilen konjenital kalp hastalıklarının ise sadece % 10'unu oluşturur.

VSD, interventriküler septumda herhangi bir yerde bulunabilir; sayısı ve boyutu değişkendir.

VSD, perimembranöz ve muskuler olmak üzere iki alt gruba sahiptir. *Muskuler VSD*; inlet, trabeküler ya da outlet kısımları içerebilir. Juksta-arteryel ya da hizasız VSD az saptanan türlerdir. Fetal VSD diğer anomalilerle ilişkili olduğu için fetal karyotipleme önerilmelidir [102].

Prenatal tanı konulan VSD'lerin 3'te 1'i intrauterin dönemde kapanır. Diğer 3'te 1'i ise yaşamın ilk yılında kapanır. Fetus için en önemli prognoz faktörü VSD'nin yeridir. İnlet VSD % 50'ye kadar varan oranda Down sendromu ile ilişkili olabilir. Hizasız VSD ise trizomi 13 ve 18 ile ilişkilidir. Outlet VSD ise muskuler VSD'ler gibi büyük bir olasılıkla normal karyotip bulundurur. İntrauterin dönemde kapanmaya eğilimlidirler [103].

AVSD (Atriyovertriküler Septal Defekt-Endokardiyal yastık defekti)

Fetüsün 34-36. günlerde endokardiyal yastıkçıkların patolojik düzeyde birleşmesiyle meydana gelmektedir. Kan ventriküllere ortak atriyovertriküler kapaktan akar ve rezidü interventriküler septum üzerinden ayrılır [104].

Komplet AVSD; Ortak atriyum, tek atriyovertriküler kapak, atriyovertriküler annulusun ayrılmasında ve interventriküler septumda geniş düzeyde defekt mevcuttur. Burada, kalbin merkezi yapılanmasında hata vardır. Büyük kısmında iki ventrikül normal ölçülerdedir ve bu *dengeli AVSD* olarak tanımlanır. Aksine ventriküllerden biri hipoplastik

ise *dengeli olmayan AVSD* olarak adlandırılır. İnkomplet ya da parsiyel AVSD ostium primum ASD, iki ayrı atriyoventriküler kapak ve bazen küçük bir VSD'den oluşur. Yaklaşık 2500 doğumda 1 görülür ve olguların yarısından fazlası trizomi 21 ile ilişkilidir[16, 100]

AVSD ve fallot tetralojisi birlikteliği Down sendromu için karakteristiktir.. Bu vakalarda kromozomal anomali riski % 40 - %70 arasındadır. Komplet dengeli AVSD Down sendromu ile ilgili en sık anomalidir. Giderek azalan sıklıkta diğer otozomal trizomilerle ilişkilidir (Trizomi 13 ve 18). Fetusta komplet AVSD saptandığında ve diğer kardiyak defektler dışlandığında karyotipleme yapılmalıdır. Parsiyel AVSD'de Down sendromu riski %13, anöploidi için toplam risk % 30'dur.

2. Konotrunkal Anomaliler

Fallot Tetralojisi (TOF)

- Subaortik VSD,
- VSD üzerine ata biner şekilde oturan aort
- Sağ çıkış yollarında obstrüksiyon
- Sağ ventrikül hipertrofisi ile karakterizedir.

Sağ çıkım yollarındaki obstrüksiyonun derecesi, infundibular septum deviasyonunun, septum ve sağ ventrikül ön duvarındaki hipertrofinin miktarına ve eşlik eden pulmoner valvüler stenozun varlığına bağlıdır. Fetusta sıklıkla pulmoner stenoz olmadığı ve fizyolojik şantlar olduğu için tetraloji değil, diloji veya triloji görülür.

Klasik TOF tanısı için kalbin uzunlamasına aks görüntüsünün alınması gerekmektedir. Anomali riski çok yüksektir. 22q11 mikrolelesyon analizi için FISH'i de içeren karyotipleme yapılmalıdır [64].

Büyük Arter Transpozisyonu (BAT):

BAT'da ventrikül-arter bağlantısında bozukluk mevcuttur. Pulmoner arter sol ventrikülden (arka), aort sağ ventrikülden (ön) çıkar. Dört odacık görünümü, diğer konotrunkal anomalilerde de olduğu gibi tanı koydurmaz. Tanı çıkım yolu görünümleri ile

konur; arterler birbirlerinin yolunu kesmeden birbirlerine paralel seyrederek. Karyotip analizi yapılması gerekli değildir, zira kromozomal anomali riski düşüktür.

Çift çıkışlı sağ ventrikül:

Sağ ventrikülden çıkan çift ventriküloarteriyal bağlantı ile karakterizedir. İki büyük arterin yarısı aynı ventrikülden çıkar. Farklı sayıda defektler aynı anda bulunabilir. Bu defektlerin farklı hemodinamik özellikleri, farklı uzaysal ilişkileri mevcuttur. Aortanın posteriorda, pulmoner arterin anteriorda ve solda olduğu normal bir ilişki içinde olabilirler veya aortanın sternum arkasından ve pulmoner arterin VSD'nin üzerinden ve posteriordan çıktığı malpozisyon içinde olabilirler. Kromozomal anomali riski çok yüksektir(% 12-45). Trizomi 18 ve 13 en sık saptandıkları kromozomal anomalidir. Daha az 22q11 mikrolelesyonu ve trizomi 21 eşlik edebilir. Karyotip analizi yapılmalıdır. DiGeorge sendromu kromozom bölgesi için FISH yapılabilir [107].

Trunkus Arteriozus:

Kalpten çıkan tek bir büyük damarın sistemik, pulmoner ve koroner dolaşımı beslediği, VSD'nin olduğu bir anomalidir. Pulmoner arterin çıkış yeri baz alınarak tiplendirilir.

Tip 1; ana pulmoner arter trunkal kapaktan hemen sonraki trunkal arterden çıkar.

Tip 2 ve 3; ana pulmoner kök yoktur ve iki pulmoner dal trunkusun posteriorundan ve birbirine yakın olarak (Tip2) veya trunkal kapaktan farklı uzaklıklardan (Tip 3) çıkar.

Tip 4 ise VSD'li pulmoner atreziye denk gelmektedir.

Kromozomal anomali riski yüksektir. 22q11 mikrolelesyonu sıklıkla eşlik eder. FISH analizini de içeren karyotipleme yapılması şarttır [108].

3. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu (HSKS)

Bu anomali yaklaşık 4000 doğumda 1 görülür [16, 100]. Sol ventrikülün ciddi hipoplazisi ve sol ventrikül çıkış akımının azaldığı farklı durumları kapsayan geniş bir spektrumdur. İki klasik formu vardır. İlki mitral ve aort kapağı atrezisi ile karakterizedir. İkincisinde ise aort kapağı atreziktir, mitral kapak ise hipoplastik olmasına rağmen patenttir. İlkinde mitral atrezi ve imperforasyona bağlı sol atrium ve ventrikül arasında hiç bağlantı yoktur, sol ventrikül gerçek olmayan bir kavite olarak kalır. İkinci durumda mitral kapak

hipoplazik fakat patent olduğu için sol ventrikül bir lümene sahiptir[109]. Kromozomal anomali riski fetusta göreceli olarak yüksektir, yaklaşık % 15'tir.En sık kromozomal anomali monozomi X'tir. Karyotipleme yapmak zorunludur.

4. Kapak Darlıkları

Triküspit Displazisi:

Geniş bir aralıktaki heterojen lezyonları kapsar. Kapakçıkların ciddi olarak displastik, korda tendineaların hipoplastik olduğu vakalarda yetmezlik derecesi de yüksek olacaktır. Basit vakalarda hafif kalınlaşmaya bağlı sınırlı fonksiyon bozukluğu izlenir. Apikal dört odacık görünümünde triküspit kapakçıklar kalınlaşmış ve hiperekoik görülür, sistol sırasında inkomplet kapanır ve sistolodiyastolik hareket kısıtlıdır. Kromozomal anomali riski düşüktür [105].

Triküspit Atrezisi:

Sağ atriyoventriküler bağlantı, triküspit kapağın komplet aplazisine ya da imperforasyona bağlı olarak yoktur. Küçük, rudimenter sağ ventrikül anterosüperiora yer değiştirir ve sıklıkla ilişkili olan inlet VSD aracılığıyla dolar. Dört odacık görüntüsünde dominant sol ventrikül, rudimenter bir sağ ventrikül ve sağ ventrikülün dolmasını sağlayan küçük bir VSD görülmesiyle tanı konur, triküspit kapak yoktur, yerini hiperekoik fibröz bir doku almıştır. Kromozom anomali riski düşüktür (% 2). Fetal karyotipleme şart değildir, aileye seçenek olarak sunulabilir [110].

Pulmoner Stenoz

Displastik semilunar kapakçıklara bağlı olarak pulmoner çıkış yolunun daralmasıdır. Genellikle pulmoner kapak küspitlerinin parsiyel füzyonuna, daha az sıklıkla displazi ya da füzyona uğramış kapakçıkların nodüleritesine bağlıdır, bu inkomplet açılmaya ve sistol süresince semilunar kapağın kubbeleşmesine neden olur. Kromozomal anomali riski oldukça düşük olduğundan fetal karyotipleme aile ile tartışılmalıdır [111].

Aort stenozu:

Sol ventrikül çıkımındaki darlıklar, yerine göre valvüler, subvalvüler, ve supralvalvüler stenoz olarak adlandırılır. Fetusta saptanabilen tek formu valvüler olanıdır; valvüler halka normal boyuttadır, valvüler displazi mevcuttur. Stenoz izole hafif formdan ciddi kritik lezyona kadar değişen spektrumda olabilir. Sonografik görüntü de obstrüksiyonun ciddiyetine bağlı olarak değişir [112].

Aort koarktasyonu:

Toraksik aortada arteriyel damarların insersiyon yaptığı bölgede bir daralma olmasıdır. Bu daralma sıklıkla sol subklavyen arter ve duktus arteriyozusun arasındadır. Segmental darlıktan tüm transvers arkı içeren ciddi tübüler hipoplaziye kadar değişen lezyonlar görülebilir. Doğumdan hemen sonra duktus arteriyozusun kapanması aort lümeninde daha da daralmaya neden olur. Vakaların % 30-40'ında koarktasyon izole bir kalp defektiyken, geri kalan % 60-70'lik kısımda hayatın ilk aylarında semptom verir ve diğer kardiyak anomalilerle birliktelik gösterir. Aort koarktasyonunun prenatal tanısı zordur, yüksek yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları vardır. Kromozomal anomali riski yüksek, yaklaşık % 29'dur. Çoğunlukla monozomi X mevcuttur, ama trizomi 21, 18 ve 22q11 mikrolelesyonunda da görülebilir. Karyotipleme yapılmalıdır [113].

5. Ebstein-Triküspid Kapak Bozuklukları

Ebstein anomalisi triküspit kapağın malformatif kompleksleri ile karakterizedir. Kapak sağ ventrikülde aşağı doğru yerleşir, sağ ventrikülün bir kısmı atriyuma dahil olur. Triküspid kapağın septal ve posterior kapakçıkları normalde olduğu gibi annular düzeyde başlamazlar, fakat ventriküler duvarlara bağlı bulunurlar, sağ ventrikül duvarında aşağı doğru sıvanmış halde görünürler. Anterior kapakçık ise normalde olduğu gibi annulus seviyesinden başlar, gereğinden büyüktür, hareketini sınırlayan sağ ventrikül duvarına çok sayıda bağlantısı vardır. Kapak her zaman ciddi derecede displastiktir. Kapakta hem stenoz hem de ciddi derecede yetmezlik vardır. Sonografik ilk bulgu sağ atriyal genişlemeye bağlı kardiyomegalidir. Kapağın displastik septal ve posterior kapakçıklarının başlangıcı atriyoventriküler planın altında görülür. Kapakçıkların kalınlaşmış ve hareketlerinin kısıtlanmış olduğu görülür.

Ebstein anomalisi genellikle sporadiktir, diğer major anomalilerle birlikte görülmez. Kromozom anomali riski düşük (%3-5) olduğundan karyotip analizi şart değildir [110].

6. Heterotaksi Sendromu

Situs terimi, kalp ve iç organların orta hatta göre pozisyonu anlamına gelir. İç organların ve atriumların normal anatomik yerleşimde olmasına *situs solitus* denir. *Situs inversusta* organlar ayna görüntüsü olarak yer değiştirmişlerdir. Organların situs solitus ve situs inversus dışındaki yerleşimlerine situs ambiguous veya *heterotaksi* denir. Tek bir anomali değil, anomaliler spektrumudur. Kromozomal anomalilerle beraber görülmezler [114].

2.3.4.3. Fetal Yüz ve Boyun Anomalileri

1. Kistik Higroma

Kistik higroma; fetal ensede, arkada, içi sıvı dolu keseler şeklinde ortaya çıkan venolenfatik sistemin bir malformasyonudur. İçinde septum bulunabilir. Kistik higromaların % 70'e yakını anöploidiyle ilişkilidir. İkinci trimesterde tanı konulan kistik higromalı fetuslardan anöploidi olgularının yaklaşık % 75'i 45,X-Turner Sendromu'dur. Birinci trimesterde tanı konulduğunda, trizomi 21 ve 45,X'in ikisi de yaygındır; bunları trizomi 18 izler [115]. Kromozomal bozukluk ve kötü sonuçların sınının görüntüsü veya kalsifikasyonundan çok kalınlığı ile ilişkili olduğu belirtilmelidir [116].

2. Yarı Damak-Dudak

Defekt sadece üst dudağı etkilerse yarı dudak, alveolar çıkıntıya ve sert damağa uzanırsa yarı damak dudak olarak adlandırılır [16, 100]. Unilateral, bilateral veya median olabilir. Doğumda, tüm yarıkların % 29'u unilateral yarı dudak, % 40'ı unilateral yarı damak dudak, % 27'si bilateral yarı damak dudak, % 5'i bilateral yarı dudaktır. Medyan yarıklar ve bilateral olanlar için kromozomal anomali riski çok yüksektir(%15-30). Unilateral yarı damak-dudak için orta derecede yüksektir(%5-15)[117] . Yüksek trizomi 13 riski nedeniyle özellikle bilateral yarı damak dudak olgularında karyotipleme önerilmelidir.

3. Mikrognati

Yüzün fetal profilinin muayenesinde midsagittal hatta çene normalden küçük ölçülebilir. Özellikle erken haftalarda kolayca saptanamaz, izole varlığında genelde gözden kaçır. Başta trizomi 18 olmak üzere kromozomal anomaliler ve genetik sendromlar için şüphe yaratmalıdır [118].

4. Anoftalmi/Mikroftalmi

Göz küresinin ve kemik orbitanın değişken derecede hipoplazisidir. Tek taraflı veya çift taraflı olabilir. Her iki durumda da, ciddi kromozomal olan ve olmayan sendromlarla sıklıkla ilişkilidir. Ultrasonda orbitaların aksiyel kesitinde orbitalar küçük ve hipoplastik görülmektedir. Eğer anomali bilateral ise, sıklıkla sendromiktir. Karyotipleme yapılması, kromozom 13 anomalilerini dışlamak için zorunludur[119].

2.3.4.4. Pulmoner Anomaliler

1. Konjenital Diafragma Hernisi (KDH)

Abdomendeki organların, toraksa herniye olmaları olarak tanımlanabilir. Vakaların %75'i sol tarafta görülürken, %5'i bilateraldir [120]. Primer plevroperitoneal kanalların kapanmasında patoloji sonucu görülmektedir. Gebeliğin 12. haftasında, kaybolan fizyolojik herni neticesinde intraabdominal basınç artmakta ve abdominal organlar bu artış neticesinde diyafram hernisi içinden geçer. Konjenital diafragma hernisinin prevalansı yaklaşık 3000-4000 doğumda 1'dir. Anöploidi ve eşlik eden anomali olguların % 40'ında görülür. Fetal karyotipleme önerilmelidir [120].

Sol herni mevcutsa kalp orta/sağa kayar, göğüs kafesinde mide balonu ya da barsak peristaltizmi ve sol hemitoraksta kama şeklinde "karaciğer" görülebilir [121].

2.3.4.5. İskelet Sistemi Anomalileri

İskelet displazilerinin prevalansı 10.000 doğumda 3'e yaklaşmaktadır. Olguların yarısından fazlasını fibroblast büyüme faktörü 3 (FGFR3) kondrodisplazi grubu ile osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik yoğunluğu grubu oluşturur. Kuşku iskelet displazisi olan bir gebeliğin değerlendirilmesi, eller ve ayaklarla birlikte her bir uzun kemiğin incelenmesi, kafatası şekli ve büyüklüğü, klavikülalar, toraks ve vertebral kolonun

incelenmesini içerir. Hangi uzun kemiklerin etkilendiğine karar vermek ve kısalmanın derecesini tespit etmek için referans tabloları kullanılır. Karyotipleme sadece anöploidleri dışlamanın gerektiği yaygın eklem kontraktürü gibi trizomi 18 ve 13 ve nöroartrogripozlarla ilişkili olabilecek sınırlı vakada yapılmalıdır.

1. Club foot -Talipes Ekinovarus:

Formasyonu bozulmuş talus ile kısa aşil tendon birlikteliğine verilen addır. Etkilenmiş ayakta belirgin fiksasyon ve ekinovarus (aşağı-iç rotasyon) duruşu bulunmaktadır. Hastalığın etyolojisinde multifaktöriyel olduğu göze çarpmaktadır. Prevalansı 1000 doğumda 1 olup, erkeklerde 2 kat daha sık görülür. Olguların yaklaşık % 50'sinde bilateraldir, en az % 50'sinde eşlik eden anomaliler vardır [122]. Eşlik eden anomalilerin temelinde % 30 anöploidi vardır. İzole clubfoot % 4'ten az anöploidi ile ilişkilidir [123].

2. Ekstremiter –Redüksiyon anomalileri:

Bir ya da daha fazla ekstremitenin tümünün ya da bir parçasının yokluğudur. Tüm ekstremitenin yokluğu; *ameli* olarak adlandırılır. *Fokomeli*; bir ya da daha fazla uzun kemiğin yokluğu, eller ya da ayakların gövdeye bağlı olduğu durumdur. Genellikle radiusun yokluğundan kaynaklanan yumru el (clubhand), trizomi 18 ile ilişkilidir [124].

2.3.4.6. Abdominal Duvar Defektleri

1. Gastroşizis

Abdomen duvarının tüm katlarını tutan, klasik olarak umbilikal kord yerinin sağında bulunan bir defektir. Bağırsaklar bu defekte, amniyotik boşluğa doğru fitikleşme gösterir. Sonografide serbest yüzen bağırsak loblarının görülmesi tanıyı koydurur. Prevalansı 2000-4000 gebelikte 1'dir [16, 125]. Karyotip bakılması şart değildir.

2. Omfalosel

3000-5000 gebelikte 1 görülür. En sık gözlenen abdominal duvar defektidir. Lateral ektomezodermal kıvrımların batın orta hattında birleşemediği, batın dışına çıkan organların sadece amniyon ve peritondan oluşan 2 katlı bir keseyle sarılı olduğu durumdur ve umbilikal kord kesenin üzerine insersiyon yapar. 11. haftaya kadar gözlenebilen içerisinde yalnızca

barsak anslarının bulunduğu fizyolojik herniasyon ile karıştırılmamalıdır, bu durumda fetus birkaç hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir, herniasyon kalıcı ise omfaloseldir, kayboluyorsa fizyolojiktir [16, 125].

Karaciğerin kese içinde bulunup bulunmadığına göre farklı formlara evrilmektedir. Bu formların kendilerine ait farklı embriyogenezleri mevcut olup, aynı zamanda formların eşlik ettikleri kromozomal anomali sıklıklarının da farklılık göstermesi, prognozlarının da farklı olması anlamını taşımaktadır. Küçük omfalosel sadece barsak looplarını içeriyorsa kromozomal anomali riski daha yüksek, karaciğeri de içeren geniş omfaloselerde kromozomal anomali riski daha düşüktür. Olguların yarısından fazlası diğer major anomaliler ve anöploidiyle ilişkilidir. Özellikle ilk trimesterde tanı konulduğunda beraberinde NT yüksekliği olmasının riski daha çok artırdığı gözlenmiştir. Tam bir anatomik değerlendirme ve fetal karyotipleme gerekir[126].

2.3.4.7. Gastrointestinal Sistem Anomalileri

1. Duodenal Atrezi

Duodenumun distal ve proksimal parçaları arasındaki bölüm atreziktir. Vakaların % 80'inde obstrüksiyon komplet atreziye bağlıdır ve Vater papillasının distalindedir. Kalan % 20 vakada obstrüksiyon parsiyel ya da komplet olabilir ve duodenum lümenindeki bir diafram ya da membrana bağlıdır.

Ultrason tanısı geç ikinci ve erken üçüncü trimesterde polihidroamniyos ile birlikte klasik çift-baloncuk (double-bubble) bulgusunun saptanmasına dayanır. Erken dönemde tek bulgu az miktarda genişlemiş duodenum ile belirgin genişlemiş mide olabilir. Takiplerde mide giderek genişliyor ve pilor bulgusu gözleniyorsa klasik çift baloncuk net görünür hale gelir.

Kromozomal anomali riski yüksektir. Yaklaşık % 40 oranında Down sendromu ile ilişkilidir. Karyotipleme yapılması zorunludur [127].

2. Özefagus Atrezisi

Organogenez esnasında kanlanmanın kesintiye uğraması sonucu orta özefagus bölgesinin gelişiminin olmaması sonucu proksimal ve distal özefagus arasındaki bağlantının olmamasıdır. İzole olarak veya trakeoözefageal (TE) fistül ile ilişkili olarak meydana

gelebilir. Trakeoözafageal fistül ile sık birlikte izlenmesi düşük intrauterin saptanma yüzdesine neden olmaktadır bu şekilde bir miktar amniyotik sıvı distal özefagusu ve hatta mideyi doldurur. Anatomik olarak TE fistülün yerleşimine dayanarak 5 grupta incelenir.

Tip A: Fistül yok (% 7)

Tip B: Özafageal atrezi ve proksimal TE fistül (%2)

Tip C: Özefageal atrezi ve distal TE fistül (%86)

Tip D: Özefageal atrezi ve proksimal ve distal TE fistül (% 1)

Tip E: Özefageal atrezi olmadan TE fistül varlığı (% 4)

Sadece Tip A fetusta mide gaz baloncuğunun görülmemesi ile tanı alır. Prenatal dönemde küçük ya da görülmeyen mide ile beraber polihidroamniyos varlığında, özefageal atreziden şüphelenildiğinde % 40 ile % 56 arasında pozitif prediktif değere ve yüksek yanlış pozitif değere sahiptir.

Down sendromu ile ilişkili özefageal atrezilerin % 50'si Tip A'dır, bu yüzden mide gaz baloncuğunun görülmediği özefageal atrezilerde kromozom anomali riski çok yüksektir. Kör sonlanan özefagusun dilate olarak fetal boyun ya da üst mediastende yutma sırasında gözlenmesi özefageal atrezi tanısı koydurabilecek güvenilir bir işarettir. Özefageal atrezilerin % 85'ten fazlası Tip C'dir ve kör sonlanan özefagus ile birlikte dir.

Kromozom anomali oranı %20-44 arasında değişmektedir. Yüksek Down sendromu ya da daha düşük trizomi 18 riskinden dolayı kromozom analizi gerekmektedir. [127].

2.3.4.8. Üriner Sistem Anomalileri

1. Renal Agenezi

Bir (unilateral) veya her iki böbreğin (bilateral) tamamen yokluğu olarak tanımlanır. Unilateral form insidansı 1-2/1000, bilateral form insidansı 1/3000-4000'dir.

Ultrasonografik olarak tanı böbrekler ve mesanenin gösterilemeyişi ve 16. haftadan itibaren ciddi oligohidroamniyos varlığına dayanır. Adrenal bezler yanlış olarak böbrek olarak tanımlanmamalıdır. Renkli Doppler ile bilateral renal damarlar saptanamaz. Unilateral olgularda mesane mevcut olup, amniyotik sıvı da normal olduğundan prenatal olarak bu vakalar gözden kaçabilirler. Yine aynı taraf adrenal bez böbreğe benzetilebilir. Doppler ile

renal arter gösterilmelidir. Bu tanıyı koymadan önce daha sık izlenen ektopik böbrek dışlanmalıdır.

Kromozomal anomali riski bilateral formlarda düşük (%1-5), unilateral formlarda daha da düşüktür (<%1). Karyotipleme unilateral form için zorunlu değildir. Bilateral formda da kromozomal anomalilerle yüksek eşlik etme oranlarına rağmen, rekürrens riskini tahmin etmek için karyotipleme önerenler de vardır. [128].

2. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (Potter Tip 1)

Esas olarak toplayıcı tübüllerin fuziform dilatasyonu ile karakterize olan bilateral bir anomalidir. Böbrekler süngerimsi görünür, korteks ve medulla arasında net bir ayrım yoktur. Otozomal resesif paterne sahip bir kalıtım gösterir. Ultrasonda böbreklerde artmış volüm ve hiperekojenite ile karakterizedir. Mesane görülmez ve 16. haftadan itibaren ciddi oligohidroamniyos genellikle mevcuttur. Tek gen defekti olduğu için karyotipik değişikliklerle birlikte görülmez[129].

3. Multikistik Displastik Böbrek Hastalığı (Potter Tip 2)

Parankiminde çok sayıda birbiriyle ilişkisiz, büyüklükleri değişken kistler olan, boyutu artmış, parankimi hiperekojen görünen böbrekler vardır, tanı ultrasonografide bu böbreklerin görülmesi ile ikinci trimesterde konulur. Olguların yaklaşık % 75-80'i unilateraldir. Tek taraflı olanlarda amniyotik sıvı miktarı ve mesane normaldir. Doppler akım anormallikleri ile birlikte, aynı taraf renal arter küçüktür veya yoktur. Bilateral multikistik böbrek mevcutsa, ciddi oligohidroamniyos vardır ve mesane görülmez. Kromozomal anomali; unilateral formlarda göreceli olarak düşüktür; % 2-4, bilateral formlarda % 15-18'e, eşlik eden diğer anomalilerin varlığında %25-28'e yükselmektedir [130].

4. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (Potter Tip 3)

Bu hastalık nefron veya toplayıcı sistemin her alanından kaynaklanan kistlerle karakterize bilateral bir anomalidir. Otozomal kalıtım paternine sahiptir. Tipik olarak yaşamın üçüncü ila beşinci dekadında semptomatik hale gelip erişkin başlangıçlıdır, ailesinde risk bulunan fetuslarda da saptanabilir. Ultrasonda büyümüş böbrekler ve mikrokistlere bağlı artmış parankimal ekojenite ile karakterizedir. Mesane ve amniyotik mayi volümü sıklıkla normaldir.

Tipik olarak otozomal resesif forma göre renal pelvisler izlenebilir. Tek gen hastalığı olduğu için kromozomal anomalilere eşlik etme ihtimali düşüktür. Böbrek hasarının geç başlangıçlı olması ve olası tedavi prenatal genetik tanının yararını azaltır[131].

5. Obstrüktif Kistik Displazi (Potter Tip 4)

Toplayıcı sistemin (esas olarak alt üriner traktın) erken ve ciddi obstrüksiyonuna bağlıdır. Kortikal kısımda daha fazla olmak üzere renal parankime değişken olarak dağılmış kist formasyonu mevcuttur. Böbreklerin boyutları normal veya azalmış olup, parankim ekojenitesi artmıştır. Bilateral olduğunda oligohidroamniyos ve duvarları kalın dilate olmuş mesane mevcuttur. Bilateral form daha siktir. Kromozomal anomali riski; izole formlarda % 5-10 'dur. Bilateral olanlarda ise terminasyon önerilir [132].

6. Hidronefroz

Hidronefroz böbreğin toplayıcı sistemlerinin dilatasyonu ile karakterizedir. Fetal hidronefroz genellikle üriner trakt obstrüksiyonunun ifadesidir, daha nadiren nonobstrüktiftir. Üreterler ve mesane normaldir. Ultrason bulgularının ciddiyeti ve klinik durum, obstrüksiyonun ciddiyeti, oluşma zamanı ve süresine bağlıdır. Çok erken dönemde görülen obstrüksiyonlar renal displaziye yol açabilir. Önemli olan, normal anormal renal pelvisen ayırmada kullanılan renal pelvis çapıdır. Hafif renal pelvis dilatasyonu normal fetüslerde de izlenebilir, ciddi obstrüksiyonun kanıtı olabileceği gibi, çoğunlukla hafif ikinci trimester pyelektazisi in-utero ya da yaşamın ilk yılında düzelir. Gebeliklerin % 1-5'inde renal pelvis dilatasyonu saptanır, bunların sadece % 30-50'sinde prenatal dönemde dilatasyona sebep olan üriner anormallik saptanır.

Dilatasyonun dercesi arttıkça altta üriner anomali yatma olasılığı artar. Fetal abdomen transvers kesitte renal pelvis anteroposterior çapın; 32 hafta ve altında 4 mm, 33 hafta ve üstünde 7 mm'yi geçmemesi gerekir. Obstrüktif bir lezyonun en iyi göstergesi beraberinde renal kaliks dilatasyonu olmasıdır. En sık sebepleri; üreteropelvik bileşke (UPB) darlığı ve vezikoüreteral reflüdür (VUR).

Kromozomal anomali riski izole formlarda düşüktür. Sadece başka major anomali veya risk faktörü söz konusu olduğunda karyotipleme önerilir [133].

7. Dilate Mesane

Obstrüktif ya da non-obstrüktif anomalilere bağlı olabilir. Obstrüktif anomaliler; posterior üretral valv (tipik olarak erkek bebeklerde), üretral stenoz-atrezi, kloakal disgeneziyi içerir. Non-obstrüktif anomalilerde mesane dilatasyonu mesane tonusu anormalliklerine değil de sıklıkla nörolojik, genetik veya kromozomal anomalilerle ilişkilidir.

Ultrason ile saptanan büyük bir mesane normal işeme siklusunun geçici bir fazı olabileceği gibi, persiste ettiği veya ciddi olduğu durumda reflü, obstrüktif, nörojenik veya myopatik durumlara bağlı olabilir. Hiperekoik ve kalın duvarlı dilate mesane görüldüğünde alt üriner trakt obstrüksiyonu düşünülür. Üretral atrezide organogenez dönemine dayanan erken obstrüksiyon, 13. hafta gibi erken dönemde tüm abdomen dolduran mesane distansiyonuna yol açar. Posterior üretral valv (PUV) ile vezikoüreteral reflünün (VUR) ayırıcı tanısında; mesane dilatasyonu ve hidroüreteronefroz her iki durumda da olabilmekte, 2 mm'den fazla mesane duvar kalınlaşması ve proksimal üretra dilatasyonu PUV'da mevcut iken, VUR'da izlenmez. Amniyotik sıvı miktarı kaynağın sadece fetal idrar olduğu 16. haftadan itibaren azalır ya da tamamen kaybolur. Kromozomal anomali riski göreceli olarak yüksektir, yaklaşık % 8-20 arasındadır[134].

2.3.4.9. Diğer Minor Belirteçler

1. Hiperekojen Bağırsak

Gerçek bir patolojik bulgu değildir, spesifik olmayan bir ultrason bulgusudur. Çoğu normal fetusta da gözlenir, % 27-34 oranında diğer anomalilerle birlikte olabileceği için önemlidir. Etyoloji net değildir, fakat mekonyumdaki protein içeriğinin artışı ve/veya su içeriğinin azalması, barsak duvarı ödemi ve iskemisi, intraamniyotik kanama sonrası kan yutulması olası sebepler arasında gösterilmiştir. Azalmış bağırsak fonksiyonu veya vasküler hasara bağlı olarak azalmış peristaltizm sonucu mekonyumun su içeriğinin azalması en çok kabul görmüştür. Subjektiviteyi azaltmak için kemik kadar parlak ekojenite varlığı dikkate alınır. Fetal anöploidi (özellikle trizomi 21), konjenital enfeksiyon, kistik fibrozis, intrauterin gelişme geriliği, gastrointestinal obstrüksiyon, talasemi, intraamniyotik kanama ve fetal ölüme bağlı görülebilir. Hiperekojenik barsağı olan fetusların % 9'unda kromozomal anomali vardır. Kromozom analizi yapılmalıdır. Fetal anöploidi için bir soft markerdir [135].

2. Ense pilisi kalınlığı:

Ölçümü standart arka fossa ve serebellum ölçüm planında yapılır. Net olarak görülen oksipital kemik dış kenarından cilt dış kenarına kadar olan mesafe ölçülür . 6 mm ve daha üzeri patolojik kabul edilir [25].

3. Klinodaktili

5. parmakta klinodaktili, elde 5. parmağın orta falanksının hipoplazisi veya yokluğu olarak tanımlanır. Elde 5. parmakta klinodaktili normal fetusların % 3.4'ünde gözlenirken, trisomi 21'li fetusların %18.8'inde gözlenir [136, 137].

4. Aberan sağ subklavyan arter

Fetal kalp taraması esnasında kullanılan 3 damar trakea kesitinde renkli doppler ile transvers aortik arkın inen aort ile birleştiği yerden çıkarak trakea ve özefagusun posteriorundan sağ kola doğru seyreden bir arter olarak izlenir [138] . Sık görülen kromozomal anomalilerle ilişkilidir. Normal öploid popülasyonun %1-5'inde bulunur, bu yüzden normalin varyantı olarak kabul edilir [139]. Görülme sıklığı Trizomi 21'li fetuslarda %37.5 olarak bildirilmiştir[138].

5. Kardiyak hiperekojenik odak

Kalpте papiller kasların mineralizasyonu sonucu oluşan genellikle sol ventrikül yerleşimli hiperekojenik odaklardır. Hiperekojenite en az kemiğinki kadar olmalıdır. En iyi apikal dört kadran kesitinde saptanır. Sağ ya da sol yerleşimli olması, ekojenite derecesi ve sayısı anöploid riskini etkiler. Öploid beyaz ırkta % 5-8, Asya kökenlilerde % 30, anöploid fetuslarda % 16 ile % 39 arası sıklıkla görülür [25].

6. Koroid pleksus kistleri

Koroid pleksus içerisinde net bir biçimde görüntülenen hipoekoik alanlardır . Normal fetusların % 12'sinde bulunmasına karşın trizomi 18'li fetusların %30-50'sinde saptanırlar. Ancak bu olguların hemen hepsinde koroid pleksus kisti izole değil başka ultrasonografik trisomi 18 bulguları ile birlikte dir. İzole koroid pleksus kisti varlığında

trisomi 18 sıklığı 1/374 olarak bulunmuştur. Trizomi 21 için bir belirteç olarak kabul edilmemektedir [140].

7. Tek umblikal arter

Fetal umblikal kordda ve mesane çevresinde umblikal arterlerden birinin yokluğudur. Umblikal arterin değerlendirilmesi, transvers veya longitudinal kesitlerde kordun kendisinden veya fetal mesane çevresinden yapılabilir. İzole tek umblikal arterin fetal anöploidi ile önemli bir ilişkisi saptanamamıştır [140].

2.3.5. Prenatal ve Preimplantasyon Tanı Yöntemleri

AS, CVS ve KS gibi prenatal tanı amaçlı kullanılan invaziv işlemler, çok miktarda gelişmiş genetik tanı testlerinin doğum öncesinde yapılmasına olanak sağlar. Preimplantasyon genetik tanı, benzer tanı işlemlerinin oosit veya embriyoda yapılmasına izin verir.

Son yıllardaki anöploidi tarama testlerinde görülen gelişmeler perinatal tanısal işlem sayısında azalmalara neden olmuştur. 35 yaş ve üzeri 160. 000 gebe kadının dahil edildiği bir çalışmada, 2001 ve 2008 yılları arasında hastaların AS işlemini kabul oranı %56'dan %36'ya gerilerken, CVS kabul edilme oranı %36'dan %24'e gerilemiştir. AS ve FISH tekniğinin birlikte kullanılımı ile karyotip sonucunun hızlı elde edilmesi amacıyla kordosentez yapılması gereksiniminin azalması, amniyotik sıvıda çalışılan DNA temelli testlerin sayısının büyük ölçüde artması fetal MCA Doppler çalışmaları ile fetal anemi saptama doğruluğunun artması gibi sebeplerle kordosentez oranları da azalmıştır [141].

2.3.5.1.Koryonik Villüs Örnekleme (CVS)

Koryon villus biyopsisi 10 ile 13. haftalar arasında yapılır. Çoğu zaman fetal karyotipin belirlenmesi amacı ile yapılırken, birçok özelleşmiş genetik test de CVS yoluyla yapılabilir.Villus biyopsisinin esas avantajı; sonuçların erken gebelik haftalarında elde edilebilmesi ve istenirse gebeliğin daha güvenli şekilde sonlandırılabilmesidir. Karyotip sonucu yaklaşık 21 günde elde edilir.

Teknik:

CVS, aseptik şartlarda transservikal ya da transandominal yapılabilir. Her iki yaklaşımın eşit güvenlik ve etkinlikte olduğu düşünülmektedir. Transservikal villus örnekleme özel tasarlanmış kör uçlu şekil alabilen bir stile içeren esnek polietilen katater ile yapılır. Transabdominal örnekleme 18-20 numaralı spinal iğne ile yapılır. Transabdominal sonografi ile kataterin veya iğnenin koryon frondozuma girişi takip edilir ve doku kültür medyumu içeren enjektöre villuslar aspire edilir. İşlem sonrası fetal kardiyak aktivite belgelendirilir. Hasta Rh D negatif ve duyarlanmamış ise işlem sonrasında anti-D immünglobulin uygulanır. Göreceli komplikasyonlar, vajinal kanama ya da lekelenme, aktif genital enfeksiyon, uterusun aşırı ante ya da retrofleksiyonu, gebenin vücut pozisyonunun sonografi ile uterus içeriğinin net görülmesini engellemesidir.

Komplikasyonlar:

CVS sonrası toplam fetal kayıp oranı, ikinci trimester amniyosentez sonrası fetal kayıp oranından daha fazladır. Bunun nedeni, fetal girişim olmaksızın birinci ve ikinci trimester arasında gelişebilecek spontan kayıplardır. İşleme bağlı fetal kayıp oranı amniyosentez ile benzer düzeydedir. CVS'in kısıtlılığı % 2 kadarında mozaisizm saptanmasıdır. Çoğu olguda mozaisizm, gerçek fetal mozaisizmden çok sınırlı plasental mozaisizmi göstermektedir. Bu durumda mutlaka amniyosentez önerilmelidir, sonuç normal gelirse, mozaisizmin plasentaya sınırlı olduğu düşünülmelidir [142].

2.3.5.2. Amniyosentez(AS)

Transabdominal yolla amniyotik sıvının elde edilmesi hala fetal anöploidi ve diğer genetik bozuklukların tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Genellikle 15 ile 20. haftalar arasında yapılır, ancak daha geç haftalarda da yapılabilir. Genellikle fetal karyotipin değerlendirilmesi amacı ile yapılır, ancak FISH ve array tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon amaçlı kullanımı da giderek artmaktadır. Amniyositlerin kültüre edilmesi gerekir, bu yüzden sonuç 21 günde elde edilir.

Teknik:

AS aseptik şartlar altında, sonografi eşliğinde, 20 ila 22 numaralı spinal iğne kullanılarak yapılır. Standart spinal iğne 9 mm uzunluktadır, hastaya göre daha uzun iğne

seçilmesi gerekebilir. Mümkün olduğunca plasentadan geçmeden, fetus ve umbilikal kord korunarak iğne uygun amniyotik cebe yönlendirilir. Koryoamniyotik geçiş sırasında bu tabakayı altındaki uterus duvarından uzaklaştıracak şekilde 'çadırlaşma' olmamasına dikkat edilmelidir. Yapılan incelemeler için gerekli olan sıvı miktarları değişmektedir. Aspire edilen sıvının ilk 1 veya 2 ml'si maternal hücrelerle bulaşma olasılığı olduğu için atılır. Daha sonra yaklaşık 20 ml sıvı fetal karyotipleme için toplanır ve iğne çıkarılır. İğnenin giriş yeri sonografik olarak kanama açısından kontrol edilir, işlemin sonunda fetal kalp atımı belgelendirilir. Hasta Rh D negatif ve duyarlanmamış ise işlem sonrasında anti-D immünglobulin uygulanır. Sıvının rengi ve berraklığı kaydedilir. Amniyotik sıvı berrak ve renksiz veya soluk sarı renkli olmalıdır. İğne transplasental olarak geçmişse kanlı örnekler daha sık görülür, aspirasyon devam ettikçe sıvının rengi giderek açılır. Gebeliklerin yaklaşık yarısında plasenta ön duvarda yerleştiği için, iğne % 60 oranında plasentadan geçer, fakat bu durum gebelik kaybıyla ilişkilendirilmemiştir.

Çoğul Gebeliklerde Amniyosentez:

İkiz gebeliklerde, ilk keseden iğne çıkarılmadan önce bir miktar dilüe indigo karmin boyası enjekte edilebilir. İkinci keseden berrak amniyotik sıvının aspire edilmesi iğnenin ikinci kesede olduğunu doğrular. Jejunal atrezi ve yenidoğan methemoglobininopatisi ile ilişkilendirildiği için metilen mavisi kullanımı kontrendikedir. İndigo karmin boyası kullanımı sonrası izole jejunal atrezi olguları bildirilmiştir, bu nedenle boya kullanımına gerek bırakmayacak kadar net sonografik görüntüleme yapılmalıdır.

Komplikasyonlar:

İkinci trimester amniosentezi takiben işleme bağlı gebelik kaybının 1/300 ile 1/500 arasında olduğu düşünülmektedir. Diğer komplikasyonlar; %1-2 oranında görülen amniyotik sıvı sızıntısı ve % 0,1'den daha az ortaya çıkan koriyoamniyonittir. genellikle işlem sonrası ilk 48 saatte görülen amniyotik sıvı kaçağını takiben fetal sağ kalım oranı % 90'ın üzerindedir. Fetusun iğne ile yaralanması nadirdir. Olguların % 99'undan fazlasında amniyotik sıvı kültürü başarılıdır, fetus anormal ise başarısızlık oranı daha fazladır.

Erken amniyosentez:

11 ile 14. haftalar arasında uygulanır. Teknik geleneksel AS ile aynıdır, ancak uterus duvarına membran füzyonunun yetersiz olması nedeniyle keseye giriş daha zor olabilir. Tipik olarak her gebelik haftası için 1 ml olmak üzere daha az sıvı aspire edilir. Diğer fetal girişimlere göre daha yüksek işleme bağlı komplikasyon oranlarına sahiptir. Geleneksel AS ile karşılaştırıldığında; amniyotik sıvı kaçağı, fetal kayıp ve talipes ekinovarus oranları daha yüksek bulunmuştur. CVS ile karşılaştırıldığında; erken AS talipes ekinovarus insidansında dört katlık bir artış ile ilişkili bulunmuştur. Diğer bir sorun hücre kültür başarısızlığının daha fazla olması, bu nedenle ikinci bir girişim gerektirmesidir. Tüm bu sebeplerden dolayı erken AS yapılması önerilmemektedir[143].

2.3.5.3.Kordosentez(KS)

Perkütan umbilikal kan örnekleme olarak da adlandırılan KS ilk kez alloimmünizasyon nedeni fetal anemi durumunda kırmızı kan hücrelerinin fetal transfüzyonu amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca trombosit alloimmünizasyonunun değerlendirilmesi ve tedavisi, özellikle AS veya CVS sonrası mozaisizm tanımlanan olgularda fetal karyotipin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Fetal kanın karyotip analizi genellikle 24-48 saatte tamamlanır. 7-10 günde sonuçlanan AS ve CVS' e göre oldukça hızlı sonuç alınır. Yenidoğanda kanda çalışılan nerdeyse tüm testler fetal kanda da çalışılabilir.

Teknik:

Aseptik koşullarda, sonografi eşliğinde, 22-23 numaralı bir spinal iğne kullanarak umbilikal vene girilir ve kan yavaşça heparinize enjektöre çekilir. Hastanın durumuna göre daha uzun iğne gerekebilir. Genellikle plasental kord giriş yeri yakınından yapılır, plasenta ön duvar yerleşimli olduğunda, korda giriş daha kolay olabilir. Artere girmekten kaçınılmalıdır, çünkü vazospazm ve fetal bradikardiye neden olabilir. İğne çıkarıldıktan sonra giriş bölgesi kanama varlığı açısından kontrol edilmeli; fetal kalp atımları belgelenmelidir.

Komplikasyonlar:

İşleme bağlı fetal kayıp oranı yaklaşık % 1.4'dür. Gerçek kayıp oranları işlemin endikasyonuna ve fetusun durumuna göre değişiklik gösterir. Diğer komplikasyonlar; kord damarında kanama-%20-30, iğnenin plasentadan geçtiği olgularda fetomaternal kanama-%40, fetal bradikardi-% 5-10 olarak sayılabilir. Plasental kordon giriş yerinden yapılan girişimler, serbest halkadan yapılan girişimlere göre daha kısa sürer, ancak maternal kan kontaminasyon oranı daha yüksektir [142].

2.3.5.4. Serbest Fetal DNA Bakılması-NIPT (Noninvazif Prenatal Test)

Fetal hücreler, anne kanında çok düşük bir konsantrasyonda, mililitre başına sadece 2-6 hücre olarak bulunur [144]. Bazı sağlam fetal hücreler annenin dolaşımında doğumdan sonra on yıllar boyunca kalabilir. Sağlam fetal hücrelerin prenatal tanı için kullanımını; hücrelerin düşük yoğunluğu, ardışık gebelikler ile fetal ve annenin hücrelerini ayırt etme zorlukları kısıtlar. Hücre dışı fetal DNA bu kısıtlamaları aşmayı sağlar. Hücre dışı fetal DNA apopitotik plasental trofoblastlardan dolaşıma salınır, gebeliğin 7. haftasından itibaren annenin kanında saptanabilir. Maternal plazmada dolaşımdaki hücre dışı DNA'nın %3-6'sını oluşturur ve gebelik ilerledikçe bu oran artar.

Hücre dışı fetal DNA, sağlam fetal hücrelerin aksine anne kanından dakikalar içinde temizlenir[82]. Düzenli paralel dizilim veya kromozom selektif dizilim ile maternal plazmadan serbest fetal DNA elde edilmesiyle fetal Down sendromu ve diğer otozomal trizomiler saptanabilir. Aynı anda milyonlarca DNA parçasının dizileri belirlenerek, bir kromozomda parçaların oranının beklenenden daha fazla olup olmadığı bulunur. Down sendromlularda alınan örneklerde 21. kromozomun DNA dizilerinin oranı daha yüksektir. Bu testin trizomi 21,18 ve 13 saptama oranlarının; % 0,5 veya daha az yanlış pozitiflik oranı ile % 98'e ulaştığı bildirilmiştir [145]. Tarama testi olarak kullanımı artmış olsa da hala tanısal bir test olarak değerlendirilmemektedir. Anormal sonuç gelirse genetik danışmanlık verilmeli ve tanıyı doğrulamak amacıyla invaziv prenatal test önerilmelidir.

Bu testin de kısıtlılıkları vardır. Plasenta hücreleri kullanıldığı için, sınırlı plasenta mozaisizmi fetal karyotipe yansıtmayan anormal sonuçlar verebilir. Çoğul gebeliklerde ve ikizlerden birinin düşmesi durumunda sonuçlar doğru çıkmayabilir. Örnekteki fetal DNA seviyesi yetersizse, test yanlış negatif sonuç verebilir. Anöploidi varlığında, trizomi dengesiz

translokasyondan ayırt edilemeyebilir. Bu teknoloji, kromozom parçalarının orantılarındaki farklılıkları ölçtüğünden, triploidi saptanamayabilir.

2.3.5.5. Genetik Testler

En yaygın iki prenatal genetik test olan “sitogenetik analiz” ve floresan in situ hibridizasyon (FISH)” öncelikli olarak anöploidilerin saptanmasında kullanılır. DNA dizilerinin hızlı amplifikasyonu için tipik olarak polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) kullanan DNA temelli testler kullanılır. Kromozomal mikroarray analizi ise; genomun tamamında genetik hastalıkları karakterize eden küçük DNA dizilerinin farklılıklarını tarar [146].

1. Sitogenetik Analiz

Bölünen ya da bölünmek için uyarılabilecek hücreler içeren herhangi bir doku sitogenetik analiz için uygundur. Bölünen hücreler metafazda durdurulur ve kromozomlar açık ve koyu renklerini ortaya çıkarmak için boyanır. En sık giemsa boyası kullanılır. Her bir kromozomun benzersiz bant paterni, tanımlanmasını ve herhangi bir delesyonu, duplikasyonu ya da yeniden düzenlenmiş segmentin saptanmasını sağlar. Üretilen bantların sayısı arttıkça sitogenetik analizin doğruluğu artar. Haploid kromozom seti başına 450 ile 550 bant ortaya çıkaran yüksek rezolüsyonlu metafaz bantlama uygulanır.

Yalnızca bölünen hücreler değerlendirilebildiğinden, elde edilen sonuçların hızlılığı kültürdeki hücre çoğalma hızıyla korelasyon gösterir. Fetal kan hücreleri 36-48 saat içinde, epitel gastrointestinal mukoza ve amniyon hücrelerini içeren amniyotik sıvı 7 ila 10 gün içinde sonuç verir. Fetal cilt fibroblastları postmortem değerlendirilirse, hücre büyümesinin uyarılması zor olacağından, analiz 2-3 hafta sürebilir [146].

2. FISH (Floresan İn Situ Hibridasyon)

Seçilmiş kromozomlarda sayısal değişikliklerin belirlenmesi ve bir genin veya DNA dizisinin varlığını ya da yokluğunu doğrulamak için kullanılan hızlı bir yöntemdir. Özellikle spesifik bir anöploidinin hızlı bir şekilde belirlenmesinde ve şüphe duyulan mikrolelesyon ve duplikasyon sendromlarının doğrulanmasında faydalıdır. Sonuçlar gebeliğin yönetimini değiştirebileceğinden seçilen işlemin hızı önemlidir. Bu yöntemde hücreler lamın üzerinde

fikse edilir ve floresanla işaretlenmiş kromozom ya da gen problemleri, fikse kromozomlarla hibridleştirilirler. Her bir prob, araştırılan özgün bir kromozom ya da gen alanına karşılıklı gelen bir DNA dizisidir. Taranan gen varsa hibridizasyon mikroskopla parlak bir işaret olarak görünür. Bulgular prob-spesifiktir. FISH, tüm kromozom seti hakkında bilgi sağlamaz, yalnızca ilgilenilen kromozom bölgesi veya gen hakkında bilgi sağlar. FISH'in en sık kullanıldığı prenatal durum, DNA dizisine spesifik interfaz kromozom problemleri ile 21, 18, 13, X, Y kromozomlarının araştırılmasıdır. FISH analizi ile standart bir sitogenetik karyotipleme arasındaki uyum %99,8 olarak bulunmuştur [146].

3. Southern Blot

Bulucusu olan Edward Southern'in adıyla anılan bu teknik, genomun tamamından, tipik olarak enzim sindirimiyle elde edilen bir milyon ya da daha fazla DNA parçası içinde belirli bir ya da daha fazla DNA parçasının tanımlanmasını sağlar. Bu tekniğin temel prensibi RNA için uygulanırsa Northern blot, proteinler için uygulanırsa Western blot olarak tanımlanır [146].

4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Belirli bir DNA dizisinin veya genin bol miktarda hızlı sentezini sağlar. Bunun için, gen dizisinin tamamı ya da genin başlangıç ve sonundaki diziler bilinmelidir. Üç basamaktan oluşur; önce çift zincirli DNA ısıyla denature edilir, sonra her bir ayrılaştırılmış DNA zincirindeki hedef dizilere karşılık gelen oligonükleotid primerleri eklenir, hedef dizinin her iki ucuna sabitlenir, son olarak nükleotid karışımı ve ısıya dayanıklı DNA polimeraz primer diziyi uzatmak için eklenir böylece yeni komplementer DNA zinciri sentezlenir. İşlem sürekli tekrarlanarak bol miktarda DNA segmenti çoğaltılır [146].

5. Kromozomal Mikroarray Analiz

Bu test, "PCR" ve nükleik asit hibridizasyonu prensiplerini DNA'da çok sayıda farklı gen ve mutasyonu aynı anda taramakta kullanmaktadır. Bu yolla 1 kilobaz ve üstü silinmeler ve tekrarlar saptanabilir. Oysaki standart karyotip çözünürlüğü yaklaşık 3 megabazdır. Klinik olarak iki tip dizi kullanılır. 1)Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, 2)Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) dizilerinde varyasyon tek bir nükleotidde bile olabilir.

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyonda bireyin test edilecek DNA'sı floresan boya ile etiketlenir ve çip üzerinde sabitlenmiş DNA parçalarına maruz bırakılır. Normal kontrol DNA'sı farklı bir floresan prob ile işaretlenir. Floresanlı prob sinyallerinin yoğunluğu lazer tarayıcı ile belirlenir. SNP'de farklı olarak mutasyon için fetusun heterozigot veya homozigot olduğunun anlaşılmasına olanak verecek şekilde DNA bilinen sekans varyantlarıyla karşılaştırılır [146].



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız bir retrospektif çalışma olarak planlandı. Çalışmamıza 1 Aralık 2014 - 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Ünitesi'nde; ikili test bozukluğu, üçlü test bozukluğu, ileri anne yaşı, önceki gebeliğinde anomalili bebek anamnezi veya trizomi 21'li akraba anamnezi veya ultrasonografi ile tespit edilmiş anomali veya anöploidi düşündürülen belirteç, kesin tanı isteği nedenleriyle başvuran ve yüksek riskli gebelik nedeniyle CVS, amniosentez, kordosentez yapılan 1298 gebe dâhil edildi.

Yüksek riskli gebelerin başvuru nedenleri; İkili test bozukluğu, fetal anomali, üçlü test bozukluğu, ileri anne yaşı, ense kalınlığı artışı, anne isteği ve dördü test bozukluğu, sınıflandırılmayan ultrasonografik fetal anormallikler, anormal kimyasal belirteçler, ailede kromozom anomalisi olması, non-invazif prenatal test sonucunun yüksek riskli çıkması olarak belirlenmiştir.

Ailesinde X'e bağlı geçiş gösteren hastalığı olan, biyokimyasal ya da DNA analizi ile saptanabilen bir genetik hastalık öyküsü olan , tek gen hastalıkları ve kalıtsal metabolizma hastalıkları olan, belli bölge ve etnik gruplarda sık rastlanan kalıtsal hastalıkların taranması sırasında yüksek risk taşıdığı belirlenen hastalara yapılan prenatal tanı sırasında bakılan karyotip analizi sonuçları çalışma dışı bırakılmıştır.

Kliniğimizde başka bir sebep yokken, 35 yaş üstündeki kadınlara sadece ileri anne yaşı nedeniyle invazif test yapılması önerilmemektedir, riskler aileyle görüşülmekte, eğer aile isteği varsa invazif test yapılmaktadır. Sadece anne isteği endikasyonu ile invazif test yapılanlar, ileri anne yaşı ya da pozitif tarama bulgusu olmaksızın anne kaygısı nedeniyle yapılan testlerden oluşmuştur.

3.2. Çalışmada Kullanılan Görüntüleme ve Laboratuvar Yöntemleri

Perinatoloji bölümümüzde sonografi için Voluson E6 ve Voluson Pro730 marka ultrasonografi cihazı kullanıldı. Sonogram perinatoloji bölümümüzdeki uzmanlarımız tarafından yapıldı.

İleri anne yaşı olan veya önceki gebeliğinde anomalili bebek anamnezi, anomalili akraba öyküsü olan veya biyokimyasal riski yüksek olan veya ultrasonografi ile anomali veya anöploidi düşündürülen belirteç tespit edilen yüksek riskli gebelere genetik bilgilendirme verilip tanı doğrulama ve karyotipleme amacıyla CVS , AS veya KS önerildi. Gebelik döneminin 11 ila 14. haftaları arası CVS, 16 ile 22. haftaları arası CVS ve 22 ila 24. haftaları arası KS yapıldı.

Ultrasound cihazının kayıtlarından ve kromozom analizi yapılan dış laboratuvar verileri ve hastanemiz Tıbbi Genetik ve Biyoloji Ana Bilim Dalı'ndan elde edilen 1298 hastaya ait bilgiler derlendi. Çalışmaya toplam 1298 olgunun verileri dahil edildi.

Katılımcıların, yazılı aydınlatılmış onam formları, işlemiden önce alınmış olup, çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 4 Mayıs 2018 tarih ve 77 sayı ile onaylanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler Ortalama±Standart Sapma (SD), normal dağılıma uymayan veriler ise Ortanca (Çeyrekler Arası Mesafe) şeklinde belirtilmiştir.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Chi-Square test ile saptanmıştır. Normal dağılıma uyan, sayısal veriler arasındaki ilişkiler, ANOVA, Bağımsız Örneklem t-Testi ile, normal dağılıma uymayan sayısal veriler arasındaki ilişkiler Mann-Whitney U ve Wilcoxon Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1298 hasta alınmıştır. Çalışma grubunun yaş ortalaması 32.03 ± 6.59 (min-maks:15-50)'dur. Çalışma grubunun çalışmaya alındığı dönemdeki gebelik hafta ortalaması 16.88 ± 3.63 (min-maks:11-32)'dür.

Prenatal tanı işlemi yapılan 1298 hastanın 369'unda (%28.4) ikili test sonuçlarında bozukluk tespit edilmişken, hastaların %28.2'inde (n: 366) fetal anomali görülmüştür. Tablo 2'de hastaların çalışmaya alınma endikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların Çalışmaya Alınma Endikasyonları

	Sayı	(%)*
Çalışmaya Alınma Endikasyonları(n:1298)		
İkili Test Bozukluğu	369	28.4
Fetal Anomali	366	28.2
Üçlü Test Bozukluğu	197	15.2
İleri Anne Yaşı	162	12.5
Ense Kalınlığı Artışı	112	8.6
Anne İsteği	24	1.8
Dörtlü Test Bozukluğu	17	1.3
Diğer	51	3.9
* Sütun Yüzdesi		

Hastalar ≥ 35 yaş (n:522) ve < 35 yaş grubu (n:776) olmak üzere iki gruba ayrılıp, invazif prenatal test endikasyonları incelendiğinde, 35 yaş altı kadınların en sık başvuru endikasyonları, fetal anomali (%37) ve ikili test bozukluğu (%26.9) iken, 35 yaş üstü gebelerin en sık başvuru endikasyonları ikili test bozukluğu (%30.7) ve ileri anne yaşı (%29.5) olarak bulunmuştur. Diğer endikasyonlar (51 hasta- %3.9); sınıflandırılmayan ultrasonografik fetal anormallikler, anormal kimyasal belirteçler, ailede kromozom anomalisi olması, non-invazif prenatal test sonucunun yüksek riskli çıkması olarak saptanmıştır.

Hastalara uygulanan invazif işlem sıklıkları Tablo 3'te gösterilmiştir. 841 hastaya (%64.8) amniyosentez uygulanırken, 57 hastaya kordosentez (%4.4), 400 hastaya (%30.8) ise CVS uygulanmıştır.

Tablo 3. Hastalara Uygulanan İnvazif İşlem Sıklıkları

	Sayı	(%)*
Uygulanan İnvazif İşlem (n:1298)		
Amniyosentez	841	64.8
CVS	400	30.8
Kordosentez	57	4.4
* Sütün Yüzdesi		

Amniyosentez yapılan 841 hastanın, amniyosentez yapılma endikasyonlarına bakıldığında; hastaların %27.7'sine fetal anomali nedeniyle, %25.1'ine ikili test bozukluğu nedeniyle, %23.2'sine üçlü test bozukluğu nedeniyle, %13.4'üne ileri anne yaşı nedeniyle işlem uygulanmıştır.

CVS yapılan 400 hastanın, %39.5'ine ikili test bozukluğu, %22.0'ine ise NT artışı mevcut olduğu için işlem yapılmıştır.

Kordosentez yapılan 57 hastanın 52'sinde (%91.2) fetal anomali saptandığı için invazif test yapılmıştır.

Hastaların, karyotip analizi yapıldığında; 1120 hastada (%86.28) herhangi bir kromozomal anomali saptanmamıştır. 178 hastada ise kromozomal anomali (%13.71) saptanmıştır.

Karyotip analiz sonuçları ile invazif prenatal tanı endikasyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında; İkili test bozukluğu endikasyonu nedeni ile karyotip analizi yapılan 369 hastanın 31'inde (%8.4) kromozomal anomali saptanmıştır. Fetal anomali saptanan 366 hastanın 70'inde (%19.1) kromozomal anomali saptanmıştır. NT artışı olan 112 hastanın 27'sinde (%24.1) kromozomal anomali saptanmıştır. İleri anne yaşı nedeni ile invazif prenatal test yapılan 162 hastanın 11'inde (%6.8) kromozomal anomali saptanmıştır. Üçlü testte yüksek risk nedeni ile invazif prenatal test uygulanan 197 hastanın 29'unda (%14.7) kromozomal anomali saptanmıştır.

Anne isteği nedeniyle karyotip analizi yapılan 24 hastanın 2'sinde (%8.33) kromozomal anomali saptanırken, dörtlü test sonucu nedeniyle karyotip analizi yapılan 17 hastanın 1'inde (%5.88) kromozomal anomali görölmüştür. Diğer endikasyonlar varlığı nedeniyle karyotip analizi yapılan 51 hastanın 7'sinde (%13.72) kromozomal anomali saptanmıştır.

İkili test bozukluğu nedeniyle karyotipleme yapılan 369 hastanın; % 2.4 'ünde (n=9) Trizomi 21, her biri % 0.3 (n=1) oranında olmak üzere ise Trizomi 18, Trizomi X, Triploidi ve Turner Sendromu, 10'unda (%2.7) yapısal anomali saptandı.

Fetal anomali nedeniyle karyotipleme yapılan 366 hastanın; 19'unda (%5.1) Trizomi 21, 17'sinde (%4.6) Trizomi 18, 12'sinde (%3.2) Trizomi 13, 7'sinde (%1.9) Turner sendromu, 3'ünde (% 0.8) Triploidi, 10'unda (%2.7) yapısal anomali saptanmıştır. Üçlü test bozukluğu nedeniyle karyotipleme yapılan 197 hastanın 2'sinde (%1) Trizomi 21, 1'inde (% 0.5) Trizomi X, 1'inde (%0.5) Klinefelter Sendromu, 6'sında (%3) yapısal anomali saptandı. NT artışı nedeniyle karyotipleme yapılan 112 hastanın; 15'inde (%13.3) Trizomi 21, 6'sında (% 5.3) Trizomi 18, 2'sinde (%1.7) Trizomi 13, 1'inde (%0.8) Turner Sendromu, 1'inde (%0.8) Klinefelter Sendromu, 1'inde (%0.8) yapısal anomali saptanmıştır. İleri anne yaşı nedeniyle karyotipleme yapılan 162 hastanın; 2'sinde (%1.3) Trizomi 21, 1'inde (%0.6) Trizomi 18, 7'sinde (%4.3) yapısal anomali saptanmıştır.

Tablo 4'te hastalarda saptanan minör belirteçler gösterilmiştir.

Minor belirteç saptanan 255 hastanın %64.2 'sinde (n:194) bir minör belirteç saptanmıştır. Minor belirteç saptanan 44 hastada ense pilisi artışı gözlenirken, 17 hastada ekojenik fetal bağırsak, 3 hastada ise kısa femur saptanmıştır.

Nazal kemik hipoplazisi nedeniyle karyotipleme yapılan toplam 31 hastanın; 4'ünde (%12.9) Trizomi 21, 1'inde (%3.2) Trizomi 13, 1'inde (%3.2) yapısal anomali saptanmıştır. Koroid pleksus kisti saptanan 19 hastanın; 3'ünde (%15.7) Trizomi 18, tek umblikal arter saptanan 21 hastanın 1'inde (%4.7) Trizomi 18, 2'sinde (%9.5) yapısal anomali, kısa femur saptanan 3 hastanın 2'sinde (%66) Trizomi 18 saptanmıştır. Birden çok minor belirteci olanlar arasında; nazal kemik hipoplazisi ve ense pilisi artışı olan 11 hastadan 5'inde (% 45) Trizomi 21, 1'inde (% 1.1) Trizomi 13, 1'inde (%1.1) Triploidi saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 4. Hastalardaki Minor Belirteç Sıklıkları

	Sayı	(%)*
Minor Belirteç (n:255)		
Ense Pilisi Artışı	44	17.2
Nazal Kemik Hipoplazisi	31	12.1
Tek Umblikal Arter	21	8.2
Ekojenik Fetal Bağırsak	17	6.6
Koroid Pleksus Kistleri	19	7.4
İntrakardiyak Ekojenik Odak	18	7.0
Pyelektazi	10	3.9
Kısa Femur	3	1.1
Aberran Sağ Subklavyen Arter	2	0.7
Nazal Kemik Hipoplazisi+Ense Pilisi Artışı	11	4.3
Kısa Humerus+Kısa Femur	8	3.1
Ense Pilisi Artışı + Pyelektazi	6	2.3
Nazal Kemik Hipoplazisi + İntrakardiyak Ekojenik Odak	4	1.5
Diğer	61	23.9
* Sütün Yüzdesi		

Tablo 5'te hastalarda saptanan Merkezi Sinir Sistemi (MSS) anomalileri gösterilmiştir. 137 hastada MSS anomalisi saptanmıştır. 25 hastada (%18.2) ventrikülomegali görülürken, 16 hastada (%11.7) spina bifida tespit edilmiştir. Holoprosensefali nedeniyle karyotipleme yapılan 12 hastanın 6'sında (%50) tanı trizomi 13'tür, 1'inde (%8.3) tanı Trizomi 18, 1'inde (%8.3) ise triploidi olarak belirlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 5. Hastalardaki MSS Anomali Sıklığı

	Sayı	(%)*
MSS Anomalisi (n:137)		
Ventrikülomegali	25	18.2
Spina Bifida	16	11.7
Holopronzoensefali	12	8.8
Ensefalosel	10	7.3
Arka Fossa Bozuklukları	9	6.6
Mikrosefali	8	5.8
Anensefali	6	4.4
Akrani	4	2.9
Cavum Septum Bozukluğu	2	1.5
Sakrokoksigeal Teratom	2	1.5
Korpus Kallosum Agenezisi	1	0.7
Makrosefali	1	0.7
Ventrikülomegali+Spina Bifida	6	4.4
Ventrikülomegali+Holopronzoensefali	4	2.9
Ventrikülomegali+Arka Fossa Bozukluğu	3	2.2
Ventrikülomegali+Cavum Septum Bozukluğu	4	2.9
Diğer	24	17.5
* Sütün Yüzdesi		

Tablo 6’da hastalarda saptanan kardiyak ve pulmoner anomaliler gösterilmiştir.

67 hastada kardiyak anomali saptanmış olup, bu hastaların %53.7’sinde VSD-AVSD görülmüştür. 15 hastada birden fazla kardiyak anomali saptanmış olup, 1 hastada görülen heterotaksi sendromu ve hipoplastik sol kalp birlikteliği dışında, birden fazla anomali saptanan 14 hastanın hepsinde VSD görülmüştür. VSD-AVSD saptanan hastaların 17’sinde kromozomal anomali saptanmıştır (%43.5). VSD-AVSD’ si olup kromozomal anomali saptanan 17 hastanın; 7’sinde (%19.4) Trizomi 18, 4’ünde (%11.1) Trizomi 13, 3’ünde (%8.3) Trizomi 21, 1’inde (%2.7) Turner Sendromu saptanmıştır. VSD ve konotrunkal

anomali birlikteliği görülen 5 hastanın 4'ünde (%80) Trizomi 18 saptanmıştır. Konotrunkal anomalisi olan 7 hastadan sadece birinde (%14.28) kromozomal anomali görülmüştür.

Pulmoner anomaliler 22 hastada saptanmıştır. 10 hastada diyafram hernisi görülürken (%45.5), 5 hastada plevral effüzyon saptanmıştır. Diyafram hernisi tanısı alan 1 hastada (%10) kromozomal anomali görülürken, plevral effüzyon saptanan 2 hastada (%40.0) kromozomal anomali saptanmıştır.

Tablo 6. Hastalardaki Kardiyak ve Pulmoner Anomali Sıklığı

	Sayı	(%)*
Kardiyak Anomali (n:67)		
VSD+AVSD	36	53.7
Konotrunkal Anomaliler	7	10.4
Hipoplastik Sol Kalp	3	4.5
Aortik Ark Bozuklukları	3	4.5
Perikardiyal Effüzyon	3	4.5
VSD+Konotrunkal Anomaliler	5	7.5
Diğer	10	14.9
Pulmoner Anomali (n:22)		
Diyafram Hernisi	10	45.5
Plevral Effüzyon	5	22.7
Pulmoner Hipoplazi	3	13.6
Yer Kaplayıcı Lezyon	3	13.6
Konjenital Kistik Adenoid Malformasyon	1	4.5
* Sütün Yüzdesi		

Tablo 7'de hastalarda saptanan iskelet sistemi anomalileri ile abdominal duvar defekt sıklıkları gösterilmiştir. 30 hastada iskelet sistemi anomalileri mevcuttur. İskelet sistemi anomalisi saptanan hastaların %30.0'unda (n: 9) club foot deformitesi görülürken, 6 hastada uzun kemiklerde kısalık mevcuttur. Omfalosel 20 hastada görülürken, gastroşizis 5 hastada görülmüştür.

Tablo 7. Hastalardaki İskelet Sistemi Anomalileri ve Abdominal Duvar Defektleri

	Sayı	(%)*
İskelet Sistemi Anomalisi (n:30)		
Club Foot Deformiteleri	9	30.0
Uzun Kemiklerde Kısalık	6	20.0
Redüksiyon Defektleri	2	6.6
Dar Toraks	3	9.9
Pes Ekinovarus	2	6.6
Radius Hipoplazisi	1	3.3
Fokomeli	1	3.3
Diğer	6	20.0
Abdominal Duvar Defektleri (n:25)		
Omfalosele	20	80.0
Gastroşizis	5	20.0
* Sütün Yüzdesi		

Tablo 8’de gastrointestinal ve üriner sistem anomalileri gösterilmiştir. 11 hastada gastrointestinal sistem anomalisi saptanmıştır. Bu 11 hastadan 6’sında tanı duodenal atrezi iken, batin içi kistler 4 hastada, özefagus atrezisi 1 hastada saptanmıştır .

Duodenal atrezi saptanan 6 hastanın 2’sinde (%66) Trizomi 21 saptandı.

Hastaların %2’sinde (n:27) üriner sistem anomalisi mevcuttur. Multikistik displastik böbrek, hastaların %25.9’unda görülürken, hidronefroz 5 hastada saptanmıştır. 2 hastada ise birden fazla üriner sistem anomalisi mevcuttur.

Tablo 8. Hastalarda Üriner ve Gastrointestinal Sistem Anomalileri Sıklığı

	Sayı	(%)*
Üriner Sistem Anomalisi (n:27)		
Multikistik Displastik Böbrek	7	25.9
Renal Agenezi	6	22.2
Mesane Çıkış Yolu Darlıkları	5	18.5
Hidronefroz	5	18.5
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek	1	3.7
Üreter Genişliği	1	3.7
Diğer	2	7.4
Gastrointestinal Sistem Anomalisi (n:11)		
Duodenal Atrezi	6	54.5
Batın İçi Kistler	4	36.3
Özefagus Atrezisi	1	9.0
* Sütün Yüzdesi		

56 hastada fetal yüz-boyun anomalisi saptanmıştır. 40 hastada kistik higroma görülürken, 12 hastada yarık damak-dudak deformitesi, 4 hastada ise mikrognati saptanmıştır. Kistik higroma ile başvuran 40 hastanın; 9'unda (%22.5) Trizomi 21, 7'sinde (%17.5) Turner sendromu, 6'sında (%15) Trizomi 18 saptanmıştır. Yarık damak dudak saptanan 12 hastanın; 4'ünde (%33) Trizomi 13, 1'inde (%8.3) Trizomi 18 saptanmıştır.

Mikrognati saptanan 4 hastanın 2'sinde (%50) Trizomi 18 saptanmıştır (Tablo 16).

Renal agenezisi olan 6 hastadan 1'inde (%16.6) Trizomi 21, 1'inde (%16.6) Triploidi saptanmıştır. Hidronefroz saptanan 4 hastanın 2'sinde (%50) Trizomi 13 saptanmıştır.

64 hastada kategorize edilmeyen anomaliler mevcuttur. Bu anomalilerin sıklıkları Tablo 9'da gösterilmiştir. 17 hastada (%26.6) intrauterin gelişme geriliği (IUGG) saptanmışken, 10 hastada (%15.6) asit mevcuttur.

Tablo 9. Hastalardaki Diğer Anomali Sıklıkları

	Sayı	(%)*
Diğer Anomali Sıklıkları (n:64)		
IUGG	17	26,6
Asit	10	15,6
Yaygın Cilt Ödemi	9	14,1
Hidrops Fetalis	8	12,5
Polihidroamniyos	3	4,7
İkiz Eşinde Sonografik Bozukluk	2	3,1
Ektopia Kordis	1	1,6
Oligohidroamniyos	1	1,6
Plasenta Anomalileri	2	3,1
Anhidroamniyos	2	3,1
Şüpheli Dış Genital	1	1,6
İkiz Eşinde Diskordan Anomali	1	1,6
Diğer	7	10,9
* Sütun Yüzdesi		

Çalışmaya alınan 1298 hastanın 1120'sinde (%86.2) herhangi bir kromozom bozukluğu saptanmamıştır. 49 hastaya Trizomi 21 tanısı, 27 hastaya Trizomi 18 ve 14 hastaya Trizomi 13 tanısı konulmuştur. Turner sendromu, hastaların 10'unda görülmüştür.

Trizomi 21 tanısı alan 49 hastanın 30'unda (%61.2) minör belirteçler görülmüştür. Bu hastaların 4'ünde nazal kemik hipoplazisi (%21.1), 5'inde nazal kemik hipoplazisi ve ense pilisi artışı görülmüştür. Trizomi 18 tanısı alan 27 hastanın 11'inde (%40.7) minör belirteç saptanmıştır. Bu hastaların 3'ünde koroid pleksus kisti (%11.1), 2 hastada kısa femur saptanmıştır. Trizomi 13 tanısı alan 14 hastanın 5'inde minör belirteç saptanmıştır (%35.7). Bu 5 belirteç şu şekilde sıralanmıştır; Nazal kemik hipoplazisi (n:1), pyelektazi (n:1), nazal kemik hipoplazisi ve ense pilisi artışı (n:1), ekojenik fetal bağırsak ve koroid pleksus kisti (n:1) ve tek umbilikal arter ile persistan sağ umbilikal ven (n:1).

Trizomi 21 tanısı alan 49 hastanın 2'sinde (%4.1) MSS bulguları görülmüştür. Sakrokoksigeal teratom 1 hastada görülürken, ventrikülomegali ve anensefali birlikteliği 1 hastada görülmüştür. Trizomi 18 tanısı alan 27 hastanın 6'sında MSS bulguları saptanmıştır.

Holopronzoensefali, arka fossa bozukluğu ve cavum septum pellucidum bozukluğu birer hastada saptanmış olup, birden fazla MSS bulguları 3 hastada görülmüştür. Trizomi 13 tanısı alan 14 hastanın 8'inde (%57.1) MSS bulguları saptanmış olup, 8 hastanın 6'sında (%75) tanı holoprozonsefalidir.

Trizomi 21 tanısı alan 49 hastanın 3'ünde kardiyak anomali görülmüştür (%6.1). Bu 3 hastanın hepsinde tanı VSD-AVSD'dir. Trizomi 18 tanısı alan 27 hastanın 12'sinde kardiyak anomali görülürken (%44.4), trizomi 13 tanısı alan 14 hastanın 5'inde (%35.7) kardiyak anomali saptanmıştır.

Çalışma grubunda karyotip analiz sonuçlarında patoloji görülen hastalar ile hastaların kromozom analizi endikasyonları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Karyotip Analiz Sonuçları ile Çalışmaya Alınma Endikasyonları Arasındaki İlişki

Endikasyon	Karyotip Sonucu																			
	Normal		Trizomi X		Sonuç Yok		Trizomi 21		Trizomi 18		Trizomi 13		Triploidi		Turner Sendromu		Kleinfelter Sendromu		Yapısal Anomali	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
İkili Test Bozukluğu	338	91,60	1	0,30	8	2,20	9	2,40	1	0,30	0	0,00	1	0,30	1	0,30	0	0,00	10	2,70
Üçlü Test Bozukluğu	168	85,30	1	0,50	19	9,60	2	1,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,50	6	3,00
İleri Anne Yaşı	151	93,20	0	0,00	1	0,60	2	1,20	1	0,60	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	7	4,20
Anne İsteği	22	91,70	0	0,00	0	0,00	1	4,20	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	4,20
Fetal Anomali	296	80,90	0	0,00	2	0,50	19	5,20	17	4,60	12	3,30	3	0,80	7	1,90	0	0,00	10	2,70
NT Artışı	85	75,90	0	0,00	1	0,90	15	13,40	6	5,40	2	1,80	0	0,00	1	0,90	1	0,90	1	0,90
Dörtlü Test Bozukluğu	16	94,10	0	0,00	1	5,90	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Diğer	44	86,30	0	0,00	0	0,00	1	2,00	2	3,90	0	0,00	0	0,00	1	2,00	0	0,00	0	0,00
* Satır Yüzdesi																				

Tablo 11’de minör belirteçler ile karyotip sonuçları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 11. Minor Belirteçler ile Karyotip Analiz Sonuçları Arasındaki İlişki

Minor Belirteçler	Karyotip Analiz Sonucu																Toplam
	Normal		Sonuç Verilmemiş		Trizomi 21		Trizomi 18		Trizomi 13		Triploidi		Turner Sendromu		Yapısal Anomali		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Nazal Kemik Hipoplazisi	25	80,64	0	0,00	4	12,90	0	0,00	1	3,22	0	0,00	0	0,00	1	3,22	31
Ense Pilisi Artışı	42	95,45	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	4,55	44
İntrakardiyak Ekojenik Odak	18	100	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	18
Ekojenik Fetal Barsak	15	88,23	0	0,00	1	5,88	0	0,00	0	0,00	1	5,88	0	0,00	0	0,00	17
Pyelektazi	9	90,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	10,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	10
Koroid Pleksus Kisti	15	78,94	1	5,26	0	0,00	3	15,78	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	19
Tek Umblikal Arter	17	80,95	1	4,76	0	0,00	1	4,76	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	9,52	21
Kısa Femur	1	33,33	0	0,00	0	0,00	2	66,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Aberran Sağ Subklavyen Arter	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Nazal Kemik Hipoplazisi +Intrakardiyak Ekojenik Odak	3	75,00	0	0,00	1	25,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4
Nazal Kemik Hipoplazisi +Ense Pilisi Artışı	4	36,36	0	0,00	5	45,45	0	0,00	1	9,09	0	0,00	1	9,09	0	0,00	11

Nazal Kemik Hipoplazisi +Intrakardiyak Ekojenik Odak+ Koroid Pleksus Kisti	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Ense Pilisi Artışı+ Ekojenik Fetal Barsak	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Ekojenik Fetal Barsak + Koroid Pleksus Kisti	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Koroid Pleksus Kisti+Kısa Humerus+Kısa Femur	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi+ Triküspit Yetmezliği	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi +Aberran Sağ Subklavyen Arter	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi +Ense Pilisi Artışı+ Aberran Sağ Subklavyen Arter	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1

Nazal Kemik Hipoplazisi +Ense Pilisi Artışı+ İntrakardiyak Ekojenik Odak	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi +Ense Pilisi Artışı+ İntrakardiyak Ekojenik Odak+ Koroid Pleksus Kisti	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi + İntrakardiyak Ekojenik Odak + Tek Umbilikal Arter	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi + Ekojenik Fetal Barsak	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi + Ekojenik Fetal Barsak + Tek Umbilikal Arter	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi + Pyelektazi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1

Nazal Kemik Hipoplazisi + Koroid Pleksus Kistleri	1	25,00	0	0,00	2	50,00	1	25,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4
Nazal Kemik Hipoplazisi + Tek Umbilikal Arter	1	50,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Nazal Kemik Hipoplazisi + Tek Umbilikal Arter +Kısa Humerus + Triküs pit Yetmezliği	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Nazal Kemik Hipoplazisi + Kısa Femur + Aberran Sağ Subklavyen Arter	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Ense Pilisi Artışı + İntrakardiyak Ekojenik Odak	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4
Ense Pilisi Artışı + Persistan Sağ Umbilikal Ven	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Ense Pilisi Artışı+ Koroid Pleksus Kisti	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Ense Pilisi Artışı+ Tek Umbilikal Arter	1	50,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Ense Pilisi Artışı + Kısa Humerus +Kısa Femur	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1

Intrakardiyak Ekojenik Odak + Ekojenik Fetal Barsak	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4
Intrakardiyak Ekojenik Odak + Ekojenik Fetal Barsak+ Koroid Pleksus Kisti	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Intrakardiyak Ekojenik Odak + Kısa Humerus+ Kısa Femur	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
İntrakardiyak Ekojenik Odak +Pyelektazi	1	33,33	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	33,33	0	0,00	0	0,00	1	33,33	3
İntrakardiyak Ekojenik Odak +Koroid Pleksus Kisti	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Ekojenik Fetal Barsak +Pyelektazi	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Ekojenik Fetal Barsak + Koroid Pleksus Kisti	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Ekojenik Fetal Barsak + Koroid Pleksus Kisti+ Kısa Femur	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1

Ekojenik Fetal Barsak + Kısa Humerus+ Kısa Femur	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	2
Pyelektazi+ Koroid Pleksus Kisti	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Pyelektazi + Tek Umblikal	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Koroid Pleksus Kisti + Kısa Femur	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Tek Umblikal Arter + Persistan Sağ Umblikal Ven	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Tek Umblikal Arter + Kısa Femur + Kısa Humerus	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1
Kısa Femur + Kısa Humerus	6	85,71	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	14,28	7
Toplam	206	80,78	2	0,78	19	7,45	11	4,31	5	1,96	1	0,39	3	1,17	8	3,13	255
* Satır Yüzdesi																	

MSS bulguları ile karyotip analiz sonucu arasındaki ilişki Tablo 12’de gösterilmiştir

Tablo 12. MSS Bulguları ile Karyotip Analiz Sonuçları Arasındaki İlişki

MSS Bulguları	Karyotip Analiz Sonucu																Toplam	
	Normal		Sonuç Verilmemiş		Trizomi 21		Trizomi 18		Trizomi 13		Triploidi		Turner Sendromu		Yapısal Anomali			
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*		
Ventrikülomegali	24	96,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	4,00	0	0,00	0	0,00	25	
Holopronzoensefali	4	33,33	0	0,00	0	0,00	1	8,33	6	50,00	1	8,33	0	0,00	0	0,00	12	
Korpus Kallosum Agenezisi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	
Sakrokoksigeal Teratom	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
Anensefali	6	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6	
Enfalosel	10	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	10	
Mikrosefali	8	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	8	
Makrosefali	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	
Lizensefali-Şizensefali	2	66,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	33,33	3	
Spida Bifida	14	87,50	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	12,50	16	
Arka Fossa Bozuklukları	8	88,88	0	0,00	0	0,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	9	
Akrani	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	
Cavum Septum Bozukluğu	1	50,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Ventrikülomegali + Holopronzoensefali	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	
Ventrikülomegali +Korpus Kallosum Agenezisi	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	

Ventrikülomegali+Anensefali	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Ventrikülomegali +Lizensefali	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Ventrikülomegali + Spina Bifida	6	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6
Ventrikülomegali + Arka Fossa Bozukluğu	2	66,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	33,3	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Ventrikülomegali + Cavum Septum Bozukluğu	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4
Ventrikülomegali + Cavum Septum Bozukluğu + Korpus Kallosum Agenezisi	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Ventrikülomegali + Anensefali + Korpus Kallosum Agenezisi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Ventrikülomegali + Anensefali + Arka Fossa Bozukluğu	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1
Ventrikülomegali + Anensefali + Mikrocefali	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Ventrikülomegali + Anensefali + Mikrocefali+Arka Fossa Bozuklukları	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Ventrikülomegali + Makrocefali+Arka Fossa Bozuklukları	1	00,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Spina Bifida + Arka Fossa Bozukluğu	1	00,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1

Spina Bifida + Korpus Kallosum Agenezisi	1	00,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Spina Bifida + Korpus Kallosum Agenezisi +Cavum Septum Bozuklukları	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Anensefali + Makrosefali	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Anensefali + Arka Fossa Bozukluğu	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Enfalosel+ Mikrosefali	1	00,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Mikrosefali + Arka Fossa Bozukluğu	1	00,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Mikrosefali + Makrosefali + Lizenefali	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Toplam	114	83,21	1	0,72	2	1,44	6	4,37	8	5,83	2	1,44	0	0,00	4	2,91	137
* Satır Yüzdesi																	

Kardiyovasküler sistem bulguları ile karyotip analiz sonucu arasındaki ilişki Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Kardiyovasküler Sistem Bulguları ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki

Kardiyovasküler Sistem Bulguları	Karyotip Analiz Sonucu												Toplam
	Normal		Trizomi 21		Trizomi 18		Trizomi 13		Turner Sendromu		Yapısal Anomali		
	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	
VSD- AVSD	19	52,77	3	8,33	7	19,44	4	11,11	1	2,77	2	5,55	36
Konotrunkal Anomaliler	6	85,71	0	0,00	0	0,00	1	14,28	0	0,00	0	0,00	7
Hipoplastik Sol Kalp	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Aortik Ark Anomalileri	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Perikardiyal Effüzyon	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
VSD + Konotrunkal Anomali	1	20,00	0	0,00	4	80,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5
VSD + Konotrunkal Anomali+ Hipoplastik Sol Kalp	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
VSD + Konotrunkal Anomali+ Hipoplastik Sol Kalp+ Aort Darlığı	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
VSD + Hipoplastik Sol Kalp	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2

VSD + Hipoplastik Sol Kalp+ Heterotaksi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
VSD + Aort Darlığı	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
VSD + Ebstein Anomalisi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
VSD + Heterotaksi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Hipoplastik Sol Kalp+ Heterotaksi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Toplam	44	65,67	3	4,47	12	17,91	5	7,46	1	1,49	2	2,98	67
* Satır Yüzdesi													

VSD-AVSD saptanan 36 hastanın; 7'sinde (%19.4) Trizomi 18, 4'ünde (%11.1) Trizomi 13, 3'ünde (%8.3) Trizomi 21, 1'inde (%2.7) Turner Sendromu saptanmıştır. VSD ve konotrunkal anomali saptanan 5 hastanın 4'ünde (%80) Trizomi 18 saptanmıştır.

Gastroşizis saptanan 5 hastada karyotip sonucuna göre herhangi bir anomali saptanmaz iken, omfalosel saptanan 20 hastanın 4'ünde (%20) Trizomi 18, 1 hastada (%5) Trizomi 13 tespit edilmiştir. 15 hastada ise herhangi bir anomali saptanmamıştır.

Solunum sistemi bulguları ile karyotip analiz sonucu arasındaki ilişki Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Solunum Sistemi Bulguları ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki

Solunum Sistemi Bulguları	Karyotip Analiz Sonucu										Toplam
	Normal		Trizomi 18		Trizomi 13		Turner Sendromu		Yapısal Anomali		
	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	
Konjenital Kistik Adenoid Malformasyon	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Yer Kaplayıcı Kitleler	3	100,00	0	0,00	1	14,28	0	0,00	0	0,00	3
Diyafram Hernisi	9	90,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	10,00	10
Plevral Effüzyon	3	60,00	0	0,00	0	0,00	2	20,00	0	0,00	5
Pulmoner Hipoplazi	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0	0,00	0	0,00	3
Toplam	17	77,27	1	4,54	1	4,54	2	9,09	1	4,54	22
* Satır Yüzdesi											

Gastrointestinal sistem bulguları ile karyotip analiz sonucu arasındaki ilişki Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Gastrointestinal Sistem Bulguları ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki

Gastrointestinal Sistem Bulguları	Karyotip Analiz Sonucu						Toplam
	Normal		Trizomi 21		Yapısal Anomali		
	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	
Batın İçi Kistler	3	75,00	0	0,00	1	25,00	4
Özefagus Atrezisi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1
Duodenal Atrezi	4	66,66	2	33,33	0	0,00	6
Toplam	8	72,72	2	18,18	1	9,09	11
* Satır Yüzdesi							

Fetal yüz-boyun anomalileri ile karyotip analiz sonucu arasındaki ilişki Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Fetal Yüz- Boyun Anomalileri ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki

Fetal Yüz- Boyun Anomalileri	Karyotip Analiz Sonucu												Toplam
	Normal		Trizomi 21		Trizomi 18		Trizomi 13		Turner Sendromu		Yapısal Anomali		
	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	
Kistik Hiyroma	16	40,00	9	22,50	6	15,00	2	5,00	7	17,50	0	0,00	40
Yarık Damak- Dudak	7	58,33	0	0,00	1	8,33	4	33,33	0	0,00	0	0,00	12
Mikrognati	1	25,00	0	0,00	2	50,00	0	0,00	0	0,00	1	25,00	4
Toplam	24	42,85	9	16,07	9	16,07	6	10,71	7	12,50	1	1,78	56
* Satır Yüzdesi													

Üriner sistem bulguları ile karyotip analiz sonucu arasındaki ilişki Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Üriner Sistem Bulguları ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki

Üriner Sistem Bulguları	Karyotip Analiz Sonucu											Toplam	
	Normal		Sonuç Verilmemiş		Trizomi 21		Trizomi 13		Triploidi		Yapısal Anomali		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n		%*
Renal Agenezi	4	66,66	0	0,00	1	16,66	0	0,00	1	16,66	0	0,00	6
Multikistik Displastik Böbrek	7	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	7
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Mesane Çıkış Yolu Darlıkları	4	80,00	1	20,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5
Hidronefroz	2	50,00	0	0,00	0	0,00	2	50,00	0	0,00	0	0,00	4
Üreter Genişlikleri	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Hidronefroz + Üreter Genişlikleri	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1
Hidronefroz + Üreter Genişlikleri+ Renal Kistler	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Toplam	20	74,07	1	3,70	1	3,70	2	7,40	2	7,40	1	3,70	27
* Satır Yüzdesi													

Çalışma grubunda sınıflandırılmayan diğer bulgular ile karyotip analiz sonucu arasındaki ilişki Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Sınıflandırılmayan Diğer Bulgular ile Karyotip Analiz Sonucu Arasındaki İlişki

Diğer Bulgular	Karyotip Analiz Sonucu														Toplam
	Normal		Trizomi 21		Trizomi 18		Trizomi 13		Triploidi		Turner Sendromu		Yapısal Anomali		
	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	
IUGR	14	82,35	1	5,88	1	5,88	1	5,88	0	0,00	0	0,00	1	5,88	17
Oligohidroamniyos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1
Polihidroamniyos	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Hidrops Fetalis	8	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	8
İkiz Eşinde USG Bulgusu	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Şüpheli Dış Genital	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Plasenta Anomalileri	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
Assit	7	70,00	1	10,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	10,00	1	10,00	10
Ektopia Kordis	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
İkiz Eşinde Diskordan Anomali	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Yaygın Cilt Ödemi	2	22,22	3	33,33	3	33,33	1	11,11	0	0,00	0	0,00	0	0,00	9
Anhidroamniyos	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
IUGR + Oligohidroamniyos+ Hidrops Fetalis	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	1

IUGR + Polihidroamniyos	1	50,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
IUGR+ Plasenta Anomalileri	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Polihidroamniyos + İkiz Eşinde Diskordan Anomali	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Plasenta Anomalileri + Assit	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Assit+ Yaygın Cilt Ödemi	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Toplam	48	75,00	5	7,81	5	7,81	1	1,56	1	1,56	2	3,12	2	3,12	64
* Satır Yüzdesi															

Bir minör belirteci olan hastaların yaş ortalaması ile birden fazla minör belirteci olan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (29.62 ± 6.16 vs 29.61 ± 6.52 ; $p=0.99$). Bir minör belirteci olan hastalara göre birden fazla minör belirteci olan hastaların kromozom analizi sonucunun patolojik olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksektir ($X^2=5.87$; $p=0.01$).

Bir tane MSS bulgusu olan hastaların yaş ortalaması ile birden fazla MSS bulgusu olan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (27.83 ± 6.32 vs 28.14 ± 6.18 ; sırasıyla; $p=0.78$).

Bir tane kardiyak bulgusu olan hastaların yaş ortalaması ile birden fazla kardiyak bulgusu olan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (29.30 ± 6.08 vs 28.47 ± 5.97 ; sırasıyla; $p=0.63$). Kardiyak bulgusu bir tane olan hastalar ile birden fazla kardiyak bulgusu olan hastaların kromozom analizi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($X^2=0.17$; $p=0.67$).

Bir iskelet sistem anomalisi olan hastaların yaş ortalaması ile birden fazla iskelet sistem anomalisi olan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (29.27 ± 7.66 vs 26.64 ± 5.77 ; sırasıyla; $p=0.67$). İskelet sistem anomalisi bir tane olan hastalar ile birden fazla iskelet sistem anomalisi olan hastaların kromozom analizi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($X^2=0.46$; $p=0.49$).

5. TARTIŞMA

Prenatal tanının amacı, tanının olabildiğince erken konulması ve gerekli tıbbi kararın hekim tarafından hastaya sunulmasıdır. Prenatal tanı yöntemlerinin; mümkün olduğu oranda non-invazif olması ve fetusa olabildiğince az zarar vermesi öngörülen, ailenin kişisel, sosyal ve etik prensipleri ile uyumlu karar verebilmesine imkan verecek şekilde yapılması beklenmektedir [147]. Prenatal tanı yöntemleri, invazif ve non invazif metotlar olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Non invazif metotların en sık bilinenleri, ultrasonografik incelemeler ve anne kanından alınan örnekler olarak bilinir. Çoğu Avrupa ülkesinde yürütülen prenatal tanının etkinliğine dair çalışmalarda diğer invazif metotlar kullanılmadan USG bulguları ile tanı konulma oranının %50 olduğu bildirilmiştir [148, 149]. Günümüzde, ilk trimesterde (11-13+6) ;anne yaşı, serbest hCG, PAPP-A, NT kalınlığı birlikte kullanılarak yapılan ikili test , ikinci trimesterde (14-22 hafta), AFP, total hCG ve konjuge olmayan östriol düzeyleri birlikte kullanılarak yapılan üçlü test ve üçlü teste inhibin A eklenmesi ile elde edilen dördümlü test ve 18-22.haftalarda hem düşük hem yüksek riskli gebelerde rutin olarak yapılan genetik sonogram en yaygın kullanılan prenatal tarama testleridir.

Fetal karyotip hakkında bilgi edinilmesi için, invazif prenatal tanı yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. İlk ve ikinci trimesterde, CVS, AS ve KS yöntemlerinin uygulanabilirliği bilinmektedir. Her metodun, kendi içinde uygulanabilirliği, sonuçlara erişilmesi için gereken süre ve komplikasyonlar açısından farklılık bulunmaktadır.

Çalışmamıza 1298 hasta alınmıştır. 1298 hastanın %28.4'ünde ikili test sonucundaki bozukluk, invazif tanı yöntemi için endikasyon oluşturmuştur. Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada[150] yaklaşık 40.000 gebe retrospektif olarak değerlendirilmiş ve invazif tanı yöntemi endikasyonları açısından en sık görülen endikasyon anormal maternal serum tarama test sonucu olarak bildirilmiştir (%43.61). Burada, ikili, üçlü ve dördümlü test sonuçları tek bir grupta toplanmıştır. Bizim çalışmamızda, ikili, üçlü ve dördümlü test bozukluğu olan hasta oranı %44.9 olarak bulunmuştur. Danilidis ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada[151] ise, invazif işleme alınan hastaların %68'inde maternal serum belirteçlerinde artış gözlenmiştir. Erdemoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada[152] , kordosentez yapılan 172 olgu incelenmiş, hastaların %33.7'sinde pozitif üçlü test, kordosentez endikasyonunu oluşturmuştur. Ekin ve

ark. yaptıkları çalışmada[153] , çalışmaya alınan 6.142 hastanın 2.246'sında (%36.56) anormal maternal serum belirteçleri varlığı saptanmıştır. Rafioğlu'nun yaptığı tez çalışmasında[154], en sık amniyosentez endikasyonları arasında ileri anne yaşı (%37.4) ve üçlü testte artmış risk (%34.9) bulunmaktadır. Şeker'in yaptığı tez çalışmasında[155] üçlü test yüksekliği en sık amniyosentez endikasyonunu oluşturmaktadır (%30.87).

Çalışmaya alınma endikasyonlarının ikinci sırasını fetal anomali oluşturmaktadır. Çalışma grubumuzun %28.2'sinde fetal anomali saptanmıştır. Benzer oranlar Erdemoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların %26.7'sinde fetal anomali mevcuttur. Ekin ve ark. yaptıkları çalışmada ise, fetal anomali varlığı hastaların %11.2'sinde mevcuttu. Danilidis ve ark. yaptıkları çalışmada ise hastaların %4'ünde fetal anomali mevcuttu. Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada ise hastaların %13.25'inde fetal anomali saptanmıştır.

İleri anne yaşı ile ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda, hastaların %12.5'inde ileri anne yaşı nedenli bir endikasyon mevcuttur. Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada[150] hastaların %29.18'inde ileri anne yaşı nedenli amniyosentez yapılmıştır. Sjögren ve ark. yaptıkları çalışmada da en sık başvuru nedeni %57 oranla ileri anne yaşı iken[156], Milewcyk ve ark. serisinde bu oran %87'dir[157] . Her ne kadar, bizim çalışmamızda ileri anne yaşı en sık girişim nedeni olarak görülme de, ülkemizde yayınlanan bazı çalışmalarda ileri anne yaşının en sık girişim nedeni olarak bildirilmiştir[158-160]

Kromozomal anomali saptanma oranı %13.71'dir. Amniyosentez yapılan 841 hastada kromozomal anomali saptanan hasta sayısı 102'dir (%13.71). CVS yapılan 400 hastanın %17'sinde (n:68) kromozomal anomali saptanmıştır. Kordosentez yapılan hastalarda kromozom anomali saptanma oranı %14'tür. Literatürde yapılan çalışmalarda kromozomal anomali saptama oranı %0.9 ila %20.27 arasında değişmektedir [161-175]

Amniyosentez yapılan hastalardaki kromozomal anomali oranı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Başaran ve ark [176] yaptıkları çalışmada, kromozomal anomali oranını %3.5 olarak saptamışlardır. Şjögren ve ark. yaptıkları çalışmada kromozomal anomali oranı %2.5'tur[156]. Milewcyk ve ark. yaptıkları çalışmada oran %5.4'tür[157]. Şeker'in uzmanlık tezinde ise bu oran %8 olarak saptanmıştır[155]. Kordosentez yapılan 57 hastanın 8'inde (%4.5) kromozomal anomali saptanmıştır. Kaya'nın yürüttüğü tez

çalışmasında kordosentez sonucu kromozomal anomali saptanan fetüs oranı %10'dur[177]. Ashwood ve ark [178] yaptığı çalışmada da 3411 gebenin 71'inde (%2.08) anormal karyotip belirlemiştir.

Çalışmamızda, ileri anne yaşı nedeni ile invazif prenatal test yapılan 162 hastanın 11'inde (%6.8) kromozomal anomali saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, Sjögren ve ark [156] çalışmasında 35 yaş üstü kadınlarda oran %2.2, 40 yaş üstünde bu oran %4.7 olarak saptanmıştır. Nagel ve ark. yaptıkları çalışmada ise, ileri anne yaşı nedeni ile amniyosentez uygulanan hastaların %4.7'inde kromozomal anomali saptanmıştır[179]. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da ileri anne yaşı nedeni ile yapılan amniyosentezlerde kromozom anomalisi oranları %1.2- %13.3 arasında belirlenmiştir [160, 180]

Üçlü testte yüksek risk nedeni ile invazif prenatal test uygulanan 197 hastanın 29'unda (%14.7) kromozomal anomali saptanmıştır. Literatüre bakıldığında farklı oranlar görülmektedir. Wenström ve ark. [181] yaptıkları çalışmada 516 üçlü tarama testinde risk bulunan olgunun 15'inde fetal karyotip anomalisine (%3) rastlanmıştır. Bal ve ark. [180] üçlü tarama testi patolojik olan olgularda %3.9 kromozom anomalisine rastlanmıştır. Balcı'nın yaptığı tez çalışmasında [182] ise üçlü tarama testinde risk saptanan 127 hastanın 12'sinde anormal karyotip tespit edilmiştir (%9.83). Rafioğlu'nun yaptığı tez çalışmasında da üçlü test nedeni ile amniyosentez uygulanan 276 olgunun 6'sında (%2.17) kromozom anomalisi saptanmıştır[154]. Chaabouni ve ark. yaptıkları çalışmada da üçlü testte yüksek risk tespit edilen hastaların %3.33'ünde kromozom anomalisi saptanmıştır [183]. Yüce ve ark. yaptıkları çalışmada kromozom anomalisi oranı %3.7 olarak belirlenmiştir[160]. Bizim çalışmamızdaki yüksek oranın nedeninin, hastanemizin 3. basamak bir hastane olup, başka merkezlerden riskli olan hastaların da kliniğimize sevk edilmesi olduğu düşünülmektedir.

Ultrasonografide fetal anomali tespit edilen 366 gebenin 70'inde (%19.1) kromozomal anomali saptanmıştır. Literatüre bakıldığında %4 ila %27.1 arasında değişken oranlar görülmüştür [160, 168, 184, 185]. Stoll ve ark, fetal ultrasonografik anomalisi olan 119 olguda yaptıkları amniyosentez sonrası %8.9 oranında kromozom anomalisi belirlemişlerdir [168]. Rizzo ve ark. ultrasonografide fetal anomali saptanan 173 fetusta %16.8 oranında kromozom anomalisi belirlemiştir[184]. Hsieh ve ark. fetal ultrasonografik anomalisi olan 148 olguda %20.27 oranında kromozomal anomali

saptamıştır[167]. Rafioğlu'nun tez çalışmasında ise bu oran %8.10 olarak saptanmıştır[154]. Ekin ve ark. yaptıkları çalışmada ise oran %11.3 olarak belirlenmiştir [153].

Çalışmamızda, bir minör belirteci olan hastalara göre, birden fazla minör belirteci olan hastaların kromozomal bozukluğu olma oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (p:0.01).

Toker'in tezinde [3] İkinci trimesterde genetik sonografi neticesinde çeşitli sonografik anomali saptanan gebeler incelenerek, anöploidi öngörüsündeki etkinlikleri araştırılmıştır. Çalışmada, burun kemiği hipoplazisi/yokluğu, kısa femur, kısa humerus, triküspit kaçağı ve sol ekojenik intrakardiyak odak görülme oranı anöploidi olgularında anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (p<0,05). Bizim çalışmamızda kısa femur ile nazal kemik hipoplazisi ile intrakardiyak ekojenik odak birlikteliğinin kromozomal anomali saptama oranları diğer parametrelere göre anlamlı biçimde yüksektir. Çalışmamızda, ultrasonografik bulgular, sistematik ve sayısal olarak gruplandırılıp karşılaştırma yapılmıştır. Literatürdeki, kromozomal anomalili fetüs tanılı gebelerdeki, ultrasonografik bulguların incelenmesine dair çalışmalar olsa da [186-188], invazif prenatal tanı işlemi uygulanan hastalardaki tüm sonografik bulguların ayrı ayrı incelendiği bir çalışma literatüründe nadirdir. Bu veriler, bizim tez çalışmamızın güçlü tarafını oluşturmaktadır. Buna rağmen, hem çalışma döneminin görece kısalığı hem de çalışmada kaydedilen ultrasonografik bulgu sayısındaki azlık, çalışmanın kısıtlayıcı faktörlerini oluşturmaktadır. İnvazif işlemler sonucu oluşan komplikasyonlara dair verimizin olmayışı da çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı faktörünü oluşturmaktadır. Literatür ile kıyaslandığında, kromozomal anomalili fetüs sıklığının bizim tez çalışmamızda yüksek bulunması, hastanemizin bir üçüncü basamak hastane olması ve dış merkezden riskli gebeliklerin tarafımıza değerlendirilmesi için sevk edilmesi nedeni ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız, üçüncü basamak bir hastanedeki kayıtların irdelendiği, güncel, literatüre yeni katkılar sunan, daha ileri araştırmalar için araştırmacılara yol gösterici bir çalışmadır.

6. SONUÇLAR

1. Prenatal tanı, anöploidi,diğerkromozomal anomaliler ve nöral tüp defektlerinin rutin tarama testlerini, amniyosentez, kordosentez ve koryonik villüs örnekleme gibi invazif tanısal testleri, spesifik genetik hastalık riski yüksek olanlara önerilen ek tarama ve tanı testleri ile özelleşmiş sonografi ve diğer fetal görüntüleme teknikleri ile yapısal malformasyonların tanınmasını kapsar.
2. Çalışmaya alınan 1298 gebenin yaş ortalaması 32.03 ± 6.59 iken, gebelik hafta ortalaması 16.88 ± 3.63 haftadır.
3. En sık çalışmaya alınma endikasyonu, ikili test bozukluğudur (%28.4)
4. Çalışmaya alınan 1298 hastanın 1120'sinde (%86.2) herhangi bir kromozomal anomali saptanmamıştır.
5. Karyotip analizinde patoloji saptanan gebelerdeki en sık çalışmaya alınma endikasyonu, ultrasonografide saptanan fetal anomalidir (%39.3)
6. Çalışmamızdaki hastaların %64.8'ine (n:841) amniyosentez uygulanırken, 57 hastaya kordosentez (%4.4), 400 hastaya (% 30.8) CVS uygulanmıştır.
7. Çalışmaya alınan hastalarda en sık görülen minör belirteç ense pilisi artışıdır (%17.3) Ense pilisi artışı görülen hastalarda kromozomal anomali görülme oranı %4.55'tir.
8. Birden fazla minör belirteci olan hastalarda; kromozom anomalisi görülme oranı, tek minör belirteci olan gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksektir.
9. Prenatal tanı , çok iyi bir ön değerlendirmeye gereksinim duyar. Prenatal tanıda ön tanı ve endikasyon uyumu muhakkak aranmalıdır. Ön tanıları, bazı tetkiklerle ve ultrasonografi ile desteklenmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. ACOG Committee Opinion #296: first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*, **2004**. 104(1): p. 215-7.
2. **Egan, J.F., et al.**, Efficacy of screening for fetal down syndrome in the United States from 1974 to 19971. *Obstetrics & Gynecology*, **2000**. 96(6): p. 979-985.
3. **Toker, F.**, Yüksek Riskli Gebe Popülasyonunda Ultrasonografik, Laboratuvar ve Anamnestik Risk Faktörlerinin Aneuploidi Öngörüsündeki Etkinlikleri, in *Kadın Hastalıkları veDoğum*. **2009**, Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH: İstanbul.
4. **Kochanek, K.D., et al.**, Deaths: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep*, **2011**. 60(3): p. 1-116.
5. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators, Second Edition*. **2018**: CRC Press.
6. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics 24/E*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 286.
7. **D'Alton, M.E. and A.H. DeCherney**, Prenatal diagnosis. *N Engl J Med*, 1993. 328(2): p. 114-20.
8. **Parker, S.E., et al.**, Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, **2010**. 88(12): p. 1008-16.
9. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics 24/E (EBOOK)*. 2014, McGraw-Hill Education. p. 260.
10. **Kannan, T.P., et al.**, Clinical manifestations in trisomy 9. *Indian J Pediatr*, **2009**. 76(7): p. 745-6.
11. **Tinkle, B.T., et al.**, Unexpected survival in a case of prenatally diagnosed non-mosaic trisomy 22: Clinical report and review of the natural history. *Am J Med Genet A*, **2003**. 118A(1): p. 90-5.
12. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics 24/E* **2014**, McGraw-Hill Education. p. 264.
13. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 288.

14. **Merkatz, I.R., et al.**, An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, **1984**. 148(7): p. 886-94.
15. **Bulletins, A.C.o.P.**, ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*, **2007**. 109(1): p. 217-27.
16. **Dolk, H., M. Loane, and E. Garne**, The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol*, **2010**. 686: p. 349-64.
17. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 383.
18. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 261.
19. **Rankin, J., et al.**, Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. *Pediatrics*, **2012**. 129(6): p. e1373-81.
20. **Vendola, C., et al.**, Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. *Am J Med Genet A*, **2010**. 152A(2): p. 360-6.
21. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 262.
22. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 384.
23. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 14.
24. **Bromley, B., et al.**, The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*, **2002**. 21(10): p. 1087-96; quiz 1097-8.
25. **Nyberg, D.A. and V.L. Souter**, Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol*, **2003**. 27(2): p. 130-44.
26. **Benacerraf, B.R., R. Gelman, and F.D. Frigoletto, Jr.**, Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med*, **1987**. 317(22): p. 1371-6.
27. **Nguyen, H.T., et al.**, The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*, **2010**. 6(3): p. 212-31.
28. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 294.
29. **Tennant, P.W., et al.**, 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*, **2010**. 375(9715): p. 649-56.

30. **Surerus, E., I.C. Huggon, and L.D. Allan**, Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2003**. 22(3): p. 264-7.
31. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 10.
32. **Jacobs, P.A. and T.J. Hassold**, The origin of numerical chromosome abnormalities. *Adv Genet*, **1995**. 33: p. 101-33.
33. **Lowe, X., et al.**, Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet*, **2001**. 69(5): p. 1046-54.
34. **Nussbaum, R.L., et al.**, Clinical cytogenetics: disorders of the autosomes and sex chromosome, in *Genetics in Medicine*. **2007**, Saunders/Elsevier. p. 89.
35. **Mikhail, F.M., et al.**, Clinically relevant single gene or intragenic deletions encompassing critical neurodevelopmental genes in patients with developmental delay, mental retardation, and/or autism spectrum disorders. *Am J Med Genet A*, **2011**. 155A(10): p. 2386-96.
36. **Shprintzen, R.J.**, Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*, **2008**. 14(1): p. 3-10.
37. **McDonald-McGinn, D.M. and K.E. Sullivan**, Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*, **2011**. 90(1): p. 1-18.
38. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 267.
39. **Nicolaidis, K.H.**, Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, **2004**. 191(1): p. 45-67.
40. **Souka, A.P., et al.**, Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*, **2005**. 192(4): p. 1005-21.
41. **Nicolaidis, K.H.**, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*, **2011**. 31(1): p. 7-15.
42. **Kagan, K.O., et al.**, Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod*, **2008**. 23(9): p. 1968-75.
43. **Nicolaidis, K.H.**, Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*, **2011**. 29(3): p. 183-96.

44. **Tabor, A. and Z. Alfirevic**, Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*, **2010**. 27(1): p. 1-7.
45. **Nicolaides, K.H., V. Heath, and S. Cicero**, Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn*, **2002**. 22(4): p. 308-15.
46. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 2.
47. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics 24/E (EBOOK)*, M.M. Corton, et al., Editors. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 290.
48. **M, B. and N. P**, Nükal Translüsensi ve Anne Serum Biyokimyası, in 11-14 Gebelik Haftası Ultrasonu, Fetal Anomalilerin Tanısı, E. H, Editor. **2003**. p. 1-67.
49. **Wapner, R., et al.**, First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*, **2003**. 349(15): p. 1405-13.
50. **Vink, J., R. Wapner, and M.E. D'Alton**, Prenatal diagnosis in twin gestations. *Semin Perinatol*, **2012**. 36(3): p. 169-74.
51. **Dugoff, L., et al.**, First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*, **2004**. 191(4): p. 1446-51.
52. **Goetzl, L., et al.**, Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol*, **2004**. 104(1): p. 30-6.
53. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics 2014*, McGraw-Hill Education. p. 289.
54. **Snijders, R.J., et al.**, UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*, **1998**. 352(9125): p. 343-6.
55. **Spencer, K., et al.**, A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **1999**. 13(4): p. 231-7.

56. **Bohmer, S., S. Lampe, and P. Blumel**, [Nuchal translucency measurement--an effective method for early recognition of fetal disease?]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, **2003**. 207(3): p. 79-83.
57. The 11–13 weeks scan. [cited 2018 22.05]; Available from: www.fetalmedicine.com.
58. **American Institute of Ultrasound in, M.**, AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med*, **2013**. 32(6): p. 1083-101.
59. **Nicolaides, K.H. and Ö.M. Turan**. 11–13+6 hafta ultrasonu. **2018** [cited 2018 22.05]; Available from: <https://fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-turkish.pdf>.
60. **Cicero, S., et al.**, Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2003**. 21(1): p. 15-8.
61. **Cicero, S., et al.**, Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2004**. 23(3): p. 218-23.
62. **Rosen, T., et al.**, First-trimester ultrasound assessment of the nasal bone to screen for aneuploidy. *Obstet Gynecol*, **2007**. 110(2 Pt 1): p. 399-404.
63. **Cicero, S., et al.**, Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*, **2001**. 358(9294): p. 1665-7.
64. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 5.
65. **Hecher, K., et al.**, Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **1994**. 4(5): p. 381-390.
66. **Maiz, N., et al.**, Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*, **2008**. 112(3): p. 598-605.
67. **Gudmundsson, S., et al.**, Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **1996**. 7(4): p. 262-7.
68. **Hecher, K., et al.**, Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation*, **1995**. 91(1): p. 129-38.
69. **Hecher, K., et al.**, Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol*, **1995**. 173(1): p. 10-5.

70. **Kiserud, T., et al.**, Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **1994**. 4(2): p. 109-14.
71. **Gembruch, U. and J.M. Smrcek**, The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **1997**. 9(6): p. 374-82.
72. **Respondek, M., S.R. Weil, and J.C. Huhta**, Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **1995**. 5(2): p. 86-9.
73. **Fatma, T.**, Yüksek Riskli Gebe Popülasyonunda Ultrasonografik, Laboratuvar ve Anamnestik Risk Faktörlerinin Aneuploidi Öngörüsündeki Etkinlikleri, in Kadın Hastalıkları ve Doğum. **2009**, Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi: İstanbul.
74. **Malone, F.D., et al.**, First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*, **2005**. 353(19): p. 2001-11.
75. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 284.
76. **Dashe, J.S., et al.**, Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*, **2006**. 195(6): p. 1623-8.
77. **Cuckle, H., et al.**, Maternal serum alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects in twin pregnancies. *Prenat Diagn*, **1990**. 10(2): p. 71-7.
78. **Huttly, W., A. Rudnicka, and N.J. Wald**, Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Prenat Diagn*, **2004**. 24(10): p. 804-7.
79. **Cuckle, H.**, Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. *Prenatal Diagnosis*, **1995**. 15(11): p. 1057-1065.
80. **Habib, Z.A.**, Maternal serum alpha-feto-protein: its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynaecological care. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, **1977**. 61: p. 1-92.
81. **Benn, P.A., et al.**, Maternal serum screening for fetal trisomy 18: a comparison of fixed cutoff and patient-specific risk protocols. *Obstet Gynecol*, **1999**. 93(5 Pt 1): p. 707-11.
82. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 291.

83. **American College of, O. and Gynecologists**, ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol*, **2009**. 113(2 Pt 1): p. 451-61.
84. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 21.
85. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 202.
86. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 40.
87. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 203.
88. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 44.
89. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 49.
90. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 51.
91. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 201.
92. **Stevenson, R.E. and J.G. Hall**, *Human Malformations and Related Anomalies*. **2005**: Oxford University Press.
93. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 66.
94. **Faro, C., et al.**, Three-dimensional sonographic description of the fetal frontal bones and metopic suture. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2005**. 26(6): p. 618-21.
95. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 68.
96. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 56.
97. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 60.
98. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 61.

99. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 86-92.
100. **Cragan, J.D. and S.M. Gilboa**, Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: Experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, **2009**. 85(1): p. 20-9.
101. **Hartman, R.J., et al.**, The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*, **2011**. 32(8): p. 1147-57.
102. **Axt-Fliedner, R., et al.**, Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2006**. 27(3): p. 266-73.
103. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 171.
104. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 176.
105. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 179.
106. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 209.
107. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 203.
108. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 206.
109. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 189.
110. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 183.
111. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 184.
112. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 186.

113. **Paladini, D. and P. Volpe**, Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 193.
114. **Paladini, D. and P. Volpe**, Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 214.
115. **Kharrat, R., et al.**, Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn*, **2006**. 26(4): p. 369-72.
116. **Malone, F.D., et al.**, First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol*, **2005**. 106(2): p. 288-94.
117. **Paladini, D. and P. Volpe**, Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 117.
118. **Paladini, D. and P. Volpe**, Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 14.
119. **Paladini, D. and P. Volpe**, Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 108.
120. **Gallot, D., et al.**, Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2007**. 29(3): p. 276-83.
121. **Mullassery, D., et al.**, Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2010**. 35(5): p. 609-14.
122. **Mammen, L. and C.B. Benson**, Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. *J Ultrasound Med*, **2004**. 23(4): p. 497-500.
123. **Rowena, S., et al.**, Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus. *Prenatal Diagnosis*, **2011**. 31(2): p. 142-145.
124. **Corton, M.M., et al.**, Williams Obstetrics. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 218.
125. **Canfield, M.A., et al.**, National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, **1999-2001**. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, **2006**. 76(11): p. 747-56.
126. **Paladini, D. and P. Volpe**, Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 300.

127. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 267.
128. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 313-315.
129. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 319.
130. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 322-324.
131. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 324-326.
132. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 326.
133. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 327-329.
134. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 329-331.
135. **Paladini, D. and P. Volpe**, *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition. **2014**, Taylor & Francis. p. 280.
136. **Vintzileos, A.M., et al.**, Second-trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21: which markers are best? *Obstet Gynecol*, **1997**. 89(6): p. 941-4.
137. **Deren, O., et al.**, Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol*, **1998**. 178(3): p. 441-5.
138. **Zalel, Y., et al.**, Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2008**. 31(1): p. 25-9.

139. **Rembouskos, G., et al.**, Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. *Prenat Diagn*, **2012**. 32(10): p. 968-75.
140. **Budorick, N.E., et al.**, The single umbilical artery in a high-risk patient population: what should be offered? *Journal of ultrasound in medicine*, **2001**. 20(6): p. 619-627.
141. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics 24/E (EBOOK)*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 297.
142. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 300.
143. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 297.
144. **Bianchi, D.W. and J. Hanson**, Sharpening the tools: a summary of a National Institutes of Health workshop on new technologies for detection of fetal cells in maternal blood for early prenatal diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, **2006**. 19(4): p. 199-207.
145. **American College of, O. and G. Gynecologists Committee on**, Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*, **2012**. 120(6): p. 1532-4.
146. **Corton, M.M., et al.**, *Williams Obstetrics*. **2014**, McGraw-Hill Education. p. 275-279.
147. **Vintzileos, A.M., et al.**, Cost-benefit analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach. *Obstetrics & Gynecology*, **2000**. 95(4): p. 577-583.
148. **Levi, S.**, Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenatal diagnosis*, **2002**. 22(4): p. 285-295.
149. **DeVore, G.R. and R. Romero**, Genetic sonography: an option for women of advanced maternal age with negative triple-marker maternal serum screening results. *J Ultrasound Med*, **2003**. 22(11): p. 1191-9.
150. **Zhang, S., et al.**, Cytogenetic analysis for fetal chromosomal abnormalities by amniocentesis: Review of over 40,000 consecutive cases in a single center. *Reproductive and Developmental Medicine*, **2017**. 1(2): p. 84.
151. **Daniilidis, A., et al.**, A four-year retrospective study of amniocentesis: one centre experience. *Hippokratia*, **2008**. 12(2): p. 113-5.

152. **Erdemoğlu, M., A. Kale, and N. Akdeniz**, Prenatal Tanı Amacıyla Kordosentez Uygulanan 172 Olgunun Değerlendirilmesi.
153. **Ekin, A., et al.**, Cytogenetic analysis of 6,142 amniocentesis cases: A 6-year single centre experience. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **2014**. 34(7): p. 571-575.
154. **Rafioğlu, G.**, Hastanemizin İkinci Trimester Genetik Amniyosentez Sonuçları, in *Kadın Hastalıkları ve Doğum*. **2007**, Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi: İstanbul.
155. **Şeker, E.**, Amniyosentez Uygulanan 217 Olgunun Analizi, in *Kadın Hastalıkları ve Doğum*. **2014**, Dicle Üniversitesi: Diyarbakır.
156. **Sjogren, B. and N. Uddenberg**, Decision making during the prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview study of 211 women participating in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*, **1988**. 8(4): p. 263-73.
157. **Milewczyk, P., et al.**, [Genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw]. *Ginekol Pol*, **2004**. 75(8): p. 603-8.
158. **Yayla, M., et al.**, Yüksek riskli gebeliklerde 2. trimester genetik amniyosentez: 165 olgunun klinik değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi*, **1999**. 7(1): p. 40-46.
159. **Cengizoğlu, B., et al.**, Üç yıllık dönemdeki amniyosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi*, **2002**. 1: p. 14-7.
160. **Yüce, H., et al.**, Karyotip analizi amacıyla genetik amniyosentez uygulanan 356 olgunun retrospektif analizi. *Perinatoloji Dergisi*, **2006**. 14: p. 73-6.
161. **Ocak, Z., et al.**, Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: report of 6124 cases. *J Obstet Gynaecol Res*, **2014**. 40(1): p. 139-46.
162. **Tseng, J.-J., et al.**, Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: experience during 1995-2004. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **2006**. 45(1): p. 39-41.
163. **Mademont-Soler, I., et al.**, Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, **2011**. 157(2): p. 156-160.

164. **Zhang, S., et al.**, A Retrospective Study of Cytogenetic Results From Amniotic Fluid in 5328 Fetuses With Abnormal Obstetric Sonographic Findings. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **2017**. 36(9): p. 1809-1817.
165. **An, N., et al.**, Clinical and cytogenetic results of a series of amniocentesis cases from Northeast China: A report of 2500 cases. *Genet Mol Res*, **2015**. 14(4): p. 15660-15667.
166. **Bell, J.A., J.H. Pearn, and A. Smith**, Prenatal cytogenetic diagnosis. Amniotic cell culture versus chorionic villus sampling. *The Medical journal of Australia*, **1987**. 146(1): p. 27-29.
167. **Hsieh, F.J., et al.**, Prenatal cytogenetic diagnosis in amniocentesis. *J Formos Med Assoc*, **1992**. 91(3): p. 276-82.
168. **Stoll, C., et al.**, Evaluation of routine prenatal ultrasound examination in detecting fetal chromosomal abnormalities in a low risk population. *Hum Genet*, **1993**. 91(1): p. 37-41.
169. **Coşkun, Z.**, Amniyosentez Uygulanan 615 Olgu Sonuçlarının Değerlendirilmesi, in *Kadın Hastalıkları ve Doğum*. **2008**, Dicle: Diyarbakır.
170. **Han, S.-H., et al.**, Clinical and cytogenetic findings on 31,615 mid-trimester amniocenteses. *The Korean journal of laboratory medicine*, **2008**. 28(5): p. 378-385.
171. **Gaudry, P., et al.**, Amniocentesis performed for karyotyping after identified ultrasonographic abnormalities: what to expect? *Fetal diagnosis and therapy*, **2012**. 31(1): p. 55-62.
172. **Danisman, N., et al.**, A retrospective analysis of amniocenteses performed for advanced maternal age and various other indications in Turkish women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, **2013**. 26(3): p. 242-5.
173. **Caron, L., F. Tihy, and L. Dallaire**, Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. *Am J Med Genet*, **1999**. 82(2): p. 149-54.
174. **Karaoguz, M.Y., et al.**, Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. *Genet Couns*, **2006**. 17(2): p. 219-30.
175. **Coşkun, A., et al.**, Retrospective evaluation of amniocentesis cases. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*, **2009**. 15(1).

176. **Başaran, S., et al.,** Amniyotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler. 527 olguluk seri sonuçları. Jinekoloji Obstetrik Dergisi, **1992**. 6: p. 81-9.
177. **Kaya, Z.,** Kordosentez Uygulanan Olguların Klinik Özelliklerinin İncelenmesi, in Kadın Hastalıkları ve Doğum. **2008**, Dicle: Diyarbakır.
178. **Ashwood, E.R., E. Cheng, and D.A. Luthy,** Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal trisomy-21 in women 35 years and older: implications for alpha-fetoprotein screening programs. Am J Med Genet, **1987**. 26(3): p. 531-9.
179. **Nagel, H.T., et al.,** [Invasive prenatal diagnosis in the Netherlands, 1991-2000: number of procedures, indications and abnormal results detected]. Ned Tijdschr Geneesk, **2004**. 148(31): p. 1538-43.
180. **Bal, F.,** 2. trimester riskli gebeliklerinde amniyosentez uygulamaları. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi, **1995**. 5: p. 249-56.
181. **Wenstrom, K.D., et al.,** Evaluation of multiple-marker screening for Down syndrome in a statewide population. Am J Obstet Gynecol, **1993**. 169(4): p. 793-7.
182. **Balci, O.,** Kliniğimizde Riskli Gebeliklerde Amniyosentez Uygulaması ve Sonuçların Değerlendirilmesi, in Kadın Hastalıkları ve Doğum. **2004**, Selçuk Üniversitesi: Konya.
183. **Chaabouni, H., et al.,** Prenatal diagnosis of chromosome disorders in Tunisian population. Ann Genet, **2001**. 44(2): p. 99-104.
184. **Rizzo, N., et al.,** Prenatal karyotyping in malformed fetuses. Prenat Diagn, **1990**. 10(1): p. 17-23.
185. **Dallaire, L., et al.,** Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy: their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. Prenat Diagn, **1991**. 11(8): p. 629-35.
186. **Benacerraf, B.R., et al.,** Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. J Ultrasound Med, **1992**. 11(9): p. 449-58.
187. **Vintzileos, A.M., et al.,** The use of second-trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. Obstetrics & Gynecology, **1996**. 87(6): p. 948-952.

188. **Hogge, W.A., et al.**, The role of ultrasonography and amniocentesis in the evaluation of pregnancies at risk for neural tube defects. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **1989**. 161(3): p. 520-524.



ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Ünvanı, Adı-Soyadı: Dr. Banu Boso

Doğum Tarihi ve Yeri: 1985, OSMANİYE

E-Posta: banuboso@hotmail.com

GSM: 0(553) 397 4186

ÖĞRENİM DURUMU BİLGİLERİ

1991-1996 Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu (Dörtyol/Hatay)

1996-2000 Süleyman Demirel Anadolu Lisesi (Dörtyol/Hatay)

2000-2003 Gaziantep Fen Lisesi

2003-2009 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (LİSANS)

2009-2011 Tokat Artova Devlet Hastanesi (PRATİSYEN HEKİMLİK)

2011-2013 Hatay Erzin Devlet Hastanesi (PRATİSYEN HEKİMLİK)

2014-2018 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kliniği (TIPTA UZMANLIK)