

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE İKİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİSİNDE**  
**TESPİT EDİLEN HAFİF BELİRTEÇLERİN FETAL SİTOGENETİK**  
**ANOMALİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kazım Güven ÖZMEN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. İ. İlker ARIKAN**

**ZONGULDAK- 2018**

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE İKİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİSİNDE**  
**TESPİT EDİLEN HAFİF BELİRTEÇLERİN FETAL SİTOGENETİK**  
**ANOMALİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kazım Güven ÖZMEN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. İ. İlker ARIKAN**

**ZONGULDAK- 2018**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

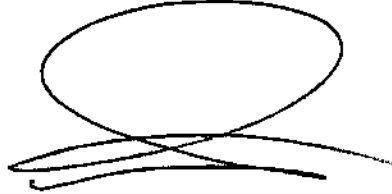
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Gebelerde İkinci Trimestr Ultrasonografisinde Tespit Edilen Hafif Belirteçlerin Fetal Sitogenetik Anomali Üzerine Etkisi

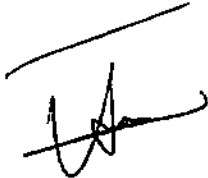
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Kazım Güven ÖZMEN

Tez Savunma Tarihi : 07/09/2018

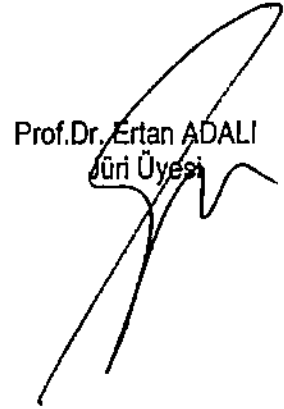
Tez Danışmanı : Doç.Dr. İnan İlker ARIKAN



Prof.Dr. Mehmet İbrahim HARMA  
Jüri Başkanı



Doç.Dr. İnan İlker ARIKAN  
Jüri Üyesi



Prof.Dr. Ertan ADALI  
Jüri Üyesi



UYGUNDUR  
Prof. Dr. Ali BORAZAN  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin seçilmesi, yürütülmesi sürecinde bana yön veren desteğini esirgemeyen değerli Tez danışman hocam Doç. Dr. İnan İLKER ARIKAN 'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik yönetme becerisi kazanmamı sağlayan, iyi bir uzman olarak yetişmemde bana destek olan kliniğimizin değerli hocaları anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA 'ya, Prof. Dr. Müge HARMA'ya, Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN 'e, Prof. Dr. Aykut BARUT 'a, Dr. Öğr. Üyesi Adile Yeşim AKDEMİR'e, Dr. Öğr. Üyesi Görker SEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerini yapan fikirleriyle destek olan Dr. Öğr. Üyesi Füzünan KÖKTÜRK'e, servisimizin vazgeçilmezi olan gerek çömezlik gerekse kıdemlilik dönemlerimde yanımda olan klinik sekreterimiz Sayın Halil İbrahim ÖZDEMİR'e, servisimizin değerli hemşireleri ve personellerine, bilgi ve becerilerini örnek aldığım kıdemlilerime, klinikte yoğun çalışma temposunda birbirimize destek olduğumuz asistan hekim arkadaşlarıma ve hayatıma girdiği andan bu yana hayatımı anlamlandıran yanımda olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, tüm yaşadığım zorluklarda bana destek olan Dr. Öğr. Üyesi Esin KAYMAZ'a teşekkürü borç bilirim.

Son olarak; benim bugünlere kadar gelmemi sağlayan, iyi ve kötü günde desteklerini her an yanımda hissettiğim, hayatım boyunca emeklerini asla ödeyemeyeceğim, yaşamımın anlamı sevgili babam, annem ve canım kardeşime teşekkür eder, varlığımın gerçek sahibi yüce Allah 'a sonsuz şükürlerimi sunarım.

Dr. Kazım Güven ÖZMEN

Ekim 2018, ZONGULDAK

## ÖZET

**Özmen K G., Gebelerde İkinci Trimestr Ultrasonografisinde Tespit Edilen Hafif Belirteçlerin Fetal Sitogenetik Anomali Üzerine Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2018**

**Amaç:** Çalışmamızın amacı en sık görülen minör sonografik belirteçlerden olan koroid pleksus kisti, hiperekojen barsak ve kardiyak ekojen odağın, kromozomal anomali saptamada kullanılabilirliğini ve ayrıca olumsuz gebelik gidişatı ile ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla bölümümüzde 2016-2017 tarihleri arasında, antenatal tarama testinde düşük riskli olan, 35 yaş altı gebeler retrospektif olarak taranarak, 20-24. haftalar arasında ayrıntılı ultrasonografide 40 koroid pleksus kisti, 40 ekojenik kardiyak odak, 40 hiperekojen barsak ve 40 tane de minör sonografik bulgu saptanmayan gebe çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları taranarak ve bir kısmından da hasta ile sözel olarak kromozomal anomali varlığı sorgulandı. Ayrıca her bir çalışma grubunda minör sonografik bulguların, preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik gidişatı ile ilişkisi değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı ve tüm değerlendirmeler için  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda ayrıntılı ultrasonografide minör sonografik belirteç saptanan fetüslerin hiç birinde kromozomal anomali saptanmadı. Doğum ağırlığı ve doğum haftası bakımından gruplar kıyaslandığı zaman gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Preterm eylem açısından gruplar kıyaslandığında oranlar; kontrol grubunda %15, ekojenik kardiyak odak saptanan grupta %10, koroid pleksus kisti grubunda %12,5, hiperekojen barsak saptanan gebelik grubunda ise %22,5 şeklinde bulundu. Gruplar arasında erken doğum oranları istatistiksel olarak kıyaslandığı zaman ise anlamlılık saptanmamıştır. ( $p=0.433$ ) Diğer olumsuz gebelik gidişatı olan düşük doğum ağırlığı açısından gruplar kıyaslandığı zaman ise hiperekojen barsak grubunda %17,5, koroid pleksus kistinde % 0, hiperekojen kardiyak odak grubunda %2 ve kontrol grubunda %10 olarak bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde düşük doğum ağırlığı ile hiperekojen barsak arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.022$ ).

**Sonuç:** Her ne kadar değerlendirdiğimiz gebe sayısı az olsa da çalışmamızdan yola çıkarak minör sonografik belirteçlerin kromozomal anomali saptamada tek başlarına anlamlı olmadıklarını söylemek mümkündür. En sık minör sonografik belirteçlerinden biri olan hiperekojen barsak, olumsuz gebelik sonuçlarından düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Ekojenik kardiyak odak, koroid pleksus kisti, hiperekojen barsak, fetal sitogenetik anomali

## ABSTRACT

**Ozmen K G., The Effect of the Second Trimester Sonographic Soft Markers in Pregnancies on Fetal Cytogenetic Anomaly, Zonguldak Bülent Ecevit University, School of Medicine, The Department of Gynecology and Obstetrics, Medical Thesis, 2018**

**Aim:** The aim of our study is to evaluate the use choroid plexus cyst, hyperechogenic bowel and cardiac echogenic focus, one of the most common minor sonographic markers, in detecting chromosomal anomaly and also the relationship with negative pregnancy course.

**Material and Methods:** For this purpose, pregnant women under low risk in antenatal screening tests and aged less than 35 years were screened retrospectively in our department between 2016 and 2017. 40 choroid plexus cysts, 40 echogenic cardiac focus, 40 hyperechogenic bowel and 40 non-sonographic findings were included in the study. Presence of chromosomal abnormality searched by scanning archive file or taking verbal information from the patient. In addition, the relation of minor sonographic findings with negative pregnancy outcome such as preterm labor and low birth weight was evaluated in each study group. Statistical evaluation was performed using SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) program. Kruskal-Wallis variance analysis was used to compare the groups for numerical variables and  $p < 0.05$  was considered significant for all evaluations.

**Results:** In our study, no chromosomal anomaly was detected in any of the fetuses with minor sonographic markers. There was no significant difference between groups in terms of birth weight and gestational week. The ratios of preterm birth in each group were as follows; 15.5% in the control group, 10% in the echogenic cardiac focus group, 12.5% in the choroid plexus cyst group and 22.5% in the hyperechogenic bowel group. The rates of preterm birth were not statistically significant. ( $P = 0.433$ ) When the groups were compared according to the low birth weight, the ratios were as follows; 17.5% in the hyperechogenic bowel group, 0% in the choroid plexus cyst group, 2% in the hyperechogenic cardiac focus group and 10% in the control group. A statistically significant correlation was found between low birth weight and hyperechogenic bowel ( $p = 0.022$ ).

**Conclusion:** Although low number of evaluated pregnancies, it is possible to say that minor sonographic markers were not significant in detecting chromosomal anomaly alone. Also hyperechogenic bowel, one of the most common minor sonographic markers, was found to be associated with low birth weight.

**Keywords:** Echogenic cardiac focus, choroid plexus cyst, hyperechogenic bowel, fetal cytogenetic anomaly

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO DİZİNİ .....	viii
GRAFİK DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kromozomal Anomaliler .....	2
2.1.1. Trizomi 21 (Down Sendromu) .....	2
2.1.2. Trizomi 18 (Edwards Sendromu) .....	3
2.1.3. Trizomi 13 (Patau Sendromu).....	4
2.1.4. Klinefelter Sendromu (47,XXY).....	4
2.1.5. Turner Sendromu (45,X).....	4
2.2. Prenatal Tanıda Kullanılan Kromozom Anomali Tarama Testleri .....	4
2.2.1. İnvaziv Yöntemler .....	6
2.2.1.1. Çölosentez .....	6
2.2.1.2. Koryonik Villus Örnekleme (CVS).....	6
2.2.1.3. Amniyosentez.....	6
2.2.1.4. Fetal Kan Örnekleme (Kordosentez).....	7
2.2.1.5. Fetal Biyopsi .....	7
2.2.2 Noninvaziv Yöntemler.....	7
2.2.2.1. Biyokimyasal Yöntemler.....	7
2.2.2.2. Fetal Görüntüleme.....	11
2.2.2.3. Non- İnvaziv Prenatal Test (NIPT) .....	11
2.3. Ultrasonografik Bulgular .....	12
2.3.1. Birinci trimester nukal saydamlık (translusens) artışı.....	13
2.3.2. Kistik Higroma.....	14
2.3.3. İkinci Trimester Sonografik Belirteçler- Soft Marker' lar.....	14
2.3.3.1. Nukal Fold (Ense Pili) Kalınlık Artışı.....	14
2.3.3.2. Nazal Kemik Yokluğu veya Hipoplazisi.....	14
2.3.3.3. Hiperekojen Barsak .....	15

2.3.3.4. Pyelektazi (Hafif Şiddette Hidronefroz) .....	16
2.3.3.5. Ventrikulomegali.....	16
2.3.3.6. Ekojenik İntrakardiyak Odak .....	16
2.3.3.7. Femur ve Humerus uzunluğu .....	17
2.3.3.8. Koroid Pleksus Kisti.....	18
2.3.3.9. Diğer minör sonografik belirteçler .....	18
2.3.4. Genetik Sonogram .....	19
2.3.5. Diğer sonografik bulgular .....	20
2.3.6. Doppler Ultrason Bulguları.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1. İstatistiksel Değerlendirme ve Analiz.....	24
4. BULGULAR .....	25
5. TARTIŞMA .....	30
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41
8. EKLER .....	50
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	50



## TABLO DİZİNİ

### Sayfa

Tablo 1: İkinci trimester biyokimyasal belirteçlerin kullanıldığı farklı modellerde beklenen saptanma oranları.....	10
Tablo 2: Birinci ve ikinci trimesterde tarama testlerinde serumda bakılan belirteçler .....	11
Tablo 3: Down Sendromlu Fetuslarla İlişkili İkinci Trimester Belirteçleri Veya ‘Soft Marker’ lar .....	12
Tablo 4: Skorelama Sistemi .....	20
Tablo 5. Anöploidilerde tespit edilen sonografik değişiklikler .....	22
Tablo 6: Gebelere ait tanımlayıcı bilgiler .....	25
Tablo 7: Gruplara ait tanımlayıcı bilgiler .....	26
Tablo 8: Sonografik bulgulara ait lokalizasyon ve derece bilgileri.....	27
Tablo 9: Sonografik bulgulara ait tanımlayıcı boyut bilgileri.....	27
Tablo 10: Gruplar arasında düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftası bulgularının karşılaştırılması.....	28

## GRAFİK DİZİNİ

### Sayfa

Grafik 1: Çalışma gruplarının doğum ağırlığı ve düşük doğum ağırlığı bakımından kıyaslanması .....	29
--	----



## SİMGELER VE KISALTMALAR

CVS	: Koryonik Villus Örneklenmesi
ASD	: Atrial Septal Defekt
ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekolojik Derneği
PAPP-A	: Gebelik İlişkili Plazma Protein A
AFP	: Alfa Feto Protein
B HCG $\beta$	: Human Koryonik Gonodotropin
MoM	: Multiples of median
16 DHEA-S'	: 16 dehidro epiandrosterone sülfat
uE3	: Unkonjuge Estriol
NTD	: Nöral Tüp Defekti
NIPT	: Non-İnvaziv Prenatal Test
cffDNA	: Hücre Dışı Serbest Fetal DNA
BPD/ NB	: Biparietal Çap/ Nazal Kemik Uzunluğu
NT	: Nukkal Transluserans
CMV	: Sitomegalovirüs
BPD	: Biparietal Çap

# 1. GİRİŞ

Kromozom anomaliler, doğumların yaklaşık % 0,5 -1 inde görülmekte olup fetal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden birisidir (1). Bunlar mental retardasyon ve fetal malformasyonla birlikte olabilmektedir. Günümüzde kromozomal anomalili bir bebeğin doğumu aile ve gebeliği takip eden hekim açısından üzücü ve kabul edilemez bir olaydır. Bu gibi bireyler yıllarca özel bakım ve eğitim gerektirmekte, aile, toplum ve kendileri açısından büyük zorluklar yaşamaktadır.

Fetal anöplöidi tanısında prenatal tanı işlemleri kullanılmaktadır. Bu işlemler kromozomal anomali yönünden yüksek risk taşıyan gebeleri belirlemek ve karyotip tayini için gerekli invaziv (CVS, amniyosentez veya kordosentez) veya noninvaziv olan prenatal testlerini içermektedir. Bilmekteyiz ki prenatal tanıya yönelik invaziv girişimler anne ve fetüs açısından bazı riskler taşımaktadır. Bu tanı yöntemleri %1-2 gibi yüksek oranda düşükle sonuçlanan gebelik oranları ile seyredebileceğinden ancak kromozomal anomali taşıma riski yüksek gebelere önerilir (2).

Yüksek risk grubundaki gebelerin belirlenmesindeki bir yöntem de ikinci trimesterde yapılan ultrasonografik değerlendirmedir. Bu değerlendirme, öploid fetüsleri, anöplöid fetüslerden ayırabilecek gerek majör yapısal anomalileri, gerekse minör (ılımlı/ hafif) belirteçleri içeren anormal sonografik bulguları araştırır nitelikte olmalıdır. Hafif sonografik belirteçler tarama testlerine 1980' lerde dâhil edilmeye başlanmıştır (3). Yaş faktörü veya tarama testleri sonucuna göre kromozomal anomali açısından yüksek risk grubuna giren ancak invaziv girişim yaptırmak istemeyen gebeler için son yıllarda ikinci trimesterde genetik sonografi kavramı gündeme gelmiştir (4).

Günümüzde herhangi bir risk grubuna girmeyen gebelere de ikinci trimesterde yapılan detaylı ultrasonografi sırasında hafif belirteç varlığı değerlendirilmektedir.

Genetik sonografide değerlendirilen hafif belirteçler hiperekojen bağırsak, hiperekojen intrakardiyak odak, hafif fetal pyelektazi, hipoplastik nasal kemik, kısa femur, kısa humerus, koroid plexus kisti olarak sıralanabilir (3).

Genetik sonografi normalse, yaşa göre veya varsa tarama testi sonucunda elde edilmiş risk %50 oranında azalır(4). Çok sayıda sonografik bulgunun kullanılması tanı için duyarlılığı arttırmaktadır (%50-93) (4,5).

Çalışmamızın amacı, takiplerinde herhangi bir risk faktörü saptanmayan ancak ikinci trimesterde yapılan detaylı ultrasonografide en sık saptanan hafif belirteçlerden koroid plexus kisti, kalpte hiperekojen odak ve hiperekojen barsağın fetal sitogenetik anomali üzerindeki etkisini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kromozomal Anomaliler

Gamet hücreleri hariç tüm insan hücrelerinde bulunan kromozom sayısı 46'dır. Bunların 22 çiftini otozomal kromozomlar, bir çiftini de kadınlarda XX, erkeklerde XY olmak üzere cinsiyet kromozomları oluşturur. Her insanın kendine özgü kromozom dizilimi "karyotip" veya "karyogram" olarak adlandırılır (6).

Kromozom bozuklukları sayısal veya yapısal olabilir.

- Sayısal Bozukluklar:

Anöploidi: Normal kromozom sayısından bir eksik ( $2n-1$ ) veya bir fazla ( $2n+1$ ) olan anormal diziliş (Trizomi 21 olmak üzere Klinefelter sendromu ( $47,XXY$ ), Trizomi 18 (Edwards Sendromu), Trizomi 13 (Patau Sendromu), Turner Sendromu (Monozomi X)( $45,X$ )) (6)

Perinatal tanı sırasında en sık saptanan genetik anomali anöploididir (5). Evans ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kromozomal anomalilerin % 73 ünün anöploidi (trizomi, triplöidi ve monozomi) oluşturmuştur. Bunların % 90 ında etkilenen kromozomlar 21, 18, 13, X veya Y olarak bulunmuştur (7).

Öploidi: Temel kromozom sayısının ( $n$ ) katları şeklinde olan anormal diziliş (triploidi ( $3n$ ) ve tetraploidi ( $4n$ ))

Yapısal Kromozom Bozuklukları: Kromozomlarda oluşan kırıkları takiben DNA'da oluşan yeni düzenlemelerdir. (translokasyon, delesyon, duplikasyon ) (6).

#### 2.1.1. Trizomi 21 (Down Sendromu)

Down sendromu 21 numaralı kromozomun trizomik olması sonucu oluşur. Canlı doğan infantlardaki 1000 doğumda 1.21 oranı ile en sık görülen anöploidi Trizomi 21 'dir. Down sendromu olgularının yaklaşık %95'i (%75 mayoz 1,%25 mayoz 2) mayoz bölünme sırasında meydana gelen 21. kromozomun ayrılmamasından kaynaklanır. Down sendromu olgularının kalan %5'inin nedeni translokasyon veya mozaizimdir (8) İlk defa İngiliz doktor Jhon Langdon Down tarafından 1866'da tanımlanmıştır. Brakiyosefali, hafif ventikulomegali, nazal hipoplazi, kalbe ait yapısal bozukluklar (özellikle ASD), duodenal atrezi ve ekojenik barsak, hidronefroz, kısa femur ve humerus, klinodaktili en sık eşlik eden yapısal bozukluklardır (9).

Trizomi 21 spontan düşüklerin %66-80'ini, mental retarde hastaların %15'ini oluşturur. Vakaların çok büyük bir kısmı 1 yaşına ulaşmadan ölürlür. Trizomi 21' lerede mortaliteye neden olan sebeplerin başında konjenital kalp hastalıkları, solunum yolu infeksiyonları ve malignansiler (lösemi ve diğer malignansiler ) gelmektedir. (10)

Trizomi 21 insidansında en önemli faktör anne yaşıdır. Primitif olarak her kadının ovaryumlarında doğumdan itibaren var olan yumurtaların yıllar geçtikçe yaşlandığına ve kromozomal anomali ihtimalinin arttığına inanılır (11).

3 tipi bulunmaktadır;

-Tüm hastaların %94'ünü oluşturan, maternal mayotik kusurdan kaynaklanan 'Reguler Trizomi'; 47,XX+21-47,XY+21

-%3,6'sında izlenen, kromozomlardaki yapısal düzensizlikler nedeniyle oluşan 'Translokasyon tip Down sendromu'; D/G t13/21, t14/21, t15/

-Mozaik tip Down sendromu: 46,XX/47,XX+21 (Normal+Reguler Down) 46,XX/46,XX t(13/21) (Normal+Translokasyon tip Down) (10)

Trizomi 21 için yüksek risk gruplarını saptamak için, ileri anne yaşı, birinci ve ikinci trimesterde maternal biyokimyasal testler ve ultrasonografik taramayı içeren farklı tarama methodları geliştirilmiştir. (11)

1980'li yıllardan sonra Down sendromu taramasında üçlü test (maternal serum AFP, HCG ve konjuge olmayan E3 ölçümü) yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Üçlü test ile %5 yanlış pozitiflikle Down Sendromu yakalama oranı %60 civarındadır.(12) Wald 1992'de ilk defa birinci trimesterde bakılan PAPP-A'nın Down sendromlu gebeliklerde düşük olduğunu tespit etmiştir(13). 1990'dan bu yana ense saydamlığı ölçümü Down sendromu belirteci olarak kullanılmaktadır. 6 mm 'in üzeri olarak kabul edilen ense saydamlığı, %0,1'lik yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetuslarda%40 ve 50 oranında saptanmaktadır. Son zamanlarda anne yaşı, fetal NT ve ikili test (PAPP-A ve ikinci trimester b-HCG) veya üçlü test (AFP, östriol ve B-hcg) in kombine kullanımı %94 oranında tanısaldır (8).

### **2.1.2. Trizomi 18 (Edwards Sendromu)**

Normal ebeveynlerde kromozomal nondisjunction sonucu oluşan Trizomi 18 ile kez 1960 yılında Edwards tarafından tanımlanmıştır. Kızlarda daha sık görülmekte olup, görülme sıklığı 6000-8000 doğumda birdir. Trizomi 18 etiolojisinden ileri anne yaşı sorumlu tutulmaktadır (10).

### **2.1.3. Trizomi 13 (Patau Sendromu)**

1960 yılında Patau tarafından tanımlanan Trizomi 13 yaklaşık 5000 doğumda bir görülür. Diğer trizomilerde olduğu gibi kromozomal nondisjunction sonucu oluşur ve ileri anne yaşı sorumludur. Translokasyon tipi trizomik olgularda anne veya baba taşıyıcı olabilir. Bu bireylerin sonraki çocukları da hastalık riskini taşır. Patau sendromlu vakaların %8'i spontan abortus ile sonuçlanmaktadır (10).

### **2.1.4. Klinefelter Sendromu (47,XXY)**

İlk tanımlanan insan seks kromozomu anomalisidir. Görülme sıklığı 500-1000 erkek canlı doğumda 1 ve 300 spontan abortusta 1' dir. Olguların yaklaşık yarısı paternal I.mayozdaki hatalardan, 1/3'ü maternal I.mayozdaki hatalardan ve geri kalanı II. mayozdaki hatalardan veya postzigotik bir mitotik hatadan kaynaklandığı bulunmuştur. Maternal I.mayoz hataları ile asosiyeye olan olgularda ileri yaş karşımıza çıkmaktadır. Klinefelter hastalarının %10-15'i mozaik karyotipe sahip olup, en sık görüleni 46,XY/47,XXY'dir. Bunun dışında ilave X kromozomu içeren, 48,XXXXY ve 49,XXXXXY şeklinde karyotipler de bulunmaktadır. Bu karyotipli hastalar daha büyük derecede dismorfizm, daha defektif seksüel gelişim ve daha şiddetli bir mental bozukluk gösterirler (10).

### **2.1.5. Turner Sendromu (45,X)**

5000 canlı kız çocuğunda 1 görülme oranı ile diğer seks kromozomu anöploidilerine göre daha nadirdir. En sık kromozomal yapı 45,X'dir. Spontan abortuslarda çok yüksek bir sıklıkla bulunur ve bütün kromozomal anomali sebebiyle oluşan spontan abortusların %18'inden sorumludur. Genellikle mayotik hata paternaldir (10).

## **2.2. Prenatal Tanıda Kullanılan Kromozom Anomali Tarama Testleri**

Prenatal tanı, gebeliğin erken dönemlerinde farklı yöntemlerle alınan fetal örneklerin, biyokimyasal ve moleküler yöntemlerle kalıtsal geçiş gösteren hastalıkların tanısının konularak gebelik sırasında gerekli yasal süre içinde gebeliğin sonlandırılmasına olanak sağlamaktadır (14) . Prenatal tanı uygulamalarının amacı, sadece anomalileri fetal hayatta saptayıp bu tür gebelikleri sonlandırmak değildir. Ayrıca; anormal çocuk sahibi olma riski

olan çiftlere; önlerindeki seçenekler konusunda bilgi verme, endişelerini giderme, doğacak çocuğun taşıdığı saptanan anomali konusunda bilgi vererek, o çiftin psikolojik olarak hazırlanmasını sağlama ve etkilenmiş fetusun prenatal tedavisi gibi olanaklar sağlamaktadır.

1966'da Steele ve Breg bir fetüsün kromozom yapısının, amniyotik sıvıdan alınan kültür yapılmış hücrelerin analizi ile belirleyerek prenatal tanının ilk adımını atmışlardır (15). Bu sürecin başlamasıyla birlikte koryonik villus örnekleme ve perkütan umbilikal örnekleme 1970'lerde ve 1980'lerde kullanıma girmiştir.

Gerçekte prenatal tanının tarihçesinin daha eskilere dayandığı ve karmaşık bir süreç olduğu bildirilmektedir. İlk prenatal tanı bir sekel için 1916'da rapor edilmiştir (16) .

Başlangıçta prenatal tanının sadece ileri anne yaşı ve aile anamnezi nedeni ile risk altında olan hastalarda uygulanması amaçlanmıştır. Trizomi 21 taraması için 1970'lerin taraması için kullanılabilir tek yöntem anne yaşına dayanmaktaydı. Geleneksel olarak 35 yaş'leri anne yaşı' için eşik değer olarak seçilmekte ve bu yaş üzerindeki tüm kadınlara amniyosentez önerilmekteydi. Yaşa bağlı tarama ile trizomi 21'li fetusların en fazla %30' saptanabilmekteydi (17). Çünkü başta Down sendromlu olmak üzere kromozomal anöplodilerin çoğu toplumda rastlantısal (nondisjunction) olarak oluşmaktadır. Çok az bir kısmı aileden kalıtılmaktadır. Toplumda genetik hastalıkların önlenmesi için yüksek risk grubunda olan hastaları daha fazla oranda tespit edebilmek için prenatal tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Anne yaşının 35 yaş üzerinde olması, daha önceden kendisinde veya ailesinde kromozomal anomalili bebek sahibi olma hikayesi, ilk trimester fetal kromozomal anomali tarama yöntemleri veya ikinci trimesterde çeşitli serum belirteçleri (ikili, üçlü, dördü) kullanılarak yapılan tarama testinde fetal kromozomal anomali riskinin yüksek bulunması ve daha önceki gebeliklerde ölü doğum veya tekrarlayan gebelik kaybı hikayesi olması gebenin yüksek risk grubunda olduğunu gösterir (4).

Ancak tarama yöntemlerindeki gelişmeler ve artmış saptama oranları nedeni ile Amerikan Obstetrik ve Jinekolojik Derneği (ACOG) Ocak 2007' de sitogenetik taramaya yönelik yeni öneriler ileri sürmüştür (18). Bu rehberde 'prenatal bakım için başvuran tüm gebeler hangi yaşta olursa olsun invaziv test seçeneğine sahip olmalıdır' denilmektedir. Aynı bültende, 'riskler hakkında bilgilendirilen gebeler özellikler anöplodili fetüs riski taşımış olanlar, tarama testinden geçmeden tanısal test yaptırmayı seçebilirler' denilmektedir. Kısacası yaştan bağımsız olarak, tüm gebeler tarama ile tanı testleri konusunda ve bu iki testler arasında farklılıklar hakkında bildirilmeli ve invaziv test seçeneği sunulmalıdır.



Prenatal tanı yöntemleri; invaziv ve noninvaziv yöntemler şeklindedir.

## **2.2.1. İnvaziv Yöntemler**

### **2.2.1.1. Çölosentez**

Koryonik boşluktan sıvı alınmasıdır. Fertilizasyonun 28. gününden 10. gebelik haftasına kadar erken prenatal tanı imkânı sağlar. Doğrudan fetal hücreler kullanılır ve amnion zarı zedelenmez. Ancak fetal kayıp oranı %25' e kadar ulaşabileceği bildirilmiştir (19,20).

### **2.2.1.2. Koryonik Villus Örnekleme (CVS)**

Gebeliğin 10-13. haftalarında, transabdominal, transservikal ya da transvajinal yolla koryon villuslarından örnek alınmasıdır. Bu yolla kromozom yapısı incelenir, biyokimya analizleri ve DNA testleri yapılabilir. Erken gebelik döneminde sonuç elde edilmesi ve anormal sonuç olduğu takdirde gebeliğin daha erken sonlandırılabilmesi nedeniyle avantajlıdır. Ayrıca doğrudan fetal müdahale olmadığı için fetusa zarar vermez ve bol materyal alınabilmektedir. Ancak alınan hücrelerin doğrudan fetal hücre olmadığı için klasik sitogenetik tetkikler için ideal değildir ve amniyosenteze göre tekniğin daha zordur (19,21).

### **2.2.1.3. Amniyosentez**

6-20. gebelik haftasında uygulanan, invaziv teknikler içerisinde ilk uygulamaya giren amniyosentez ve halen en sık kullanılan invaziv prenatal tanı yöntemidir. İlk olarak 19.yüzyılda polihidramniyoz tedavisinde, sonraları amniyografi ve gebeliğin elektif sonlandırılması sırasında kullanılmıştır. Genetik amniyosentez ise Fuch ve Riis' in 1956'da amniyosentez ile elde edilen hücrelerde seks kromatinlerinin analizi ile ilk prenatal cinsiyet tanısını bildirmeleri ile yaklaşık 30 yıldır kullanımdadır (22). Amniosentez; ultrasonografi eşliğinde gebe uterusundan amniyotik sıvının bir iğne yolu ile aspire edilmesine dayanmaktadır. Amniyosentezin en önemli komplikasyonu fetal kayıptır. Genel olarak kabul edilen amniyosentezin fetal kayıp oranını %1 arttırdığıdır. Erken amniosentezde bu oran daha da artmaktadır. Ortopedik anormallikler, neonatal respiratuar distres, fetomaternal transfüzyon, infeksiyon, izoimmünizasyon, ağrı, kanama ve amniotik sıvı sızıntısı diğer önemli komplikasyonlarındandır (19).

- Erken Amniyosentez: 11. ve 14. haftalar arasında uygulanır. Erken amniyosentezde yüksek fetal kayıp ve komplikasyon oranlarının mevcut olması, geleneksel amniyosenteze kıyasla pozisyonel ayak deformiteleriyle anlamlı şekilde daha fazla ilişkili bulunması, girişim sonrası erken dönemde amniyon sızıntısının daha fazla olması ve ayrıca hücre kültürünün başarısız olması nedeniyle pek çok merkezde önerilmemektedir (19).

#### **2.2.1.4. Fetal Kan Örneklemesi (Kordosentez)**

Genellikle 20. gebelik haftasından sonra, umbilikal vene direkt ultrason eşliğinde, insertion yerinden veya buraya yakın bir yerinden girilerek kan alınarak uygulanan invaziv tekniktir. İlk defa 1973'te Valenti tarafından direkt görüntüleme ile elde edilmiş olmakla birlikte, 1983'te Daffos ve arkadaşları tarafından kordosentez tekniği tariflenmiştir. Fetal anomalilerin değerlendirilmesi, konjenital infeksiyon, fetal hematokrit ölçümü, belirli genetik hastalıkların tayini yanı sıra fetal trombosit sayımı, asit-baz durumu, antikor düzeyinin belirlenmesi kullanım alanlarındandır. En sık karşılaşılan komplikasyonlar; umbilikal kord kanaması, hematom, fetal maternal hemoraji ve fetal bradikardidir (21).

#### **2.2.1.5. Fetal Biyopsi**

Fetal biyopsi özellikle fetal cilt, karaciğer ve kastan örnekleme yapılarak genetik bozukluğun tanımlanması için kullanılır (20).

### **2.2.2 Noninvaziv Yöntemler**

#### **2.2.2.1. Biyokimyasal Yöntemler**

Maternal kan kullanılarak yapılan çalışmalar son derece önemlidir. Bunlar tanıdan ziyade tarama amaçlı olarak kullanılır.(İki'li tarama, Üç'lü tarama)

Maternal kanda bakılan tarama testleri; 1. trimesterde ikili tarama testi (serbest  $\beta$  hCG ve PAPP<sub>A</sub>), 2. trimesterde üçlü tarama testi (AFP, serbest  $\beta$  hCG ve uE<sub>3</sub>) veya dördü tarama testidir(AFP, serbest  $\beta$  hCG, uE<sub>3</sub>, inhibin A). (23).

### İlk Trimster Serum Biyokimyası:

İlk trimesterde kullanılan spesifik serum markerlarından en iyi bilinenleri PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) ve serbest  $\beta$  hCG'dir.

#### *PAPP-A ( Pregnancy Associated Plasma Protein-A ):*

Gebelikte trofoblast hücrelerinden salgılanan ve maternal serumda tespit edilebilen büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Fonksiyonu kesin olarak bilinmemekle birlikte gebeliğin ilk yarısında kan düzeyi sürekli artmaktadır. 14. Gebelik haftasına kadar amniotik sıvıda tespit edilmemektedir. Trizomi 21'li gebelerde ise PAPP-A sağlıklı gebeliklere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir. . PAPP-A düzeylerinin 14. gebelik haftasından sonra Trizomi 21'li gebelikler ile normal gebelikler arasında fark olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle PAPP-A'nın taramada kullanımı birinci trimester(13 hafta 6 güne kadar) ile sınırlı kalmaktadır. 1Normal populasyon ortalaması 1 MoM (multiples of median) olarak alındığında Trizomi 21'li gebeliklerde 0.35-0.44 MoM arasında değerlerin bulunduğu bildirilmektedir. Trizomi 18'de de PAPP-A normal değerinden düşüktür (0.32 MoM) (19). PAPP-A tek başına kullanıldığında Trizomi 21 saptama oranı %40, anne yaşıyla birlikte kullanıldığında bu oran %50'dir (23).

#### *Serbest Beta HCG:*

Hemen tüm insan dokuları tarafından yapılan, karbonhidrat yan zincirleri taşıyan bir glikoprotein hormondur. Plasenta tarafından bu protein glikozillenerek yarı ömrü uzamaktadır. HCG'nin alfa ve beta subünitleri bulunmaktadır. Beta subuniti sadece belli hücrelerde sentezlenmektedir. Gebelikteki HCG' nin en önemli görevi, luteoplasental shift olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmek için gerekli hormonal stimülasyonu sağlamaktır. Gebeliğin ilerlemesi ile giderek artar ve 8-10. Gebelik haftalarında 100.000 IU/1 ile en yüksek düzeye ulaşır ve 18-20. Haftalarda ise 10.000-20.000 IU/ 1 düzeyine düşer.

Gebeliğin ilerlemesi ile anne kanındaki serbest B- HCG seviyesi giderek azalırken, trizomi 21' li gebeliklerde artar. Trizomi 21 bulunmayan gebelikte değer 1 MoM ( Multiples of Median) alındığında, Trizomi 21'li gebeliklerde ortalama olarak 1,9 MoM değeri saptanmaktadır. Trizomi 18'de ise serbest  $\beta$  hCG belirgin olarak düşmektedir (0.18 MoM). (24).

### *PAPP-A ve serbest $\beta$ HCG kombinasyonu:*

PAPP-A'nın tek başına Trizomi 21'i yakalama oranı %52,2 iken, serbest  $\beta$  hCG'nin yakalama oranı %41,8 düzeyindedir. Bu iki parametre birlikte, anne yaşı ile birleştirilerek kullanıldığında ise Trizomi 21'i yakalama oranı %64'e çıkmaktadır. Anne serum serbest  $\beta$  hCG ve PAPP-A seviyesi, fetal ense kalınlığı ölçümü ile birlikte kullanıldığında Trizomi 21 saptama oranı, %5 yanlış pozitiflik oranı ile yaklaşık %90 civarına ulaşmaktadır (23).

### İkinci trimester Serum Biyokimyası:

1980-1990' lı yıllar arasında özellikle ikinci trimesterde maternal serum biyokimyası ile Down sendromu taraması, birçok gelişmiş ülkede rutin obstetrik pratiğinin bir parçası olarak kullanılmaya başlamıştır. Rutin tarama, iki, üç ya da dört belirtecin kombinasyonu ile yapılmıştır. Üçlü tarama testi maternal serumda AFP, serbest  $\beta$  hCG ve uE3'ün ölçümüne dayanmaktadır. Dörtlü tarama testi ise bu parametrelere inhibin A eklenmesi ile oluşur. Down sendromundan başka ikinci trimesterde rutin olarak taranan majör anöploidi Edwards sendromudur (trizomi18). Biyokimyasal belirteçler diğer anöploidilerin taramasında çok etkili değildir (25).

### *Alfa Feto Protein (AFP):*

AFP, 590 aminoasitten oluşan intrauterin dönemde sırasıyla yolk sac ve karaciğerde sentez edilen bir glikoproteindir. Bunun dışında gastrointestinal sistem, böbrek ve plasentadan da salgılandığı ileri sürülmektedir. Amniyotik sıvıda AFP'nin esas kaynağı fetal idrardır. 12-14. haftalarda en yüksek seviyesine çıkar ve ondan sonra her hafta %12 oranında azalır (26). Maternal serum AFP düzeyi ise 32. haftaya kadar yavaş yükselir, sonradan düşer ancak gebelik boyunca fetal seruma oranla çok düşük düzeydedir. Fetal serum AFP düzeyi, amniyotik sıvı AFP düzeyinin yaklaşık 150-200 katı, maternal serum AFP düzeyinin ise 50.000-100.000 katıdır (26). Anne ağırlığı ile AFP arasında negatif korelasyon vardır (27).

Maternal serum AFP' sinin arttığı durumlar; açık NTD (Nöral Tüp Defekti), omfalosel, gastroşizis, Meckel-Gruber sendromu, renal agenezi, duodenal atrezi, diyafram hernisi, teratom, konjenital nefroz gibi durumların yanında amniyosentez, kordosentez, koryon villus örnekleme, missed abortus, abortus imminens, fetal ölüm, intraamniyotik kanama, preeklampsi, oligohidramniyos, ikiz gebeliktir (26).

NTD taramasında günümüzde kabul gören maternal serum AFP sınır değeri 2-2,5 MoM'dur (20). Trizomi 21'li gebeliklerde 2. trimesterde maternal serum AFP değeri

normalden daha düşüktür. AFP'nin normal populasyon ortalaması 1 MoM kabul edilirse Trizomi 21'li gebeliklerde bu değer 0,75 MoM olduğunu göstermişlerdir (20).

Tarama testi olarak yaş ile birlikte maternal serum AFP kullanılırsa %6,8 yanlış pozitiflikle Trizomi 21 yakalama oranı %40'dır (28).

#### *Unkonjuge Estriol (uE3):*

Gebelikte, 9. haftada fetal adrenal gland kökenli 16 DHEA-S'in (16 dehidro epiandrosterone sülfat) androjene dönüştürülüp sonradan aromatize edilmesiyle estriol elde edilir. Trizomi 21'li gebeliklerde uE3 düzeyi normal gebeliklere göre düşüktür ve uE3 Trizomi 21 taramasında en az etkili markerdir (27). Düşük unkonjuge serum östriol düzeyi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olup, 0,0-0,15 MoM gibi çok düşük değerler plasental sulfataz yokluğu, konjenital adrenal hipoplazi, adrenokortikotropin eksikliği, hipotalamik kortikotropin yetmezliği, anensafali ve Smith Lemli Opitz Sendromu gibi fetüs ve plasentanın biyokimyasal bozukluklarını düşündürür (28).

#### *Inhibin A:*

Yakın zamanda çalışılan belirteçler arasında en ümit verici olanı dimerik inhibin alfadır. İnhibin A'nın üçlü teste eklenmesine 'dörtlü test' adı verilir. Trizomi 21'li gebeliklerde HCG gibi inhibin A da artmıştır. Gebelikte inhibin önce korpus luteumda daha sonra ise plasentada üretilmektedir. Down sendromlu gebeliklerde, serum inhibin A düzeyleri 1.8 MoM civarındadır ve diğer serum belirteçlerinden farklı olarak gebelik haftası ile önemli bir değişiklik göstermez (29).

İkinci trimesterde anne serum biyokimyasal belirteçlerin kullanıldığı farklı modellerde trizomi 21'in saptanma oranları değişiklik göstermektedir (Tablo 1) (17).

**Tablo 1: İkinci trimester biyokimyasal belirteçlerin kullanıldığı farklı modellerde beklenen saptanma oranları**

KOMBİNASYON	SAPTAMA ORANI (%)
AFP, total $\beta$ - hCG	63,2
AFP, total $\beta$ - hCG, u E3	66,8
AFP, total $\beta$ - hCG, u E3, inhibin A	72,1

\* AFP; alfa fetoprotein, u E3; unkonjuge östriol

Birinci ve ikinci trimesterda tarama testlerinde serumda bakılan belirteçler özet olarak Tablo 2’ de verilmiştir.

**Tablo 2: Birinci ve ikinci trimesterda tarama testlerinde serumda bakılan belirteçler**

İlk trimester serum	Serbest $\beta$ - hCG + PAPP-A
Kombine test	Serbest $\beta$ - hCG + PAPP-A+ NT
Serum entegre	İlk trimester PAPP A+ ikinci trimester dördü test
Üçlü test	AFP + u E3 + hCG
Dördü test	AFP + u E3 + hCG + inhibin A

### 2.2.2.2. Fetal Görüntüleme

Ultrasonografi: Tekniğin giderek geliştirilmesiyle işlem daha etkin hale gelmektedir. Anne rahatlığı ve fetal risk açısından en sık kullanılan non-invazif prenatal tanı yöntemidir.

Kompüterize tomografi: Düşük dozda radyasyonla görüntüleme sağlanır.

Magnetik rezonans görüntülenmesi: Magnetik ortamda  $Na^+$  atomlarının titreşmesi esasına göre çalıştığı için fetusa zararı yoktur. Real-time görüntüleme olanağı sağlar. Ancak pahalı olması ve deneyim gerektirmesi dezavantajlarıdır.

### 2.2.2.3. Non- İnvaziv Prenatal Test (NIPT)

Maternal kanda hücre dışı serbest fetal DNA (cffDNA)’ nın tespitine dayanan bu işlem, ilk olarak 1997 yılında Lo YM ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (30). Son 15 yılda, özellikle 2011-2012 yıllarında cffDNA çalışmaları artmış ve klinik uygulamaya girmeye başlamıştır. 11-13 gebelik haftalarında maternal kandaki cffDNA oranı yaklaşık %10 iken, ilerleyen gebelik haftası ile artmaktadır (31). Genel olarak ise %3-20 arasında değişmektedir. NIPT, genel olarak Trizomi 21, Trizomi 18, Trizomi 13 gibi daha sık görülen kromozom anomalileri için ileri tarama testi olarak kullanılmaktadır (32,33). Anomaliyi saptama oranı %1 yanlış pozitiflik ve %99 sensitivite ile Trizomi 18 ve 21’ de daha başarılıdır (34).

### 2.3. Ultrasonografik Bulgular

Ultrases dalgalarını kullanılması esasına dayanan bu yöntem; bilinen bir zararının gösterilememesi nedeniyle prenatal tanı yöntemleri içinde, fetal risk ve annenin rahatlığı açısından en uygun olarak kullanılan yöntemdir. Ultrasonografi incelemesi abdominal ve/veya vajinal yoldan yapılabilir. Günümüzde fetal anatominin incelenmesi ve malformasyonların ayırt edilmesi ultrasonografinin en önemli kullanım alanları arasında olsa da tanısal değeri %100'e ulaşmamaktadır.

Prenatal tanı amacıyla en sık 15 ile 24. haftalar arası tercih edilmektedir. Herhangi bir şekilde artmış bir riski olmayan hastalarda rutin ultrasonografik taramanın optimal zamanı ise 18-20. haftalardır. Çünkü bu haftalarda maternal serum tarama sonuçları elde edilmiş, erken gebelik problemleri açığa kavuşmuş, organogenezis tamamlanmış, maternal medikal problemlerin çoğu saptanmış, fetal hareketler başlamıştır. Bu haftalarda anomalilerin belirlenmesi kolaydır ve ayrıca çok ciddi problem saptandığında gebeliğin sonlandırılması mümkün olabilmektedir (34).

Majör anomaliler ve minör sonografik belirteçler anöploidi taramasına önemli katkılarda bulunurlar. Hafif sonografik belirteçler önemi net olarak bilinmeyen ultrason bulgularıdır ve sıklıkla normal fetüs ile ilişkilidirler, ilerleyen gebelik haftalarında kaybolurlar. Bununla birlikte fetal anöploidi için artmış risk taşırlar ve hastanın biyokimyasal risk durumu ile korelasyon yapıldığında daha anlamlı olurlar (35). Down sendromlu fetuslarla ilişkili olan ikinci trimesterde saptanan sonografik belirteçler Tablo 3' de özetlenmiştir.

**Tablo 3: Down Sendromlu Fetuslarla İlişkili İkinci Trimester Belirteçleri Veya 'Soft Marker' lar**

Brakisefali veya kısalmış frontal lob
Klinodaktili, beşinci parmağın orta falanksının hipoplazisi
Ekojenik barsak
Düz yüz
Ekojenik intrakardiyak odak
Nazal kemik yokluğu veya hipoplazisi
Ense pilisi (nukal fold) kalınlığı
Hafif renal pelvis dilatasyonu
Birinci ve ikinci ayak parmakları arasındaki aralığın genişlemesi – sandal gap
Kısa kulak uzunluğu
Tek transvers palmar çizgi
Tek umbilikal arter
Kısa femur
Kısa humerus
Genişlemiş iliak açısı
Koroid pleksus kisti

İzole hafif sonografik belirteçler normal fetüslarda yaklaşık %11-17 arasında saptanabilirler. Aneuploid fetüslarda prevalans daha yüksektir ve birden fazla marker mevcut olduğunda anöploidi olasılığı anlamlı olarak artmaktadır (36,37).

Hafif belirteçlerin taranması temel obstetrik ultrason muayenesinin bir parçası değildir. Öyle ki hafif belirteçlerin saptanması ve rapor edilmesi tartışmalıdır çünkü bu bilgi hastalar için endişe verici olabilir ve invaziv prenatal testlere yol açabilir (4).

### **2.3.1. Birinci trimester nukal saydamlık (translusens) artışı**

Nukal translusens (NT), posterior fetal boyunda midsagittal düzlemde, cilt altında bulunan ve normalde birinci trimesterde sonografik olarak gözlenen yarı saydam şeffaflıktır (4).

Ense kalınlaşması veya artmış nukal saydamlık kavramı, Dr. Langdon Down tarafından 1866'da gözlenen ve tarif edilen Down Sendromunda çocukların enselerinin gövdelerine göre daha kalın olması görüşüdür. 1876'da Fraser ve Mitchel tarafından bu durumun ileri anne yaşıyla ilgili olduğu bildirilmiştir. Ancak güncellik kazanması, Benacarref ve arkadaşları tarafından 1985 yılında Trizomi 21 bulunan fetüslerde ikinci trimester sonografisinde artmış nukal saydamlık kavramını gündeme getirmeleri ile olmuştur. 1990'lı yılların başlarında bir tarama yöntemi olarak 10-14.gebelik haftaları arasında anne yaşının fetal NT ölçümü ile kombine kullanıldığı çalışmalar başlatılmıştır (38).

Gebeliğin ilk trimesterinde terim olarak NT kullanılmaktadır, çünkü ikinci trimesterde bu durum genellikle düzelmekte, bazı vakalarda ise nukal ödem veya nukal kistik higromaya dönüşmektedir. Artmış nukal saydamlık, fetal anöploidi, yapısal anomaliler, genetik sendromlar ve olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir (4). NT'nin 3 mm'nin altında olması fizyolojiktir ancak kromozomal anomali insidansı NT'nin 3 mm'den büyük olması ile artar. Artmış NT'de kromozomal olarak normal grupta prognoz genellikle iyidir ancak yapısal defekt ve fetal kayıp riski artmıştır. Bu komplikasyonlar NT 5 mm'nin üzerine çıktığında keskin bir şekilde artar (39).

NT için ölçüm 11 hafta ile 13 hafta 6 günlük gebelik haftalarında yapılmalıdır. CRL arttıkça, gebelik yaşı ilerledikçe NT'nin de arttığı göz önünde bulundurularak, CRL 45- 84 mm arasında olmalıdır. Doğru ölçüm için fetüsün iyi bir sagittal görüntüsü elde edilmeli ve fetüs nötral pozisyonda olmalıdır. Fetüsün hiperekstansiyonu, ölçülen değer büyük bulunmasına; hiperfleksiyonu ise değer olduğundan küçük bulunmasına neden olmaktadır. Fetal cilt ile amniotik membran birbirinden iyi ayırt edilmelidir (40).



### **2.3.2. Kistik Higroma**

Genellikle ensede lokalize olan, lenfatik sıvı ile dolu, uni ya da multiloküler olabilen, ince duvarlı subkutanöz kitlelerdir. Bölgesel lenfatik dilatasyon ve/veya lenfatik damardan lenf sızıntısı sonucu oluşur. Yaygın lenfödem tabloya eşlik edebilir. Küçük, uniloküler bir kistik higromayı, ense kalınlığının diğer nedenlerinden ayırt etmek güç olabilir (4). İlk trimester kistik higromalar sıklıkla trizomiler ile ilişkili iken, ikinci trimester kistik higromalar genellikle monozomi X ile ilişkilidir (4).

### **2.3.3. İkinci Trimster Sonografik Belirteçler- Soft Marker' lar**

#### **2.3.3.1. Nukal Fold (Ense Pilisi) Kalınlık Artışı**

Nukal saydamlıktan farklı olarak ikinci trimesterde ölçülür (4). Nukal fold kalınlığında artış Down sendrom ikinci trimester taramasında kullanılan günümüzde en hassas ve spesifik sonografik belirteçtir. Nukal fold ölçümü için bipariyetal çapın ölçüldüğü fetal başın transvers kesiti hafif arkaya doğru açılarak posterior fossa ve oksipital kemik görüntüsünün elde edildiği kesit kullanılır. Ölçüm oksipital kemiğin dış sınırından cildin dış sınırına kadar olmalıdır (36). Bu ölçümdeki artış sıklıkla anöploidi ile ilişkilidir. Nukal fold kalınlığının artışı, Down Sendromlu fetüslerin %20 ile %33' ünde saptanırken öploidili fetüslerde görülme oranı % 0,5- 2 arasındadır (41). İlk olarak nukal fold kalınlığının  $\geq 6$  mm olması patolojik kabul edilmekte iken, daha sonra birçok çalışmacı 18. Haftaya kadar  $\geq 5$  mm, daha sonra  $\geq 6$  mm sınırını patolojik olarak kabul etmektedir (42).

#### **2.3.3.2. Nazal Kemik Yokluğu veya Hipoplazisi**

Nazal kemik yokluğu veya hipoplazisi Down sendromu belirteçlerindedir.

İlk olarak birinci trimester Down sendromu taraması sırasında Down sendromlu fetüslerin %65, normal fetüslerin ise yalnız %0,8' inde nazal kemiğin izlenmediği saptanmıştır (43). Daha sonra bu belirtecin ikinci trimseterde da iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Yeterli inceleme için fetüs ekranı kaplamalı, fetal profil ile 45 derecelik bir uygulama açısı olmalı, mid sagittal kesitte fetal profil iyi tanımlanabilmeli, burun ucu, 3. ve 4. ventrikül

izlenmeli, nazal kemik üzerindeki ciltten daha parlak olarak veya cilt ile eşit parlaklıkta izlenmelidir (1).

İkinci trimesterde nazal kemik yokluğu Down sendromlu fetüslerde %30-40 oranında saptanırken, normal fetüslerde %0,3-0,7 oranında izlenmektedir (44). Hipoplastik nazal kemik ise Down sendromlu fetüslerde % 50-60 iken, normal fetüslerde görülme oranı %6-7' dir (44). İki belirteci birlikte kullanmak sensitiviteyi arttırmaktadır ancak yanlış pozitiflik oranında da artış yapmaktadır. Aynı zamanda saptama oranı kullanılan kriterlerin eşik değerlerine bağlı olarak değişmektedir. Bu kriterler; biparietal çap- nazal kemik uzunluğu oranı (BPD/ NB eşik değeri >9 veya >12), tek başına anormal kemik uzunluğu (eşik değeri;  $\leq 2.5$  mm) (45). Gestasyonel yaşa göre normal fetüslerde nazal kemik uzunluğunun dağılımı (eşik değeri; %2.5 veya %5), gestasyonel yaşa göre nazal kemik uzunluğunun MoM değeri (eşik değeri <0.75) olarak sıralanabilir (46). Hiperekojen kardiyak odakta olduğu gibi nazal kemik değerlendirilmesinde de etnik farklılıklar bulunmaktadır. Afrika kökenlilerin fetüslerinin %8.8' inde nazal kemik yok veya hipoplazik olarak saptanmıştır (47).

### **2.3.3.3. Hiperekojen Barsak**

Hiperekojen barsak ilk kez 1993' te Down sendromu için bir sonografik belirteç olarak gösterilmiştir (48). Hiperekojen barsak varlığını sonografik olarak görebilmek için fetal karaciğeri de içeren abdominal kesitte barsak ekojenitesinin, komşu kemik yapılar kadar ya da daha fazla ekojenitede olması gerektiği belirtilmektedir (49). Her ne kadar ilk trimesterde görülse de daha sık olarak ikinci trimesterde saptanmaktadır. Hiperekojen barsak tanımlanması subjektiftir, ultrason cihazına ve ultrason probunun özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Hiperekojen barsağın Down sendromunu saptamada hassasiyeti tanımlanmasının subjektif olmasından dolayı %3,3 ile %27 arasında değişkenlik göstermektedir. Ancak yanlış pozitiflik oranı oldukça düşüktür, %1' den daha az olmasından dolayı önemli bir belirteçtir (50). Son çalışmalarda ise; normal fetuslarda %1-2, Down sendromlu fetuslarda ise %13-21 arasında izlenmektedir (41). Hiperekojen barsak diğer kromozomal defektlerde, fetal büyüme geriliğinde, kistik fibrozis, konjenital infeksiyonlar (sitomegalavirüs-CMV), intaamniyotik kanama ve gastroin testinal obstrüskiyon durumlarında da görülmektedir (4). Anöploidide yeni doğanlarda ve muhtemelen fetuslarda anormal barsak fonksiyonlarına (azalmış barsak motilitesi, artmış su absorpsiyonu) sebep olmaktadır ve hiperekojenik barsağın bu durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir (4). Slotnik ve arkadaşları barsak ekojenitesini iliak kanat ekojenitesi ile kıyaslayarak 3' lü

derecelendirme sistemini önermişlerdir. Buna göre barsak ekojenitesi iliak kanat ekojenitesinden az ise grade, eşit ise grade 2, daha fazla ise grade 3 şeklinde kategorize etmişlerdir (51).

#### **2.3.3.4. Pyelektazi (Hafif Şiddette Hidronefroz)**

15-19. haftalar arasında fetusta abdomenin transvers kesitinde pelvis renalis antero- posterior çapının 3 veya 4 mm' nin üstünde olmasıdır. Down sendromlu fetuslarda pelvis renaliste dilatasyonun genel popülasyona göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (35). İlk olarak 1990 yılında hafif fetal pyelektazi ile Down sendromu arasındaki ilişki gösterilmiştir. İzole hafif pyelektazili 210 fetusun 7' si (%3,3) Down sendromlu olarak tespit edilmiştir (52). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Down sendromlu fetuslarda %10-25 oranında hafif pyelektazi saptanmaktadır. Normal fetuslarda ise bu oran %1-3' tür. İzole pyelektazi saptanan bir fetusta anöploidi çıkma oranı ise % 0,3-0,9' dur (53,54) Anöploid ya da öploid fetuslarda saptanan pyelektazi sıklıkla veziköüretal reflü sonucu oluşur, ancak obstrüksiyon ile ilgili de olabilir. Hafif dilatasyon genellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ya da doğumdan sonra kendiliğinden geriler (4).

#### **2.3.3.5. Ventrikulomegali**

Tek başına ventrikulomegali Down sendromu için bir risk faktörü olsa da normal gidişat ile de sıklıkla ilişkilidir. Down sendromlu fetuslarda % 4-13 oranında hafif ventrikulomegali saptanır. Öploidili fetuslarda ise bu oran %0,1-0,4 arasındadır (42). Down sendromu gibi anormal sonuç riski ventrikulomegalinin derecesi, ventrikulomegalinin progresyonu ve diğer anomalilerin varlığı ile artar (4).

#### **2.3.3.6. Ekojenik İtrakardiyak Odak**

Hiperekojen kardiyak odak tespiti, kalbin 4 odacığının longitudinal kesitinde, sol ve/veya sağ ventrikülde mevcut olan papiller kastaki kalsifikasyonun gözlenmesi ile olur. Papiller kas ekojenitesinin komşu kemik yapıların ekojenitesinde olması durumunda hiperekojen kardiyak odak varlığı tespit edilmektedir. Histolojik çalışmalar bu bulgunun papiller kaslarda mineralizasyon sonucu oluştuğunu göstermektedir (55). Hiperekojen kardiyak odaklar genellikle sol ventrikülde saptanmaktadır ve her iki ventrikülde veya sağ ventrikülde

saptandığında sol ventrikülde saptanan olgulara göre kromozomal anomali sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (1). Multiple ya da biventriküler olması, diffüz ve yaygın myokardiyal kalsifikasyondan farklıdır ki bu durum oldukça nadirdir ve miyokardiyal disfonksiyon ile ilişkilidir (4).

Ekojenik intrakardiyak odak her ne kadar ilk trimesterde saptanabiliyor olsa da erken gebelik haftalarında saptanması oldukça güçtür. Down sendromlu fetuslarda ekojenik intrakardiyak odak % 21-28 oranında görülürken, normal fetuslarda %3-5 oranında izlenmektedir (42). Bu belirtecin insidansı ırklar arasında da farklılık gösterir, Asya ırkından olanlarda olmayanlara göre daha sık görülmektedir (1) . Ayrıca ilerleyen gebelik haftalarında bu belirtecin insidansı azalır (4).

Abortus, perinatal ölümler ve ölü doğumları içeren otopsi serilerinde santral papiller kas kalsifikasyonunun trizomi 13' de trizomi 21' e göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır (4). Ancak hiperekojen kardiyak odak normal fetuslarda en saptanan belirteçtir ve güncel çalışmalara göre izole intrakardiyak ekojenik odağın fetal anöploidi riskini arttırmadığını söylemek mümkündür. Bu nedenle bu belirteç saptandığında diğer belirteçlerin olup olmadığı dikkatlice değerlendirilmelidir (1).

### **2.3.3.7. Femur ve Humerus uzunluğu**

Down sendromlu bireylerin kısa boylu oldukları ve etkilenen fetuslarda femur ve humerus uzunluklarının normal fetuslara göre hafifçe daha kısa olduğu saptanmıştır (4). Femur uzunluğu bireyin boyunun indirekt göstergesidir ve ilk kez iskelet sistemi anomalilerinin taramasında kullanılmıştır. Ardından femur uzunluğunun gebelik haftasını belirlemede kullanılabilecek mükemmel bir parametre olduğu ortaya konulmuştur (56). Femur 10. Gebelik haftasından itibaren ölçülebilmektedir. Femur diafiz proksimal ucundan distaline kadar ölçülür. Femur başı ve distal epifiz ölçüme dâhil edilmez (56). Humerus ölçülürken yine femurda olduğu gibi proksimal ve distal diafiz arası mesafe ölçülmeli, distal ve proksimal epifizler ölçüme dâhil edilmemelidir (56). İkinci trimesterde Down sendromu taraması için kısa femur ve humerusu tanımlamak için birçok kriter ortaya atılmıştır. Bunlardan bir tanesi ölçülen/ umulan femur uzunluğunun  $\leq 0.91$  olmasıdır. Umulan femur uzunluğu ölçülen biparietal diameter (BPD) 'den hesaplanmaktadır. (Umulan femur uzunluğu =  $-9,3105 + 0,9028 \times \text{BPD}$ ) (44). Bu kritere göre tanımlanan kısa femur uzunluğunun Down sendromlu fetuslarda görülme oranı %50 olarak bulunmuştur. Yanlış pozitiflik ise %2,2- 6,5 arasında değişmektedir (56). Kısa humerus, kısa femura göre Down sendromu için daha spesifik ve

güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir (4). Ölçülen/umulan humerus uzunluğunun < 0.90 olması patolojik olarak kabul edilmiştir ve umulan humerus uzunluğu =  $-7,9404 + 0,8492 \times \text{bPD}$  formülü ile hesaplanmaktadır (1). Bu kriter kullanıldığında Down sendromlu fetusların %50' si saptanabilmektedir (56). Femur ve humerus boyunun ikisinin birden kısalığı ise Down sendromu riskini 11 kat arttırmaktadır (57). Ancak uzun kemiklerin aşırı kısa olması ya da anormal görünümünün olması durumunda bir iskelet displazisi veya erken başlangıçlı fetal büyüme geriliği akılda tutulmalıdır (4).

#### **2.3.3.8. Koroid Pleksus Kisti**

Koroid pleksuslar ventrikül boyunca uzanan ependimal hücrelerin invajinasyonu ile oluşurlar. Beyin- spinal kord yüzeyleri ve meninkslerin piaaraknoid tabakalarından kaynaklanan sekresyon ve koroid pleksusun salgıldağı sıvı ile birlikte serebrospinal sıvıyı oluştururlar. Tipik olarak 0,2-0,5 cm arası değişirler, genellikle multilokülerdirler. Koroid pleksus kistleri, lateral ventriküllerde bulunan koroid pleksuslarda oluşan genellikle iki taraflı olan kistlerdir. Koroid pleksus kistleri ikinci trimesterde daha sık olarak görülürler. 20. Gebelik haftasındaki gebeliklerin ortalama %2' sinde görülürler. Genellikle 3. trimesterde ortadan kaybolurlar. Devam edenler ise sıklıkla asemptomatik ve benignidir (58).

Koroid pleksusların tipik sonografik görüntüsü; koroid pleksus içinde yer alan iyi belirlenmiş sınırları olan küçük (genellikle 1 cm' den az), sonolusent yapılarıdır. Unilateral tek kistlerden bilateral septalı ve çoklu kistlere kadar geniş bir görünüm yelpazesi vardır (4).

Koroid pleksus kisti normal fetusların yaklaşık %0,6-3' ünde izlenmektedir (4). Güncel ve geniş kapsamlı çalışmaların çoğu, normal yapısal özelliklere sahip fetuslarda koroid pleksus kistinin daha çok normal karyotip ile ilişkili olduğunu savunmaktadır. Ayrıca prenatal olarak saptanan izole koroid pleksus kistleri uzun dönem olumsuz sonuçlar ile ilişkili değildir (4).

#### **2.3.3.9. Diğer minör sonografik belirteçler**

Klinodaktili, beşinci parmağın orta falanksının hipoplazisi ve birinci ve sandal gap olarak bilinen ikinci ayak parmakları arasındaki aralığın genişlemesi her ne kadar Down sendromlu fetuslarda izlenen yapısal değişiklikler olsa da normal fetuslarda da oldukça sık olarak izlenmektedir (4). Klinodaktili normal fetuslarda %18 oranında saptanmakla birlikte, Down sendromlu fetusların %75' inde bildirilmiştir (1). Sandal gap' in ise Down sendromunu

saptamadaki sensitivitesi %3 gibi bir oranla oldukça düşüktür, bu nedenle çok kullanışlı bir belirteç değildir (45).

Bir diğer sonografik belirteç; iliak uzunluk ölçümüdür. Bu belirteç için kriterler; ölçülen/ umulan iliak uzunluğun  $\geq 1.21$  olması veya  $>90$  derece genişlemiş iliak açısı saptanmasıdır. Ancak bu belirteç Down sendromunu saptamada düşük prediktif değere sahiptir (4).

Mikrognati pek çok kromozomal ya da nonkromozal sendromda karşılaşılan bir özelliktir. Fetal başın pozisyonu uygun ise, fetal mandibula ilk trimesterin son dönemine kadar ultrason ile değerlendirilebilir. Mikrognatinin prenatal tanısı standar mandibula ölçümlerini içeren tablolara göre sübjektif ya da objektif olarak yapılır (4).

Anormal sağ subklaviyen arter Down sendromlu fetuslarda normal fetuslara oranla daha sık olarak bulunur. Down sendromlu fetuslarda bu belirteç %24 oranında saptanırken, normal fetuslarda prevalansı %1 'dir. Ancak yine de Down sendromu için izole bir bulgu olarak kabul edilmemelidir (4).

Down sendromlu yenidoğanların %85' inde kulak uzunluğu 3 persantilin altındadır. Bu nedenle intrauterin kulak uzunluğu ile ilgili farklı gebelik haftalarında birçok çalışma vardır ve sensitivite %26-78 arasında, yanlış pozitiflik ise %1,2-8 arasındadır (1).

Brakisefali oksipitofrontal çapın küçülmesi ile karakterizedir ve frontal lobun hipoplazisine sekonder olarak meydana gelmektedir. Brakisefali Down sendromlu yenidoğanlarda daha sıktır ancak bipariyetal çapın oksipitofrontal çapa oranlanması ile hesaplanan sefalik indeks kullanılarak yapılan birkaç çalışmada ikinci trimester da Down sendromu ve normal fetusların sefalik indeksleri arasında fark bulunmamıştır (1).

#### **2.3.4. Genetik Sonogram**

İkinci trimesterde fetusun ultrasonografi ile yapısal anomali olup olmadığının değerlendirilmesinin yanısıra Down sendromuna ait hafif belirteçlerin araştırılmasına ise 'genetik sonogram' adı verilmektedir (35). Ayrıntılı olarak bahsedilen hafif sonografik belirteçlerden 6 tanesi, genetik sonogramın odak noktasını oluşturur. Tipik olarak ikinci trimesterde yapılsa da ilk trimester taramasında da yararlı olabilmektedir (4).

Genetik sonogramda elde edilen verileri maternal yaş, serum taraması sonuçları gibi bulgular ile birleştiren pek çok model tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi Banacerraf ve arkadaşlarının önermiş olduğu skorlama sistemidir (59). (Tablo 4).

**Tablo 4: Skorlama Sistemi**

Sonografik Bulgu	2
Major anomali	2
Nokal fold kalınlığı $\geq 6$ mm	1
Kısa femur	1
Kısa humerus	1
Pyelektazi $\geq 4$ mm	1
Hiperekojen barsak	1
Hiperekojen kardiyak odak	1

Toplam skor 2 veya üzerinde olduğunda Down sendromlu fetusların %73' ünün saptandığı ve bu yöntem ile yanlış pozitifliğin %4 olduğu saptanmıştır (59).

Nyberg ve arkadaşları genetik sonogramda saptanan belirteçlerin olasılıklarını (likelihood oranları) hesaplayarak, hastanın yaşından kaynaklanan temel riskini bu oranlara göre değiştirerek Down sendromunun saptanmasına yönelik model geliştirmişlerdir (60). Likelihood oranlarını kullanarak riskin yeniden hesaplanmasında kullanılan diğer bir yöntem Nicholai- des metodudur. Bu metotta belirli pozitif ve negatif likelihood oranları kullanılarak risk yeniden hesaplanmaktadır (61).

Bazı minör sonografik belirteçler için olasılık oranları belirlenmiştir ancak Down sendromu ile ilişkisi kanıtlanmamış diğerleri için bu oranlar belirlenmemiştir. Bununla birlikte Down sendromu riskini tahmin etmek için kullanılan algoritmalar farklıdır, bu nedenle oldukça uyumsuz sonuçlar olabilir (4). Minör sonografik belirteçlerin tanımlarındaki farklılıklar, Down sendrom riskini hesaplamak için kullanılan belirteç türleri, belirteçlerin tarandığı çalışma popülasyonlarının heterojenliği, taramadaki gestasyonel yaştaki farklılıklar ve diğer minör belirteçlerin veya anormalliklerin varlıkları bu uyumsuzluğun nedenleri arasında sayılabilir (4).

Genetik sonogram ile ilgili olarak en önemli sonuç herhangi bir belirteç saptanmadığında Down sendromu riskinde %50-80 azalma olmasıdır (50).

### 2.3.5. Diğer sonografik bulgular

Sonografik olarak yapısal anomalilerin saptanması kromozomal anomali varlığının göstergesi olabilmektedir. Anormal karyotipli fetuslarda %11 oranında yapısal anomali izlenirken, normal fetuslarda bu oran % 0,5'tir. Kromozomal anomali riskinin büyüklüğü büyük oranda spesifik malformasyona bağlıdır (4).

Her ne kadar fetal büyüme geriliği daha çok uteroplasental yetmezlik ya da beslenme yetersizliklerine bağlı olarak ortaya çıksa da anöploidili fetuslarda %20 oranında sonografik olarak fetal büyüme geriliği saptanmaktadır. Bununla birlikte karyotip anomalisine sahip küçük fetusların hemen hemen hepsinde yapısal bozukluk vardır. İzole büyüme geriliği olan fetusların ise sadece %2' sinde kromozom anomalisi bulunmaktadır. Büyüme geriliğinin şiddeti kromozomal anormalliğinin şiddeti ile ilişkilidir (4). Sonografik olarak tek umblikal arter tespit edilmesi ek malformasyonlar da eşlik ediyorsa artmış anöploidi riski ile ilişkilidir (4).

### **2.3.6. Doppler Ultrason Bulguları**

Doppler velosimetri çalışmaları, testin güvenilirliğinin tartışmalı olmasından dolayı genellikle ilk trimesterde yapılmamaktadır. Bununla birlikte nukal kalınlaşma ile birlikte fetusta kalıcı, ters diyastol sonu umblikal akım varlığının anöploidi için belirleyici olduğu düşünülmektedir (4). Anormal duktus venöz akım hızlı diğer değerlendirilen parametrelerden biridir ancak anöploid fetuslarda olduğu kadar normal fetuslarda ve kardiyal defektli fetuslarda da izlenmektedir (4). İlk trimesterde triküspit akımın değerlendirilmesi anöploidili fetusları saptamak için kullanılabilir. Bir çalışmada 11-13. Haftalarda triküspit yetmezliği normal fetuslarda % 0,9 oranında izlenirken, trizomi 21'de %55,7, trizomi 18' de %33,3, trizomi 13' de %30 ve Turner sendromunda % 37,5 oranında saptanmıştır (4).

Sık görülen anöploidilerde tespit edilen sonografik değişiklikler tablo 5' de özetlenmiştir (4).



**Tablo 5. Anöploidilerde tespit edilen sonografik değişiklikler**

Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13	Triploidi	Turner sendromu
Kardiyovasküler defektler (endokardiyal yastık defekti, ventiküler septal defekt)	Ekstremité anormallikleri	Alobar prozonsefali	Majör fasyal defekt	
Santral sinir sistemi defektleri (hafif ventrikulomegali)	Nokal kalınlaşma veya kistik higroma	Şiddetli orta hat yüz anomalileri (kleft, anoftalmi...)	Santral sinir sistemi anomalileri	
Gastrointestinal sistem defektleri (22. Haftadan sonra duodenal atrezi)	Nöral tüp defektleri	Polikistik böbrekler	Nöral tüp defekti	
Kraniofasyal defektler (kistik higroma, kalınlamış nkal fold)	Ventrikulomegali	Posterior fossa anomalileri		
Hidrops fetalis	Çilek şekilli kalvaryum	Korpus kallosum yokluğu		
Hafif kısa femur	Fasial defektler	Ventrikulomegali		
Hafif kısa humerus	Kardiyovasküler defektler (septal, valvuler)	Nöral tüp defektleri		
Hiperekojenik kardiyak odak	Gastrointestinal defektler (omfalosel, diyafragmatik herni)	Kardiyovasküler defektler (septal, Fallot tetralojisi, sol ventrikül hipoplazisi)		
Ekojenik barsak	Ürogenital defektler (at nalı böbrek, hidronefroz)	İskelet defektleri (polidaktili)		
Pyelektazi	İki damarlı umbilikal kord	Nokal kalınlaşma		
Nazal kemik hipoplazisi veya yokluğu		Ürogenital defektler (at nalı böbrek, büyük ekojenik böbrek)		
Beşinci parmakta orta falanks hipoplazisi		Gastrointestinal defektler (omfalosel, diyafragmatik herni)		
Klinodaktili				
Sandal gap				
Geniş iliak açısı				
Küçük kulak				
Küçük frontal lob				

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Polikliniğinde Ocak 2016-Temmuz 2018 tarihleri arasında, 20- 24. gebelik haftalarında ayrıntılı ultrasonografide hafif belirteç saptanan, antenatal tarama testinde düşük riskli olan gebeler retrospektif olarak tarandı. Çalışmamızda en sık görülen üç hafif belirteç değerlendirildi; hiperekojen barsak, kalpte hiperekojen odak ve koroid pleksus kisti. Çalışmada değerlendirilecek olan gebe sayısı istatistiksel olarak GPower 3.0.10 programı kullanılarak, %80 güç ve %5 Tip I hata değerleri için her bir grupta 40 gebe olarak belirlendi. Sonuç olarak 20-24. gebelik haftalarında ayrıntılı ultrasonografide izole olarak hiperekojen barsak saptanan 40 gebe, izole olarak kalpte hiperekojen odak bulunan 40 gebe ve izole olarak koroid pleksus kisti saptanan 40 gebe çalışma grubunu oluşturdu. 20-24. gebelik haftalarında yapılan ayrıntılı ultrasonografide hafif belirteç saptanmayan 40 gebe ise çalışmamızın kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmamız için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'ndan araştırma onayı alındı.

Çalışmamıza 18-35 yaş arası gebeler dâhil edildi. Ayrıntılı ultrasonografi ile hafif belirteçlerin değerlendirilmesi için ise 20-24. Gebelik haftaları sınırı konuldu. 20. Gebelik haftası altında ya da 24. gebelik haftası üzerinde yapılan ayrıntılı ultrasonografide hafif belirteç saptanan ya da 20-24. Gebelik haftasında ultrasonografide belirteç saptanmayan gebeler, 18-35 yaş aralığı dışındaki gebeler ve antenatal tarama testleri yüksek riskli olan gebeler çalışmaya dâhil edilmedi.

Tüm ultrasonografik inceleme ve ölçümler SonixTouch Q+ ultrasonografi cihazı ile gerçekleştirildi. Ultrasonografik incelemeler gebeler supin pozisyonda, fetal hareketlerin minimal olduğu pozisyonda transabdominal olarak gerçekleştirildi.

Hiperekojen kardiyak odak tespiti için; ultrasonografik olarak, fetal kalbin dört odacığının longitudinal kesitinde, sol veya sağ ventrikülde papiller kastaki kalsifikasyon değerlendirildi. Papiller kas ekojenitesinin komşu kemik ekojenitesinde ve/veya daha fazla ekojenitede olması kriter olarak alındı.

Koroid pleksus kistinin tespiti; fetal ventriküler sistemin ultrasonografik incelemesinde, lateral ventriküllerde mevcut olan koroid pleksusların içerisinde tek taraflı veya bilateral, çapı 2 mm' den büyük kistik yapıların ortaya konması ile yapıldı. Koroid pleksus kistinin ve ayrıca bipariyetal çapın belirlenmesi için başın enine düzlemi seçildi.

Hiperekojen barsak varlığının tespiti için, ultrasonografik olarak fetal karaciğeri de içeren abdominal kesitte, barsak ekojenitesinin komşu kemik ekojenitesinde ve/veya daha

fazla ekojenitede olması kriter olarak alındı. Slotnik ve arkadaşlarının önerdiği gibi (51), barsak ekojenitesi iliak kanat ekojenitesi ile kıyaslanarak grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak 3 ayrı derecede sınıflandırıldı.

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelere ait ikili, üçlü, dörtlü tarama testi sonuçları, yapılmış ise sitogenetik analiz sonuçları, sitogenetik anomali varlığı/ yokluğu (Trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 başta olmak üzere) ve doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı gibi perinatal sonuçları, hastanemizde kayıt altında tutulan hasta dosyalarından retrospektif olarak taranarak elde edildi. Hastanemizde ayrıntılı ultrasonografik inceleme sonrasında takibi yapılmamış olan gebelerin sonuçlarına ise hastanın kendisi ile irtibata geçilerek erişim sağlandı.

Hafif belirtece sahip her bir gebe grubunda, sitogenetik anomali varlığı, tarama testi sonuçları ve perinatal sonuçlar kıyaslanarak hangi hafif belirteçlerin trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 başta olmak üzere sitogenetik anomali varlığının göstergesi olabileceği, ilişkinin anlamlılığı istatistiksel yöntemler kullanılarak anlaşılmaya çalışıldı.

Gebeliklere ait düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftası gibi olumsuz gebelik sonuçları kontrol grubu da dâhil olmak üzere her bir grupta değerlendirildi. 2500 gr altı doğum ağırlığı düşük doğum ağırlığı olarak saptanırken, 2500 gr ve üstü doğum ağırlığı ise normal kabul edildi. Doğum haftası için de 37 hafta sınır değeri olarak alındı. 37 hafta altı preterm eylem kabul edilirken, 37 hafta ve üstü ise term doğum olarak kabul edildi. Her bir gruptaki erken doğum ağırlığı ve erken doğum oranları saptanarak, bu oranlar diğer gruplar ile kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlılıkları değerlendirildi.

### **3.1. İstatistiksel Değerlendirme ve Analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma, sözel değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler için grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı ve tüm değerlendirmeler için  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

20-24. haftalar arasında ayrıntılı USG ile değerlendirilen 160 gebedeki sonografik bulgulara göre dağılım şu şekildedir; 40 koroid pleksus kisti, 40 kardiyojenik odak, 40 hiperekojen barsak ve 40 herhangi bir belirteç saptanmayanlar

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin hiçbirinde gebelik sürecini olumsuz etkileyebilecek ek hastalık bulunmamaktadır. Gebelerde 1 appendektomi ve sezeryan operasyonları dışında süreci olumsuz etkileyebilecek operasyon özgeçmişini yoktur. Tüm gebelerde ikili ve üçlü testler normaldir.

160 gebede yaş aralığı 19-35 arasında değişmekte olup ortalama  $28,1\pm 4,1$ 'dir. Tümör gruplar birlikte değerlendirildiğinde gravida % 44,4 olguda 1 olup, ortalama  $1,8\pm 0,9$ 'dur. Parite gebelerin yaklaşık yarısında (%47,5) 0'dır. Gebelerin % 8,8'inde abortus hikâyesi, % 4,8'inde ise D/C geçmişi bulunmaktadır. Gebelerin % 72,5'inde C/S, %27,5'unda ise normal doğum yapıldığı izlendi.

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde doğum haftası minimum 23, maximum 42 olup, ortalama  $37,8\pm 2$ 'dir. 160 gebeden 24 tanesinde erken doğum izlenmiş olup, 136 gebelik term doğum eylemi ile sonuçlanmıştır. Yani tüm gebelikleri birlikte değerlendirdiğimiz zaman %15'inde erken doğum saptanmıştır.

Doğum ağırlığına göre 160 gebe değerlendirildiğinde 500-4550 gr arasında değişmekte olup, ortalama  $3277,8\pm 546$  gr olarak bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı açısından bakıldığı zaman ise, 160 gebeden 13 tanesinde düşük doğum ağırlığı izlenmiş olup, bu oran çalışmaya dâhil edilen tüm gebeliklerin %8,1'idir. Tüm gebelere ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6: Gebelere ait tanımlayıcı bilgiler**

	Ort±S.s	Min-Maks	
Yaş (yıl)	28,1±4,1	19-35	
Gravide (sayı)	1,8±0,9	1-6	
Parite (sayı)	0,7±0,7	0-3	
Abortus (sayı)	0,1±0,3	0-2	
Doğum haftası (hf)	37,8±2,0	23-42	
Doğum ağırlığı (gr)	3277,8±546,7	500-4550	
	Sayı	%	
Doğum şekli	C/S	116	72,5
	Normal	44	27,5

Her bir grubun kendi içinde de; yaş, doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından analizleri yapıldı (Tablo 7).

Hiperekojen kardiyak odak saptanan gebe grubunda ortalama yaş;  $28,2 \pm 4,6$  olarak bulundu. Bu 40 gebede; doğum haftası ortalama  $38,1 \pm 1,57$  olarak saptandı. Bu gebelerde doğum ağırlığı minimum 2100, maximum 4500 gram olup, ortalama  $3318,75 \pm 495,1$  şeklindeydi.

Koroid pleksus kisti saptanan grupta ortalama yaş;  $28,9 \pm 4,29$  du. Bu gruptaki gebelerde doğum haftası  $37,9 \pm 1,5$  olarak saptandı. Bu gebelerde doğum ağırlığı ortalama  $3344,5 \pm 397,3$  şeklindeydi.

Hiperekojen barsak saptanan gebe grubunda yaş aralığı 21-34 arasında değişmekte olup, ortalama  $27,6 \pm 3,5$  tu. Doğum haftası bu grupta ortalama;  $37,1 \pm 3$  doğum ağırlığı ortalama  $3141,7 \pm 705,4$  olarak bulundu. Bu gebelerde doğum ağırlığı minimum 2100, maximum 4500 gram olup, ortalama  $3318,75 \pm 495,1$  şeklindeydi.

Kontrol grubundaki 40 gebenin yaş ortalaması;  $27,6 \pm 4$  tü. Bu grupta; doğum haftası ortalama  $38,1 \pm 1,7$ , doğum ağırlığı ise  $3306,4 \pm 540,3$  olarak saptandı.

Yaş bakımından kıyaslandığında gruplar benzer bulundu ( $p= 0,527$ ).

**Tablo 7: Gruplara ait tanımlayıcı bilgiler**

	<b>Kontrol n=40</b>	<b>Hiperekojen kardiyak odak n=40</b>	<b>Koroid pleksus kisti n=40</b>	<b>Hiperekojen barsak n=40</b>	<b>p</b>
Yaş	$27,6 \pm 4,0$	$28,2 \pm 4,6$	$28,9 \pm 4,2$	$27,6 \pm 3,5$	<b>0,454</b>
Doğum haftası	$38,1 \pm 1,7$	$38,1 \pm 1,5$	$37,9 \pm 1,5$	$37,1 \pm 3$	<b>0,527</b>
Doğum ağırlığı (gr)	$3306,4 \pm 540,3$	$3318,7 \pm 495,1$	$3344,5 \pm 397,3$	$3141,7 \pm 705,4$	<b>0,527</b>

- $P > 0.05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Yaş, doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

40 hiperekojen kardiyak odaktan 36 tanesi sol, 4 tanesi ise sağ lokalizasyonluydu. (%90, %10). Saptanan koroid pleksus kistlerinin %27,5' i sol, %50' si sağ ve %22,5' i bilateral yerleşimliydi. Hiperekojen barsakların %85' i grade 1, %10' grade 2, %5' i grade 3 şeklinde dağılım göstermekteydi (Tablo 8).

**Tablo 8: Sonografik bulgulara ait lokalizasyon ve derece bilgileri**

		Sayı	%
<b>Hiperekojen kardiyak odak lokalizasyon</b>	<b>Sol</b>	36	90
	<b>Sağ</b>	4	10
<b>Koroid pleksus kisti lokalizasyon</b>	<b>Sol</b>	11	27,5
	<b>Sağ</b>	20	50
	<b>Bilateral</b>	9	22,5
<b>Hiperekojen Barsak Grade</b>	<b>1</b>	34	85
	<b>2</b>	4	10
	<b>3</b>	2	5

Hiperekojen kardiyak odakların çapları 2-4 mm arasında değişmekte olup, ortalama  $2.93 \pm 0.62$  olarak bulundu. . Koroid pleksus kistlerinin çapları 2-13 arasında değişmekte olup, ortalama  $5,6 \pm 2,4$  şeklindeydi (Tablo 9).

**Tablo 9: Sonografik bulgulara ait tanımlayıcı boyut bilgileri**

	Ort±S.s	Min-Maks
<b>Hiperekojen kardiyak odak çap (mm)</b>	2,9±0,6	2-4
<b>Koroid pleksus kisti çap (mm)</b>	5,6±2,4	2-13

Gebelik esnasındaki ve doğum sonrasındaki süreç her bir grupta değerlendirildiğinde kardiyojenik odak saptanan grupta, koroid pleksus grubunda ve kontrol grubunda hiçbir gebelikte intrauterin gelişim geriliği, intrauterin ölüm ya da doğum sonrası ölüm, hastalık saptanmadı.

Hiperekojen barsak saptanan 40 gebenin 1 tanesinde doğum sonrasında bebekte nekrotizan enterokolit düşünülmüş ve bebek 40 günlükken ex olmuştur. 1 gebede ise 23. Gebelik haftasında 500 gr ağırlığında ölü doğum gözlenmiştir. Bir olguda fetüste intrauterin gelişme geriliği tespit edilmiştir. Bir olguda ise doğum sonrasında bebekte barsak operasyonu hikâyesi mevcuttur.

Hiperekojen barsak diğer gruplar ile kıyaslandığı zaman her ne kadar olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili gibi görünse de, bulgu saptanan olgu sayısı çok az olduğu için bu ilişki istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Diğer bir olumsuz gebelik gidişatı olan erken doğum açısından gruplar kıyaslanmıştır. Erken doğum ve düşük doğum ağırlı ile grupların kıyaslanması tablo 10' da özetlenmiştir. Kontrol grubunda 40 gebelikten 6 tanesi yani %15' i erken doğum ile sonuçlanmıştır.

Ayrıntılı USG' de ekojenik kardiyak odak saptanan grupta ise erken doğum oranı %10' dur. Koroid pleksus kisti grubunda 5 gebelik (%12,5) erken doğum ile sonuçlanmış, 35 tanesinde ise termde doğum eylemi meydana gelmiştir. Hiperekojen barsak saptanan gebelik grubunda ise erken doğum oranı diğer gruplara göre, %22,5 oranı ile daha fazla bulunmuştur. Gruplar arasında erken doğum oranları istatistiksel olarak kıyaslandığı zaman ise istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0.433).

Çalışmamızda kontrol grubundaki gebelerin %10' unda düşük doğum ağırlığı izlenmiştir. Hiperekojen kardiyak odak grubunda ise sadece 2 gebelik düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanmıştır. (%5) Hiçbir koroid pleksus kisti olgusunda gebelik düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanmamıştır. Düşük doğum ağırlığı saptanan en yüksek grup çalışmamızda hiperekojen barsak grubu olmuştur. 40 gebeden 7 tanesinde düşük doğum ağırlığı izlenmiş olup, bu oran %17,5' tur. Bu yüksek oran diğer gruplar ile kıyaslandığı zaman, istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0.022). Düşük doğum ağırlığı ile en az ilişkili grup ise koroid pleksus kistidir (p=0.022). (Grafik 1).

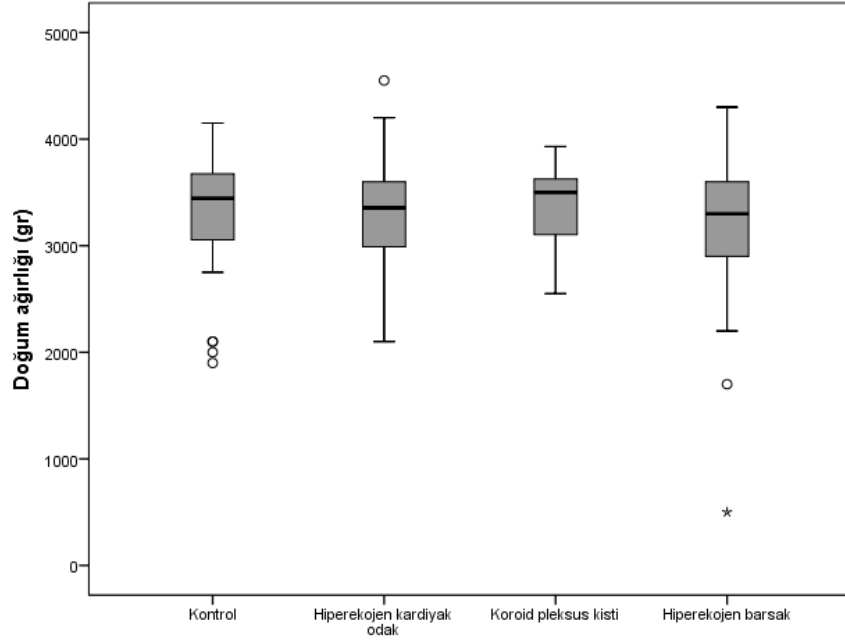
Kontrol grubu da dahil olmak üzere hiçbir grupta kromozomal anomali saptanmamıştır. Gebeliklerdeki kromozomal anomali durumu, gebelik sonrasında bebeğe ait dosyalar incelenerek, dosyasına ulaşılamayanlarda ise aile ile görüşülerek sözel olarak öğrenilmiştir.

**Tablo 10: Gruplar arasında düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftası bulgularının karşılaştırılması**

			GRUPLAR				Total	p
			Kontrol	Hiperekojen kardiyak odak	Koroid pleksus kisti	Hiperekojen barsak		
Doğum haftası	<37 hafta	Sayı %	6 15,0%	4 10,0%	5 12,5%	9 22,5%	24 15,0%	0,433
	≥37 hafta	Sayı %	34 85,0%	36 90,0%	35 87,5%	31 77,5%	136 85,0%	
Doğum ağırlığı	<2500 gram	Sayı %	4 10,0%	2 5,0%	0 0,0%	7 17,5%	13 8,1%	0,022
	≥2500 gram	Sayı %	36 90,0%	38 95,0%	40 100,0%	33 82,5%	147 91,9%	

- P<0,05 değeri anlamlı olarak bulunmuştur.
- Preterm eylem (<37 hafta doğum) açısından kıyaslandığı zaman gruplar arasında anlamlı fark stanmadı. (p= 0,433)
- Düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) açısından gruplar kıyaslandığı zaman koroid pleksus kisti ve hiperekojen barsak grupları diğer gruplara göre anlamlı derecede farklı bulundu. (p= 0,022)

**Grafik 1: Çalışma gruplarının doğum ağırlığı ve düşük doğum ağırlığı bakımından kıyaslanması**





## 5. TARTIŞMA

Endüstrileşmiş ülkelerde fetal malformasyonlar %2-3 gibi bir oranla oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır. İleri anne yaşı gibi risk faktörlerinin, fetal malformasyonların ortaya çıkış riskini arttırdığı bilinmektedir. Günümüzde 40 yaşından sonraki gebeliklerin daha sık görülmesi ile birlikte, konjenital malformasyonlarda da artış izlenmektedir. Bununla birlikte fetal malformasyonların %80-90 gibi büyük bir oranı ebeveynlerde hiçbir risk faktörü olmadan da gerçekleşmektedir (4).

Fetal malformasyonların büyük bir kısmını %0.1-0.5' lik görülme oranı ile kromozomal anomaliler oluşturmaktadır (62). Kromozomal anomali riski de yine anne yaşı ile ilişkilidir. En sık görülen kromozomal anomaliler trizomiler olup; klinikte en çok karşılaşılan, 1000 canlı doğumda 1.21' lik görülme sıklığı ile Down sendromu' dur (63). 6006 fetal karyotiplenmenin yapıldığı bir çalışmada saptanan 207 anomalinin 151' i anöploidi (trizomi, monozomi, triploidi) olup, bunların %90' ında etkilenen kromozom ; 21, 18, 13, X ve Y' dir. (7).

Kromozomal anomaliler fetal morbitide ve mortalitenin önemli sebeplerinden birisidir. Öyle ki %25-30 gibi yüksek oranda perinatal ölümlle ilişkili olabilmektedir. Fetal anöploidi tanısında girişimsel prenatal tanı işlemler kullanılmaktadır. Amniosentez, koryon villus örnekleme/ kordosentez gibi invaziv testler kromozomal anomalileri %95 oranında saptayabilir. Ancak bu işlemler %1-2 gibi yüksek oranda abortus ile sonuçlanabilir. DNA testi yapılan %20' lik seçilmiş kadın grubunu kapsayan bir çalışmada yanlış pozitiflik %0,2 olarak bulunmuştur. Eğer tüm gebelere DNA örnekleme yapılabilecek olursa yanlış pozitiflik oranının 30 kat artacağı düşünülmektedir. Bu nedenle sitogenetik testlerin kromozomal anomali taşıma açısından yüksek risk taşıyan gebeler yapılması önerilmektedir (9).

Yüksek risk grubundaki gebelerin belirlenmesinde özellikler ikinci trimesterde yapılan ultrasonografik değerlendirme büyük önem kazanmıştır. Günümüzde erken dönemde malformasyonların tanınmasını sağlayarak, perinatal mortalitenin önlenmesi ve ayrıca bu sebepten dolayı istenmeyen gebeliğin sonlanmasına imkân veren prenatal taramada en etkili yaklaşım USG' dir.

Fetal malformasyonların etkin bir şekilde erken dönemde taranmasını kolaylaştıran USG' nin kullanımı objektif parametrelerin azlığı nedeniyle sınırlı kalabilmektedir (8).

Yüksek çözünürlüklü USG' nin gelişmesi ile birlikte tek başına yapısal anormallik sayılmayan ancak anöploidili fetuslarda, öploidi fetuslara göre daha sık saptanan minör (hafif) sonografik belirteçler gündeme gelmiştir (8). 1980' lerde görüntüleme programına dâhil olan bu belirteçler erken gebelik haftalarından itibaren (11-14. Hafta) saptanmaya başlamaktadır ve

varlıkları genellikle patolojik değildir. İzole minör sonografik belirteçler normal fetuslarda %11-17 oranında saptanmakta olup, anormal fetuslarda görülme insidansları artmaktadır. Birden fazla belirteç saptandığı zaman daha anlam kazanmaktadır. (36). Bu gelişmeden yola çıkarak ikinci trimesterde %90' dan daha fazla sensitivite ile, Down sendromunun morfolojik özelliklerini tanımak için; nukkal saydamlık artışı, kısa humerus uzunluğu, ekojenik barsak, ekojenik intrakardiyak odak ve koroid pleksus kisti gibi çeşitli sonografik belirteçleri içeren 'genetik sonogram' kavramı gündeme gelmiştir (8).

Uluslararası Sağlık Servisi (NHS), Fetal Anomali Tarama Programı rehberine, ikinci trimester ultrason taramasında; anensefali, açık spina bifida, gastroşizis gibi saptanma oranları %50' nin üstünde olan 11 bulgunun taranmasının önermektedir (64). Aynı rehberine göre; bu tarama programına 'önemi belirlenemeyen tanımlanmış USG bulguları' ya da 'normal varyantlar (belirteçler)' dâhil edilmiştir. Bu belirteçler; intrauterin fetal ölüm, kromozomal anomaliler ve kistik fibrozis ile en çok ilişkisi bulunan ekojenik barsak, renal pelvikaliksiyel dilatasyon ve kardiyak ekojenik odaktır (64).

Biz de çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak; sonografik olarak koroid pleksus kisti, hiperekojen kardiyak odak ve hiperekojen barsağın değerlendirmesini hedefledik. Kliniğimize çalışmamıza dahil edilen tüm gebelerde gerek amniosentez, kordosentez gibi invaziv işlemler, gerek serbest fetal DNA analizi gibi noninvaziv testler, gerekse doğum sonrası yapılan muayeneler neticesinde kromozomal anomali saptanmadı.

Çalışmamızın sadece son iki yılı kapsamı ve sadece sonografik olarak hiperekojen barsak, hiperekojen kardiyak odak ve koroid pleksus saptanan gebelerde kromozomal anomali varlığının araştırılması nedeniyle kromozomal anomali insidansı verebilmek ve literatürdeki veriler ile kıyaslama yapmak mümkün olmamıştır.

Intrakardiyak hiperekojen odak ilk olarak 1987' de Schechter ve arkadaşları tarafından tespit edilen kas mineralizasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan kord kalınlaşması olarak tariflenmiştir. (65). Bromley ve arkadaşları, 1995' de yaptıkları bir çalışmada 1334 fetüste %4,9 oranında intrakardiyak ekojenik odak saptamışlardır (66). Petrisokovsky ve arkadaşları normal karyotipli 1139 olguda intrakardiyak ekojenik odak oranını %3,6 olarak bildirmiş ve ekojenik odak ile kötü perinatal sonuç arasında bir ilişki saptamadıklarını açıklamışlardır. (67). Taner ve arkadaşları çalışmalarında 1293 fetüste intrakardiyak ekojenik odak oranını %2,4 olarak saptamışlardır. (55) Yazıcıoğlu ve arkadaşları ise tarama yaptıkları 5877 olgudan 196 tanesinde (%3.33) intrakardiyak hiperekojen odak saptamışlardır (68). Müngen ve arkadaşları bu hafif belirteç insidansını normal popülasyonda %5-10 arasında bulmuşlardır. Çalışmalarda görüldüğü üzere çok geniş ve farklı

prevalans değerlerine rastlanmaktadır. Hurt ve arkadaşları USG kullanıcısının deneyiminin bu kadar geniş prevalans aralığında rol oynadığını vurgulamışlardır (69).

Intrakardiyak ekojenik odak genellikle sol ventrikülde izlenmekte, ancak sağ ventrikülde veya her ikisinde de görülebilmektedir (55). Sıklıkla çağı 1-4 mm arasında değişiklik göstermektedir (70). Yazıcıoğlu ve arkadaşları ise çalışmalarında sağ ve solda eşit oranlarda hiperekojen kardiyak odak saptamışlardır (68). Biz de çalışmamızda intrakardiyak ekojenik odağı %90 oranında solda, %10 oranında sağ ventrikülde saptadık. Ekojenik odak çaplarının ise 2-4 mm arasında olduğunu gördük. Kardiyojenik odağa ait bu verilerimiz genel literatür verileri ile benzerlik göstermekteydi.

İkinci trimesterde normal fetüslerde %3-5 oranında kardiyak ekojen odak saptanırken bu oran Down sendromlu fetüslerde %21-28 gibi oranlara ulaşmaktadır (4). Bromley ve arkadaşları intrakardiyak ekojenik odak tespit edilen 290 fetüsteki anöploidi oranını %4,8 olarak bildirmişlerdir (71). Roberts ve arkadaşları Down sendromlu olgularda %16 oranında ekojenik odak saptarken bu oranı normal popülasyonda %2 oranında bildirmişlerdir (58). Benzer şekilde Bromley ve arkadaşları Down sendromlu fetüslerde bu hafif belirteç insidansını %18 oranında bildirmişlerdir (66). Winter ve arkadaşları yüksek oranda saptanan izole intrakardiyak odağın trizomi 21 rölatif riskini 4,8 kat arttırdığını ileri sürmüşlerdir (72). Nyberg ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 186 Down sendromlu fetüste tespit edilen intrakardiyak ekojenik odak oranı %7,1' dir. (60) Yazıcıoğlu ve arkadaşlarının 5877 gebede yapmış oldukları çalışmada, hiperekoje odak tespitinin trizomi 21 riskini 8.35 kat arttırdığını saptamışlardır (68). Biz çalışmamızda izole intrakardiyak ekojenik odak bulunan hiçbir gebede kromozomal anomali saptamadık.

Rebarber ve arkadaşlarının çalışmalarında 148 Japon gebede intrakardiyak fetüs oranı %14,8 saptanmış ancak anormal karyotip saptanmamıştır. Bu veriler izole intrakardiyak odağın trizomi 21 riskini arttırdığı görüşleri ile çelişmektedir (73). Taner ve arkadaşlarına göre farklı bu bulgular, farklı toplumların bu farklılıkta rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (55).

Coca ve arkadaşları 12672 gebede yaptıkları çalışmalarda sadece 1 fetüste trizomi 21 ile birlikte izole kardiyak ekojenik odak saptamışlardır. Yazarlar sonuç olarak intrakardiyak odaklı fetüslerde anöploidi riskinin arttığını ancak düşük riskli grupta izole intrakardiyak ekojenik odak saptandığında amniosentez yapılmasına gerek olmadığını vurgulamışlardır (74). Smith- Bindman ve arkadaşlarının yapmış olduğu metaanaliz çalışmasında ekojenik odak yapısal malformasyonlar ile birlikte olduğu zaman sensitivite %16 saptanırken, tek başına olduğunda bu oran %1 seviyelerinde kalmıştır. Yazarlar intrakardiyak ekojenik odak varlığında amniosentez önerilecek olursa Down sendromlu fetüsün kesin tanıyı koymak için düşük riskli hasta grubunda 2, yüksek

riskli hasta grubunda ise 1 fetüsün amniosentez komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedilebileceğini ileri sürmüşlerdir (75).

62111 gebelikte saptanan 2233 intrakardiyak ekojenik odağın incelendiği başka bir çalışma sonucunda 35 yaştan genç gebeliklerde izole ekojenik odağın tespit edilmesinin trizomi 21 riskini arttırmadığını ileri sürmüşlerdir (76). Benzer şekilde Renna ve arkadaşlarının güncel literatür verilerinin taramalarında Down sendromu tespitinde en az işe yarayan belirtecin ekojenik intrakardiyak odak olduğu sonucuna varmışlardır. Yazarlar izole intrakardiyak ekojenik odağın fetal trizomi 21 riskini anlamlı olarak arttırmadığını ve %17 oranında yalancı pozitiflik gösterebileceğini ifade etmişlerdir (8).

Her ne kadar çalışmamızda değerlendirdiğimiz gebe sayısı az olsa da izole ekojenik odak saptanan hiçbir gebede kromozomal anomali saptanmaması yukarıdaki çalışmalarda bahsedilen izole ekojenik odağın anöploidi riskini arttırmadığı fikrini desteklemektedir.

Katagiri ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kromozom anomalisi bulunan fetüslerde %10,3 oranında intrakardiyak ekojenik odak saptamışlar ve çoğu olguda bu hafif belirtecin tek başına olmadığı, diğer belirteçlerin eşlik ettiğini izlemişlerdir. Sonuç olarak yazar; bizim çalışmamızdaki veriler ile körele olarak izole kardiyak odağın, Down sendromu ile anlamlı ilişkisi bulunmadığını savunmuşlardır (77).

Yazıcıoğlu ve arkadaşları da benzer şekilde izole ekojenik odağın tek başına Down sendromu riskini arttırmadığını ileri sürmüşlerdir (68). Lu ve arkadaşlarının çalışmalarında ise izole kardiyak odak saptanan fetüslerin %95' inde herhangi bir anomali saptanmadığını bulmuşlardır. Yazarlara göre ileri araştırmanın bu gebelerde anksiyeteye sebep olacağını ve ileri araştırmaya gerek olmadığını savunmuşlardır (78).

Huqgon ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada bizim bulgularımızdan ve yukarıda bahsedilen diğer çalışmalardan farklı olarak, izole bulgu da olsa hiperekojen intrakardiyak odağın trizomi 21 riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (79).

Biz çalışmamızda her bir belirtecin kromozomal anomali ile ilişkisini ayrı ayrı değerlendirdiğimiz için ekojenik kardiyak odağın izole olması ya da diğer belirteçler ile birlikte bulunmasının sensitivitesi arasındaki farkı değerlendiremedik. Ancak yukarıda da bahsettiğimiz bulgulardan yola çıkarak; izole kardiyojenik odağın kromozomal anomali riskini belirlemede anlamlı olmadığı söylememiz mümkündür.

Tek intrakardiyak ekojenik odak ile multiple ekojenik odakların anöploidi riskini karşılaştıran bir çalışmada multiple ekojenik odakların görüldüğü 71 fetüsün 6 tanesinde (%8,5) Down sendromu saptanırken tek ekojenik odağın izlendiği 171 fetüsün 1 tanesinde (%0,6) Down

sendromu saptanmıştır (80). Çalışmamızda ekojenik kardiyak odaklar 40 gebede de tek odak şeklinde olup, multiple odak saptanmamıştır.

Renna ve arkadaşlarının metaanaliz çalışmalarında; intrakardiyak odağın %16 oranında izlendiği Down sendromu haricinde %13 oranında trizomi 13' de saptandığını göstermişlerdir (8). Taner ve arkadaşlarının çalışmalarında ise; intrakardiyak ekojen odak en sık %16,6 oranında trizomi 13 olgularında izlenmiş olup, bunu %12,5 ile trizomi 21 takip etmiştir. Yazarlar trizomi 18 tanısı alan 10 olguda bu belirteci hiç saptamamışlardır (55).

Çelen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, trizomi 13 olgularında en sık saptanan minör sonografik bulguyu, kardiyak ekojenik odak olara bulmuşlardır (81). Nyberg ve arkadaşları da çalışmalarında trizomi 13 olgularında izlenen en sık majör yapısal anomaliyi snatral sinir sistemi anomalileri ve en sık minör sonografik belirteci ise benzer şekilde ekojenik kardiyak odak olarak vurgulamışlardır (82). Hatta bir otopsi çalışmasında ekojenik kardiyak odağın trizomi 13' lü fetüslerde, trizomi 21' li fetüslere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (4).

İkinci trimester dışında, hafif sonografik belirteçleri ilk trimesterde değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Dagklis ve arkadaşlarının yaptıkları 11+0 ve 13+6 haftalarda koroid pleksus kisti, intrakardiyak ekojenik odağı, hiperekojen barsağı ve hidronefrozu değerlendirdikleri çalışmada intrakardiyak ekojenik odağı %9,6 oranında saptamışlardır. Bu prevalans hem normal hem de trizomik fetüsler için, ikinci trimester verileri ile kıyaslandığı zaman 2-3 kat düşük bulunmuştur. Bu sonografik belirtecin ilk trimseterde taraması hem saptama oranından hem de yüksek yanlış pozitiflik oranından dolayı anlamlı bulunmamıştır (53).

Hurt ve arkadaşları ise çeşitli hafif sonografik belirteçler ile fetal anomali ve kötü gebelik gidişatı arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada izole kardiyojenik odağın preterm doğum ile de ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ancak bu ilişki diğer belirteçler ile kıyaslandığında daha zayıf kalmaktadır (69). Çalışmamızda her bir hafif belirteci düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi kötü gebelik gidişatları ile kıyasladığımız zaman, izole kardiyojenik odak saptanan hastalarda normal sınırlar içinde doğum ağırlığı ve zamanında doğum haftası saptandı. Bu verilerden yola çıkarak Hurt ve arkadaşlarının çalışmasının aksine çalışmamızda izole kardiyojenik odağın kötü gebelik gidişatı ile ilişkili olmadığını söylemek mümkündür.

Koroid pleksus kisti, nöroepitelyal katlantıların serebrospinal sıvı ile dolması sonucunda oluşur (4). Çeşitli çalışmalarda genellikle koroid pleksus içerisinde, 1 cm' den küçük, düzgün sınırlı lezyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Unilateral tek kist, bilateral septalı ve multiple kistler şeklinde görülebilir (4). Çalışmamızda saptanan kistlerin %27,5' u sol, %50' si sağ ve %22,5' u bilateral yerleşimli olup literatür verileri ile uyumlu olarak çapları 2-13 arasında değişkenlik göstermektedir.

İlk olarak 1984' de Chudleigh ve arkadaşları tarafından saptanan koroid pleksus kistinin çeşitli çalışmalarda insidansı 2. trimesterde yaklaşık %1' dir (83).

Di Pietro ve arkadaşlarının 25 koroid pleksus tanılı fetüs ve 45 normal fetüste yapmış olduğu çalışmada, doğumdan sonraki 18. Haftada her iki grup arasında hiçbir fark saptanmamıştır (62). Chudleigh ve arkadaşları çalışmasında koroid pleksus kistinin 23. gebelik haftasında kaybolduğunu öne sürmüşlerdir (83). Lu ve arkadaşlarının 4927 fetüsü içeren çalışmalarında ise koroid pleksus kistinin %89,5' nin 28. Haftada kaybolduğu saptanmıştır (78). Sonuç olarak yazarlar düşük riskli gebe grubunda saptanan koroid pleksus kistinin spontan olarak kaybolduğunu ve iyi gebelik gidişatı ile ilişkili olduğunu vurulamışlardır (78).

Çeşitli güncel çalışmalarda ikinci trimesterde trizomi 18' li fetüslerde koroid pleksus kistinin saptanma oranı %30-50 olarak verilmekle birlikte, normal fetüslerde saptanma oranı %0,6-3' tür.

748 fetüsü içeren meta-analiz çalışmasında, izole koroid pleksus kisti saptanan fetüslerde 1/374 oranında trizomi 18 saptanmış olup, pozitif prediktif değeri 1/390 olarak bulunmuştur (4).

Çalışmamızda izole koroid pleksus kisti saptanan gebelerin hiçbirinde trizomi 18 de dahil olmak üzere kromozomal anomali saptanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde 1016 fetüsü içeren, 35 yaş altı kadınlarda yapılan geniş çaplı bir meta- analiz çalışmasında da trizomi 18 izlenmemiştir (84).

Banacraff ve arkadaşları düşük riskli hasta grubunda, izole koroid pleksus kisti saptandığında, gebelik kaybı 1/250 olan amniosentez riskinin trizomi 18' li fetüs saptanmam riskinden (<1/374) daha fazla olduğunu vurgulamışlardır. Yazarlar ek sonografik anomali veya yüksek risk faktörü bulunması durumunda amniosentezi sınırlı orada önermekte iken, düşük risk grubunda saptanması halinde non- invaziv testlerin yeterli olabileceğini öne sürmüşlerdir. (4).

Çalışmamızda koroid pleksus kistin diğer sonografik belirteçler ve yapısal malformasyonlar ile birlikte ya da yüksek riskli gebelikler durumunda değerlendirmedeğimiz için bu durumlardaki kromozomal anomali risk artışını saptayamadık. Ancak düşük risk grubu gebelerde izole koroid pleksus kistini değerlendirdiğimiz çalışmamızda hiçbir anomali saptanmamış olması diğer çalışmalarda da öne sürülen bu sonografik belirtecin tek başına anlamlı olmadığı fikrini savunmaktadır.

Trizomi 21' li fetüslerde koroid pleksus kistin prevalansı net değildir. Çünkü izole ya da multiple defekt saptanması durumunda prevalansı araştıran çalışmalar sınırlıdır (75). Bir meta-analiz çalışmasında, izole koroid pleksus kistin saptanmasının trizomi 21' li fetüslerde anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir (53). Her ne kadar çalışmamızda değerlendirdiğimiz hasta sayısı az olsa dahi verilerimiz doğrultusunda bu fikri savunmamız mümkündür. Bridman ve

arkadaşlarının çalışmalarında ek defektlerin de eşlik ettiği durumlarda, koroid pleksus kisti trizomi 21' li olgularda %6-20 oranında saptanırken, normal fetüslerde bu oran %1-2' dir (75).

Koroid pleksus kisti en sık 2. Trimseterde izlenmektedir. İlk trimesterin son dönemlerinde ortaya çıkar erken dönemlerde saptanamamaktadır. Dagklis ve arkadaşlarının 11+0 ve 13+6 haftalık fetüslerde yapmış oldukları çalışmalarında trizomi 21' li fetüs ile normal fetüs arasında prevalans farkı izlememişlerdir (53).

Hurt ve arkadaşlarının 961 izole sonografik belirteci değerlendirdikleri çalışmalarında 146 izole koroid pleksus kisti saptamışlar ve bu belirteci kromozomal anomali varlığı ve olumsuz gebelik gidişatı ile kıyaslamışlardır. Çalışmalarında 3 gebede ölü doğum, 9 gebede preterm eylem ve 5 fetüste konjenital anomali saptamışlardır. Sonuç olarak sonografik belirteç saptanmayan gebelere göre konjenital anomali riskini 1,33 kat, preterm doğum eylemi riskini 1,36 kat, düşük doğum ağırlığını ise 0,84 kat arttırdığını bulmuşlardır. Bu grup gebede trizomi 18 olmak üzere sadece 1 kromozomal anomali izlemişlerdir (69).

Biz çalışmamızda koroid pleksus kisti olan olguların hiçbirinde düşük doğum ağırlığı bulmadık. Doğum haftası ile kıyasladığımız zaman ise 40 olgudan 5' inde erken doğum olduğunu saptadık. Ancak bu kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır. Verilerimizden yola çıkarak izole koroid pleksus kistinin düşük doğum ağırlığı ve preterm eylem ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu söylemek mümkün değildir.

Hiperekojenik barsak; tanım olarak kemik kadar parlaklık veren artmış ekojenitedir. Tek ya da multiple barsak segmentini etkileyebilir. Solid intraluminal ekojenite artışı şeklinde olabileceği gibi sadece duvarda ekojenite artışı olarak da saptanabilir (69). Bazı otörler iliak kemikleri kendilerine referans olarak almaktadır ve ekojeniteyi 1, 2 ve 3 şeklinde derecelendirmektedir (51). Hiperekojen barsak ilk trimesterde saptanabilse dahi ikinci trimesterde daha siktir (85). Üçüncü trimseterde de ekojenik barsağın oldukça sık olarak izlendiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak bu çalışmalar aynı zamanda kolonda mekonyum var ise ekojenik barsağın tamamen normal kabul edilmesi gerektiği fikrin savunmaktadırlar (85). Fetal ekojenik barsağın izole olarak saptandığı fetüslerin %80-90' ında antepartum ya da neonatal herhangi bir etyoloji saptanamamaktadır (85).

Dicke ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre ikinci trimesterde normal popülasyonda hiperkojen barsak saptanma oranı %0,2-1,4' tür. (86). Al- Kouatly ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada bu oran 0,7' dir (87). İruretagoyena ve arkadaşlarının çalışmalarında ise bu oranı %0,6 olarak vermişlerdir (88).

Hiperekojen barsağın sensitivitesi çalışmalar arasında %3,3 ile %27 arasında dağılım göstermektedir. (49, 83, 87). Sensitivitedeki geniş aralık USG' yi kullanan kişinin tecrübesi ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Chasen ise kullanılan frekansın da ekojenik barsak tanısında önemli olduğunu vurgulamıştır. Yüksek frekans normal ve anormal barsak ekojenitesinin ayırımında güçlük yaratabileceğini ve ekojenik odak tanısını arttırabileceğini söylemiştir. Bu nedenler ekojenik barsak tanısında 5 MHz ve daha düşük frekans kullanılmasını önermiştir (85). Çeşitli çalışmalardaki geniş prevalans aralıklarına rağmen normal fetüslerde hiperekojen barsak ortalama %1-2 oranında kabul edilmekte iken, Down sendromlu fetüslerde %13-21 arasında izlenmektedir. (41) Bromley ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada trizomi 21' li fetüslerde hiperekojen barsak insidansını %12,5, normal fetüslerde ise %0,6 olarak saptamışlardır. Yazarlar; sensitivite yüksek olmamakla birlikte spesifitenin oldukça yüksek olduğunu, Down sendromu riskini 5,5 kat arttırdığını vurgulamışlardır (89).

Sepulveda ve Sebire' nin yapmış oldukları çalışmada izole hiperekojen barsak bulunan hastalarda kromozomal defekt bulunma oranı %9 olarak bulunmuştur (90). Chasen ve arkadaşlarının literatür taramalarında ekojenik barsak saptanan fetüslerde anöploidi oranının %3-25 arasında değişkenlik gösterdiğini saptamışlardır. Bunun nedenini ise ekojenik barsak tanısında baz alınan kriterlerin çalışmalar arasında değişkenlik göstermesine ve çalışmaların farklı popülasyonlarda yapılmasına bağlamışlardır. (85)

Simon Bouy ve arkadaşlarının yapmış oldukları geniş seriyi içeren çalışmaya göre anöploidi riskinin yapısal anomali veya multiple sonografik belirteçler taşıyan fetüslerde daha yüksek olduğunu saptamışlardır (91). Geniş seriyi içeren bu çalışmada en sık saptanan anöploidi trizomi 21 bulunmuş olup, ekojenik barsak bulunan fetüslerde anöploidi %71 'dir (91).

103 kromozomal mikroaray analizin yapıldığı bir çalışmada, izole ekojenik barsak olgularında 47 XXY ve 16 p11.2 duplikasyonu olmak üzere iki patojenik bulgu saptanmıştır ve bu kontrol grubunda anlamlı fark bulunmamıştır (92).

Çalışmamızda izole ekojenik barsak bulunan hiçbir fetüste kromozomal anomali saptanmamıştır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz olgu sayısı az olmakla birlikte izole ekojenik barsak varlığının kromozomal anomali ile ilişkisinin bulunmadığını söylemek mümkündür.

Ekojenik barsak varlığı ile kromozomal anomali ilişkisi dışında olumsuz gebelik gidişatının ve olumsuz perinatal sonuçları karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. Hurt ve arkadaşlarının yapmış oldukları 18.841 gebeyi hafif sonografik belirteçler açısından değerlendirdikleri geniş kapsamlı çalışmada izole hiperekojen barsak bulunduran 50 gebede 2 ölü doğum, 6 kromozomal anomali, 6 preterm eylem ve 2 düşük doğum ağırlığına rastlanmıştır. Bu çalışmada tek başına ekojenik barsak varlığının konjenital anomali saptama oranını % 4,54,



preterm eylem saptama oranını % 2,3 ve düşük doğum ağırlığı saptama oranının ise % 1,89 olarak bulunmuştur (69). Goetzinger ve arkadaşları da benzer şekilde tek başına ekojenik barsak varlığını düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulmuşlardır (3-4). Yazarlar, ekojenik barsak ile olumsuz gebelik gidişatı arasındaki ilişkiyi çok açık olmasa da, ekojenite artışına bağlı olarak vasküler akımın kesintiye uğraması ve sonucunda barsak hipoperfüzyonu ve iskemi ile ilişkilendirmişlerdir (93). Blau ve arkadaşlarının 149 ekojenik barsak bulunduran fetüste yapmış oldukları çalışmada izole ekojenik barsak bulunmasının %92,8 oranında sağlıklı gidişat ile ilişkili olduğunu, %5,8 fetüste ise kistik fibrozis, konjenital infeksiyonlar ve diğer yapısal malformasyonlar gibi kötü gidişat ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (94).

Al Kouatly ve arkadaşları ise çalışmalarında diğer çalışmalardan farklı olarak ekojenik barsak ile anöploidi ve kötü gebelik gidişatı arasındaki ilişkiyi daha düşük bulmuşlardır. 175 ekojenik barsak izlenen fetüste % 52,9 oranında kistik fibrozis, % 2,9 oranında otozomal trizomi ve % 0,6 oranında sitomegalovirüs infeksiyonu saptamışlardır. Literatür verileri ile kıyaslandığı zaman farklı bulunan kistik fibrozis, sitomegalovirüs ve anöploidi insidanslarını, çalışmanın keskin dâhil etme kriterlerinin olmasına bağlamışlardır. Yazarlar ayrıca barsak ekojenitesinin multifokal olmasının anöploidi ve kistik fibrozis ile daha çok ilişkili olduğunun altını çizmişlerdir (87).

Lu ve arkadaşlarının hafif sonografik belirteçler bulunduran 591 gebeyi kapsayan çalışmalarında 13 olguda izole ekojenik barsak bulunduğu saptanmış ve bu olgulardan 4 tanesinde ölü doğum izlenmiştir, 1 tanesinde yapısal malformasyonlar ve 1 tanesinde ise pulmoner kist adenom gözlenmiştir. Sonuç olarak yazarlar tek başına izole ekojenik barsak bulunmasının bazı vakalarda artmış büyüme kısıtlılığı ya da intrauterin fetal kayıp dışında prognozunun iyi olduğunu savunmuşlardır (78).

Chasen ve arkadaşları fetal büyüme geriliği ile hiperekojen barsak ilişkisini araştıran çalışmalarında hiperekojen barsak bulunan fetüslerde % 4-21 oranında büyüme geriliği saptanmıştır. Bir başka açıdan düşük doğum ağırlığı olan fetüslerde 10 kat fazla hiperekojen barsak bulunduğunu ifade etmişlerdir (85). Ayrıca yazarlar ekojenik fetal barsak ve fetal büyüme geriliği ile birlikte oligohidramniyoz, ikinci trimesterde artmış serum AFP saptanan gebelerde prognozun kötü olacağını vurgulamışlardır (85).

Çalışmamızda hiperekojen barsak, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftası gibi olumsuz gebelik gidişatı ile kıyaslanmıştır. 40 gebelikten 9 tanesinde erken doğum izlenmiş olup, hiperekojen barsak saptanan gebeliklerde erken doğum oranı % 22,5 olarak bulunmuştur. Ancak bu oran diğer hafif belirteç bulunan gebelikler ve kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hiperekojen barsak saptanan gebelerde düşük doğum ağırlığı ise % 17,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda diğer gruplar ile kıyaslandığı zaman kontrol

grubuna ve aynı zamanda diğer gruplara göre, ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.022$ ). Her ne kadar vaka sayımız az olsa dahi, çalışmamızın verilerinden yola çıkarak ayrıntılı sonografide hiperekojen barsak saptanan gebeliklerin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu söylemek mümkündür.

Ayrıca çalışmamızda hiperekojen barsak saptanan 40 olgudan 1 tanesinde intrauterin gelişme geriliği, 1 tanesinde intrauterin fetal kayıp, 1 tanesinde ise nekrotizan enterokolite bağlı olarak postterm ölüm izlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak bu veriler ile ekojenik barsak arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Dagkis ve arkadaşlarının yapmış oldukları 11+0 ve 13+6. Gestasyonel haftalarda sonografik incelemeye dayalı çalışmalarına göre; trizomi 21' li fetüslerde % 11,4 oranında hiperekojen barsak saptanırken, normal fetüslerde % 2.4 olarak saptanmıştır (53). Çalışmalarının sonucuna göre ilk trimesterde hiperekojen barsağın, trizomi 21' li fetüslerde anlamlı olarak daha sık görüldüğünü söylemek mümkündür. Yine aynı çalışmada bulunan değerler, diğer sonografik belirteçlerden farklı olarak ikinci trimesterde bulunan insidanslar ile benzer bulunmuştur (53).

Çelen ve arkadaşlarının anöploidili fetüslerde saptanan sonografik belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalarında; trizomi 21 yanısıra, trizomi 13' te hiperekojen barsağın ikinci sıklıkta görülen hafif sonografik belirteç olduğunu saptamışlardır (81).

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz minör sonografik belirteç saptanan 120 gebede ve ultrasonografide bulgu saptanmayan 40 gebede, yapılan araştırmalar sonucunda kromozomal anomali bulunamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda; kliniğimizde ikinci trimesterde yapılan ayrıntılı ultrasonografide en sık karşılaştığımız ekojenik kardiyak odak, hiperekojen barsak ve koroid pleksus kisti ile kromozomal anomali arasındaki ilişkiyi saptamak mümkün olmamıştır. Ancak yine de çalışmamız doğrultusunda en sık karşılaşılan bu minör belirteçlerin hiçbirinin kromozomal anomali tanısında tek başına anlamlı olmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda ayrıca bu üç minör sonografik belirtecin kötü gebelik gidişatı ile ilişkisini değerlendirdik. Ayrıntılı ultrasonografide ekojenik kardiyak odak, koroid pleksus kisti ve hiperekojen barsak saptanan gebelerde preterm eylem anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Olumsuz gebelik gidişatı olarak değerlendirdiğimiz bir diğer durum da; düşük doğum ağırlığı olmuştur. Çalışmamızdan yola çıkarak şunu söyleyebiliriz ki; ikinci trimesterde ultrasonografik olarak hiperekojen barsak saptanan bebeklerde düşük doğum ağırlığı görülebilmektedir.

Ancak çalışmamızda değerlendirdiğimiz gebe sayısı sınırlıdır. Ayrıca kromozomal anomalinin varlığının araştırılmasının hasta dosyalarının taranmasına ve bir kısmının da sözel olarak hastadan öğrenilmesine dayanması, çalışmamızın eksik yönü olarak sayılabilir.

Minör sonografik belirteçlerin kromozomal anomali ya da kötü gebelik gidişatı ile ilişkisini değerlendiren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Spang CY, Dashe S. Williams Obstetrik. Ed: Yıldırım G. 24. Baskı. 2016: 292-294.
2. Scott F, Peters H, Boogert T, Robertson R, Anderson J, McLennan A, Kesby G, Edelman D. The loss rates for invasive prenatal testing in a specialised obstetric ultrasound practice. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2002;42(1):55-8.
3. Chou CY, Peng FS, Lee FK, Tsai MS. The Mid-trimester Genetic Ultrasound: Past, Present and Future. Journal of Medical Ultrasound. 2009; 17(3): 143-156
4. Benacerraf, BR. Sonographic findings associated with fetal aneuploidy. In: UptoDate, Basow, DS (Ed), UptoDate, Waltham MA, 2013
5. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel RA. The use of second-trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. Obstet Gynecol. 1996;87(6):948-52.
6. Baltacı V. Üreme Genetiği ve Prenatal Genetik Tanı. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: MN Medikal ve Nobel, 2001: 128-148.
7. Evans MI, Ebrahim SA, Berry SM, et al. Fluorescent in situ hybridization utilization for high-risk prenatal diagnosis: a trade-off among speed, expense, and inherent limitations of chromosome-specific probes. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:1055.
8. Renna DM, Pisani P, Conversano F, Perrone E, Casciaro E, Di Renzo C, Paola MD, Perrone A, and Casciaro S. Sonographic markers for early diagnosis of fetal malformations. World J Radiol. 2013; 5(10): 356–371.
9. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21(4):313-21.
10. Balcı S. Kromozom Hastalıkları. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (Ed.) / Beksaç MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medical Network, 2001: 149-156.

11. Papp C, Bán Z, Szigeti Z, Csaba A, Lázár L, Nagy GR, Papp Z. Prenatal sonographic findings in 207 fetuses with trisomy 21. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):186-90.
12. Sciarra J. *Traditional Amniocentesis, Obstetrics*, Philadelphia, JB Lipincott, 1998:pp. 112-9.
13. Wald N, Stone R, Cuckle HS, Grudzinskas JG, Barkai G, Brambati B, Teisner B, Fuhrmann W. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ.* 1992; 305: 28-33
14. Yenilmez ED, Tuli A. A Non-Invasive Prenatal Diagnosis Method: Free Fetal DNA in Maternal Plasma. *Archives Medical Review Journal.* 2013; 22(3):317-334
15. Li Y. *Biochemical and clinical diagnostic aspects of circulating nucleic acids (PhD thesis)*. Basel, University of Basel, 2005.
16. Resta RG. The historical perspective: the first prenatal diagnosis of a fetal abnormality. *J Genet Counsel.*1997; 6: 81-4.
17. Türkiye Klinikleri Jineokolojik Obstetrik cilt 4, sayfa 4-13, 2011
18. ACOG Practice Bulletin No: 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 217-27
19. Serdar Günalp, Kunter Yüce. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Güneş tıp kitabevi, 3. Baskı,2014; 1295-1300.
20. Ross JA, Jurkoviç D, Nicolaidis K: Coelocentesis: a study of short-term safety. *Prenatal Diagn*,1997;17: 913-917
21. Smidt-Jensen S,Permin M, Philip J. Randomized comparison of amniocentesis and Transabdominal chorionic villus sampling. *Lancet*, 1992;340:
22. Romero R, Goncalves LF, Ghezzi F, Gomez R, Cohen J, Mazor M. Amniocentesis. In: *Fleischer A C, Manning F A, Jeanty P, Romero R Eds. Sonography in Obstetrics and Gynecology Principles&Practice.* 5th Ed, Tennessee: A Simon & Schuster Company, 1996: 629- 658.

23. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. 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):231-7.
24. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao A H Nicolaides K. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2000;20(5):411-6.
25. Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 15;145(1):18-32.
26. Johnson MA, Palomaki GE, Haddow JE. The effect of adjusting maternal serum AFP levels for maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida: A United States Collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:9.
27. Katz VL., Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal AFP. *Obstet Gynecol Survey* 1990; 45:719.
28. Bradley LA., Canick JA., Polamaki GE., et al : Undetectable maternal serum estriol levels in the second trimester: Risk of perinatal complications associated with plasental sulfatase deficiency. *AM J Obstet Gynecol*, 1997; 176:531.
29. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn.* 1996;16(2):143-53.
30. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sgaernt IL, Redman CWG, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485-7
31. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 26–32.
32. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:374.

33. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:322.
34. Flecher A, Maning F, Jeanty P, Romero R. *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. New York: Appleton&Lange, 1996.
35. Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik cilt 4, sayfa 27-31, 2011
36. Breathnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007; 145:62.
37. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340:704.
38. Ermis H.11-14 Gebelik Haftaları Arasında Trizomi Taraması. *Jinekoloji Obstetrik* 2002;12:3374
39. Charasson T, Ko-Kivok-Yun P, Martin F, Sarramon MF. Screening for trisomy 21 by measuring nuchal translucency during the first trimester of pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1997; 26: 671-8.
40. Lembet A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. In: Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A, editors. *Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji*. 2001. P.232-42.
41. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41:247.
42. Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariani S, Pezzullo JC. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:192-7.
43. Rosen T, D'Alton ME, Platt LD, et al. First-trimester ultrasound assessment of the nasal bone to screen for aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2007; 110:399.
44. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:1219.

45. Shanks A, Odibo A. Nasal bone in prenatal trisomy 21 screening. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65:46.
46. Moreno-Cid M, Rubio-Lorente A, Rodríguez MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43:247.
47. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):15-8.
48. Nyberg DA, Resta RG, Mahony BS, et al. Fetal hyperechogenic bowel and Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993; 3:330.
49. Strocker AM, Snijders RJ, Carlson DE, Greene N, Gregory KD, Walla CA, Platt LD. Fetal echogenic bowel: parameters to be considered in differential diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(6):519-23.
50. Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat Diagn.* 2010; 30(7):644-52.
51. Slotnick RN, Abuhamad AZ. Prognostic implications of fetal echogenic bowel. *Lancet.* 1996;347:85-87.
52. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD Jr. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990 Jul;76(1):58-60.
53. Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, et al. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31:132.
54. Havutcu AE, Nikolopoulos G, Adinkra P, Lamont RF. The association between fetal pyelectasis on second trimester ultrasound scan and aneuploidy among 25,586 low risk unselected women. *Prenat Diagn.* 2002; 22:1201.
55. Taner CE, Altınboğa O. Amniosentez yapılan gebelerde fetal intrakardiyak ekojenik odak. *Perinatoloji Journal.* 2011;19(2):51-54.



56. Jeanty P, Rodesch F, Delbeke D, Dumont JE. Estimation of gestational age from measurements of fetal long bones. *J Ultrasound Med.* 1984 Feb;3(2):75-9.
57. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2005 Dec;29(6):386-94.
58. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992; 23:1130.
59. Benacerraf BR, Neuberg D, Bromley B, Frigoletto FD Jr. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med.* 1992 Sep;11(9):449-58.
60. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2001 Oct;20(10):1053-63.
61. DeVore GR, Romero R. Genetic sonography: an option for women of advanced maternal age with negative triple-marker maternal serum screening results. *J Ultrasound Med.* 2003 Nov;22(11):1191-9.
62. Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *Med-GenMed.* 2006; 8: 9.
63. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaidis KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-170.
64. Kirwan D. 18 + 0 to 20 + 6 weeks fetal anomaly scan. In *National Standards and Guidance for England. NHS Fetal Anomaly Screening Programme: Exeter, UK; 2010.*
65. Brawn DL, Roberts DJ, Miller WA. Left ventricular echogenic focus in the fetal heart: Pathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 1994;13:613-6.
66. Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR. Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995;86:998- 1001.
67. Petrikovsky B, Challenger M, Gross B. Unusual appearances of echogenic foci within the fetal heart: are they benign? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8:229-31.

68. Yazıcıoğlu HF, Ozyurt N, Dulger O, Çankaya A. , Aygun M, Demirbaş R. İntrakardiyak Hiperekojenik Odağın Türk Populasyonunda Down Sendromu Belirteci Olarak Kullanımı. *Perinatoloji Dergisi*. 2004;12 (4): 163-67.
69. Hurt L, Wright M, Dunstan F, Thomas S, Brook F, Morris S, Tucker D, Wills MA, Davies C, John G, Fone D, Paranjothy S. Prevalence of defined ultrasound findings of unknown significance at the second trimester fetal anomaly scan and their association with adverse pregnancy outcomes: the Welsh study of mothers and babies population-based cohort. *Prenat Diagn*. 2016 Jan;36(1):40-8.
70. Lorente AMR, Moreno-Cid M, Rodríguez MJ, Bueno G, Tenías JM, Román C, Arias Á, Pascual A. Meta-analysis of validity of echogenic intracardiac foci for calculating the risk of Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(1):16-22.
71. Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The incorporation of maternal age into the sonographic scanning index for the detection at 14-20 weeks of fetuses with Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 10:321-4.
72. Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, Komarniski CA, Souter VL, Uhnich SB, Nyberg DA. Echogenic intracardiac focus in second trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. *Radiology* 2000;216:450-6.
73. Rebarber A, Levey KA, Funai E, Monda S, Paidas M. An ethnic predilection for fetal echogenic intracardiac focus identified during targeted midtrimester ultrasound examination: a retrospective review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:12-6.
74. Coco C, Jeanty P, Jeanty C. An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12672 unselected patients. *J Ultrasound Med* 2004;23: 489-96.
75. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldbery JD. Second trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1044-55.
76. Shanks AL, Odibo AO, Gray DL. Echogenic intracardiac foci: associated with increased risk for fetal trisomy 21 or not? *J Ultrasound Med* 2009;28:1639-43.

77. Rumi Kataguir M, Araujo Júnior E, Silva Bussamra LC, Nardoza LM, FernandesMoron A. Influence of second-trimester ultrasound markers for Down syndrome in pregnant women of advanced maternal age. *J Pregnancy*. 2014;2014:785730.
78. Lu JW, Lin L, Xiao LP, Li P, Shen Y, Zhang XL, Zhang M, Yu MX, Zhang YZ. Prognosis of 591 fetuses with ultrasonic soft markers during mid-term pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;37(6):948-955.
79. Huggon IC, Cook AC, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK. Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 17:11-6.
80. Towner D, Gerscovich EO, Chiong BB, Morris LR, Mc Gahan JP. Comparison of single versus multiple echogenic foci in the fetal heart regarding risk of aneuploidy. *J Ultrasound Med*. 2010;29:1061-7.
81. Celen S, Oruc AS, Döver N, Aydoğan P, Mollamahmutoglu L, Danışman N. Second Trimester Ultrasonographic Findings in Aneuploidic Fetuses:Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital Perinatology Clinic Experience. *Cumhuriyet Med J*. 2012; 34: 66-73.
82. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrason Med* .2001; 20: 655-74.
83. Chudleigh P, Pearce JM, Campbell S (1984) The prenatal diagnosis of transient cysts of the fetal choroid plexus. *Prenat Diagn* 4:135–137.
84. Demasio K, Canterino J, Ananth C, et al. Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187:1246.
85. Chasen ST. Fetal Echogenic Bowel. In: *UptoDate*, Basow,DS (Ed), *UptoDate*, Waltham MA, 2018.
86. Dicke JM, Crane JP. Sonographically detected hyperechoic fetal bowel: significance and implications for pregnancy management. *Obstet Gynecol* 1992;80:778-82.

87. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Streltsoff J, Chervenak FA. The clinical significance of fetal echogenic bowel. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1035-8.
88. Iruretagoyena JI, Bankowsky H, Heiser T, Birkeland L, Grady M, Shah D. Outcomes for fetal echogenic bowel during the second trimester ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(11):1271-3.
89. Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD Jr. Is fetal hyperechoic bowel on second trimester sonogram an indication for amniocentesis? *Obstet Gynecol.* 1994; 83: 647-51.
90. Sepulveda W, Sebire NJ. Fetal echogenic bowel: a complex scenario. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:510-4.
91. Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, et al. Hyperechogenic fetal bowel: a large French collaborative study of 682 cases. *Am J Med Genet A.* 2003; 121A:209.
92. Singer A, Maya I, Koifman A, et al. Microarray analysis in pregnancies with isolated echogenic bowel. *Early Hum Dev.* 2018; 119:25.
93. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, et al. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1341–8.
94. Bleu G, Coulon C, Vaast P, et al. Hyperechogenic fetal bowel: Which fetal and neonatal outcome? A French study of 149 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2015,44(6):558-564

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 03/01/2018  
TOPLANTI NO : 2018/01

#### KARARLAR :

- 9- Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-08-03/01 Protokol no'lu "Gebelerde İkinci Trimestr Ultrasonografisinde Tespit Edilen Hafif Belirteçlerin Fetal Sitogenetik Anomali Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ  
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı