

T.C.

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

BAŞKAN: PROF. DR. NİYAZİ AŞKAR

**ABERAN SAĞ SUBKLAVYEN ARTER;
İKİNCİ TRİMESRTER TRİZOMİ 21'Lİ FETUSLARDA İNSİDANSI
VE DİĞER SONOGRAFİK BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FUAT AKERCAN**

HAZIRLAYAN

DR. HATİCE ÖZBEK YEMEZ

İZMİR -2015

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki eğitimim boyunca bize her zaman destek olan başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Niyazi Aşkar hocama ve asistanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan diğer kıymetli hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez danışmanım olarak bana çalışmalarımda yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Fuat Akercan'a vermiş olduğu emekten dolayı çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimi süresince her konuda bana destek olan, önerilerini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Teksin Çırpan'a, Prof. Dr. Coşan Terek'e, Doç. Dr. Mete Ergenoğlu'na, Doç. Dr. Özgür Yeniçel'e, Uzm. Dr. Ali Akdemir'e, Uzm. Dr. Levent Akman'a, Uzm. Dr. Çağrı Güven'e, sevgili asistan arkadaşlarıma ve diğer hastane personeline teşekkür ederim.

Beni büyütüp yetiştiren, sevgi ve fedakarlıklarını esirgemeyen sevgili anne ve babama, her zaman destekleriyle yanımda olan kardeşlerim ve sevgili eşim Kürşat Yemez'e, kızım İrem Duru'ya teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Hatice Özbek Yemez

İzmir 2015

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

KISALTMALAR

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

GİRİŞ VE AMAÇ

1) GENEL BİLGİLER

2) MATERYAL VE METOD

3) BULGULAR

4) TARTIŞMA

5) SONUÇ

6) KAYNAKLAR

KISALTMALAR

ARSA	:	Aberan Sağ Subklavyen Arter
HCG	:	Human Koryonik Gonadotropin
PAPP-A	:	Pregnancy Assiated Plazma Protein-A
AFP	:	Alfa Feto Protein
uE3	:	Unkonjuge Estriol
RCOG	:	Royal Collage of Obstetrics and Gynecology
MOM	:	Multiples of Median
NT	:	Nuchal Translucency, ense Şeffaflığı
DHEA-S	:	Dehidroepiandrosterone sülfat
FMF	:	Fetal Medicine Foundation
AVSD	:	Atrioventrikuler Septal Defekt
AS	:	Amniosentez
NTD	:	Nöral Tüp Defekti
CRL	:	Baş Popo Mesafesi
CVS	:	Koryon Villus Örneklemesi
Soft Markers	:	Yumuşak Belirteçler
YO	:	Yakalama Oranı

TABLULAR

Tablo 1: Anne yaşı ile Trizomi 21 riski arasındaki ilişki

Tablo 2: Trizomi 21 taramasında kullanılan değişik metodlara ait yakalama oranlarının (YO) %5 yanlış pozitiflik oranı içerisinde kıyaslanması

Tablo 3: Anne yaşı, NT, birinci trimester serum serbest β hCG ve PAPP-A kombinasyonunun Trizomi 21 saptama hızları

Tablo 4: CRL ölçümlerine göre NT persantilleri

Tablo 5: Kromozomal olarak normal fetuslarda CRL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi

Tablo 6: Trizomi 21'li fetuslarda CRL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi

Tablo 7: 13-40. haftalarda gebelik haftasına göre maksilla uzunluğu değişimi

Tablo 8: Vaka ve kontrol grubundaki ARSA görülme oranları

Tablo 9: Vaka ve kontrol grubunda ortalama gebelik haftaları

Tablo 10: Trizomi 21'li fetuslara ait klinik özellikler

Tablo 11: ARSA pozitif veya negatif Trizomi 21'li fetusların klinik özellikleri

Tablo 12: ARSA pozitif Trizomi 21'li fetuslardaki klinik özellikler ve diğer ultrasonografik belirteçler

Tablo 13: ARSA saptanan ve saptanmayan Trizomi 21'li fetuslarda diğer ultrasonografik belirteçler

ŞEKİLLER

- Şekil 1 : Artmış NT görüntüleri
- Şekil 2 : Nazal kemik ölçümü için doğru pozisyon
- Şekil 3 : Burun cildi, burun kemiği ve burun ucu görüntüsü
- Şekil 4 : Nazal kemik yokluğunda eşit işareti izlenmemesi
- Şekil 5 : Maksillar kemiğin ultrasonografik görünümü
- Şekil 6 : Fetal abdominal median sagittal kesit
- Şekil 7 : Duktus venozus akım eğrisi
- Şekil 8 : Ciddi pulmoner stenozlu bir fetüste atrial kontraksiyonlar sırasında, duktus venozusda retrograd akım
- Şekil 9 : Ense pilisi kalınlığı
- Şekil 10 : Hiperekojen bağırsak
- Şekil 11 : Bilateral pyelektazi
- Şekil 12 : Kalpte hiperekojenik odak
- Şekil 13 : Koroid pleksus kisti
- Şekil 14 : Hafif derecede ventrikülomegali
- Şekil 15 : Geniş iliak açısı
- Şekil 16 : Frontomaksillar fasiyal açısı
- Şekil 17 : Normal sağ subklavyen arter
- Şekil 18 : ARSA
- Şekil 19 : ARSA saptanan Trizomi 21'li olgunun patolojik spesmeninin arka plandan görüntüsü
- Şekil 20 : ARSA'nın retroözafagotrakeal alanda yönelişini gösterebilmek için aortik istmusun olabildiğince 90 derece olduğu üç damar-trakea görüntüsü
- Şekil 21 : Üç damar trakea görüntüsünün renkli doppler ultrasonografik görüntüsü

Şekil 22 : Renkli doppler usg ile internal mamarial arterle (a) veya olmadan (b) direkt sağ subklavyen arterin görüntülenmesi

ŞEKİL 23 : On yedi hafta bir günlük Trizomi 21'li fetusda ARSA' nın trakeanın arkasından yönelişi. T: Trakea

ŞEKİL 24 : On dokuz hafta dört günlük Trizomi 21'li fetusa ait ARSA görüntüsü

ŞEKİL 25 : Trizomi 21'li fetusa ait nazal bone aplazisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Anomalili gebelikler tüm gebeliklerin %1-3'ünü oluşturmaktadır ve tanı konulmadığı takdirde ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Prenatal tanı; fetal kromozomal anomalilerin, diğer fetal malformasyon ve hastalıkların intrauterin olarak saptanması anlamına gelmektedir. Geçtiğimiz son on yılda fetal kromozomal anormalliklerin prenatal saptanmasında kullanılabilecek noninvaziv metodların daha da geliştirilmesinde belirgin bir ilerleme kaydedilmiştir. Fetal kromozomal anormalliklerin taranmasında biyokimyasal testler (ilk trimester tarama testinde maternal serumda bakılan human koryonik gonodatropin , gebeliğe bağlı plazma protein-A ve ikinci trimester tarama testinde maternal serumda bakılan alfa fetoprotein, östriol ve human koryonik gonodatropin) ve ultrasonografi (11-14. haftalarda bakılan ense şeffaflığı, 18-23. haftalarda uygulanan ayrıntılı sonografi) standart uygulamalar haline gelmiştir (1,2).

Son 20 yıl içinde sonografide gerek teknik özellik, gerekse kullanan hekimlerin bilgi ve eğitimindeki sistematik yaklaşımlar sayesinde yaşanan ilerlemeler pek çok anomalinin erken dönemde tanınmasını mümkün kılmıştır. Fetal kromozomal anomali açısından risk taşıyan gebeliklerde kesin tanı konulabilmesi için amniosentez (AS) ya da koryonik villus örneklemesi (CVS) gibi invaziv prenatal tanı yöntemleri ailelere önerilmektedir. İnvaziv tanı yöntemleri ile Trizomi 21 veya herhangi bir anomali saptanan gebelerin gebeliklerini devam ettirmek isteyip istememeleri tamamen ailelerin kararıdır.

Son yıllarda infertilite tedavisinde sağlanan gelişmelerin de yardımıyla ileri yaş gebelikleri artmış ve bunun sonucu olarak da ikinci trimesterde yakalanan Trizomi 21 olgularının sıklığı 1/740'tan 1/504'e yükselmiştir (3). Risk altındaki gebelikler, ileri maternal yaş, artmış nukhal kalınlık, pozitif serum taraması, daha önceki gebelikte anomalili bebek öyküsü, parental kromozomlara ait problemler ve ultrason ile tesbit edilmiş anomalileri de içeren faktörlerle belirlenebilmektedir. Maternal yaşa bağlı bu aneuploidi taraması, Trizomi 21'li doğumların ancak %20-30'unun 35 yaş ve üzerindeki annelerde görülmesinden dolayı aslında etkili bir tarama yöntemi değildir. Trizomi 21'li fetus taşıyan gebelerin ikinci trimester maternal serum biokimyasal analizlerinde, azalmış alfa fetoprotein (AFP), artmış human koryonik gonodatropin (serbest β hCG) ve azalmış unkonjuge estriol bulunması (uE3), yine birinci trimesterde maternal serum biokimyasalarında artmış serbest β hCG ve azalmış gebeliğe bağlı plazma protein-A (PAPP-A) saptanması, sadece maternal yaşın risk

hesaplamasında kullanılmasından daha doğru sonuçlar verebilmektedir. Buna ilave olarak ilk trimesterde (11-14.gebelik haftaları arasında) Trizomi 21'li fetusların çoğunun posterior servikal bölgelerinde cilt altında artmış sıvı (nukhal translusensi) bulunmaktadır. Maternal yaşın ilk trimester maternal serum PAPP-A, serbest β hCG değerleri ve NT ile kombine edilmesi, yine maternal yaşın ikinci trimester maternal serum biokimyası ile kombine edilmesi, Trizomi 21 için risk hesaplamasında daha doğru sonuçlar verebilmektedir. 1/270 ve üzeri olan değerler tarama pozitif olarak alındığında, maternal yaş ve ikinci trimester serum biokimyası kombine edilerek Trizomi 21'li fetusların %60'ı yakalanabilmekte iken, ilk trimester PAPP-A ve serbest β hCG değerleri NT ile kombine edildiğinde ise Trizomi 21'li fetusların %80-85'i yakalanabilmektedir. Bu sonuçlar sadece maternal yaş kullanılarak yakalanabilecek olan Trizomi 21'li fetusların oranından (%20-30) çok daha yüksektir. İlk ve ikinci trimester tarama yöntemlerinin farklı sonuçlar vermesi, invaziv prenatal tanı önerilecek grubun hangi sonuçlara göre belirleneceği ve ilk trimester taraması yapılan gebelere ikinci trimester taraması yapılıp yapılmaması konusunda farklı görüşler ve uygulamalar bulunmaktadır. Ancak ilk trimester maternal serum biokimyasının, NT ve maternal yaş ile kombine edilmesinin ikinci trimester maternal serum biokimyası ve maternal yaş kombinasyonu ile yapılan taramadan daha iyi sonuç verdiği bilinmektedir.

İlk trimester ya da ikinci trimester tarama testlerinin yüksekliği dışında prenatal tanı için yapılan AS ya da CVS gibi invaziv testler için diğer endikasyonlar arasında, kromozal anomalili bebek öyküsü, annenin veya babanın kromozomlarında dengeli translokasyonlar bulunması, ultrasonda fetusta yapısal anormalliklerin saptanması ve anne ya da babada otozomal veya X'e bağlı taşıyıcılık ve hastalık durumları sayılabilir. Amniosentez günümüzde en çok önerilen ve uygulanan testtir. Amnion sıvısındaki fetal deri, gastrointestinal ve solunum sistemlerinden dökülmüş olan hücrelerin ayrılarak hücre kültüründe çoğaltılmasının ardından karyotipleme esasına dayanan bu yöntem, ilk kez 1960' larda uygulanmıştır. Amniosentez genellikle 15. gebelik haftasından sonra uterusun abdominal bir organ olduğu, maternal bağırsak yaralanma riskinin en az olduğu dönemde uygulanır. 15-18. gebelik haftasında uterusda yaklaşık olarak 150-250 ml amniotik sıvı bulunmaktadır. Erken ikinci trimesterde böylece gerekli olan ortalama 20 ml amniotik sıvı, fetusu riske etmeden alınabilir ve yeterli hücre genellikle bu sıvı içinde bulunur. Erken amniosentez (13.gebelik haftasından önce) erken tanı avantajı sağlaması nedeniyle denenmiş fakat fetal kayıp ve komplikasyonların fazla olması nedeniyle terkedilmiştir. 14. gebelik haftasından önce yapılan amniosentezde, en önemlisi talipes equinovarus olan deformitelerde on kat artışa neden olan bazı çekinceler ortaya çıkmıştır (3,4,5). Erken amniosentez ile fetal deformite görülmedeki artışın yanısıra, işlem başarısızlığı, kültür başarısızlığı ve

fetal kayıp oranlarında da artış bulunmaktadır. Bu nedenlerle erken amniosentez uygulanmamalıdır. Amniosentezin en sık komplikasyonları olan vaginal kanama, membran rüptürü, korioamnionit ve gebelik kaybı amniosentez yapılmamış gebelerde de görülebilmektedir. İşlem sonrası fetal kayıp oranının normal popülasyonda görülen kayıp oranına ilave olarak %1 kadar artabileceği hastalara söylenmelidir. Koryonik villus örnekleme ise ilk defa 1975'de Çin'de uygulanmıştır. Karyotiplemede erken tanı ihtiyacının artması ile ultrasonografi eşliğinde 1980'lerden sonra daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Önceleri ultrason eşliğinde transservikal koryon villus örnekleme fetal tanı için güvenli ve doğru bir metod olarak kabul edilirken daha sonraları transabdominal CVS alternatif olarak geliştirilmiş ve geniş uygulama alanı bulmuştur. Son adet tarihinden itibaren 70-97. günler arasında uygulanan CVS ile ilk trimesterde prenatal tanı emniyetli bir şekilde yapılabilir. Bu zaman aralığı erken gebelik kayıplarının sık olduğu dönemden uzaklaşmak için seçilmiştir. Daha erken dönemde örnekleme yapmak fetal anomali oranını arttırmaktadır, bu nedenle rutin olarak uygulanmamalıdır. CVS endikasyonları genel olarak amniosentez endikasyonları ile aynıdır. CVS teknik olarak gebeliğin her üç trimesterinde de uygulanabilir. Transservikal ve transabdominal olmak üzere iki yol ile uygulanır. Birçok merkezden tekrarlanan yayınlarda CVS sonrası düşük gebelik kaybı oranları ve yüksek derecede güvenli olduğuna dair oranlar bildirilmektedir. Deneyimli merkezlerde CVS'in yapıldığı andan 28. gebelik haftasına kadar gebelik kaybı oranları ortalama %2-3'tür. İşleme bağlı gerçek gebelik kaybı oranlarını belirlemek, aslında bu gebelik haftalarında herhangi bir işlem yapılmadığı takdirdeki bazal gebelik kaybı oranlarının da %2-3' lere varabileceğinin bilinmesi nedeni ile tam anlamıyla mümkün olmamaktadır. Son zamanlarda, CVS sonrası işleme bağlı gebelik kaybı oranı %1 olarak kabul edilmektedir. Bu da amniosentez sonrası işleme bağlı fetal kayıp oranlarından çok da farklı değildir.

Trizomi 21 açısından yüksek riskli grubu daha iyi tanımlayarak hem AS/CVS sayısını ; dolayısı ile bu işlemlere bağlı komplikasyonları azaltmak hem de duyarlıktan ödün vermemek ve daha yüksek saptama oranlarına ulaşmak amacı ile ultrasonografi yardımı ile aneuploidi riskini belirlemek olarak niteleyebileceğimiz genetik sonografi kavramı geliştirilmiştir. Trizomi 13 ve 18 'de görülen yüksek major anomali sıklığı (%83-100) nedeniyle ultrasonografi çok etkin bir risk tayin aracıdır. Ancak Trizomi 21 olgularının yaklaşık %25'inde ultrasonografik olarak major fetal anomali saptanır. Normal fetuslarda da sıklıkla görülebilen, çoğunlukla gelip geçici karakterde, fetusun prognozu üzerinde ciddi etkisi olmayan, ancak Trizomi 21'li fetuslarda daha sık görüldüğü için Down sendromunun ultrasonografik belirteçleri olarak kabul edilen değişiklikler (soft markers) Trizomi 21 riski modifikasyonunda kullanılırlar. Bu belirteçlerin en sık kullanılanları arasında ense pili kalınlığı,

hiperekojen bağırsaklar, ekojenik intrakardiyak odak, kısa ekstremiteler, pyelektazi, hafif derecede ventrikülomegali, geniş pelvik açısı, koroid pleksus kisti sayılabilir. Son yıllarda bu belirteçlere fasiyal frontomaksiller açısı, aberan sağ subklavyen arter, perikardiyal mayi artışı, trikuspid kaçığı, asimetrik dört kadran gibi ekler yapılarak işlemin duyarlılığı artırılmaya çalışılmaktadır.

Aortik arkın normal dallanma paterninde sağ subklavyen arter sağ brakiosefalik arterden dallanmaktadır. Daha nadir varyantında ise sol subklavyen arterden sonra bağımsız dördüncü damar olarak aortik arkta doğar, trakeanın arkasına yönelir ve sonrasında sağ omuza doğru döner. Bu anormal doğma aberan sağ subklavyen arter (ARSA) olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda ARSA'nın Trizomi 21'li fetuslarda daha yüksek insidansa sahip oluşu görülmüştür (%30-40). Çalışmamızda da intrauterin Trizomi 21 tanısı konulmuş fetuslar ARSA'nın varlığı açısından ultrasonografi ile değerlendirilip; eğer varsa eşlik eden diğer sonografik anomalilerle ilişkisi değerlendirilecektir. Çalışmamızda ARSA'nın obstetri pratiğinde Trizomi 21 riskini belirlemede diğer soft markerların (yumuşak belirteçler) yanında ultrasonografik bir belirteç olarak kullanılmasının ne derece faydalı olabileceğini ortaya koymayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kalıtsal hastalıklar, tedavisi mümkün olmayan, toplumlar arasında farklılıklar gösteren bir hastalık grubudur. Canlı doğan her 100 bebekten ortalama 3'ünde konjenital bir anormallik bulunur. Bu anormalliklerin çoğu zaman nedeni bilinmez. Canlı doğan bebeklerin yaklaşık %3'nün yaşamını etkileyen doğumsal yapı bozukluklarının daha çok kalıtsal hastalıklar sonucu oluştuğu bilinmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde kalıtsal hastalıkların, özellikle de kromozom anomalilerinin saptanması, genetik danışma ve ailenin isteği ile etik kurullar içerisinde uygun bulunması halinde, gebeliğin erken sonlandırılabilmesi için bir seçenek sunulabilmesini sağlamaktadır(6).

Spontan düşük olgularındaki kromozomal anomali oranı %60'dır. Major anomalili gebeliklerin büyük bölümü doğal seleksiyonla, abortusla sonuçlanmaktadır. Böylece majör kromozom anomalilerinin genellikle fetusun canlı doğumuna izin vermediği sonucu ortaya çıkmaktadır. Canlı doğumların ise yaklaşık 1/160'ında kromozom anomalileri saptanmaktadır, doğumsal yapı bozukluklarının yaklaşık %6'sının nedeni kromozom anomalileridir (7).

TRİZOMİ 21 (DOWN SENDROMU)

Down sendromu 21 numaralı kromozomun trizomik olması sonucu oluşur. Bu hastalığın fenotipik bulguları ilk defa İngiliz Doktor John Langdon Down tarafından 1866'da tanımlanmıştır (8). Yaklaşık 100 yıl sonra Lejeune ve arkadaşları 1959'da Down sendromuna 21 numaralı kromozomun trizomik olmasının neden olduğunu bulmuştur. Trizomi 21 genellikle 800 ile 1000 doğumda 1 görülür. En sık görülen ölümcül olmayan trizomi olduğu için, genetik tarama ve test protokollerinin çoğunun odağındadır. 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 mozaizmdir.

Trizomi 21'li çocuklarda yukarı çekimli palpebral fissürlerle birlikte epikantal kıvrımlar, basık bir burun kökü, düzleşmiş bir occiputla birlikte küçük bir baş ve dil protüzyonuyla birlikte belirgin bir hipotoni vardır. Ensede sıklıkla gevşek bir deri, kısa ve kalın parmaklar, tek bir palmar çizgi ve beşinci parmağın hipoplazisi ve birinci ve ikinci ayak parmakları arasında boşluk veya sandalet parmağı

boşluğu (sandal-toe-gap) vardır. Sonografik değerlendirmede görülebilen ilişkili major anomaliler kardiak anomaliler (özellikle endokardiyal yastık defektleri) ve duodenal atrezi gibi gastrointestinal atrezilerdir.

Trizomi 21 spontan düşüklerin %66-80'ini, mental retarde hastaların %15'ini oluşturur. Vakaların %85'i 1 yaşına kadar ulaşabilirler ve yaşayan Trizomi 21'li vakaların hayatta kalabilenleri arasında 50 yaşına ulaşanlar %50'dir. Mortaliteye neden olan sebeplerin başında konjenital kalp hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve malignansiler gelmektedir. Ölümünün %10'u lösemi ve diğer malignansiler nedeniyle olmaktadır. Trizomi 21 , 700 doğumda 1 görülmekle birlikte özellikle anne yaşı arttıkça görülme sıklığı artmaktadır. Trizomik sendromların ortak özelliği mayotik non-disjunction'dur. Non-disjunction'dan yaş, radyasyon ve viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır (8,9).

TRİZOMİ 21'İN SİTOGENETİK TİPLERİ

A- Regüler Tip Trizomi 21: 47,XY+21 ve 47,XX+21 tüm olguların % 94'ünü oluşturur. Mayotik bölünmede 21 numaralı kromozomun ayrılmasındaki başarısızlık (non disjunction) olarak tanımlanır. Bu vakalarda 3 adet 21 numaralı kromozom mevcuttur (8, 11).

B- Translokasyon Tipi Trizomi 21: Tüm hastaların %3.6'sını oluşturur. Fazla olan 21 no'lu kromozom sıklıkla D grubu (13-14-15), nadiren G grubu (21-22) kromozomlardan birisi ile translokasyon oluşturur (46 XX, t(13q;21q) ve 46 XY,t(13q;21q) gibi).

C- Mozaik Tip Trizomi 21: Tüm olguların %2.4'ünü oluşturur. Normal hücre dizileri yanında trizomik hücre dizileri vardır(46 XX / 47 XX+21 ve 46 XX / 46 XX+13/21 gibi).

Genel olarak Trizomi 21 sitogenetik tipleri ile mental retardasyon ağırlığı arasında kesin bir ilişki yoktur. Trizomi 21'li çocuklar geç öğrenip çabuk unutulur, zeka düzeyleri (IQ) 20-85 civarındadır. Ortalama boyları 140-160 cm'dir (8, 11).

Prenatal tanı için başvuran ailelerde, daha önceki Trizomi 21'li çocuğun sitogenetik tipinin bilinmesi hem hastaya kesin tanı konulması hem de ailelere verilecek genetik danışma açısından önemlidir. Trizomi 21'in prenatal tanısı ancak karyotipleme ile kesinleşir.

PRENATAL TANI ENDİKASYONLARI

Prenatal tanı endikasyonu gerektiren risk grubundaki hastalar şöyle sıralanabilir:

a) İleri anne yaşı (35 yaş ve üstü): Maternal yaş artımı ile kromozomal düzensizlik riski artmakta ve en sık olarak da Trizomi 21 görülmektedir. Tablo 1'de , canlı doğan bebeklerde anne yaşı ile Trizomi 21 riski arasındaki ilişki belirtilmiştir (9, 10).

Anne Yaşı	Down Sendromu Riski
20	1/1667
25	1/1250
30	1/952
35	1/385
40	1/106
45	1/30

TABLO 1: Anne yaşı ile Trizomi 21 riski arasındaki ilişki

Tabloya bakıldığında anne yaşı ilerledikçe Trizomi 21 'li bebek doğurma riskinin artmakta olduğu görülür. Ancak son yıllarda birinci trimester tarama testinin etkin kullanıma girmesi ile sadece maternal yaşa bağlı karyotipleme daha az yapılmaktadır.

b) Anomalili bebek doğurma öyküsü: Daha önceden kromozomal anomalili bebeğe sahip olan hastalarda, ikinci bebeğin kromozomal anomali riskinin değerlendirilmesi amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Daha önceden Trizomi 21'li bebeği olan annelerde eğer bebeğin karyotipi 47,XX+21 veya 47,XY+21 ve anne yaşı 25'in altında ise Down sendromunun tekrarlama riski %1-2'dir. Fakat aynı anne 33 yaşından sonra tekrar gebe olursa yaşa bağımlı olarak risk artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı daha önceden anomalili bir çocuk doğurmuş gebelere anne yaşına bakılmaksızın, invaziv prenatal tanı işlemleri yapılması önerilmektedir(12).

c) Tekrarlayan abortus öyküsü: Gebeliklerin yaklaşık %15-20'sinin düşükle sonuçlandığı düşünülmektedir. Ancak kadınların çoğunlukla erken dönemdeki düşüklere fark edememeleri

nedeniyle bu oranın daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, tekrarlayan fetal kayıp hikayesi olan gebelerde kromozomal anomalili bebeğe sahip olma riskinin arttığı vurgulanmıştır (15, 16). Luteal faz yetmezliği gibi özel bir nedene bağlanamayan iki veya daha fazla sayıda spontan abortus hikayesi olan gebelerde kromozomal anomalili fetusa sahip olma riski artmıştır. Anne ve baba gebelik öncesi dönemde genetik açıdan incelenmelidir (16).

PRENATAL TANIDA TARAMA TESTLERİ

Non-invaziv prenatal tanı yöntemleri içinde en sık kullanılanları ultrasonografi ve anne kanından yapılan tarama testleridir (18). Tarama programlarının amacı, fetal sağlık problemlerini doğrudan belirlemek veya riskli gebelikleri tanımlayarak prenatal tanı programlarına sevk etmektir. Ayrıca diğer bir neden de kesin tanı sağlayabilen invaziv prenatal tanı yöntemlerinin belli bir komplikasyon oranına sahip olmalarıdır (18).

1. MATERNAL KANDA BAKILAN MARKERLAR

Maternal kanda bakılan tarama testleri 1. trimesterde ikili tarama testi (serbest β hCG ve PAPP-A), 2. trimesterde üçlü tarama testi (AFP, serbest β hCG ve uE3) veya dördü tarama testidir (AFP, serbest β hCG, uE3, inhibin A). On altıncı gebelik haftasında normal fetusa sahip annelerin serumundaki AFP, uE3, serbest β hCG konsantrasyonlarının medyan değerinin, Trizomi 21'li fetus taşıyan gebelerdeki medyan değerlerden farklı olduğunun anlaşılmasıyla bu hormonların riskli grubu taramada kullanılabileceği düşünülerek üçlü test olarak kullanılması önerilmiştir. Üçlü tarama ile Trizomi 21'li fetusların %60'ı saptanabilmektedir. Dördü test bu üç hormon değerine inhibin A eklenmesi ile oluşur ve sensitivitesi %70'dir.

1.1 I. TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

İlk kez 1997 yılında Royal Collage of Obstetrics and Gynecology (RCOG) çalışma grubu 15-22. gebelik haftalarında Trizomi 21 taramasında kullanılan spesifik serum belirteçleri kadar etkin olabilecek, ilk trimester serum markerlarından söz etmişlerdir. İlk trimesterde kullanılan spesifik serum markerlarından en iyi bilinenleri PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) ve serbest β hCG'dir. PAPP-A ve serbest β hCG'nin 9-11. gebelik haftalarında Trizomi 21 yakalama oranı %5

yanlış pozitiflikle %60'dır. Bu oran yaklaşık olarak 2. trimester üçlü tarama testiyle aynı düzeydedir (19, 20).

Trizomi 21'li fetusların maternal serum serbest β hCG seviyeleri ilk trimesterde kromozomları normal olan fetuslara oranla daha yüksek, PAPP-A seviyesi ise daha düşüktür. Sadece anne yaşı kullanıldığında Trizomi 21 yakalama oranı %30'dur. Anne yaşı ve 11-13 hafta+ 6 gün arasında ölçülen NT(nuchal translucency) kalınlığının birleştirilmesi etkin bir Trizomi 21 tarama metodu olup, %5 invaziv test oranı ile, trizomili gebeliklerin %75'ini tanıyabilmektedir. Bunlara, 11-13. haftalarda anne serumunda serbest β hCG ve PAPP-A analizi de eklendiğinde kromozomal defektlerin yakalanma oranı %85-90'a çıkmaktadır. 2001 yılında, Trizomi 21'li fetüslerin %60-70'inde burun kemiğinin 11-13. haftalardaki ultrason muayenesinde görülmediği bildirilmiştir. Burun kemik muayenesinin birinci trimester ultrason ve serum biyokimya taramasına eklenmesi ile testin duyarlılığı %95'in üzerine çıkarılmıştır (19, 20). Tablo 2'de Trizomi 21 taramasında kullanılan değişik metodlara ait yakalama oranlarının kıyaslaması verilmiştir.

	Yakalama oranı (YO)
Anne yaşı (AY)	% 30
AY ve 15-18. haftalarda maternal serum biyokimyası	% 50-70
AY ve 11-13hafta 6 gün arasında nukhal translusensi (NT)	% 70-80
AY , NT ve 11-13 hafta 6 gün arasında bakılan maternal serum serbest β hCG ve PAPP-A	% 85-90
AY , NT ve 11-13 hafta 6 gün arasında fetal nazal kemik (NK)	% 90
AY , NT , NB ve 11-13 hafta 6 gün arasında bakılan maternal serum serbest β hCG ve PAPP-A	% 95

TABLO 2 : Trizomi 21 taramasında kullanılan değişik metodlara ait yakalama oranlarının (YO) %5 yanlış pozitiflik oranı içerisinde kıyaslanması.

PAPP-A (PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEİN-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(19).

Trizomi 21'li gebelerde PAPP-A sağlıklı gebeliklere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir. İlk kez 1992'de Wald, ilk trimesterde PAPP-A'nın Trizomi 21'li gebeliklerde normalden düşük olduğunu ileri sürmesiyle çalışmalar başlamıştır. Normal 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. 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 (19).

SERBEST BETA HCG

Hemen tüm insan dokuları tarafından yapılan, karbonhidrat yan zincirleri taşıyan bir glikoprotein hormondur. Plasenta tarafından bu protein glikozillenecek yarı ömrü uzamaktadır.

HCG'nin alfa ve beta subünitleri bulunmaktadır. Alfa subüniti FSH, LH ve TSH'nın alfa subünitleriyle aynıdır. HCG sinsityotrofoblastlardan salgılanmaktadır ve %1'den azı serbest formda bulunmaktadır (19).

Trizomi 21'li etkilenmiş gebeliklerde, birinci ve ikinci trimesterde serbest β hCG seviyesi kromozomal olarak normal fetus taşıyan gebeliklere oranla yüksektir. Trizomi 21 bulunmayan gebelikte değer 1 MoM (Multiples of Median) alındığında, Trizomi 21'li gebeliklerde ortalama olarak 1.9 MoM değeri saptanmaktadır. Total hCG'de fark bu denli izlenmemektedir. Trizomi 18'de ise serbest β hCG belirgin olarak düşmektedir (0.18 MoM).

PAPP-A VE SERBEST β HCG KOMBİNASYONU

PAPP-A'nın tek başına Trizomi 21'i yakalama oranı %52.2 iken, serbest β hCG'nin yakalama oranı %41.8 düzeyindedir. Bu iki parametre birlikte kullanıldığında ise Trizomi 21'i yakalama oranı %64'e çıkmaktadır (19). Bu iki serum markerı son derece değerlidir.

PAPP-A, SERBEST β HCG VE FETAL ENSE ŞEFFAFLIĞI KOMBİNASYONU

Ense şeffaflığı, fetal ensede subkutan bağ dokusunun ödeme bağı kalınlaşması ile oluşur. Etyolojide lenfatik sistemde bir patoloji düşünülmektedir. İkinci trimesterde aksiyel planda talamustan geçen bir kesitte ense derisinin kalınlığı ölçülebilir. Birinci trimesterde talamustan geçen kesiti bulmak zor olduğu için sagittal kesitte servikal vertebranın dışı ile ense derisinin dışı arasındaki mesafe ölçülmektedir. 10. ve 14. gebelik haftaları arasında ölçülen subkutan bağ dokusunun kalınlığının 3 mm ve daha fazla olması yaşa bağı kromozom anomali riskini 10 kat arttırmaktadır. 1. trimesterde görülen ense ödemi %30-50 oranında kromozom anomalileri ile birlikte görülmektedir. Ense ödemi özellikle Trizomi 21'li fetuslarda sık görülmektedir(21).

Gerek normal, gerekse Trizomi 21'li gebelerde ense kalınlığı ile anne serum serbest β hCG ve PAPP-A seviyeleri arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Anne serum serbest β 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 (19, 20).

Tablo 3'de anne yaşı, NT, birinci trimester serum serbest hCG ve PAPP-A kombinasyonunun Trizomi 21 saptama hızları verilmiştir.

Çalışma	Trizomi 21	Gebelik haftası	Tarama(+)(%)	Tanı oranı(%)
Brizot,1994-1995	80	10hf-14hf	5	89
Orlandi,1997	11	9hf-14hf	5	87
De Graff,1999	37	10hf-14hf	5	85
De Biasio,1999	13	10hf-14hf	3,3	85
Spencer,1999	210	10hf-14hf	5	89

TABLO 3:Anne yaşı, NT, birinci trimester serum serbest β hCG ve PAPP-A kombinasyonunun Trizomi 21 saptama hızları

Birinci trimester tarama testleri için optimal zamanlamada, serbest β hCG ve PAPP-A ile biyokimyasal taramanın 9. hafta ile 13 hafta 6 gün arası, ense şeffaflığı taramasının 11. hafta ile 13 hafta 6 günler arasında yapılması önerilmektedir. Biokimyasal parametreler erken gebelik haftalarında (9 hafta) daha iyi sonuç vermekte, ancak ultrason ile yapılmaları daha uygun olduğu için 11 ile 13 hafta 6 gün arasında taramanın yapılması önerilmektedir.

1.2 II. TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

1980-1990'lı yıllar arasında maternal serumda AFP, serbest β hCG ve uE3'ün ölçümüne dayanan üçlü tarama testi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Üçlü tarama testi ile %5 yanlış pozitiflikle Trizomi 21 yakalama oranı %60 civarındadır. İkinci trimester (16-20. haftalar arası) üçlü tarama testinde Trizomi 21 haricinde aneuploidi, Trizomi 18, triploidi ve seks kromozom anomalilerini de tespit etmek mümkündür. Tarama testlerinde kullanılan markerların düzeyi normal popülasyondaki ortanca değerinin katları olarak ifade edilmektedir(MoM: Multiples of Median). Her gebelik haftası için normal gebelerden ortalama alınarak elde edilen serum düzeyi 1.0 MoM olarak kabul edilmektedir (22, 23). Cuckle'nin yaptığı metaanalizde serbest β hCG ve AFP kullanılarak 2. trimesterde Trizomi 21 yakalama oranı %62 olarak bildirilmektedir (27). Bu iki parametreye uE3 eklendiğinde oran %65, İnhibin-A eklendiğinde ise oranın %72 düzeylerine ulaştığı bildirilmektedir. Birinci trimester tarama testinin daha yüksek yakalama oranlarına ulaşması ve daha erken yapılabilmesi Trizomi 21 taramasında etkili taramayı birinci trimestere çekmiştir. Bu nedenle birinci trimester taraması birçok merkezde tek kullanılan tarama testi olarak yerini almıştır.

ALFA FETO PROTEİN (AFP)

AFP, 590 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. İntrauterin dönemde ilk olarak yolk sac hücrelerinde yapılır, sonra da fetal karaciğer tarafından sentez edilir. 5 ve 12. haftalar arasında anne serumundaki AFP kaynağı karaciğer, amniyon sıvısındaki AFP kaynağı yolk sac'tır. 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(24). 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'nin yaklaşık 150-200, maternal serum AFP'nin ise 50.000-100.000 katıdır (23, 24). Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi %75-96 transplasental diffüzyon, %6-10 membran diffüzyonu ile olmaktadır. Maternal serum AFP düzeyinde 12. haftadan sonra 32. haftaya kadar haftada %15'lik artış olduğu için test yapılırken gebelik haftasında yapılacak bir hata yanlış sonuç çıkmasına sebep olur. Anne ağırlığı ile AFP arasında negatif korelasyon vardır (25).

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 gebelik gibi durumlarda da maternal serum AFP artmaktadır(26).

Maternal serum AFP bir tarama testidir. Tarama testi için en uygun zaman 16. ve 18. haftalardır. Çünkü bu haftalarda normal gebelerle NTD olan gebeler arasındaki fark en fazladır. Ancak 15-22. haftalar arasında da taramada kullanılabilir. NTD taramasında günümüzde kabul gören maternal serum AFP sınır değeri 2-2.5 MoM'dur.

Trizomi 21'li gebeliklerde 2. trimesterde maternal serum AFP değeri normalden daha düşüktür. Wald ve Cuckle AFP'nin normal populasyon ortalaması 1 MoM kabul edilirse Trizomi 21'li gebeliklerde bu değer 0.75 MoM olduğunu göstermişlerdir (27).

Trizomi 21'li fetuslarda AFP düşüklüğü fetal karaciğerden yetersiz senteze bağlanmaktadır. Tarama testi olarak yaş ile birlikte maternal serum AFP kullanılırsa %6.8 yanlış pozitiflikle Trizomi 21

yakalama oranı %40'dır. Bunlara serbest β hCG ve uE3 eklenmesi ile yapılan üçlü tarama testi daha yüksek yakalama oranlarına sahiptir. Trizomi 21 riskinin yüksek olduğu durumlarda, maternal serum AFP ve uE3 düzeyi ortalamadan düşük, serbest β hCG düzeyi ise yüksek bulunmaktadır. Her üç parametrenin yaşla korelasyonu sonucu Trizomi 21 saptama oranı %60-65'lere çıkmaktadır (23).

Üçlü tarama testi, ideal olarak 16-20. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. Tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal parametrelerin serum düzeyleri toplumlar ve ırklar arasında farklılık gösterebildiğinden testlerin uygulanması sırasında uygun popülasyon kontrollerinin sağlanması gereklidir. Yapılan maternal serum tarama testi sonucunda artmış risk ile karşılaşıldığında, testin tekrarı yapılmamalıdır. Çünkü gebelik haftası ilerledikçe etkilenmiş gebelerdeki biyokimyasal markerlar normal popülasyona yaklaşmakta ve testin tekrarı Trizomi 21 yakalama oranını azaltmaktadır (23).

UNKONJUGE ESTRİOL (uE3)

Gebelikte, estriol 9. haftada fetal adrenal gland kökenli 16 DHEA-S'ın (16 dehidro epiandrosterone sülfat) androjene dönüştürülüp sonradan aromatize edilmesiyle elde edilir. Trizomi 21'li gebeliklerde uE3 düzeyi normal gebeliklere göre düşüktür ve uE3 Trizomi 21 taramasında en az etkili markerdir (23).

Düşük unkonjuge serum östriol düzeyi kötü gebelik sonuçları ile de ilişkilidir. Çok düşük değerler (0,0-0,15 MoM) fetüs ve plasentanın biyokimyasal bozukluklarını düşündürür. Bu denli düşük östriol değerleri; plasental sulfataz yokluğu, konjenital adrenal hipoplazi, adrenokortikotropin eksikliği, hipotalamik kortikotropin yetmezliği, anensafali ve Smith Lemli Opitz Sendromunda görülebilmektedir.(31,32,33)

Plasental steroid sulfataz eksikliği X bağılı resesif geçiş gösterir. Xp22.3 delesyonu ve neticesinde gelişen enzim yokluğu sonucu fetal östrojen prekürsörlerinden östriol sentezlenemez. Fetal fenotip delesyonun büyüklüğü ile ilişkilidir. %90 X bağımlı iktiosis şeklinde kendini gösterir. %5 oranında komşu genlerin kaybına bağlı mental retardasyon görülebilmektedir.(32)

Smith Lemli Opitz Sendromu otozomal resesif geçiş gösterir. 3β hidroksteroid G7 redüktaz enzim eksikliğine bağlı kolesterol biyosentezinin bozulması sonucu gelişir. Tipik yüz görünümü, düşük doğum ağırlığı, mental retardasyon, mikrosefali, pitosis, sindaktili gibi çok sayıda yapısal bozuklukla karakterizedir (31,33).

2. ULTRASONOGRAFİ

Neredeyse tıbbın her alanında kullanılan ultrasonografi obstetrikte en fazla kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bugüne kadar bilinen bir zararının gösterilememesi nedeniyle prenatal tanı yöntemleri içinde, fetal risk ve annenin rahatlığı açısından en uygun olarak kullanılan yöntemdir. Ultrases dalgalarını kullanan bir alet yardımıyla fetusun incelenmesi ve varsa anomalilerin saptanması esasına dayanır. Rezolüsyonu iyi, yüksek frekanslı transducerlerin yapılması ve bunların doppler teknolojisi ile donatılarak fetal damarlarda kan akım hızlarının ölçülmesinde kullanılması fetal tıba yeni boyutlar kazandırmıştır. Günümüzde fetal anatominin incelenmesi ve malformasyonların ayırddilmesi ultrasonografinin en önemli kullanım alanları arasındadır. Ancak ultrasonografinin tanısal değerinin en deneyimli ellerde bile %100'e ulaşmadığı bilinmelidir (28,29).

Ultrasonografi incelemesi abdominal ve/veya vajinal yoldan yapılabilir. 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 başlamış ve fetusun neredeyse tamamı ekranda net olarak görülebilmektedir. Bu haftalarda anomalilerin belirlenmesi kolaydır ve ayrıca çok ciddi problem saptandığında ailenin isteği ve etik kurul kararı ile gebeliğin sonlandırılması mümkün olabilmektedir (29,30).

2.1 I. TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ

Fetal malformasyonların mümkün olduğunca erken dönemde tanınması prenatal sonografinin en önemli amaçlarından biridir. Birinci trimester tarama programları çerçevesinde, ultrasonografik fetal NT ölçümü günümüzde en sık uygulanan tarama programlarından birisidir.

2.1.1 NUKHAL TRANSLÜSENSİ (ENSE ŞEFFALIĞI)

Ense kalınlaşması veya artmış nukhal şeffaflık kavramı, Dr. Langdon Down tarafından 1866'da gözlenen ve tarif edilen Down Sendromunda çocukların enselerinin gövdelerine göre daha kalın olması görüşü ve Fraser ve Mitchel'in 1876'da bu durumun ileri anne yaşıyla ilgili olduğunu bildirmeleri sonrasında, ancak 20.yüzyılın sonlarına doğru sonografik teknolojilerdeki gelişmeler sonrasında klinik değerlendirmeye alınmıştır. Bu durum, ilk olarak Benacerraf ve arkadaşları tarafından 1985 yılında ikinci trimester sonografisinde Trizomi 21 bulunan fetüslerde sonografide artmış ense kalınlığı kavramını gündeme getirmelerinden sonra aktüalite kazanmaya başlamış ve 1990'lı yılların başlarında bir tarama yöntemi olarak 10-14.gebelik haftaları arasında anne yaşının fetal NT ölçümü ile kombine kullanıldığı çalışmalar başlatılmıştır (34,35).

Fetüslerde ensede kalınlaşmanın gebeliğin ilk üç ayında sonografik olarak tespit edilebildiği artık klinik pratikte kabul edilmektedir (34,35,36). NT, fetal ensede cilt altında bulunan ve normalde birinci trimesterde sonografide izlenebilen bir şeffaflıktır. NT artışı ile aneuploidiler arasında yakın bir ilişki bulunduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (37).

10-14. gebelik haftaları arasında sonografik NT ölçümünün rutin hale getirilmesi için yapılan çalışmalar özellikle trizomili fetüslerin saptanmasına yönelik bazı bulguları ortaya çıkarmıştır. Maternal serumda PAPP-A ve serbest β hCG ölçümü ile yapılan ilk trimester taramasıyla %63 civarında Trizomi 21 tespit oranı elde edilirken, NT ile serum testlerinin kombine edilmesi sonucunda Trizomi 21 tespit oranları , %5 yalancı pozitiflikle , %80-90'lara ulaşmaktadır.

Artan NT ile otozomal trizomiler arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve Nicolaides tarafından bu yöntemin 11-14. gebelik haftaları arasında bir tarama testi olarak kullanılmasını önermesi ve uygulamasıyla klinik pratikte yerini almıştır (38).

NT ölçümü yapılabilmesi için, sonografiyi yapacak kişinin ileri bir eğitim programına katılıp gerekli teorik ve pratik uygulamalar konusunda bir standardizasyonu sağlandıktan sonra tarama programına katılımı söz konusu olmaktadır. Bahsi geçen özel eğitim programından geçmiş araştırmacılardan fetal CRL (Crown Rump Length) ve NT ölçümünün yapılması, risk faktörlerinin belirlenmesi (trizomi riski), anne yaşı, gebelik haftasına göre ve CRL ölçümüne göre olması gereken NT ölçümünün saptanması istenmektedir. Türkiye’de ve dünyada yaygın olarak kullanılan şekliyle FMF (Fetal Medicine Foundation) tarafından eğitim almış sonografistlere verilen özel bilgisayar programı ile gebenin tarama testi sonucundaki riski belirlenmektedir. Sınır değeri olarak 1/300 kullanılmaktadır (34).

Nukhal translüsensinin 3.5 mm’nin üzerinde saptandığı durumlarda serum serbest β hCG ve PAPP-A değerlerinin normal bulunması muhtemel bir kromozomal anomaliyi ekarte ettirmemektedir. 3.5mm’nin üzerinde bir NT değerinin saptanması mutlaka bir tanısal test(AS, CVS) yapılmasını gerekli kılmaktadır (39).

NUKHAL TRANSLÜSENSİ ÖLÇÜMÜNÜN TEKNIĞİ VE KURALLARI

Gebeliğin ilk trimesterinde terim olarak NT kullanılmaktadır, çünkü ikinci trimesterde bu durum genellikle düzelmekte, bazı vakalarda ise nukal ödem veya nukal kistik higromaya dönüşmektedir. 11-14. gebelik haftasında saptanan NT’deki artış, birçok kromozomal anomalinin saptanmasında yol gösterici olması dışında, fetal kardiyak anomali ve diğer genetik hastalıkların bir ön bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir.

NT’nin tekniğine uygun olarak ölçülmesi son derece önemlidir. Bu nedenle NT ölçümünde standardizasyonun sağlanabilmesi için FMF tarafından belirtilen aşağıdaki şartlar genel kabul görmektedir.

1) Ölçüm transabdominal veya transvaginal ultrasonografi ile yapılabilir. %95 olguda transabdominal ultrason ile ölçülebilir, sadece %5 olguda transvaginal ultrasonla ölçüm gerekmektedir

(tercih edilen transvaginal ölçümdür). Ultrason cihazının mutlaka 'cine' özelliğine sahip olması ve kaliperler ile 0.1mm'lik ölçümler yapılabilmesi gerekmektedir. 0,1mm'lik ölçümün yapılabilmesi teknik olarak ölçümün doğruluk payını %20 artırmakta ve ölçümü daha kolay hale getirmektedir.

2) Ölçüm 11 hafta ile 13 hafta 6 günlük gebelik haftalarında yapılmalıdır. CRL 45- 84mm arasında olmalıdır (CRL arttıkça, gebelik yaşı ilerledikçe NT'nin de arttığı unutulmamalıdır).

3) Fetüsün iyi bir sagittal görüntüsü elde edilmelidir. Fetüs nötral pozisyonda olmalıdır. Fetüsün hiperekstansiyonu, ölçülen değerin büyük bulunmasına; hiperfleksiyonu ise değerin olduğundan küçük bulunmasına neden olmaktadır.

4) Görüntü ekranın en az $\frac{3}{4}$ 'ünü (%75) kaplayacak şekilde büyütülmelidir.

5) Fetal cilt ile amniotik membran birbirinden iyi ayırt edilmelidir. Erken gebelik haftalarında fetal cilt ile amniotik membran çok sık birbiriyle karışabilmektedir. Spontan fetal hareketler beklenerek veya hastanın karnına ultrason probuyla yapılan hafif, kısa süreli baskılarla fetüsün amniondan uzaklaştığı anda ölçüm yapılmalıdır.

6) Ölçüm esnasında umbilikal kordun boyun etrafında (nukkal kord) olmamasına dikkat edilmelidir. Aksi halde yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir.

7) Kaliperler ile içten içe olacak şekilde ve genişliğin en fazla olduğu yerden ölçüm yapılmalıdır.

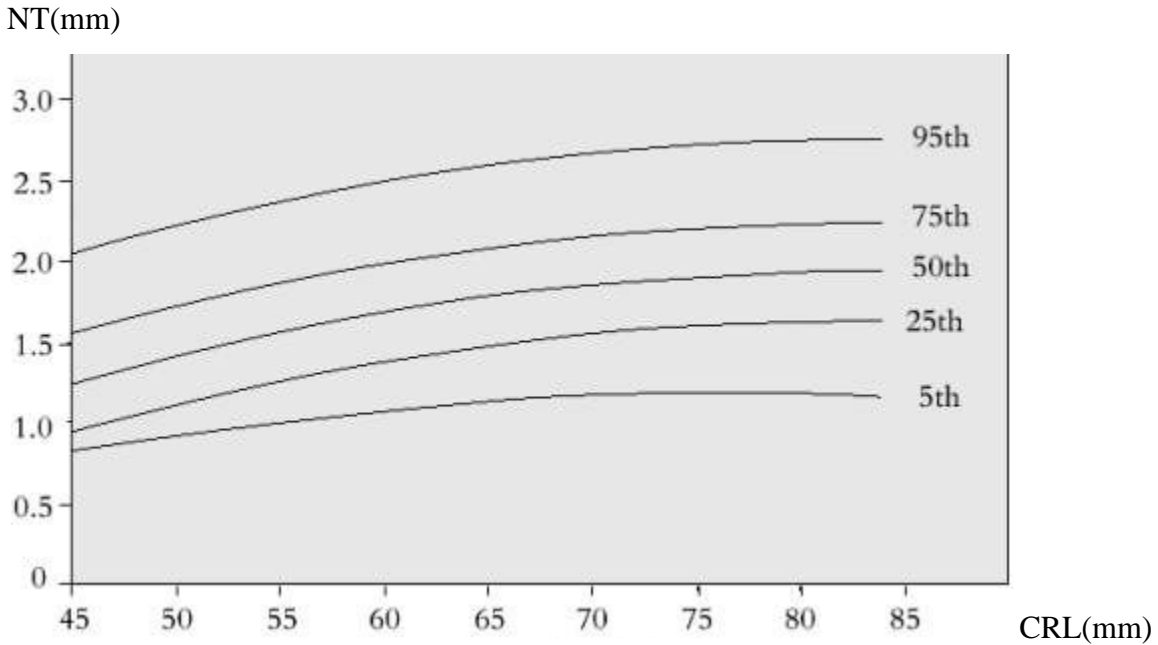
8) Her gebeye en az 10 dakikalık bir zaman ayrılmalı, üç ölçüm yapılarak, en büyük ölçüm kullanılmalıdır (40,41).



Şekil 1: Artmış NT görüntüleri

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 (42).

CRL artışına paralel olarak , NT kalınlığı da arttığından, gebelik yaşının tam olarak saptanması da ölçümler açısından önem taşımaktadır. Tablo 4'te CRL'ye göre NT persentilleri görülmektedir.



TABLO 4 : CRL (mm) ölçümlerine göre NT (mm) persantilleri

Artmış fetal NT'de en sık görülen anomali anöploididir. Kromozomal olarak normal fetuslarda en sık anatomik defekt ise kardiyak anomalidir (43). Artmış fetal NT'li (3 mm ya da 95 persantile eşit veya büyük) 2.128 kromozomal olarak normal fetusun gebelik sonucunu inceleyen 11 çalışmanın analizinde; gebelik %70-90 fetusta normal sonuçlanmış, %2.2-10.6 abortus, %0.5-15.8 perinatal ölüm saptanmıştır (42).

Kalp ve büyük arterlerin majör anomalilerinde NT artışı saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, NT'si artmış bulunan ve kromozomal olarak normal olan fetüslerde kalp ve büyük arterlere ait anomalilerin ve majör kardiyak anomalilerin prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir.

Büyük arterlerin ve kalbin majör anomalilerinin her tipinde NT artışı saptanabilmesine karşın, hipoplastik sol kalp ve aort koarktasyonu gibi kalbin sol tarafını ilgilendiren anomalilerin artmış NT ile daha yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Tüm kardiyak anomalilerin %40'ı NT>%99 persantil olan olgularda ; %56'sı NT>%95 persantil olan olgularda saptanmaktadır (44).

Artmış NT saptanan fetüslerde normal kromozom varlığında kardiyak anomali sıklığında ve dolayısıyla fetal ekokardiografi ihtiyacında artma olduğu bildirilmiştir(45). NT artışının, fetal ekokardiografi için bir endikasyon oluşturduğu kabul edilmektedir. Yine NT artışı ve normal karyotip olması durumunda 50'den fazla sendromun bu duruma teşkil edebileceği bildirilmektedir.

NUKHAL TRANSLÜSENSİ FİZYOPATOLOJİSİNDE OLASI MEKANİZMALAR

a. Kalp Yetmezliği: Kalpteki anatomik yapısal bozukluklar, hipoproteinemi, anemi veya yer kaplayıcı lezyonlara sekonder kalp yetmezliği bu gruba girmektedir. Trizomi 21 ve 18'de aortik isthmustaki daralmaya bağlı asendan aortadaki rölatif genişleme, gövdenin üst kısmına giden kan akımının artmasıyla ödem gelişimine yol açabilmektedir .

b. Baş ve boyunda venöz konjesyon olması: Amnion rüptüründe fetal vücudun sıkışması, diyafragma hernilerinde görülen superior mediastinal sıkışma ve iskelet displazilerinde gözlenen dar göğüs bu duruma neden olmaktadır .

c. Ekstraselluler matriks değişiklikleri: Ekstraselluler matriksi meydana getiren kollajen veya hyalüronik asit miktarındaki değişiklikler NT artışına yol açabilmektedir. Trizomi 21,13, 18'de bozuk kromozomların ekstraselluler matriks proteinlerinin kodlanmasındaki rolü düşünülecek olursa, bu genlerin aşırı ekspresyonunun NT artışına yol açabileceği düşünülmektedir.

d. Lenfatik sistemin geç veya anormal gelişimi: Venöz ve lenfatik sistem embriyolojik hayatta birbirinden bağımsız gelişir. Bu iki sistemin doğal bağlantı noktalarında olan bir gelişme bozukluğu, hipoplazi veya genişlemeler NT artışına yol açabilir.

e. Nöromusküler bozukluklar: Fetal hareketlerin azalması nedeniyle lenfatik drenajda yetersizlik oluşması sonucu NT artışına neden olabilir.

f. Fetal anemi ve hipoproteinemi

2.1.2 BURUN KEMİĞİ

Ultrasonografik olarak ilk trimesterde fetüsün burun kemiğinin olup olmadığının gözlenmesine dayanmaktadır. NT ölçümünde olduğu gibi tecrübe gerektirir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, Trizomi 21 taramasında burun kemik incelemesinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve invaziv test ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (46)

Gebeliğin 9-24 haftaları arasında radyografik ve histolojik olarak yapılan araştırmada ilk kemikleşme noktaları CRL 42 mm iken görüldüğü belirlenmiştir. Vomer kemikleri fonksiyonel matriksten gelişerek, önceleri U şeklinde görülürken, daha sonra gebelik ilerledikçe birleşmekte ve V şekline dönüşmektedir.

Langdon Down 1866'da Trizomi 21'li hastaların bulgularını tarif ederken nazal kemiğin küçük olmasını en sık saptanan bulgu olarak tanımlamıştır. Trizomi 21'li 105 hastada 7 ay ile 35 yaş arası dönemde yapılan antropometrik çalışmada, olguların %49.5'inde burun kökü derinliğinin kısa olduğu gösterilmiştir (48). Benzer şekilde 12-25. haftalarda abort olmuş 105 Trizomi 21'li fetusun

postmortem röntgeni çekildiğinde olguların %32,4'ünde nazal kemik yokluğu, %21,4'ünde ise nazal kemiğin hipoplazik olduğu tespit edilmiştir (49).

Cicero ve arkadaşlarının 11-13+6 haftalar arasında ultrasonografi ile yaptığı çalışmada nazal kemik 3.829 olgunun 3.788'inde (%98.9) gösterilebilmiştir. Bu fetusların 430'u Trizomi 21'li olarak saptanmıştır. Kromozomal olarak normal fetuslarda nazal kemik yokluğu annenin etnik kökeni ile ilişkili bulunmuş, beyaz ırkta %2.8, siyah ırkta %10 olarak tesbit edilmiştir. Fetal nazal kemik; kromozomal olarak normal fetuslarda CRL 45-54 mm iken %4.6, CRL 55-64 mm iken %3.9, CRL 65-74 mm iken %1.5 ve CRL 75-84 mm iken %1.0 oranında izlenmemiştir. Fetal NT kalınlığı arttıkça kromozomal olarak normal grupta nazal kemiğin izlenmeme oranı artmıştır. NT< 2.5 iken %1.8, NT: 2.5-3.4 arasında iken %3.4, NT: 3.5-4 mm iken %5 ve NT: 4.5 iken %11.8 oranında nazal kemik izlenmemiş, Trizomi 21'li grupta nazal kemik %66.9 oranında, Trizomi 18'de % 57.1, Trizomi 13'te %31.8, Turner sendromunda %8.8 oranında tesbit edilmemiştir(50).

Zoppi ve arkadaşlarının 5332 fetus üzerinde yaptıkları çalışmada olguların % 99'unda nazal kemik ölçülmüş, normal fetusların %0.6'sında nazal kemik saptanmamıştır. Trizomi 21'li fetusların %70'inde, Trizomi 18'li fetusların %80'inde, Turner sendrom'lu fetusların %66'sında nazal kemik izlenmemiştir (51).

Minderer ve arkadaşları Trizomi 21'li fetuslarda nazal kemiğin ultrasonografik bulgularını patomorfolojik bulgular ile karşılaştırmışlardır. Birinci trimesterde belirlenen 17 Trizomi 21'li fetusun 10'unda nazal kemikte ciddi hipoplazi, 6'sında nazal kemik yokluğu saptanmıştır. Bir olgu pozisyon nedeni ile görüntülenememiştir. Gebelik tahliyesinden sonra histomorfolojik incelemede 16 olguda nazal kemik saptanmış, ossifikasyon merkezi izlenmiş, bir olguda izlenememiştir. Ultrasonografinin retrospektif incelemesinde daha önce yok denilen 6 olgunun 5'inde nazal kemik izlenmiş, ancak azalmış ekojenite ve uzunluk saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan iki sonuç; ultrasonografik değerlendirme nazal kemik varlığını veya yokluğunu ayırt etmeyebilir ancak normal veya hipoplazik olmasını ayırır ve bu değerlendirmede belirteçler; kemiğin kendisi, üzerindeki cilt ve burnun ucundaki kıkırdaktır (52).

Normal kromozom yapısına sahip fetüslerde burun kemik yokluğuna %1 oranında rastlanmakta iken, Nicolaidis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma 15-22 hafta arasındaki Trizomi 21'li fetüslerin

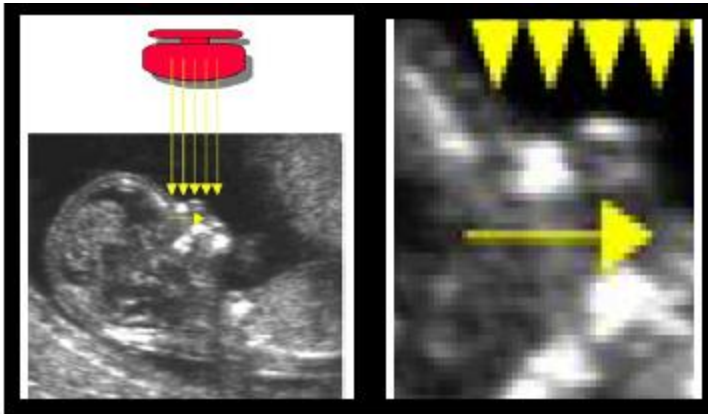
neredeysi 2/3'ünde burun kemiği göremediklerini bildirmektedir. Ultrasonografide burun kemiği saptandı ise fetüsün Trizomi 21'li olma olasılığı 1/3 oranında azalmaktadır (47).

Trizomi 21'lilerde NT artışı burun kemik yokluğundan bağımsızdır, o nedenle bu iki marker erken Trizomi 21 taramasında kombine olarak kullanılabilir (46,47). Bütün bu çalışmalarda burun kemik taramasında %1'lik yanlış pozitiflik oranı ile sensitivitenin %57-86 olduğu bildirilmekte, yanlış pozitiflik oranı %5 alındığında ise %75-93'lere varan sensitivite saptanmaktadır. İlk trimester Trizomi 21 taramasında NT, burun kemik yokluğu ve biyokimyasal markerlar kombine edildiğinde %1 yanlış pozitiflikle %90 üzerinde bir sensitivite tespit edildiği bildirilmektedir (46,47).

Kullanımının kolaylığı ve güvenilir olması, yanlış pozitifliği azaltıp yüksek tespit oranları sağlayabilmesi ile güncel bir parametre olarak burun kemik yokluğunun klinikte etkin bir şekilde kullanımı önerilmektedir.

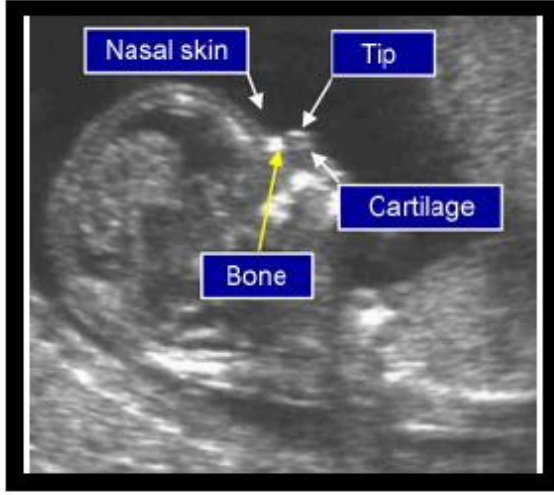
NAZAL KEMİK ÖLÇÜMÜ

Gebelik 11-13+6 haftada ve CRL ölçümü 45-84 mm arasında olmalıdır. Nazal kemik ilk olarak CRL 42 mm iken görünür ve gebelik haftası ile birlikte doğrusal olarak artar. Ekrandaki görüntü sadece baş ve üst toraksı içermelidir. Fetal profil, orta sagittal görünüm elde edilecek şekilde bulunmalı ve ultrason probu burun ile paralel konumda olmalıdır (Şekil 2).



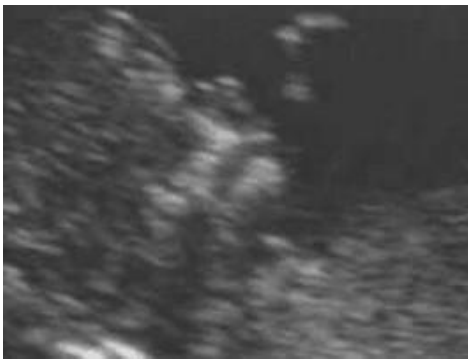
ŞEKİL 2: Nazal kemik ölçümü için doğru pozisyon

Burunun ultrason görünümü üç farklı çizgi şeklinde olmalıdır. Üstteki çizgi cilde ait, onun altında kalan daha kalın ve daha ekojenik olan çizgi ise nazal kemiğin görüntüsüdür. Bu iki çizgi “eşit” işaretine benzer. Üçüncü çizgi ise cildin devamı olup, biraz daha yukarı sevide burnun ucunu gösterir (Şekil 3).



ŞEKİL 3: Burun cildi, burun kemiği ve burun ucu

Eşittir işareti bulgusunda alt çizginin olmaması nazal kemiğin yokluğunu gösterir (Şekil 4).



ŞEKİL 4 :Nazal kemik yokluğunda eşit işareti izlenemez.

Altteki çizgi ince görünüyorsa, üstteki çizgiden daha az ekojenik ise nazal kemik ossifiye olmamıştır ve bu durum nazal kemiğin yokluğu olarak sınıflandırılır.

2.1.3 MAKSİLLA KEMİĞİ

Çift maksiller kemikler yüzün en büyük kemikleridir. Birbiriyle ve orbital, nazal ve palatin kemikler ile ilişkilidir. Maksillar kemik yüz iskeletinin önemli bir parçasıdır ve yüz yapısını oluşturmada önemli rol oynar. Kafatası tabanı ve mandibular ark arasındaki orijinal ağız açıklığı lateral olarak maksillar çukurluk vasıtasıyla ile yaklaşır ve kapanır(52).

Maksillar kemiğin hipoplazisi rastlantısal bir bulgu olabilir. Araştırmalara göre maksillar kemiğin hipoplazisi ile ilişkili olabilecek 74 muhtemel sendrom mevcuttur (53). Lomholt ve arkadaşları 70 Trizomi 21'li gebede üçüncü molar agenezi insidansını normal popülasyona göre 4 kat daha fazla saptamışlar ve bu agenezii mandibuladan çok maksillada daha sık gözlemlemişlerdir. Shapira ve arkadaşları Trizomi 21'li bireylerin %74'ünde üçüncü molar agenezi saptamışlar ve bu sendromdaki hücrelerin yavaş gelişmesi; üst çenenin, diş gelişiminin yetersiz olmasının sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Mestrovic ve arkadaşları Trizomi 21'li 112 hastanın %39'unda hipodonti tesbit etmişlerdir. Kumasaka ve arkadaşları Trizomi 21'li 98 hastayı araştırmışlar ve %63'ünde oligodonti ve %53'ünde iki veya daha fazla diş kaybı tesbit etmişler. Russell ve arkadaşları Trizomi 21'li 100 hastada diş agenezi insidansını normal popülasyona göre 10 kat daha fazla bulmuşlar. Allanson ve arkadaşları Trizomi 21'li 199 hastayı 6 aylıktan 61 yaşına kadar takip etmişler ve sonuçta maksiller gelişimi mandibuler gelişime göre daha geride bulmuşlardır.(54)

Langdon Down Trizomi 21'li bireylerin yüzlerini basık yüz olarak tanımlamıştır. Bu görünüm maksilla gelişiminin tamamlanamaması nedeniyle oluşabilir.

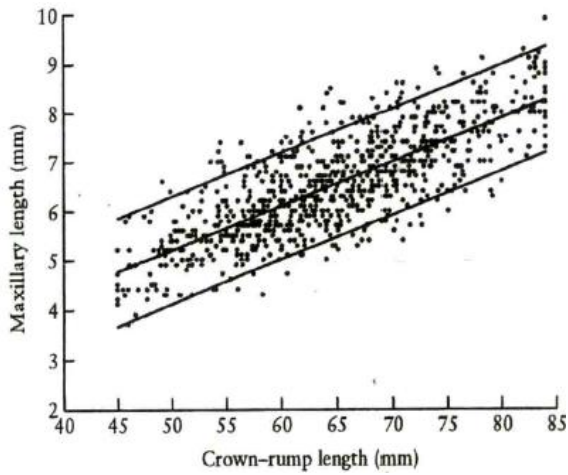
Yapılan antropometrik ve radyolojik çalışmalarda Trizomi 21 olgularının %50'sinde maksillanın yeteri kadar gelişmediği saptanmıştır (55). Trizomi 21'li fetusların %25'inde kısa maksillar kemik olduğu belirlenmiştir (56).

Fetal yüzün ultrasonografik değerlendirilmesi günümüzde rutin anatomik incelemenin bir parçası olmuştur. Maksillanın büyümesindeki sapmalar, fetus yüzündeki herhangi bir malformasyon ve/veya bazen doğumdan sonraki beslenme problemleri ile ilişkili olabileceği için önemlidir. Maksilla hipoplazisinin etyolojisinde koanal atrezi gibi bazı iyi bilinen yapısal anomaliler ve Marfan sendromu gibi genetik sendromlar bulunabilir. Diabetik anne fetuslarında kraniofasial defekt diabetik olmayanlara göre 3-5 kat daha sık görülür. Bu kraniofasial defektler arasında en sık görülen defekt

azalmış maksilla ve mandibula uzunluğudur (57). Gebeliğin özellikle 6-9. haftalarında warfarin kullanımı fetusda maksilla hipoplazisine neden olur (58).

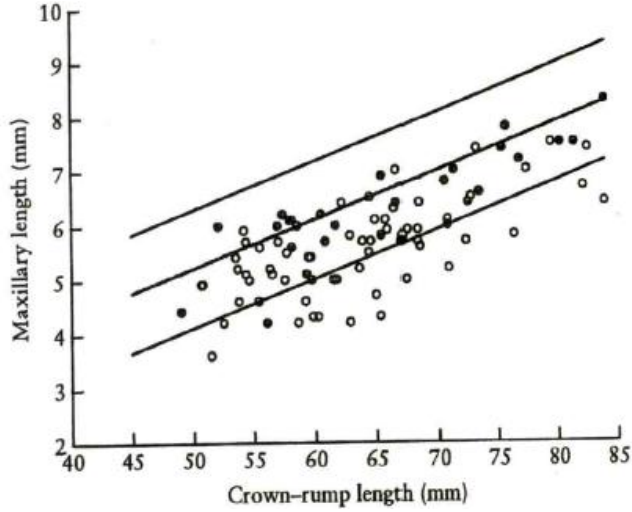
Gebelik süresince maksilla kemiği büyümesinin ultrasonografik karakteristikleri hakkında mevcut geniş bir bilgi birikimi yoktur. Fetal maksilla 11-13+6. hafta arasında ultrasonografi ile kolayca görülüp ölçülebilir.

Cicero ve arkadaşlarının 2004 yılında 970 yüksek riskli gebeye yaptıkları çalışmalarında, 839 normal, 131 anormal fetal karyotipli gebelikte 88 fetus , Trizomi 21 olarak saptanmıştır. Kromozomal olarak normal fetuslarda maksilla uzunluğu doğrusal olarak artmıştır. CRL uzunluğundaki her 1 mm artışta maksilla 0.1 mm artmıştır (Tablo 5) (87).



TABLO 5 : Kromozomal olarak normal fetuslarda CRL ye göre maksilla uzunluğu değişimi

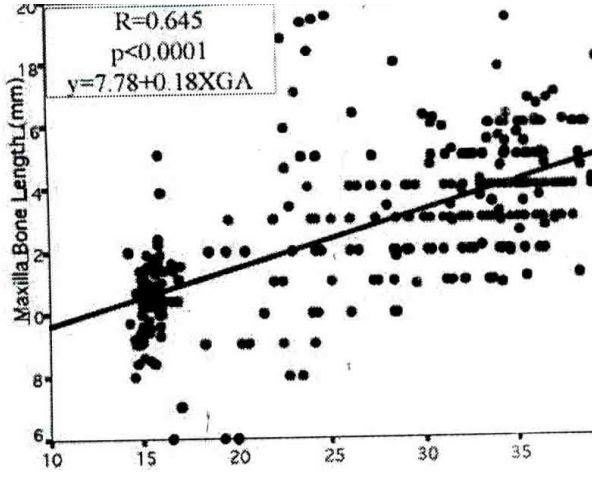
Trizomi 21'li fetuslarda median maksilla uzunluğu, kromozomal olarak normal fetuslardan belirgin şekilde kısa olup aradaki fark yaklaşık 0.7 mm olarak saptanmıştır (Tablo 6).



TABLO 6 : Trizomi 21'li fetuslarda CRL' ye göre maksilla uzunluğu değişimi

Çalışmada fetal NT kalınlığı ve maksilla uzunluğu arasında belirgin bir ilişki saptanmış ayrıca nazal kemiği olmayanların maksilla uzunluğu, olanlarınkine göre daha kısa olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sonuç olarak Trizomi 21'li fetuslarda 11-13+6 haftalarda maksilla uzunluğu, normal kromozumlu fetusların maksilla uzunluğundan istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olarak saptanmıştır. Maksilla uzunluğunun Trizomi 21 taraması üzerindeki bağımsız etkisi tam olarak belirlenememiştir. Diğer kromozomal bozukluklarda ise maksilla uzunluğunda belirgin bir değişiklik yoktur.

Bu çalışmadan yola çıkararak Goldstein ve arkadaşları düşük riskli 327 gebede fetusta maksilla uzunluğunu ölçmüşlerdir. Çalışma 13-40. gebelik haftaları arasında yapılmış ve sonucunda maksilla kemiğinin uzunluk nomogramı, maksillar kemik hipoplazisinin tanısında baz oluşturarak kullanmak amacı ile sunulmuştur (Tablo 7).

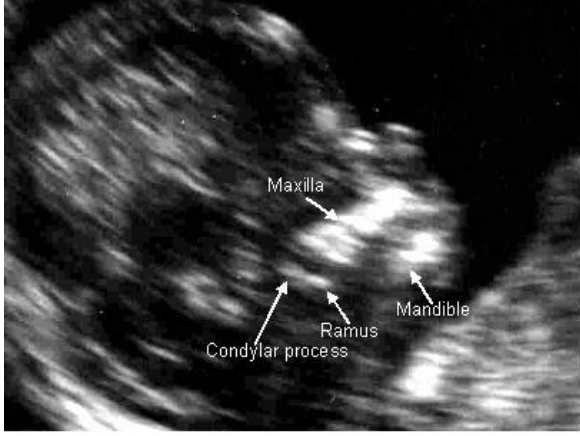


TABLO 7 : 13-40. haftalarda gebelik haftasına göre maksilla uzunluğu değişimi

Leung ve arkadaşlarının yaptıkları 607 fetusu içeren prospektif çalışmada; ilk trimester taraması yapılan gebelerde CRL, NT, maksillar kemik uzunluğu, anne serumu serbest β hCG ve PAPP-A ölçümleri yapılmış, normal gebeliklerden 11-13+6 hafta maksilla nomogramı elde edilmiştir. Bu çalışmada; CRL ve gebelik yaşı ile maksilla uzunluğu arasında lineer bir ilişki saptanmıştır. Maksilla uzunluğu ile anne serumu PAPP-A MoM değeri arasında da anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak birinci trimesterde fetal CRL ölçümü ve anne serumu PAPP-A düzeyinin fetus maksilla uzunluk ölçümü için bağımsız göstergeler olduğu bulunmuştur. Anne serumu PAPP-A düzeyi ile fetus maksilla uzunluk ölçümü arasındaki pozitif ilişkinin, PAPP-A'nın kemik büyümesi üzerindeki bilinen biyolojik fonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu ilişki Trizomi 21 taraması için maksilla ve PAPP-A'nın kombine edilerek kullanılabileceğini düşündürmüştür (88).

MAKSİLLA ÖLÇÜMÜ

Fetus maksillası 11-13+6 gebelik haftalarında ultrasonografi ile kolayca görülüp ölçülebilir (9). Fetus maksillası ölçümü için ilk olarak orta sagittal kesitte fetal profil elde edilir. Daha sonra maksilla ve mandibular kemiğin ramus ve kondilleri ayırt etmek için prob hafifçe dışarıya doğru açlandırılır. Maksillar kemik çubuk şeklinde hiperekojen yapı olarak izlenir. Mandibular kemiğin ramus ve kondilleri ayırt edilmelidir (şekil 5).



ŞEKİL5: Maksiller kemiğin ultrasonografik görünümü

İzlenen bu hiperekojen çubuk dıştan dışa olacak şekilde ölçülmeli, mandibular kemiğin ramusu ölçüme alınmamalıdır.

2.1.4 DUKTUS VENOZUS

1) DUKTUS VENOZUSUN BULUNMASI

Duktus venozus ve akım profilinin bulunması iki boyutlu real-time görüntü haricinde renkli doppler aracılığıyla da mümkündür (Şekil-7). Duktus venozus, umbilikal venden gelen oksijenden zengin kanın kalbe ulaşmasını, foramen ovale yoluyla sol atriuma geçtikten sonra koroner ve serebral dolaşıma gitmesini sağlayan özel bir şanttır. Duktus venozus, tüm prekardial venler arasında fetal myokardial hemodinami ve fonksiyonu hakkında en iyi ve en güvenilir, kolay tekrarlanabilir doppler akım spektrumlarını vermektedir. Doppler sinyallerinin en hızlı ve en kolay, fetüsün dorso posterior pozisyonda olduğu durumda saptandığı bilinmektedir. Venöz damar sistemi hakkında hızlı bir oryantasyonun sağlanabilmesi için, öncelikle v.umblikalisin intrahepatik akım yolunun bulunması gereklidir. Optimal ayarlama ya median sagittal düzlemde ya da fetal abdomenin eğik transversal kesitinde yapılmaktadır (59,60,61,62). İntrahepatik v.umblikalisin uzantısında duktus venozusun başlangıcı saptanmaktadır. Çapı nadiren 2mm'yi aşmakta ve seyri boyunca huni şeklinde bir genişleme ile maksimal uzunluğu 2 mm olarak saptanmaktadır (63).

Renk kodlaması yardımı ile v.umblikalis ile duktus venozus arasındaki kan akım hızları belirgin olarak ortaya konmaktadır. Duktus venozus, içindeki 3-4 kat hızlı kan akım hızları ile 'Aliasing etkisi' olarak da bilinen renk dönüşümüne neden olmaktadır. Akım sinyallerinin kaydı için

doppler penceresi (sample volume), direkt olarak duktus venozusun başlangıç noktasına (renk dönüşümünün olduğu nokta) yerleştirilir. Doppler penceresi bu sırada sadece damarı örtecek genişlikte tutulmalı, aksi halde yakın komşuluktaki hepatik venler ve v.umblikalise ait akımlar artefaktlara neden olmaktadır. Huni şeklindeki yapısı nedeniyle duktus venozusun akım hızı, başlangıç noktasında bitiş noktasına göre daha yüksektir (64). Optimal bir akım eğrisinin elde edilmesi için doppler açısının 30 derecenin altında tutulması önerilmektedir (64). Duvar filtresi de ultrason cihazına göre 100-125 Hz arasında bulunmalıdır.



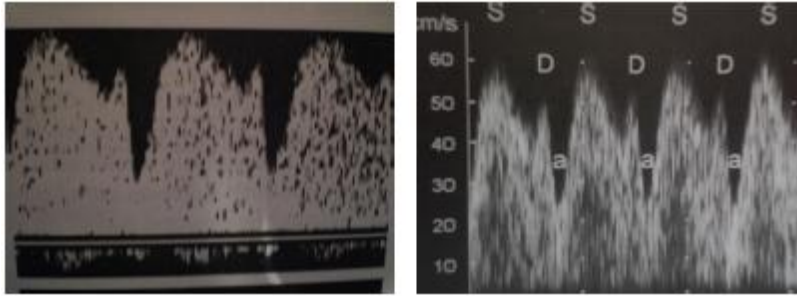
ŞEKİL 6 : Fetal abdominal median sagittal kesit. Umblikal venlerin (mavi), Duktus venozusa (sarı) boşalışı. Renk değişimi (Alliasing fenomeni) buradaki en yüksek hızlı bölgeyi yansıtmaktadır.

AKIM EĞRİLERİ VE ENDEKSLER

Doppler sonografi tecrübesi yeterli araştırmacılar, vakaların %94'ünde duktus venozusa ait doppler sinyallerini net olarak ortaya koyabilmektedir (59). Duktus venozusun normal doppler akım eğrisi kalp siklusu sırasında devamlı trifazik bir ileri akım göstermektedir. Duktus venozustaki akım hızları venöz sistemdeki en hızlı akım olarak bilinmektedir. Arteriyel damar sistemindeki incelemelere analog olarak, duktus venozustaki akım hızlarının gestasyonel yaş, fetal kalp frekansı, fetal solunum ve vücut hareketlerine bağımlı olduğu bilinmektedir (63). 18. ve 40. gebelik haftalarında maksimum akım

hızı ortalamaları 65cm/s'den 75cm/s'ye çıkmaktadır (63). Solunum hareketlerinin yoğunluğuna bağlı olarak inspirasyon sırasında duktus venozustaki kan akım hızı normalin 2-3 katına çıkabilmektedir.

Eğrinin değerlendirmesinde ventriküler sistol sırasında maksimal akım hızları (S), ventriküler erken diastol (D) ve ventriküler geç diastol (atrial kontraksiyon, a) akımlar kullanılmaktadır. Bu fazlar hemodinamik olarak zamansal hızlı değişim gösteren umbilikal ven ve sağ atrium arasındaki basınç gradiyentlerini yansıtmaktadır. Duktus venozus ile sağ atrium arasındaki en büyük basınç gradiyenti, ventriküler sistol esnasında oluşmaktadır. Bu AV(Atrioventriküler) kapakların bombeleşmesi (ventil yüzeyi) nedeniyle olmakta, bu da ileri akımla atrial doluyla sonuçlanmaktadır. Bunu takip eden erken diastolde AV kapakların açılmasıyla ventriküllerin pasif dolumu olmaktadır. Bu faz bifazik atrioventriküler akım profilindeki 'e' dalgasına karşılık gelmektedir. Atrial kontraksiyon sırasında (zamansal olarak bu dönem atrioventriküler akım profilindeki a dalgasına karşılık gelmektedir), foramen ovale kapanır ve artakanan atrial kan hacmi aktif olarak sağ ventriküle pompalanır. Bu şekilde end diastolik sağ ventriküler ve santral venöz basınç ortaya çıkmaktadır.

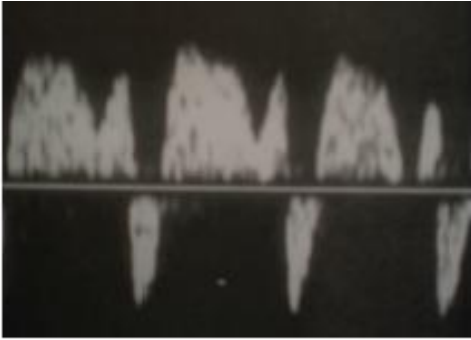


ŞEKİL 7: Duktus venozus akım eğrisi

GEBELİK SEYRİ SIRASINDA FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Artan gebelik haftası, plasental direncin azalması ile plasental olgunlaşma sonucunda end diastolik ventriküler basınçta bir azalmaya neden olmaktadır. Bu özellikle venöz pulsatilite veya preload endekslerinde azalma ile saptanmakta ve esas olarak atrial kontraksiyonlar sırasında akım hızlarındaki artış ile açıklanmaktadır. Preload endekslerindeki yükseliş, kalpteki yükselmiş end diastolik ventriküler basıncı göstermektedir. Ağır dolaşım santralizasyonunda (örneğin kronik nutritif plasental yetmezlik veya hipovolemi nedeniyle) hipoksiyle myokardial yetmezlik oluşmakta ve fetusun

sağ kalbinde santral venöz basınç yükselmesi saptanmaktadır. Bu durumda duktus venozusta atrial kontraksiyon sırasında maksimal akım hızları azalmakta hatta revers akıma neden olabilmektedir (Şekil 8) (65,66,67,68,69). Kardiak total iflas ve dekompanzasyon kendini sinüs bradikardisi yanında sistolik ve erken diastolik antegrad akımın azalması, retrograd geç diastolik akım hızlarının artışı ile göstermektedir.



ŞEKİL 8: Ciddi pulmoner stenozlu bir fetüste atrial kontraksiyonlar sırasında, duktus venozusda retrograd akım (29.gebelik haftası)

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde gizli veya aşıkarp kalp yetersizliği gelişirse, a dalgası kaybolabilir veya tersine dönebilir.

Kromozomal defektler, kalp anomalileri ve gebelik prognozunun kötü olduğu olgularda 10-13 hafta 6 gün arasında anormal duktal akım gözlenir. Trizomi 21'li olguların %80'inde ve kromozomu normal olan fetüslerin %5'nde duktus venozus muayenesinde anormal akım varlığı gözlenmiştir. Anormal duktal akım ile NT kalınlığı arasında neredeyse yok denecek kadar zayıf bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular duktus venozus muayenesinin, NT ölçümü ile birleştirildiğinde, Trizomi 21'in erken sonografik taramasının etkinliğini artırabileceğini düşündürmüştür. Duktus venozus incelemesi Trizomi 21'in erken sonografik taramasının etkinliğini artırmak için NT ölçümüne eklenebilir. Duktal akım muayenesi, zaman alıcı ve tekniği iyi bilen uygulayıcılara gereksinim duyan bir incelemedir. Bu nedenle, ilk trimester taramasında rutin kullanımı zor olmakla birlikte, fetal NT ve anne serumu biyokimyasal testleri ile yapılan tarama sonucu sınırda olan olgularda, hastaya ait riskin yeniden değerlendirilmesi amacıyla, bazı özel merkezlerde kullanılabilir.

2.2 II. TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ (GENETİK SONOGRAFİ)

Trizomi 21'li fetusların ultrasonografisinde gözlenen major fetal anomaliler, kardiyak defektler (atrioventriküler septal defekt-AVSD, membranöz VSD, aortik koarktasyon, çift çıkışlı sağ ventrikül, Fallot Tetralojisi), duodenal atrezi, kistik higroma ve hidrops fetalidir. Bu bulgular saptandığında Trizomi 21 riski anlamlı derecede yükseldiğinden ayrıca risk modifikasyonuna gerek duyulmadan fetal karyotipleme önerilmelidir. Öte yandan normal fetuslarda da sıklıkla görülebilen, çoğunlukla gelişimi geçici karakterde, fetusun prognozu üzerinde ciddi etkisi olmayan, ancak Trizomi 21'li fetuslarda daha sık görüldüğü için Down sendromunun ultrasonografik belirteçleri olarak kabul edilen değişiklikler (soft markers) Trizomi 21 riski modifikasyonunda kullanılırlar. Bu belirteçlerin en sık kullanılanları arasında ense pilisi kalınlığı, hiperekojen barsaklar, ekojenik intrakardiyak odak, kısa ekstremiteler, pyelektazi, hafif derecede ventrikulomegali, geniş pelvik açı, koroid pleksus kisti sayılabilir. Son yıllarda bu belirteçlere burun kemiğinin yokluğu veya hipoplazisi, fasyal frontomaksillar açı, aberan sağ subklavyen arter, perikardiyal mayi artışı, trikuspid kaçağı, asimetrik dört kadran gibi ekler yapılarak işlemin duyarlılığı artırılmaya çalışılmaktadır.

EN SIK KULLANILAN BELİRTEÇLER VE ULTRASONOGRAFİK ÖLÇÜM VE SAPTAMA STANDARTLARI

Tüm ölçüm ve değerlendirmeler 14-20. gebelik haftaları arasında, standart bir protokolle ve deneyimli ultrasonografi uygulayıcılarınca yapılır.

2.2.1 ENSE PİLİSİ

Ense pilisi kalınlığı ölçümü standart arka fossa ve serebellum ölçüm planında yapılır. Net olarak görülen oksipital kemik dış kenarından cilt dış kenarına kadar olan mesafe ölçülür (Şekil 10). 6 mm ve daha üzeri değerler patolojik kabul edilir. %40 duyarlık ve %0.1 yanlış pozitiflik bildirilmiştir. Bu sınırı 5 mm'ye çekerek duyarlığın, yanlış pozitiflerin sayısında anormal bir artış görülmeden, artırılabilmesi öne sürülmüştür (70). 5 mm eşik değeri için olabilirlik oranı (LHR) 38.7 olarak verilmiştir (Şekil 9)(70).

Nukhal katlantı ölçümleri 15 ile 20 haftalar arasında ölçülmelidir; çünkü bu zaman diliminde normal cilt kalınlığı nispeten sabit olarak alınabilmektedir (71). İkinci trimester boyunca herhangi bir anormal nukhal katlantı varlığı Trizomi 21 açısından artmış riske sahiptir(71). Artmış bir nukhal katlantı ayrıca kalp defekti veya Noon sendromu gibi diğer öploid sendromlarla da ilişkilidir. Normal karyotip ile bile kalınlaşmış nukal katlantısı olan fetusa fetal eko yapılmalı ve diğer malformasyonları dışlamak için tam bir anatomik değerlendirme yapılmalıdır.

Nukhal katlantı ikinci trimesterde kromozomal anomalileri (özellikle Trizomi 21) tespit etmekte tek en duyarlı ve spesifik belirteç olarak kabul edilmektedir. Nukhal katlantının amacını değerlendirmek için yapılan prospektif çalışmalar, 15-20 haftalık fetuslarda $\leq 2\%$’lik gibi çok küçük bir yanlış pozitiflik oranı ile Trizomi 21’li fetusların %40-75’ini tanımlayabildiklerini göstermiştir(72).



ŞEKİL 9: Ense pilisi kalınlığı

2.2.2 HİPEREKOJENİK BAĞIRSAK

Hiperekojenik bağırsak ikinci trimesterde fetusların bağırsağının kemik kadar ekojenik olması olarak tanımlanır(Şekil 10) .Eski çalışmalar hiperekojenik bağırsağın ikinci trimester fetuslarda izole bir bulgu olduğu zaman bunun normalin bir varyantı olduğunu öne sürmüştür. Sonraları Trizomi 21, kistik fibrozis, erken başlangıçlı ciddi gelişme geriliği, perinatal ölüm, CMV enfeksiyonlarının ikinci trimester hiperekojenik bağırsakla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Hiperekojen bağırsak için rölatif riskin 5,5 kat arttığı belirtilmiştir (73). İstatiksel hesaplamalar kullanıldığında genel populasyonda izole hiperekojenik bağırsağı bulunan bir fetusta Trizomi 21 riski

%1,4 'tür. Trizomi 21'li fetusların ise %12,5 'unda hiperekojenik bağırsak olduğu görülmüştür(73). Özellikle diğer ultrasonografik bulguların eşlik ettiği hiperekojen bağırsak bulunan fetuslarda karyotipleme göz önünde tutulmalıdır.



ŞEKİL 10 : Hiperekojen bağırsak

2.2.3 KISA FEMUR VE HUMERUS

Femur ve humerus ölçümü proba yakın olan kemikte büyük büyültmede ve hafif oblik pozisyonda yapılır. Sadece diafiz ölçülür. Uzun kemiklerin kısa olup olmadığı kararı genellikle ölçülen / beklenen uzunluk oranından belirlenir.

$$\text{Beklenen femur uzunluğu} = - 9.3105 + 0.9028 \times \text{BPD}$$

$$\text{Beklenen humerus uzunluğu} = - 7.9404 + 0.8492 \times \text{BPD}$$

Bu oranın femur için 0.91, humerus için 0.90 veya daha küçük olması patolojik kabul edilir.LHR, kısa femur için 1.2 ile 5.5, kısa humerus için 5.1 ile 13.4 olarak verilmiştir (74).

2.2.4 PYELEKTAZİ

İlımlı pyelektazi ikinci trimester fetuslarda sıklıkla görülen, doğum sonrası çoğunlukla klinik önem arz etmeyen renal anomalidir. Buna rağmen Benacerraf ve arkadaşları tarafından fetal renal pelvikaliektazi ve Trizomi 21 arasında ilişki olduğunu yaklaşık 15 yıl önce tanımlanmıştır (70,72).

Trizomi 21'li fetusların %17-25 'inde, normal karyotipli fetusların %2-3 ünde ılımlı pelvikaliektazi olduğu görülmüştür (70,72). Renal pelvisin ön-arka çapının 16-20 hafta için 4 mm ve üzerinde bulunması, 20-30 hafta için 5 mm ve üzerinde olması, 30-40 hafta için 7 mm ve üzerinde olması Trizomi 21 için yükselmiş risk olarak alınmıştır.

Pyelektazi ve Trizomi 21 arasında ilişki olduğu belirlenmişse de %25' ten az Trizomi 21'li fetusta bu bulgu gösterilmiştir. Bu sonuçlar izole bir bulgu olarak pelvikaliektazinin Trizomi 21'i saptamak için yeterince sensitif ve spesifik bir marker olmadığını göstermektedir. Pyelektazi Trizomi 21 için rölatif riski yaklaşık 1,5 kat artırmaktadır. Bu nedenle pyeloektazi soft bir marker olarak göz önünde bulundurulup diğer markerlar ile beraber kombine edilmeli ya da özellikle yüksek riskli hastalarda kullanılmalıdır. Düşük riskli hastalarda ise izole bir marker olarak pyelektazi amniosentez için haklı bir neden olmamalıdır (70, 72).



ŞEKİL 11: Bilateral pyelektazi

2.2. 5 İNTRAKARDİAK HİPEREKOJENİK ODAK

İntrakardiyak hiperekojenik odak, ventrikul içindeki papiller kasın mineralizasyonuna bağlı ortaya çıkan ekojenite artışıdır. Kalsiyum kemik metabolizmasında önemli rolü olan bir mineraldir ve Trizomi 21'li hastaların papiller kas kalsifikasyonunda anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir(70,72).

Büyükülüğü 1-6 mm arasında değişir. %95'i sol ventrikulde, % 5'i ise sağ ventrikulde tesbit edilirken, % 98'i unilateral, % 2'si ise bilateraldir. Tek ya da multipl olabilir. En sık sol ventrikulde tek bir odak olarak tesbit edilir. Ventrikuler fonksiyonlar normaldir ve atrioventrikuler kapaklarda herhangi bir fonksiyon bozukluğu yoktur. Trizomi olgularındaki görülme sıklığının normal olgulara göre daha yüksek bulunması nedeni ile pek çok yazar tarafından trizomiler için bir belirteç olarak kullanılması önerilmiştir. Öte yandan hiperekojen odak prevalansının ırklar arasında anlamlı farklılıklar göstermesi bu bulgunun her toplumda trizomi belirteci olarak aynı etkinlikte kullanımını engellemektedir.

Lehman C ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Trizomi 13'lü hastaların %40'ında, ikinci trimester taramaları sırasında hiperekojenik odak saptamışlardır (75). Bromley ve ark. Trizomi 21'li hastaların %18'inde hiperekojen odak tesbit etmişlerdir (76). Roberts ve ark. daha sonra otopsi sonuçlarına dayanan başka bir çalışma ile Trizomi 13'lü hastaların %39'unda, Trizomi 21'li hastaların ise %18'inde papiller kas kalsifikasyonu tesbit etmişlerdir (77).

Kalpde hiperekojenik odak tanımlandığında anöploidi için diğer bulgular araştırılmalıdır. Özellikle Trizomi 21 ile alakalı kalınlaşmış nukhal fold, kısa humerus ve kısa femur, pyelektazi, hiperekojen bağırsak gibi eşlik eden ultrasonografik bulgulara bakılmalıdır. İzole ekojenik intrakardiak odak saptanan gebeler karyotipleme için invaziv tanı yöntemlerinin önerilmesi konusu tartışmalıdır. Diğer soft markerların yokluğunda kalpde hiperekojenik odak gebenin önceki Trizomi 21 riskini arttırmaz.



ŞEKİL 12 : Kalpte Hiperekojenik Odak

2.2.6 KOROID PLEKSUS KİSTLERİ

Koroid pleksus içerisinde net bir biçimde görüntülenen hipoekoik alanlardır (Şekil 13). Heterojen veya süngerimsi görünüm koroid pleksus kisti olarak tanımlanmaz. Normal fetusların % 1-2'sinde bulunmasına karşın Trizomi 18'li fetusların %30-50'sinde saptanırlar. Ancak bu olguların hemen hepsinde koroid pleksus kisti izole değil başka ultrasonografik Trizomi 18 bulguları ile birlikte dir.



ŞEKİL 13 : Koroid pleksus kisti

2.2.7 HAFİF DERECEDE VENTRİKÜLOMEGALİ

Fetal başın transvers aksial kesitinde lateral ventrikül atrial çapının 10-15 mm aralığında ölçülmesidir (Şekil 15). Duyarlılığı %5.7 ile %14.5 arasında yanlış pozitifliği %0.1 olarak bildirilmiştir. 10-12 mm arası hafif ventrikülomegali, 12-15 mm orta derecede ventrikülomegali, 15 mm ve üzeri hidrosefali olarak tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 14 : Hafif derecede ventrikulomegali (atrial çap 10.9 mm)

2.2.8 KLİNODAKTİLİ

Beşinci parmakta klinodaktili, elde 5. parmağın orta falanksının hipoplazisi veya yokluğu olarak tanımlanır. Ultrasonda fetal el uygun büyütmeye ve 5 el parmağı da açık iken değerlendirilmelidir. Elde 5. parmakta klinodaktili normal fetusların %3.4'ünde gözlenirken, Trizomi 21'li fetusların %18.8'inde gözlenir. LHR değeri 5.6 olarak bildirilmiştir .

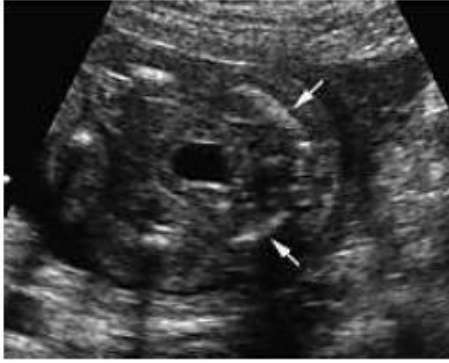
2.2.9 TEK UMBLİKAL ARTER

Tek umblikal arter fetal umblikal kordda ve mesane çevresinde umblikal arterlerden birinin yokluğudur. Umblikal arterin değerlendirilmesi transvers veya longitudinal kesitlerde kordun kendisinden yapılabileceği gibi kordun fetal abdomene girdiği noktada ve iliak arterlerden dallanmalarından dolayı fetal mesane çevresinde de yapılabilir. Gerekirse renkli akım doppler ultrasonografi ile akım gözlenebilir. İzole tek umblikal arterin fetal aneuploidi ile önemli bir ilişkisi saptanamamıştır, ancak bu fetuslarda renal ve kardiyak anomaliler ve düşük doğum ağırlığı ile kuvvetli ilişki gözlenmiştir (78).

2.2.10 GENİŞ İLİAK AÇI

Trizomi 21'li bireylerde iliak açısı normal bebeklerden daha geniştir. Alt abdomenin crista iliaca anterior superior seviyesinde transvers kesitinde her iki iliak kemiğin izdüşümleri arasındaki açının 90

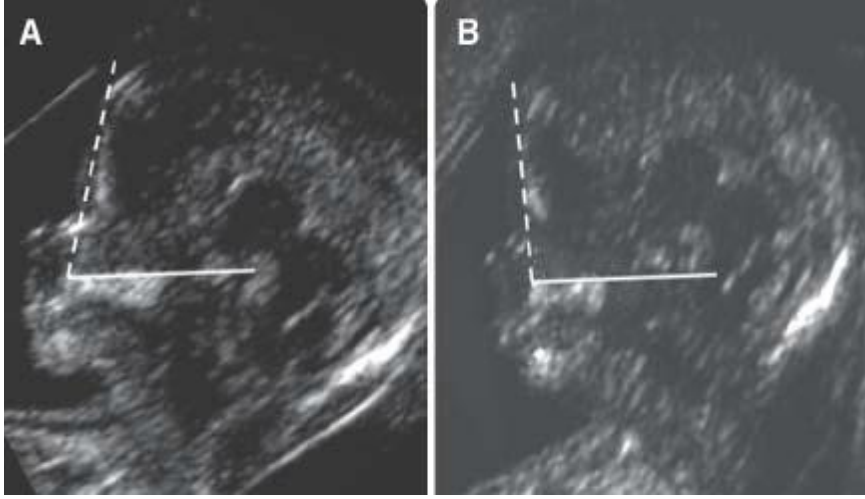
dereceden büyük olması pozitif bulgu olarak değerlendirilmiştir (79). Ancak açı ölçüm seviyesine göre ciddi oranda değiştiği için inter ve intraobserver korelasyonu kötüdür. Ayrıca bu bulgunun Trizomi 21'li fetuslarda frekansı %36.8, buna karşın normal popülasyonda yanlış pozitif oranı %12.8'dir (79). Bu sebeple Amerikan perinatologları tarafından en az kullanılan belirteç olarak bildirilmiştir.



ŞEKİL 15 : Geniş iliak aç

2.2.11 FRONTOMAKSİLLER FASİYAL AÇI

Fetal baş sagittal kesitinde nazal kemik, vomer, palatinum ve frontal kemik belirlenir. Palatinum uzun ekseninde çekilen bir çizgi ile palatinum ön kenarından frontal kemiğe çekilen bir çizgi arasındaki açı frontomaksiller fasiyal açı olarak adlandırılır (Şekil 16). Tam orta hat kesiti alınmalı ve vomere değil palatinum üst kenarına paralel bir hattan açı ölçümü yapılmasına dikkat edilmelidir. Normal fetuslarda ortalama 83.9 derece, 95. persantil 88.5 derece olarak bildirilmiştir. Trizomi 21'li fetuslarda ortalama açı 89.4 derece ve açının 95. persantilin üzerinde olma sıklığı %65.2 olarak verilmiştir (80). Henüz geniş çalışmalarla etkinliği test edilmemiştir.

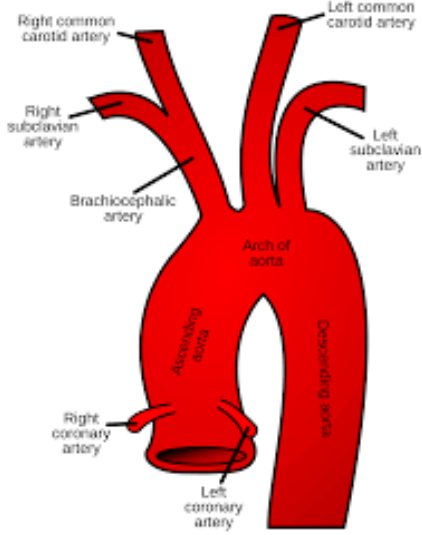


ŞEKİL 16 : Fronto maksiller fasiyal açı A: Euploid fetus , B: Trizomy 21'li fetus

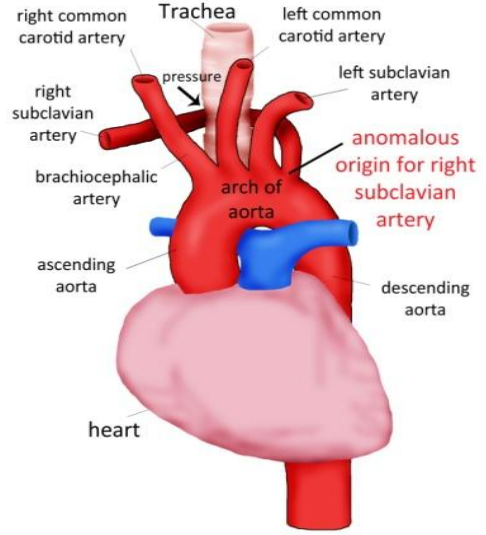
2.2.12 ABERAN SAĞ SUBKLAVYEN ARTER

Aortik arkın normal dallanma paterninde aortik ark üç dala ayrılmaktadır. Bunlar brakiosefalik dal, sol common karotis arter ve sol subklavyen arterdir. Yukarıya doğru kısa bir yönelmeden sonra brakiosefalik arter; sağ subklavyen ve sağ common karotis arter olarak ikiye dallanır. Aortik arkın dallanma paternindeki anormallikler dört dalın oluşması ile sonuçlanmaktadır: Sağ common karotis arter, sol common karotis arter, sol subklavyen arter ve sağ subklavyen arter (Şekil 18). Bu anormal doğma aberan sağ subklavyen arter olarak adlandırılır (ARSA). Sağ subklavyen arterin bu pozisyonu orta hattın soluna doğrudur ve sağ kola ulaşabilmek için hem özofagus hem de trakeanın arkasından geçmektedir.

Aortik arkın konjenital anomalileri yaygın görülmele birlikte, genel popülasyonda görülme insidansı %1-2 olan ARSA bu anomaliler içinde en sık görülenidir ve çoğunlukla sağ yerleşimlidir. Embriyonal dönemde 7. intersegmental arter varlığı ile beraber sağ dördüncü aortik arkın anormal gelişimi ya da yokluğu sağ aberan subklavyen arter oluşumuna yol açar. Çoğu olguda asemptomatik olmasına rağmen özofagusa, trakeaya ya da laringeal sinire bası durumunda disfaji, tekrarlayan aspirasyonlar, dispne ya da öksürük gibi semptomlara neden olabilir.



ŞEKİL 17 : Normal sağ subklavyen arter

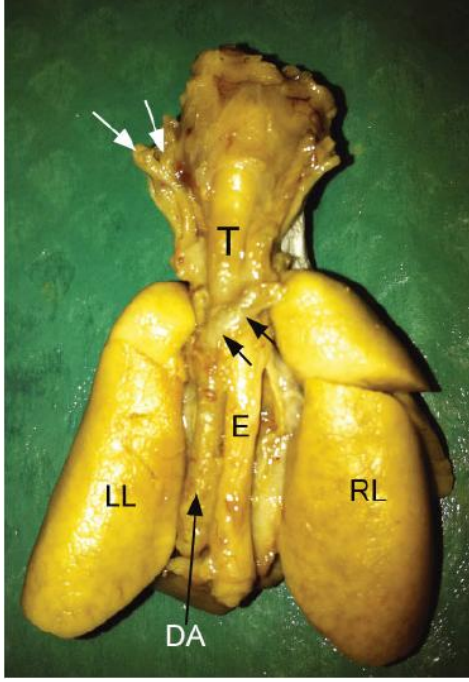


ŞEKİL 18 : ARSA

ARSA direkt akciğer grafisinde indirekt bulgular oluşturabilir. Ön arka akciğer grafisinde trakeaya bası yapan kitle gibi görüntülere neden olabilir. Lateral grafilerde trakeayı öne iten retrotrakeal kitle görünümü verir. Toraks tomografisinde ise arcustan çıkan dört arter görünümü saptanır. BT yine damar çapları, trombus olup olmadığı ve ARSA'nın diğer mediastinal yapılar ile ilişkisini ortaya koyar.

Kommerell divertikülü, aberan subklavyen arterin aortadan çıkışına yakın proksimal kesminin dilatasyonu olarak tanımlanır ve dorsal aortanın embriyolojik artığını temsil eder. Bu anomalinin farkında olunması, trakea özafagial kompresyon semptomları, anevrizma oluşumu veya anevrizma rüptürü ile ilişkili olabilmesi nedeniyle klinik öneme sahiptir.

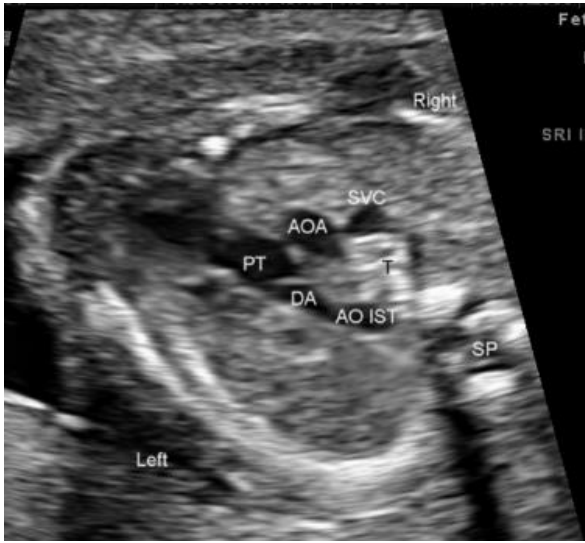
Postnatal olarak otopsilerde aberan sağ subklavyen arter bireylerin %1-2 sinde bulunmaktadır (Şekil 19) (81). Konjenital kardiyak defektli olan populasyonda ARSA insidansı %3 olarak bildirilmiştir (82). İlginç olarak Trizomi 21'li fetuslarda ARSA görülme insidansı (%30-40) artmıştır (83,84) .



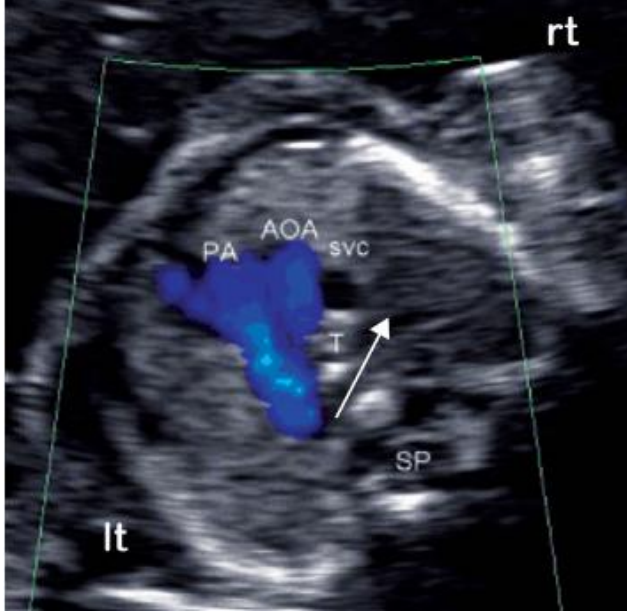
ŞEKİL 19 : ARSA saptanan Trizomi 21'li olgunun patolojik spesmeninin arka plandan görüntüsü. ARSA 'nın aortadan çıkıp trakea ve özofagus arkasından geçişi izlenmekte. T: Trakea, LL: Sol Akciğer, RL: Sağ Akciğer, E : Özofagus, DA : İnen Aorta

Trizomi 21'li fetuslarda ARSA tanımlanması ilk olarak 2005 yılında Chaoui ve arkadaşları tarafından yapıldı (82). 2005 yılındaki bu çalışmalarında Trizomi 21'li olduğu bilinen 18 ile 33. gestasyonel haftadaki on dört fetus değerlendirildi ve beşinde sağ subklavyen arterin aberan olduğu saptandı (%35,5). Bu fetuslardan sadece birinde ARSA izole bir bulgu olarak (eşlik eden diğer ultrasonografik bulgular olmadan) görüldü. Diğer kalan dört fetusta ise başta kardiyak yapısal anomaliler (ASD, perimembranöz VSD, AVSD) olmak üzere diğer anormal bulgular saptandı(nazal bone hipoplazisi ya da yokluğu, ventrikulomegali, hiperekojen bağırsak) (82). İlgi çekici olarak Chaoui ve arkadaşları sağ subklavyen arterin aberan olduğu beş Trizomi 21'li fetusta en sık hiperekojenik kardiyak fokusu izlemişlerdir (3/5) ve bu iki durum arasında ilişki olabileceğini düşünmüşlerdir. Bundan sonra yapılan diğer çalışmalarda da aberan sağ subklavyen arterin Trizomi 21'li popülasyonda normal karyotipli popülasyona göre görülme sıklığının daha fazla olduğu izlenmiştir.

Normal fetuslarda sağ subklavyen arter özofagus ve trakeanın önünden ve sağından seyir izlerken, ARSA 'lı fetuslarda trakeanın arkasından sol torakstan sağ toraksa doğru geğer. Chaoui ve arkadaşları tarafından aberan sağ subklavyen arterin ultrasonografik olarak bulunmasıyla ilgili metotta öncelikle üç damar trakea görüntüsünün alınması önerilmiştir (Şekil 20)(82). Bu plan daha sonra ARSA'ya ait muhtemel lokalizasyonu gösterecek şekilde pulmoner arter, duktus arteriozus ve aortik arkın 60 derecenin altında olacağı pozisyona ayarlanır. Daha sonra renkli doppler görüntüleme velosite 15-30 cm/sn arasına düşürülerek aortik istmus ve trakea arasındaki alana uygulanır (Şekil 21).

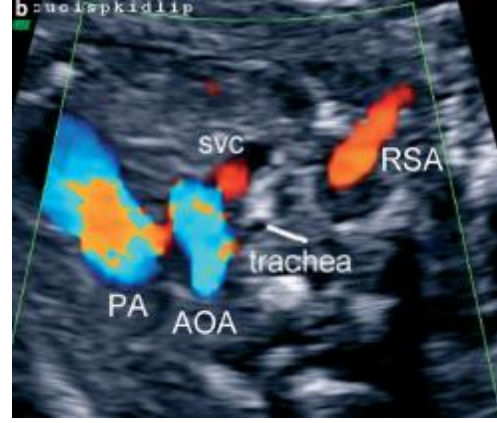
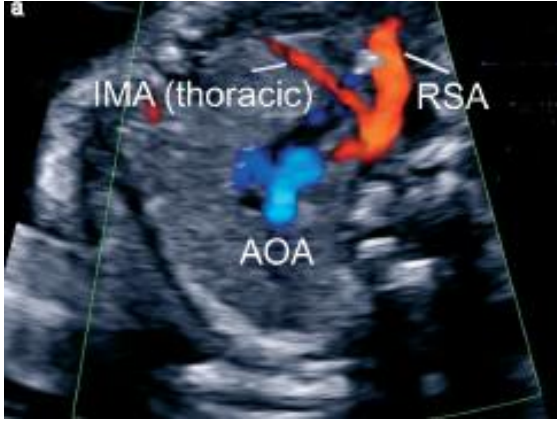


ŞEKİL 20: ARSA'nın retroözofagotrakeal alanda yönelişini gösterebilmek için , aortik istmusun olabildiğince 90 derece olduğu üç damar trakea görüntüsü. PT: Pulmoner Trunkus, DA: Duktus Arteriozus, AOİST : Aortik İstmus, AOA : Aortik Ark, SVC : Süperior Vena Kava, T : Trakea



ŞEKİL 21: Üç damar trakea görüntüsünün renkli doppler ultrasonografik görüntüsü. Beyaz ok ARSA'nın görülmesini beklediğimiz yeri işaret etmektedir. PA: Pulmoner Arter, AOA: Aortik Ark, SVC: Süperior Vena Kava, T: Trakea, LT:Sol, RT: Sağ

Chaoui ve arkadaşları yanlış pozitiflik oranlarını azaltmak için sağ subklavyen arterin normal pozisyonunda olup olmadığını da eş zamanlı değerlendirdiler. Transvers planda kalmaya devam edip prop sağa ve sefalik bölgeye eğim verilerek sağ subklavyen arter transvers ve longitudinal pozisyonda görüntülenmeye çalışıldı (Şekil 22). Normal yerleşimli sağ subklavyen arterin görülmesi retroözofagotrakeal alanda yerleşen azygos veni gibi normal damarların ARSA olarak yanlış değerlendirilmesini önlemiş olur.



ŞEKİL 22 : Renkli doppler usg ile internal mammarial arterle (a) veya olmadan (b) direkt sağ subklavyen arterin görüntülenmesi.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Doğum Polikliniğine Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında bizim kliniğimizde ya da başka bir klinikte amniosentez / CVS gibi invaziv tanı yöntemleri ile Trizomi 21'li fetusa sahip olduğu saptanmış 14-24. gebelik haftaları arasında olan 24 gebe vaka grubu olarak dahil edildi. Fetal karyotipi normal olduğu bilinen ya da tarama testlerinde herhangi bir risk artışı olmayan, bilinen sistemik bir hastalığı olmayan, daha önce kromozomal anomalili fetus doğurma öyküsü olmayan, ayrıntılı ultrasonografi için kliniğimize başvuran 18-24. gebelik haftalarında olan 100 gebe ise çalışma grubuna dahil edildi. Çalışmamız için Ege Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'ndan araştırma onayı alındı.

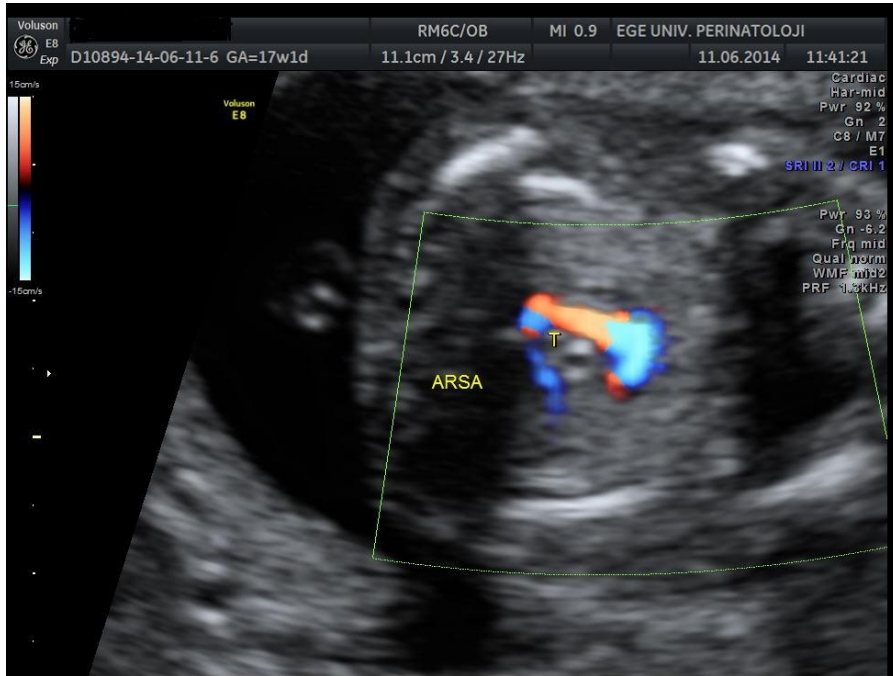
Erken membran rüptürü olan, 13. gebelik haftasından küçük, intrauterin kaybedilen gebelikler, çoğul gebelikler, çalışmaya dahil olmak istemeyen gebeler, maternal obezite ya da fetal hareketler nedeniyle aberan sağ subklavyen arter görüntüsü için üç damar trakea görüntüsü alınamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Trizomi 21'li fetusları içeren vaka grubu ile normal karyotipli fetusları içeren kontrol grubuna ARSA varlığı açısından aynı uygulayıcı tarafından tek seferde ayrıntılı ultrasonografi yapıldı. Ayrıca Trizomi 21'li fetuslarda kromozomal anomaliyi düşündürecek ek ultrasonografik belirteçler olup olmadığı; ARSA saptanan vakalarda bu bulgunun izole bir belirteç olup olmadığı araştırıldı.

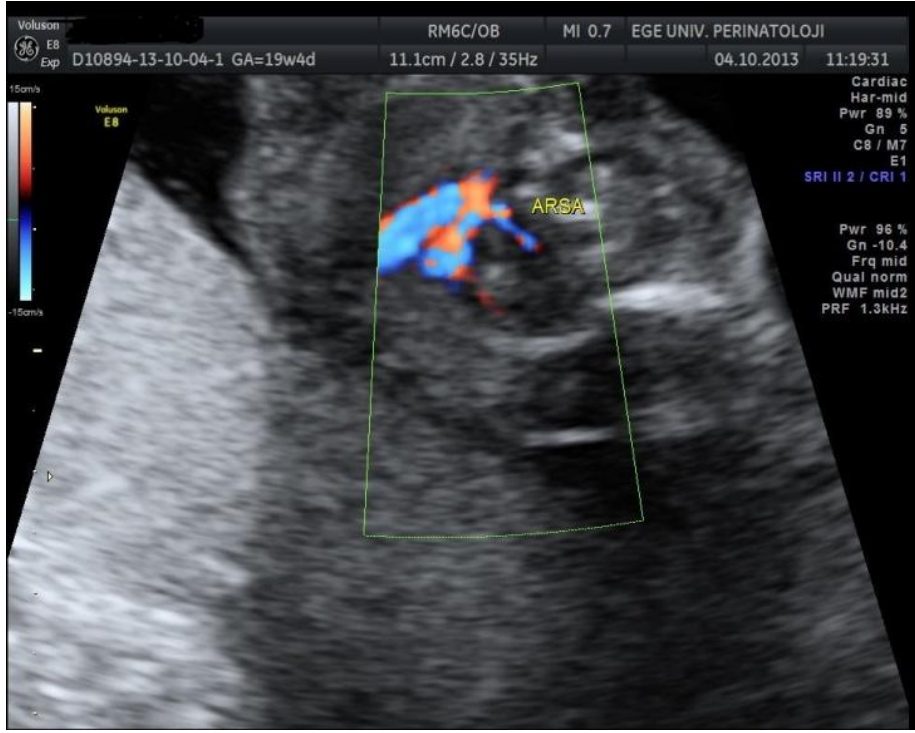
Tüm ultrasonografik inceleme ve ölçümler Voluson E8 Expert renkli doppler ultrasonografi cihazı ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. Ultrasonografik incelemeler gebeler supin pozisyonda, fetal hareketlerin minimal olduğu ve transvers planda üç damar trakea görüntüsünün alınabildiği pozisyonda transabdominal olarak gerçekleştirildi. Öncelikle transvers planda üç damar trakea ve aortik ark görüntüsü alındı. İnsominasyon açısı 45 derece altında tutularak aberan sağ subklavyen arterin olmasını beklediğimiz alan görüntülendi. Titreşim frekansını azaltarak (velosite aralığı 15-30cm/sn) doppler ultrasonografi bu alana uygulandı. Normalde sağ subklavyen arter, üst

mediastinumda trakeanın önünde sağ kola doğru yönelmektedir. Arterin aberan olduğu durumda ise üç damar trakea görüntüsünde arter trakenın arkasında sağ kola doğru yönelmektedir. Azygos veninin süperior vena kava ile birleşimini ARSA ile karışmasını önlemek için dopler ultrasonografi ile gördüğümüz damar trasesinin artere ait olup olmadığına baktık. Dopplerde ven trasesi olması durumunda bunu azygos veni olarak kabul ettik. Ayrıca azygos veni trakeanın sağında önden arkaya uzanmaktayken; ARSA trakeanın arkasında sağ kola doğru oblik olarak yönelmektedir.

Şekil 23 ve Şekil 24 çalışmamıza dahil olan iki ayrı Trizomi 21 olgusundaki ARSA ile ilgili ultrasonografik görüntüleri göstermektedir.



ŞEKİL 23 : On yedi hafta bir günlük Trizomi 21'li fetusda ARSA'nın trakeanın arkasından yönelişi. T: Trakea



ŞEKİL 24 : On dokuz hafta dört günlük Trizomi 21'li fetusa ait ARSA görüntüsü

Çalışmada Trizomi 21'li fetuslarda ve normal karyotipli fetuslarda ARSA insidansı arasında fark olup olmadığına bakıldı. ARSA saptanan Trizomi 21'li fetuslarda bunun izole bir bulgu olup olmadığı, eşlik eden diğer ultrasonografik bulgularla birlikteliğine bakıldı. Bu bulgular :

- Nazal kemik yokluğu yada hipoplazisi (gebelik haftasına göre 5. persentil altında olması)
- Kardiak yapısal anomaliler (AVSD, perimembranöz VSD, Fallot Tetralojisi...)
- Hiperekojen kardiak odak
- Pelvikaliyektazi (5 mm ve üzeri)
- Nukhal fold artışı (5 mm ve üzeri)

Şekil 25' te Trizomi 21'li vaka grubundaki fetusta izlenen nazal bone aplazisi gösterilmektedir.



ŞEKİL 25: Trizomi 21'li fetusa ait nazal bone aplazisi

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

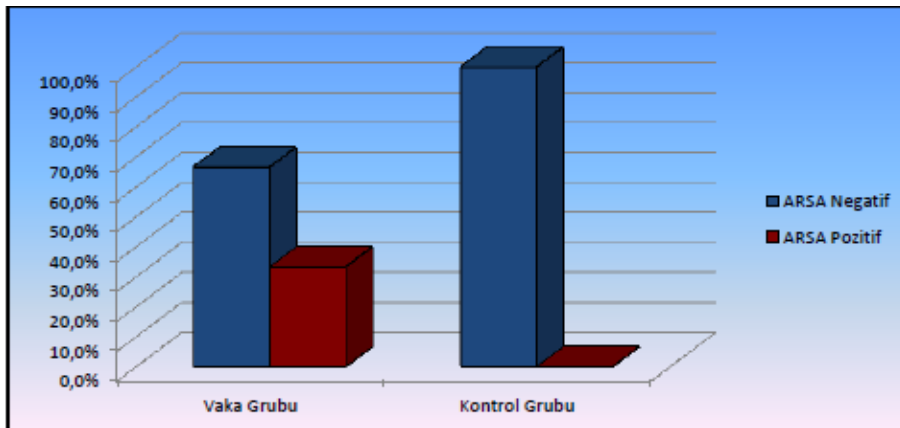
BULGULAR

Çalışmamızda amniosentez veya CVS ile karyotipleme sonucu Trizomi 21 gelen 24 fetus (çalışma grubu) ile karyotip sonucu normal olan 100 fetus (kontrol grubu) olmak üzere toplam 124 hasta ARSA varlığı açısından ultrasonografik olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda 24 Trizomi 21'li fetusun 8'inde (%33.3) ARSA pozitif olarak bulundu, 100 kontrol grubundaki hiçbir hastada ARSA varlığı gösterilemedi. Vaka grubunda ARSA pozitiflik hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti(Tablo 8) .

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu	
		n	%	n	%
ARSA	Negatif	16	66,7%	100	100,0%
	Pozitif	8	33,3%	0	0,0%

TABLO 8 : Vaka ve kontrol grubundaki ARSA görülme oranları

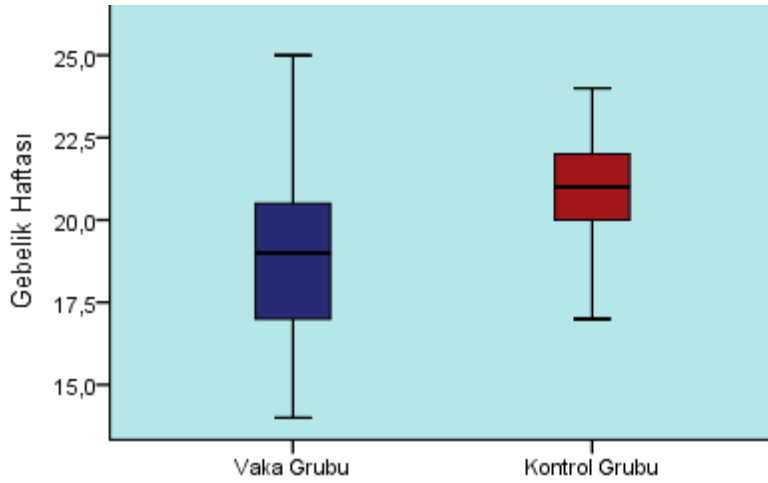


GRAFİK 1

Vaka grubunda ortalama gebelik haftası 19 (18,8±2,6) iken, kontrol grubuna ayrıntılı ultrasonografi zamanında bakıldığı için gebelik haftası ortalaması 21 (20,8±1,5) idi (Tablo 9). Gebelik haftası vaka grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05).

	Gebelik Haftası			p
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	
Vaka Grubu	14,0 - 25,0	19,0	18,8 ± 2,6	0,000
Kontrol Grubu	17,0 - 24,0	21,0	20,8 ± 1,5	

TABLO 9 : Vaka ve kontrol grubunda ortalama gebelik haftaları



GRAFİK 2

Vaka grubundaki 24 Trizomi 21'li fetusun 18'inde (%75) nazal bone hipoplazik ya da aplazik olarak saptandı. On dördünde (%58,3) nukhal fold kalın, 5'inde (%20,8) 5 mm ve üzerinde pelvikaliektazi, 12 fetusda (%50) kalpte hiperkojenik odak mevcuttu. Dokuz fetusda (%37,5) ise kardiak yapısal anomali (AVSD,VSD) saptandı. Tablo 10'da Trizomi 21'li fetus grubuna ait klinik özellikler gösterilmiştir.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş		20,0 - 44,0	35,5	35,3 ± 5,9
Gebelik Sayısı		1,0 - 5,0	2,0	2,2 ± 1,1
Gebelik Haftası		14,0 - 25,0	19,0	18,8 ± 2,6
Trizomi Öyküsü	Yok			24
	Var			0
				100,0%
I. Trimester	Yapılmamış			8
Tarama Testi	Risk Artışı Var			16
				33,3%
II. Trimester	Yapılmamış			17
Tarama Testi	Risk Artışı Var			7
	Yok			5
				70,8%
				29,2%
				20,8%
Nazal kemik	Hipoplazik			13
	Normal			6
				54,2%
				25,0%
Nukhal Fold	Normal			10
	Kalın			14
				41,7%
				58,3%
Pelvikaliektazi	Yok			19
	Var			5
				79,2%
				20,8%
Kardiak Anomali	Yok			15
	Atrioventrikuler Septal Defekt			6
	Perimembranöz VSD			3
				62,5%
				25,0%
				12,5%
Hiperekojen Odak	Yok			12
	Var			12
				50,0%
				50,0%

TABLO 10 : Trizomi 21' li fetuslara ait klinik özellikler

Yirmi dört Trizomi 21'li fetusun 8'inde (%33,3) ARSA saptandı. Bu vakaların hiçbirinde ARSA izole bir bulgu değildi, eşlik eden diğer ultrasonografik belirteçler de mevcuttu (Tablo 11). ARSA pozitif saptanan fetusların 4'ünde (%50) nazal bone hipoplazik olarak satanırken, 2'sinde (%25) hiç izlenmedi (aplazik), 4'ünde (%50) nukhal fold kalın, 1'inde (%12,5) pelvikaliektazi, 3'ünde (%37,5) AVSD, 1'inde (%12,5) perimembranöz VSD, 5'inde (%62,5) hiperekojenik intrakardiak odak saptandı.

		ARSA Negatif		ARSA Pozitif		p
		n	%	n	%	
Trizomi Öyküsü	Yok	16	100%	8	100%	-
	Var	0	0,0%	0	0,0%	
I. Trimester Tarama Testi	Yapılmamış	4	25,0%	4	50,0%	0,221
	Risk Artışı Var	12	75,0%	4	50,0%	
II. Trimester Tarama Testi	Yapılmamış	12	75,0%	5	62,5%	0,525
	Risk Artışı Var	4	25,0%	3	37,5%	
Amniosentez/ CVS Nedeni	İleri Yaş	7	2,6%	4	50,0%	
	İkili Test Risk Artışı	11	6,0%	5	62,5%	
	Üçlü Test Risk Artışı	4	1,7%	3	37,5%	
Nazal Kemik	Yok	3	18,8%	2	25,0%	1,000
	Hipoplazik	9	56,3%	4	50,0%	
	Normal	4	25,0%	2	25,0%	
Nukhal Fold	Normal	6	37,5%	4	50,0%	0,558
	Kalın	10	62,5%	4	50,0%	
Pelvikaliektazi	Yok	12	75,0%	7	87,5%	0,631
	Var	4	25,0%	1	12,5%	
Kardiak Anomali	Yok	11	68,8%	4	50,0%	
	Atrioventrikuler Septal Defekt	3	18,8%	3	37,5%	
	Perimembranöz VSD	2	12,5%	1	12,5%	
Hiperekojen Odak	Yok	9	56,3%	3	37,5%	0,386
	Var	7	43,8%	5	62,5%	

TABLO 11 : ARSA pozitif veya negatif Trizomi 21'li fetusların klinik özellikleri

Trizomi 21'li ARSA pozitif saptanan fetusların gebelik haftası, maternal yaş ve eşlik eden ultrasonografik bulguları Tablo 12 'de gösterilmektedir.

olgu	Gebelik haftası	Maternal yaş	ARSA	Diğer bulgular
1	20	36	pozitif	Kalpde hiperekojenik odak, artmış nukhal fold
2	18	27	pozitif	Nazal bone hipoplazik, VSD, kalpte hiperekojenik odak
3	19	20	pozitif	AVSD, artmış nukhal kalınlık
4	20	38	pozitif	Nazal bone hipoplazik, kalpte hiperekojenik odak
5	21	44	pozitif	AVSD, nazal bone hipoplazik
6	15	33	pozitif	Nazal bone aplazik, artmış nukhal fold
7	20	35	pozitif	AVSD, nazal bone aplazik
8	21	33	pozitif	Nazal bone hipoplazik, pelvikaliektazi, artmış nukhal fold

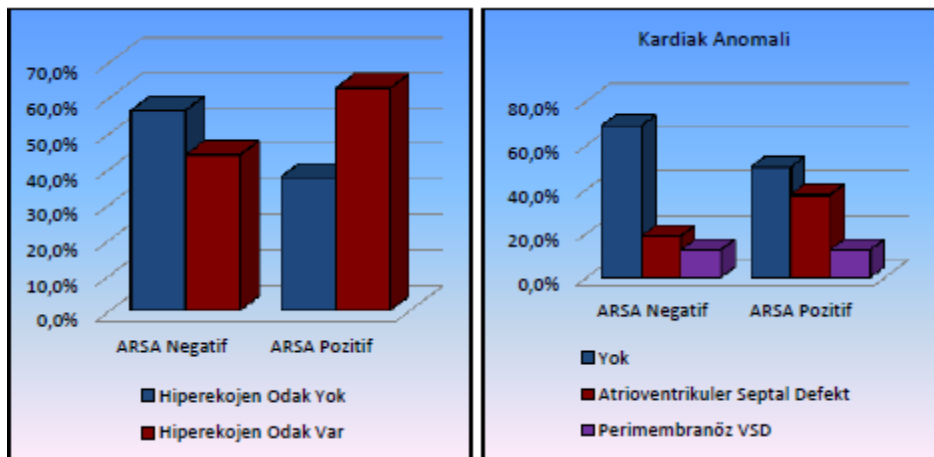
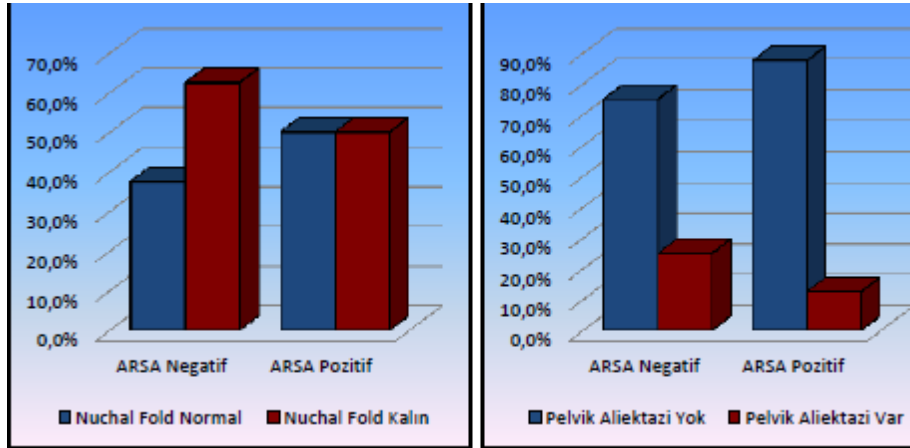
TABLO 12 : ARSA pozitif Trizomi 21'li fetuslardaki klinik özellikler ve diğer ultrasonografik belirteçler

ARSA pozitif ve negatif olan Trizomi 21'li fetuslarda nukhal kalınlık, pelvikaliektazi, hiperekojen odak ve nazal kemik hipoplazisi /aplazisi oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

		ARSA Negatif	ARSA Pozitif
Nukhal Fold	Normal	37,5%	50,0%
	Kalın	62,5%	50,0%
		ARSA Negatif	ARSA Pozitif
Pelvikaliektazi	Yok	75,0%	87,5%
	Var	25,0%	12,5%
		ARSA Negatif	ARSA Pozitif
Kardiak Anomali	Yok	68,8%	50,0%
	Atrioventrikuler Septal Defekt	18,8%	37,5%
	Perimembranöz VSD	12,5%	12,5%
		ARSA Negatif	ARSA Pozitif
Hiperekojen Odak	Yok	56,3%	37,5%
	Var	43,8%	62,5%

Tablo 13 : ARSA saptanan ve saptanmayan Trizomi 21'li fetuslarda diğer ultrasonografik belirteçler

GRAFİK 3



TARTIŞMA

Son yıllarda ileri yaş gebelikleri artmış ve bunun sonucu olarak da ikinci trimesterde yakalanan Trizomi 21 olgularının sıklığı 1/740'tan 1/504'e yükselmiştir (3). Trizomi 21 açısından yüksek riskli grubu daha iyi tanımlamak amacı ile ultrasonografi yardımı ile aneuploidi riskini belirlemek olarak niteleyebileceğimiz “genetik sonografi” kavramı geliştirilmiştir. Başlı başına fetal anomali olarak değerlendirilemeyecek, normal fetuslarda da görülen ancak Trizomi 21’li fetuslarda daha sık rastlanılan birçok ultrasonografik belirteçler günümüzdeki genetik sonografinin temelini oluşturur. Tüm ölçüm ve değerlendirmelerin standart bir protokolle ve deneyimli ultrasonografi uygulayıcılarınca yapılması gereklidir. Yüksek riskli populasyonda genetik sonografinin esas etkinlik alanı duyarlıktan ödün vermeden yanlış pozitiflerin sayısını azaltmak olarak ortaya çıkmaktadır.

ARSA otopsilere ve erişkinlerde yapılan anjiyografik sonuçlara göre genel populasyonun %1-2'sinde görülen aortik arkın en sık anomalisidir. Asemptomatik olduğunda çoğunlukla yaşam boyu saptanamaz ya da otopsilere insidental olarak farkedilir. Semptomatik hastalarda ise trakea ve özofagusun arkasına olan baskı nedeniyle disfaji ya da sık solunum yolu enfeksiyonu problemleri olabilir. Yapılan çoğu çalışmada Trizomi 21’li populasyonda bu vasküler varyasyon daha sık olarak saptanmış ve genetik sonografi için yeni bir marker olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda Trizomi 21 tanısı konulmuş 24 fetus ile karyotipi normal olan 100 fetus ARSA varlığı açısından ultrasonografi ile değerlendirildi. ARSA saptanan fetuslarda eşlik eden diğer ultrasonografik belirteçler bakılarak literatür ile karşılaştırılmıştır. ARSA'nın anatomik bir yapı olması ve gebelik haftalarına göre değişim göstermeden sabit kalması kullanımını daha anlamlı kılmaktadır.

Straus, Trizomi 21’li iki yetişkinde yaklaşık 50 yıl önce ARSA'yı tanımlayan ilk araştırmacı kardiyologtur. ARSA bu olgunun birinde izole bir bulgu iken, diğerinde başka kardiyak yapısal problemler de mevcuttu(85). Straus'un bu gözlemleriyle ilgilenen Goldstein iki ayrı hastanede Trizomi 21’li çocukların ve yetişkinlerin anjiyogramlarını retrospektif olarak inceleyen bir çalışma yaptı ve ARSA insidansını %19 - %35 olarak buldu (86).

Kendilerinden önceki çalışmalardan bağımsız, Rathore ve Sreenivasan Trizomi 21’li ve normal karyotipli bireylerde sol vertebral arterin anormalilerini bulmak için gözden geçirdikleri anjiyografilerde rastlantısal olarak ARSA insidansını (%36) Trizomi 21’li yetişkinlerde daha yüksek olarak görmüşlerdir (87).

Zapata ve arkadaşları patolojik materyallerini çalıştıkları 11000 hastanın datalarını içeren geniş bir çalışma yayınladılar. Bunların 4102'sinde konjenital kalp hastalığı olduğunu saptadılar. ARSA ise 128 tanesinde izlendi. On bir vakada ARSA izole idi, 117 vakada ise eşlik eden kardiak anomaliler ile beraberdi. ARSA'nın konjenital kalp hastalığı olan vakalardaki oranı %2,9 (117/4102), kalp hastalığı olmayanlarda ise oranı %0,1 olarak bulundu. ARSA saptanan 117 vakanın 14 tanesi Trizomi 21'li idi. Zapata ve arkadaşları da ARSA ve diğer yapısal kalp anomalilerinin Trizomi 21'li bireylerde normal popülasyona göre artmış sıklıkla görüldüğünü belirttiler (81).

Trizomi 21'li yetişkinlerin anjiyografilerinde ve otopsi serilerinde ARSA sıklığının artmış olduğunun görülmesinin ardından bunun intrauterin Trizomi 21'li fetuslarda genetik sonografi amacıyla kullanılması 2005 yılında Chaoui tarafından tariflenmiştir (82). Prenatal olarak Trizomi 21 tanısı konulmuş 18-33. gebelik haftaları arasında bulunan 14 fetus renkli doppler ultrasonografi ile transvers planda üç damar trakea görüntüsü alınarak ARSA varlığı açısından değerlendirildi. Beş fetusda damar aberan olarak bulundu (%35.5) ve bu oran kendilerinden önce yapılmış olan Trizomi 21'li yetişkin anjiyografik sonuçları ile uyumluydu. Bu fetuslardan 1'inde tek bulgu ARSA'idi, eşlik eden diğer anormal ultrasonografik bulgular yoktu. Bu fetusun 12. gebelik haftasında bakılan nukhal kalınlığı normaldi, amniosentez ise ileri anne yaşı nedeniyle uygulanmıştı. Diğer 4 fetusda ise kardiak hiperekojenik odak, hipoplazik yada aplazik nazal kemik, dilate bağırsaklar, ventrikulomegali gibi Trizomi 21'i düşündürülen diğer sonografik belirteçler mevcuttu.

Zalel ve arkadaşları düşük risk grubunda ve tekiz gebelikleri olan 924 gebeyi 13 ile 26. gebelik haftaları arasında ARSA varlığı açısından değerlendirdiler. On üç vakada ARSA saptandı (%1,4). Altısında izole olarak tek anomali iken kalan 7'sinde eşlik eden ekojenik bağırsak, kardiak hiperekojenik fokus, tek umblikal arter, pyeloektazi, servikal kist, tek taraflı displastik böbrek gibi sonografik belirteçler mevcuttu. ARSA saptanan bu gebelerin hepsine amniosentez önerildi ve hepsinde karyotip normal olarak bulundu. Aynı çalışmada , Trizomi 21'li olduğu karyotipleme ile belli olmuş 8 fetus da ARSA için değerlendirildi ve %37,5 oranla 3 tanesinde pozitif bulundu. Bu 3 fetusda da Trizomi 21 için eşlik eden başka ultrasonografik belirteçler vardı (84).

Bizim çalışmamızda da Trizomi 21'li fetuslarda ARSA insidansını %33,3 (8/24) olarak literatürle uyumlu bulduk. Ancak ARSA'yı hiçbir vakamızda izole bir bulgu olarak saptamadık, eşlik eden diğer kardiak (VSD, AVSD) ve ekstra kardiak (nazal bone hipoplazisi veya aplazisi,

pelvikaliektazi, nukhal kalınlık artışı) patolojiler eşlik etmekteydi. Normal karyotipli vaka grubunda ARSA saptanmamış olması örnekleme büyüklüğü ile ilgili görünmektedir.

Borenstein ve arkadaşları 11+0 ile 13+6 gebelik haftalarında sağ subklavyen arterin ne kadar değerlendirilebileceği ve kaçında aberan olarak saptadıklarıyla ilgili çalışma yayınladılar. Çalışmalarında 516 gebenin 425 tanesinde sağ subklavyen arter başarılı bir şekilde gösterilebildi (%82,4). Sağ subklavyen arterin gösterilemediği olgularda başarısızlık nedeni büyük oranda ya maternal obeziteydi ya da CRL küçüklüğü nedeniyle idi. Çalışmada 553 tane karyotipi normal fetusun 2 tanesinde (%0.6), 71 kromozomal anomalisi olan fetusun 6 tanesinde (%8.4), toplam 425 fetusun 8'inde ARSA pozitif bulundu. Kromozomal anomalili grupta en sık, 51 fetusla Trizomi 21 bulumaktaydı ve 4 ARSA pozitif fetus Trizomi 21'liydi. ARSA'nın pozitif bulunduğu kromozom anomalili grupta ise 1 fetusda Trizomi 18, diğer fetus ise üçüncü kromozomun parsiyel delesyonu saptandı. Çalışmalarında 425 gebenin 183'ü (177 karyotipi normal fetus, 3 Trizomi 21'li, 1 Trizomi 18'li, 1 Klinefelter, 1 tane üçüncü kromozomun parsiyel delesyonu olan fetus) 16-24. gebelik haftaları arasında tekrar ARSA açısından değerlendirildi. Bu vakaların 3'ünde ilk trimester görüntülemelerinde ARSA pozitif bulunmuştu (1 normal karyotipli, 1 Trizomi 21'li fetus, 1 parsiyel delesyonlu fetus). Üçünde de ikinci trimesterde ARSA varlığı ultrasonografik olarak teyit edildi. Sadece bir olguda, ilk trimesterde ARSA yok denilmişken ikinci trimester ultrasonografide ARSA izlendi. Çalışmalarında yaklaşık %20 kadar fetusda ilk trimester ultrasonografide sağ subklavyen arterin gösterilemeyebileceğinden ve Trizomi 21 'li fetusların %8'inde pozitif olarak buldukları için ilk trimester taramada ARSA'nın yararlı olmayacağını düşündüler. Çalışmamızda ARSA saptanan gebelerin ortalama gebelik haftası 20 hafta idi. En erken saptanan ARSA pozitif Trizomi 21'li fetus 14+6 gebelik haftasındaydı. Amniosentez artmış nukhal kalınlık (8 mm) nedeniyle yapılmıştı. Bu fetusda nazal bone hipoplazisi, artmış nukhal kalınlık ve ARSA varlığı dışında Trizomi 21'i düşündürecek başka bir bulgu saptanmadı (87).

De Leon Luis ve arkadaşları 22 tanesi Trizomi 21'li olmak üzere 8781 fetusu ikinci trimesterde ARSA varlığı açısından değerlendirdi. Toplam 60 fetusda (%0,7) ARSA saptadılar ve bunun 7 tanesi Trizomi 21'li gruptaydı ve hiçbirinde izole olarak saptanmadı. Bu nedenle izole ARSA saptanan fetuslarda Trizomi 21 için karyotiple önerilmesi için zayıf bir ultrasonografik belirteç olduğunu düşündüler (88).

Esmer Çorbacıoğlu ve arkadaşları ARSA'yı izole ve nonizole olarak saptadıkları fetuslarda kromozomal anomali sıklığını araştırdılar. ARSA mevcut olan 148 fetusun 98'inde izole bir bulguydu, kalan 50 vakada kardiyak anomaliler ve diğer soft markerlar mevcuttu.Çalışmalarında ARSA pozitif 148 fetusun 10 tanesinde kromozomal anomali mevcuttu ve hepsini Trizomi 21 oluşturmaktaydı. ARSA , Trizomi 21'li fetusların 6'sında izole, 4'ünde ise soft markerler ile birlikteydi. İlgi çekici olarak bu fetuslarda herhangi bir kardiyak anomali izlenmedi. Çalışmalarında prenatal ARSA saptanan fetuslarda dikkatli anatomik değerlendirilme yapılmasını ve izole bir bulgu olsa bile ARSA saptanan fetuslarda da aileye karyotipleme önerilmesi gerektiğini belirttiler (89).

SONUÇ

Detaylı ultrasonografi için başvuran hastalarda üç damar trakea görüntüsü alınırken hastalara eş zamanlı ARSA varlığı bakılabilir. Çalışmamızda kontrol grubuna göre Trizomi 21'li fetuslarda literatür ile uyumlu olarak anlamlı oranda ARSA pozitifliği saptadık. ARSA saptanan fetuslarda ekokardiografi ve kromozomal anomaliler için diğer belirteçlerin ultrasonografik olarak detaylı bir şekilde araştırılmasının uygun olacağı görölmektedir. Diğer ultrasonografik belirteçlerle beraber ARSA saptanan hasta grubuna, karyotip analizi için invaziv tanı yöntemleri seçenek olarak sunulmalıdır. Çalışmamızda ARSA hiçbir hastada izole bir bulgu değildi. Literatürde ARSA izole olarak saptanan hasta grubuna karyotipleme yapılması konusunda çelişkiler mevcuttur. ARSA'nın anatomik bir varyasyon olması, gebelik haftasını göre değerşkenlik göstermemesi ve Trizomi 21'li fetuslarda normal karyotipi olanlara göre daha yüksek oranda görölmesi; bu markerin genetik sonografi yapılırken bakılması ve diğer diğer markerlarla birlikte değerlendirilmesi Trizomi 21 yakalama oranlarını anlamlı ölçüde artırabilecektir. İzole ARSA saptanan olgularda prenatal tanıda izlenecek yol için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. ACOG Committee Opinion: Down Syndrome Screening. Publication No. 141, 1994, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC.
2. Lynch L, Berkowitz RL: Amniocentesis, Skin Biopsy, Umbilical Cord Blood Sampling in the Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders. in Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ.(eds): Medicine of the Fetus and Mother. Philadelphia. JB. Lippincott, 1992 , pp 641-652.
3. Egan JF, Benn P, Borgida AF. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 979-985.4
- 4.Cemat G. Randomized trial to assess safety and fetal outcomes of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998; 351:1435
5. K Nicolaides KH, Brizot M, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10–13 weeks' gestation. *Lancet* 1994; 344: 435.
6. D'Alton ME, DeCherney AH: Prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 1993; 328: 114-20.
- 7.Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, Bastide A et al: Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenatal Diagnosis*. 1992; 12: 9-18.
8. 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.*
9. Lister TJ, Frota O: Recurrence risks for Down syndrome. *Hum Genet*. 1980; 55: 203-

10. Van de Velde E, Staquet MR, Breynaert R, Walbaum R, Saint Aubert P, Farriaux JP. L'ascendance des mères trisomiques 21. *J Genet Hum* 1973; 21:187.
11. Grandjean H, Sarramon MF: Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 16-9.
12. Drugan A, Johnson MP, Evans MI: Principle of inheritance. in Evans MI (Ed) *Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis.* Appleton & Lange. Connecticut, 1992; 3-
13. Weiner CP, Williamson RA, Wenström KD, Sipek SL: Management of fetal hemolytic disease by Cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 546.
14. Ermiş BH, Erdoğan C. Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG.* (Ed.) / Bektaş MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). *OBSTETRİK; Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji.* Ankara: Medical Network, 2001: 283-299.
15. D'Alton M: Prenatal Diagnostic Procedures. *Seminars in Perinatology*, 18, 140-162, 1994.
16. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL: Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis. in Simpson JL. (ed): *Normal and Problem Pregnancies.* New York. Churchill Livingstone, 1996, pp 215-248.
17. Sands MS, Volger C, Kyle JW, Grubb JH. Enzyme replacement therapy for murine mucopolysaccharidosis type VII. *J Clin Invest* 1994; 93: 2324-2331.
18. Bektaş MS. Prenatal tanıda non-invaziv yöntemler, in: Bektaş MS (Ed). *Fetal Tıp; Prenatal Tanı.* Ankara: Medical Network, 1996: 45-52.
19. Brizot M, Noble P. Nükal Translüsensi ve Anne Serum Biyokimyası, in: Ermiş H. Editör. *11-14 Gebelik Haftası Ultrasonu, Fetal Anomalilerin Tanısı.* 2003. p. 1-67.
20. Mol B, Lijmer J, van der Meulen. 1999. Effect of study design on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome. *Obstet Gynecol* 94:864-9.

21. Brock DJH., Rodeck C, Ferguson-Smith MA. eds. Prenatal Diagnosis and Screening. New York: Chuchill Livingstone;1992; 563-77.
22. Yankowitz J., Williamson RA. Abnormalities of alpha-fetoprotein and other biochemical tests. in: James DK., Steer PJ., Weiner CP., Gonik B. eds. High Risk Pregnancy London: WB Saunders: 1999:153-170.
23. Habib ZA. Maternal serum alpha-fetoprotein: Its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynecological care. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1997;61:
24. 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.
25. Katz VL., Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal AFP. Obstet Gynecol Survey 1990; 45:719.
26. Wald NJ, Cuckle HS. AFP and age screening for Down syndrome screening. Am J Human Genetics 1988;31:197.
27. Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down syndrome screening. Prenat Diagn. 1995;15:1057-65.
28. Timor-Tritsch IE, Bar Yam Y, Ronem S: The technique of transvaginal sonography with the use of a 6.5 MHz probe. AmJ Obstet Gynecol. 1988; 158: 1018-9.79
29. Nicolaides KH. Clinical findings in chromosomal anomalies. in: Prenatal Diagnosis of Fetal Anomalies: 18-23 vweeks ultrasound Nicolaides KH. ed. New York: Parthenon;1999;99-104.
30. Flecher A, Maning F, Jeanty P, Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology. New York: Appleton&Lange, 1996.

31. Palomaki GE.,Bradley LA.,et al: Assigning risk for Smith Lemli Opitz Senrome as part of 2nd trimester screening for Down Sendrome. J Med Screen 9:43,2002
32. Bradley LA.,Canick JA.,Polamaki GE.,et all : Undetectable maternal serum estriol levelsin the second trimester: Risk ofperinatal complicationsassociated with plasental sulfatase deficiency. AM J Obstet Gynecol 176:531,1997
33. Canick JA.,et al Maternal serum marker levels in two pregnancies affected With Smith-Lemli-Opitz Sendrome. Prenat Diagn 17:187,1997
34. Ermis H.11-14 Gebelik Haftaları Arasında Trizomi Taraması. Jinekoloji Obstetrik 2002 ; 12 :33742
35. Brizot M, Noble P.Nukal Translüsensi Ve Anne Serum Biyokimyası. In: Ermis H, editor. 11-14 Gebelik Haftası Ultrasonu, Fetal anomalilerin Tanısı. 2003. p.1-67
- 36.ACOG. Ultrasonography in pregnancy. Technical Bulletin 1993;18
37. StewartT, Malone F. Ultrasonography screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. Semin Perinatol 1999;23:381-94.
38. Sjjinders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. UK Multicenter protect on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet 1998;352:343-46.
39. www.genecare.com/1stTriScrPT.html2003
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. Fetal Medicine Foundation. Guideleness for the measurement of nuchal translucency

42. 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.
43. Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2023-7.
44. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snidjers R, Nicolaides K. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1997;10:242-46.
45. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ, Johnson A, Silver RK, Pergament E, Filkins K, Hogge WA, Wilson RD, Jackson LG. Elevated first trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192:1357-61.
46. Cicero S, Sonek J, McKenna D, Croom C, Johnson L, Nicolaides K. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002;21:15-18
47. Abella H. Ultrasound confirms risk marker for down syndrome. *Diagnostic Imaging Online* 2002;8:34-37.
48. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg.* 2001; 12: 373-9.
49. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 27-30.
50. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 31-5.

51. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn.* 2003; 23: 496-500.
52. Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stoger H. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 16-21.
53. Goldstein I, Reiss A, Rajamim BS, Tamir A. Nomogram of maxillary bone length in normal pregnancies. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 1229-33.
54. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24: 19- 22.
55. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: anthropometric proportion indices in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg.* 2001;12: 519-24.
56. KH. Nicolaides, NJ Sebire, RJM Snijders, AP Souka, The 11-14 weeks scan,<http://www.fetalmedicine.com/11-14book/chap2/chap02-02.htm>
57. Hrubec TC, Prater MR, Toops KA, Holladay SD. Reduction in diabetes-induced craniofacial defects by maternal immune stimulation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2005; 77: 1-9.
58. Howe AM, Hawkins JK, Webster WS. The growth of the nasal septum in the 6-9 week period of foetal development. Warfarin embryopathy offers a new insight into prenatal facial development. *Aust Dent J.* 2004; 49: 171-6
59. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K: Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 4(1994)381-390.
60. Huisman IWA, Stewart PA, Wladimiroff JW: Ductus Venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus- A Doppler study. *Ultrasound Med. Biol.* 18(1992)33-37.

61. Kiserud I, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR: Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 338(1991) 1412-1414.
62. Kiserud I, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR: Foramen Ovale: An ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*2(1992)389-396.
63. Kiserud I, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas HG: Ductus Venosus – a longitudinal Doppler velocimetric study of the human fetus. *J.Matern.Fetal.Invest.*2(1992)5-1
64. Pennati G, Belltti M, Ferrazzi E, Rigano S, Garberi A: Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*9(1997)183-391.
65. Gudmundson S, Lulzer G, Hutha JC, Marsal K: Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*7(1996)262-267
66. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K: Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 91(1995)129-138.
67. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K: Fetal venous, intracardiac and arterial blood flow measurements in intrauterin growth retardation: Relationship with fetal blood gases.*Am.J.Obstet.Gynecol.*173(1995)10-15.
68. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B: Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*4(109-114)
69. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C: Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*7(1996)401-410.

70. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD Jr. 1990a. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 76 (1): 58–60.
71. Benacerraf B. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2005;29:386-394.
72. Vintzileos AM, Campbell WA, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth Cv. Second-trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21: which markers are best? *Obstet Gynecol* 1997;89:941-4.
73. Fakhry J, Reiser M, Shapiro LR, Schechter A, Pait LP, Glennon A.1985. Increased echogenicity in the lower fetal abdomen: a common normal variant in the second trimester. *J Ultrasound Med* 5 (9): 489–492.
74. Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado-Singh RO. Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol*1998;178:441-5
75. Lehman C, Nyberg DA, Winter T et al. Trisomy 13 syndrome: Prenatal US findings in review of 36 cases. *Radiology* 1995; 194:217-2
76. Bromley B, Lieberman E, Laboda LA. Echogenic intracardiac focus: A sonographic sign for fetal Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1995; 86:998-1101
77. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21 *Hum Pathol* 1992;23:1130-40
78. Budorick NE, Kelly TE, Dunn JA, Scioscia AI. The single umbilical artery in a highrisk patient population. What should be offered? *J Ultrasound Med* 2001;20:619-27.
79. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E. The second trimester fetal iliac angle as a sign of Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:15-18.
80. Molina F, Persico N, Borenstein M, Sonek J, Nicolaidis KH. Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2008;31:384-7.

81. Zapata H, Edwards JE, Titus JL. Aberrant right subclavian with left aortic arch: associated cardiac anomalies. *PediatrCardiol* 1993; **14**: 159–161.
82. Evans PR. Cardiac anomalies in Mongolism. *Br Heart J* 1950; **12**: 258–262
82. Chaoui R, Heling KS, Sarioglu N, Schwabe M, Dankof A, Bollmann R. Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 257–263.
83. Chaoui R, Thiel G, Heling KS. Prevalence of an aberrant right subclavian artery (ARSA) in normal fetuses: a new soft marker for trisomy 21 risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 356.
84. Y. Zalel, R. Achiron, S. Yagel, and Z. Kivilevitch: Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 25–29
85. Strauss I. Congenital cardiac anomalies with mongolism. *Trans Am Coll Cardiol* 1953;3:214-21.
86. Goldstein W. Aberrant right subclavian artery in mongolism. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1965;95:131-4.
87. M. Borrenstein, P. Cavoretta, L. Allan, I. Huggon* and K. H. Nicoloides, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 20–24
88. De Leon Luis J, Gamez F, Bravo C, Tenias JM, Arias A, Perez R, Maroto E, Second trimester fetal aberrant right subclavian artery, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014 August; 44:147-153
89. Esmer AC, Gul A, Nehir A, Yüksel A, Dural O, Kalelioglu I, Has R, Demiroren T, Detection rate of trisomy 21 fetuses with isolated and non-isolated aberrant right subclavian artery, *Fetal Diagn Ther*. 2013;34(3):140-5