

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNE EŞLİK EDEBİLECEK SANTRAL
SİNİR SİSTEMİ DIŞI ANORMALLİKLERİN SAPTANMASINDA
FETAL ULTRASONOGRAFİNİN YERİ**

Dr. Tefvik ZEYTİNOĞLU

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Esra ÖZKAVUKÇU**

**ANKARA
2014**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

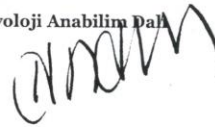
I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr. Tevfik Zeytinoglu
Anabilim/Bilim Dalı	: Radyoloji A.D.
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Esra ÖZKAVUKÇU
Tarih:	
18. / 2... / 2014.	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Nöral Tüp Defektlerine Eşlik Edebilecek Santral Sinir Sistemi Dışı Anormalliklerin Saptanmasında Fetal Ultrasonografinin Yeri.	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Serdar AKYAR
Radyoloji Anabilim Dalı



Jüri Üyesi
Prof. Dr. Suat FİTOZ

Radyoloji Anabilim Dalı



Jüri Üyesi
Doç. Dr. Esra ÖZKAVUKÇU

Radyoloji Anabilim Dalı



ÖNSÖZ

Radyoloji uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması sırasında bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta sayın hocam Doç. Dr. Esra Özkavukçu'ya;

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan değerli Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Prof. Dr. Y. Serdar Akyar, Prof. Dr. Umman N. Sanlıdilek, Prof. Dr. M. İlhan Erden, Prof. Dr. M. Sadık Bilgiç, Prof. Dr. Gülden Şahin, Prof. Dr. Cemil Yağcı, Prof. Dr. Gül Ayşe Erden, Prof. Dr. K. Çetin Atasoy, Prof. Dr. Ö. Suat Fitöz, Doç. Dr. Nuray Ünsal Haliloğlu, Doç. Dr. Kıvılcım Yavuz, Doç. Dr. Evren Üstüner, Uz. Dr. Ebru Düşünceli Atman, Uz. Dr. Çağlar Uzun, Uz. Dr. Elif Peker, Uz. Dr. Ahmet Peker, Uz. Dr. Adalet Elçin Yıldız, Uz. Dr. Sinan Genç ve Uz. Dr. Başak Gülpınar'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan ve aynı ortamı paylaşmaktan keyif aldığım, dostluklarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını esirgemeyen radyoloji teknisyen ve hemşirelerine,

Tüm eğitim ve öğrenim hayatım boyunca her konuda desteğini benden esirgemeyen, bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan sevgili annem ve babam Harika ve Reşad Zeytinoğlu'na,

Saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tefrik ZEYTİNOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. NÖRAL TÜP DEFİKTLERİNİN TANIMI	2
2.2. NÖRAL TÜPÜN NORMAL GELİŞİMİ ve NÖRAL TÜP DEFİKTLERİNİN OLUŞUMU.....	2
2.3. NÖRAL TÜP DEFİKTLERİNİN ETİYOLOJİSİ	6
2.3.1. İzole NTD'ler.....	6
2.3.2. Spesifik Bir Etyolojiye Sahip ya da Genelde Başka Malformasyonlarla Birlikte Görülen NTD'ler	8
2.4. NÖRAL TÜP DEFİKTLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI.....	8
2.5. NÖRAL TÜP DEFİKTLERİNİN KLİNİK TİPLERİ	9
2.5.1. Anensefali.....	9
2.5.2. Spina Bifida	10
2.5.3. Ensefalosel.....	13
2.5.4. Kranioraşisizis	15
2.5.5. İniensefali	16
2.6. NÖRAL TÜP DEFİKTLERİNİN PRENATAL TANISI.....	16
2.6.1. Ultrasonografi	17
2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.6.3. Maternal Kan İncelemeleri.....	19
2.6.4. Amniyosentez	20
2.6.5. Kordosentez	23
2.6.7. Koryonik Villus Örnekleme (CVS).....	23
2.6.8. Fetal Kan Örnekleme ve Fetal Biyopsi.....	24

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. OLGU ÖRNEKLERİ	29
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	42
ÖZET	43
SUMMARY.....	44
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NTD	: Nöral Tüp Defektleri
US	: Ultrasonografi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
MTHFR	: Metil Tetra Hidro Folat Redüktaz
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
Th	: Torakal vertebra
L	: Lomber vertebra
S	: Sakral vertebra
AFP	: α -fetoprotein
MSAFP	: Maternal serumda α -fetoprotein
HCG	: β -human koryonik gonadotropin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAPP-A	: Pregnancy associated plasma protein A
MoM	: Etkilenmiş popülasyonun median katları
ASAFP	: Amniyotik sıvıda α -fetoprotein
G	: Gauge
ml	: mililitre
AKE	: Asetilkolinesteraz
CVS	: Koryonik Villus Örneklemesi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
MHz	: Megahertz

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Nöral tüpün birleşmesinde kapanma bölgeleri	6
Tablo 2. Nöral tüp defektli fetüslerde US'de saptanan santral sinir sistemi dışı ek bulgular ve US'de saptanamayan postnatal ya da postmortem bulgular	26

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Nöral tüpün oluşumu	3
Resim 2. Nöral tüp kapanma defektleri	4
Resim 3. Nöral tüpün birleşmesinde kapanma bölgeleri	5
Resim 4. Spina bifida tipleri	11
Resim 5. Akrani ve eşlik eden omfalosele sahip 16 haftalık fetüs.	29
Resim 6. Paryetal ensefalosel, bilateral renal agenezi, anhidramniyoz, yarık damak-dudak ve kriptoftalmiye sahip (Fraser Sendromu) 23 haftalık fetus	30
Resim 7. Lumbosakral meningoşel, tek taraflı hidronefroz ve tek taraflı pes ekinovarusu olan 33 haftalık fetüs.....	31
Resim 8. Lomber meningoşel ve omfalosele sahip 18 haftalık fetüs.....	32
Resim 9. Oksipital ensefalosel, bilateral polikistik böbrek, anhidramniyoz ve pulmoner hipoplaziye sahip (Meckel Gruber Sendromu) 32 haftalık fetüs.....	33
Resim 10. Kranioservikal miyelomeningoşeli olan 20 haftalık fetüs..	34
Resim 11. Atretik ensefaloseli olan 22 haftalık fetüs.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve medulla spinalisin geliştiği nöral tüp, intrauterin hayatın 1-4. haftalarında oluşur. Etiyolojisi günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli nedenlerle nöral tüp gelişimini tam olarak tamamlayamaz ise miyelomeningosel, meningosel, ensefalosel, anensefali gibi ciddi doğumsal anomaliler oluşabilir.

Nöral tüp defektleri (NTD) en sık karşılaşılan major doğumsal anomalilerden olup dünyada görülme sıklığı %0.1-0.2 olarak bildirilmiştir (1). Türkiye’de yapılan bir araştırmada ise NTD sıklığı %0.3 olarak bulunmuştur (2). NTD’lerin bir kısmı intrauterin dönemde ya da doğumdan hemen sonra ölümlle sonuçlanır. Geri kalan kısmı ise yenidoğan dönemi ve/veya sonraki dönemlerde ciddi morbiditelere neden olur. NTD’lerin tanısı, genellikle intrauterin dönemde konulabilmektedir.

NTD, izole olarak ya da santral sinir sistemi dışındaki diğer sistemleri ilgilendiren anomalilerle birlikte görülebilir (3). Bu ek anomaliler fiziksel ve sosyal morbiditeyi etkileyebilmekte ve henüz prenatal dönemde, ebeveynlere danışmanlık verilmesi sırasında önem taşıyabilmektedir (3). Bu çalışmanın amacı, prenatal dönemde ultrasonografiyle (US) saptanabilen NTD’lere eşlik edebilecek ve dolayısıyla postnatal dönemde morbiditeyi artırıp hayat kalitesini azaltabilecek santral sinir sistemi harici anomalilerin ortaya konması ve US’nin bu ek anomalileri saptayabilme oranının araştırılmasıdır.

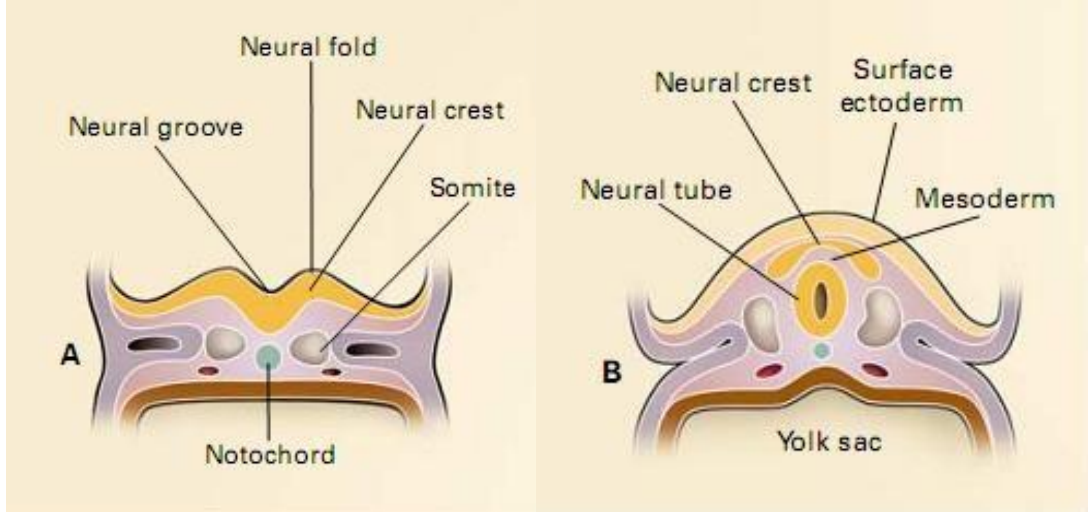
2. GENEL BİLGİLER

2.1. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN TANIMI

NTD'ler, embriyogenezin ilk haftaları sırasında nöral tüpün kapanma yetersizliği sonucu gelişen konjenital anomalilerdir. NTD'ler çoğunlukla ömür boyu kalıcı deformitelere yol açmalarının yanı sıra bazen de ölümcül olabilen doğumsal malformasyonlardır (4). Henüz tam olarak nedenleri bilinmese de genetik ve çevresel etmenlerin beraber rol oynadığı düşünülen bazı durumlarda nöral tüp oluşumunu tamamlayamaz ve genel olarak NTD adı verilen ciddi doğumsal anomaliler oluşabilir. Örneğin, NTD'lerin en sık görülen çeşitlerinden olan anensefali durumunda bebek doğumdan kısa süre sonra hayatını kaybeder. Diğer NTD'ler ise ömür boyu sürecektir ciddi morbiditelere neden olabilir.

2.2. NÖRAL TÜPÜN NORMAL GELİŞİMİ ve NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN OLUŞUMU

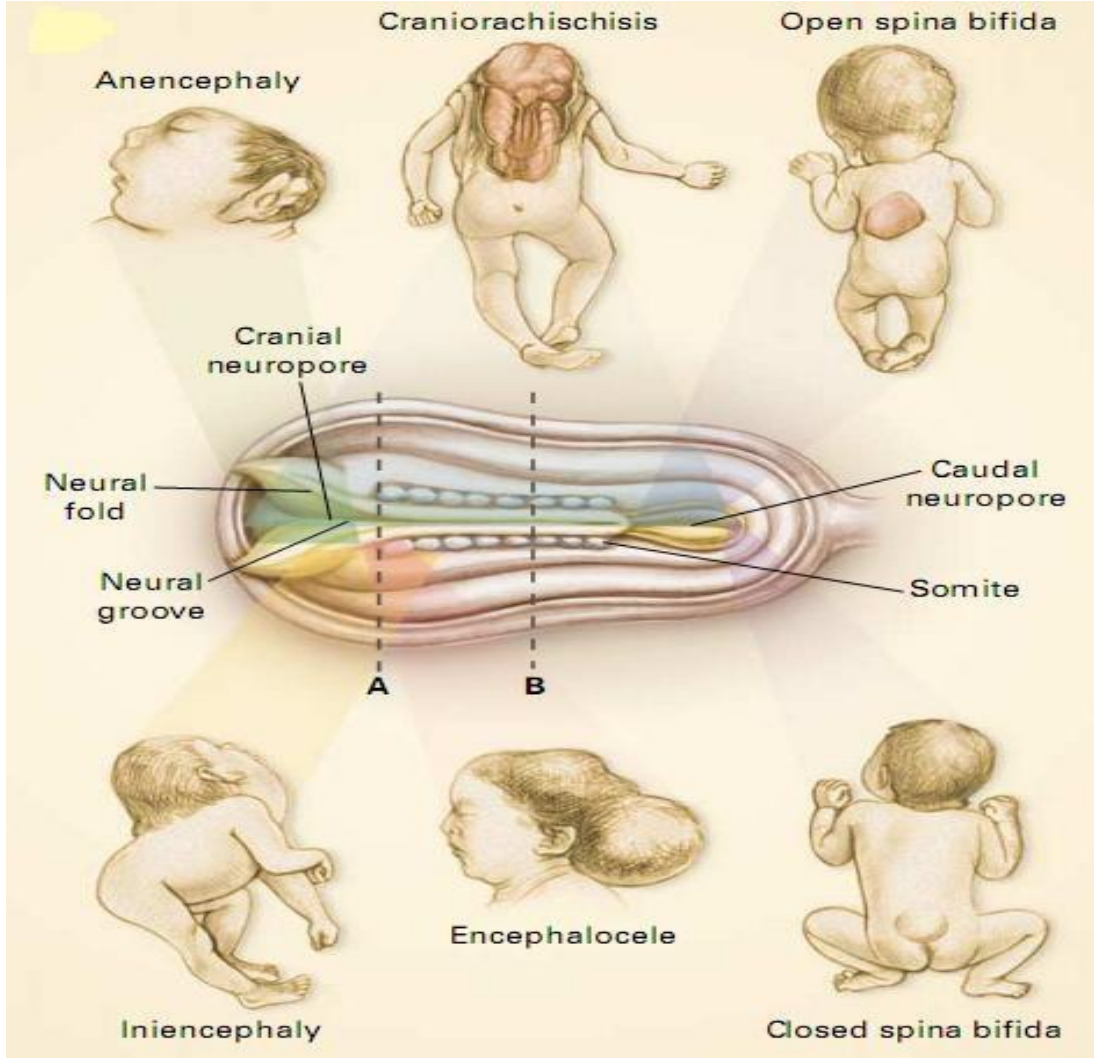
İnsan embriyosunda üç hücre tabakası bulunur. En dış tabaka ektoderm, orta tabaka mezoderm ve en iç tabaka ise endoderm olarak adlandırılır. Santral sinir sistemi (SSS) ektoderm tabakasının nöral plak olarak adlandırılan ve embriyoda dorsal orta hatta bulunan özel bir bölgesinden gelişir. Hücre bölünmesi, nöral plağın kenarları boyunca orta bölüme göre daha hızlı olduğu için nöral tüpün gelişimi sırasında nöral plak kalınlaşır, genişler ve oluk şeklini alır (Resim 1).



Resim 1. Nöral tüpün oluşumu (1)

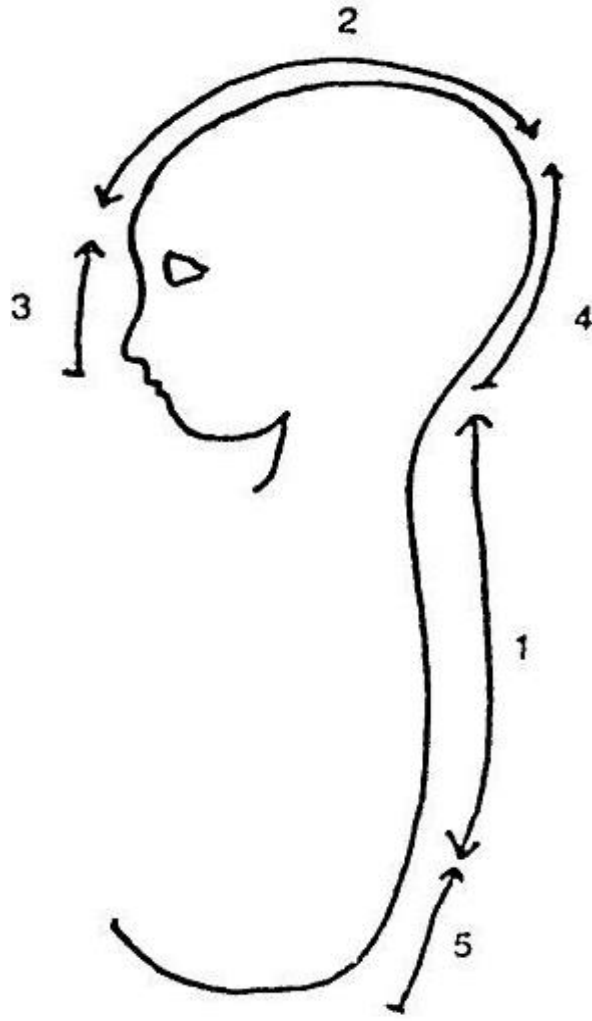
Normalde nöral tüpün birleşmesi, hem kranial hem de kaudal yönlerde geriye dönüşsüz bir şekilde gerçekleşir. Sinir sistemi, fertilizasyondan sonraki 18. günde oluşmaktadır. Nöral tüpün kapanması da 22-28. günler arasında meydana gelmektedir (5, 6). Gelişimi sırasında nöral tüpün her iki ucu geçici olarak açıktır. Yaklaşık olarak fertilizasyondan sonraki 25. günde kranial uç, 28. günde ise kaudal uç kapanır. İntrauterin yaşamın 4. haftası sonunda, bu oluşun kenarlarının içe doğru dönüp birleşmesi ile nöral tüp meydana gelir. Nöral tüpün anterior ucundan beyin, posterior ucundan spinal kord oluşur. İntrauterin hayatın ilk bir ayı içerisinde tamamlanan nörolasyon dönemi sürecinde gelişen anomaliler, yani nöral tüp kapanma defektleri en ağır ve en kötü prognozlu SSS malformasyonlarını oluşturur. Nöral tüpün olduğu bu dönem aynı zamanda birçok kadının gebe olduğunu öğrenmesinden önceki dönemdir (7,8,9,10,11,12).

Nöral tüp defektlerinin fertilizasyondan sonraki 18-28. günler arasında, nöral gelişim sırasında birleşen beş kapanma alanından birisinde oluşan bir defektten kaynaklandığı belirtilmektedir (13). Tüpün anterior bölümündeki kapanma bozukluğu sonucu anensefali, posterior bölümündeki kapanma bozukluğu sonucu miyelomeningosel görülür. Nöral tüpün uzunluğu boyunca görülen füzyon defekti sonucu ise erken fetal ölümle sonuçlanan kraniyoraşisizis gelişir (8) (Resim 2).



Resim 2. Nöral tüp kapanma defektleri (1)

Tinkle ve Sterling'in de belirttiği gibi Van Allen ve arkadaşlarının öne sürdüğü çok yönlü nöral tüp kapanma modeline göre, her bir kapanma bölgesi farklı genler tarafından kontrol edilmektedir (8). Annenin hipertermiye maruz kalması, diyabetik ya da obez olması ve kötü beslenmesi gibi faktörlerin yanısıra, belirli ilaçlara ve çevresel kontaminasyon faktörlerine maruz kalması da farklı bölgelerde hasar oluşturabilmektedir (13) (Resim 3, Tablo 1).



Resim 3. Nöral tüpün birleşmesinde kapanma bölgeleri (8)

Tablo 1. Nöral tüpün birleşmesinde kapanma bölgeleri (8)

Bölgeler	Etkileyen faktörler	Oluşan anomali
1.kapanma bölgesi	Metabolik teratojenlere ve folik asit eksikliğine hassas olabilir	Spina Bifida(meningosel, myelosel,meningomyelosel)
2.kapanma bölgesi	Hipertermi, folik asit eksikliği ve metabolik teratojenlere duyarlı olabilir	Anensefali
3.kapanma bölgesi	Genellikle teratojenlere dirençlidir	Yarık damak
4.kapanma bölgesi	Yüksek ateşe duyarlı olabilir	Ensefalosel
5.kapanma bölgesi	Valporik asite maruz kalmaya duyarlı olabilir	Sakral meningosel

2.3. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN ETİYOLOJİSİ

Yıllardır süregelen detaylı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara rağmen NTD'lerin etiyojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. NTD'lerin oluşumunda genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir (14).

2.3.1. İzole NTD'ler

İzole NTD'lerin multifaktöriyel etiyojije sahip oldukları bilinmektedir. Multifaktöriyel kalıtım ile geçen hastalıklar, tüm genetik bozukluklar içinde toplumda insidansı ve prevalansı en yüksek olan grubu oluşturmaktadır. Multifaktöriyel kalıtım ile geçen hastalıkların, iki ya da daha fazla sayıda minör mutant gen ile çevresel etmenlerin birlikte etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Multifaktöriyel kalıtımla geçen hastalıkların ailevi şekilde görülme olasılığı Mendel tipi kalıtıma oranla genellikle daha düşüktür. Özel bir kalıtım modeli göstermezler. Yineleme riski tek gen kalıtım modelinden daha düşüktür (15). İzole NTD'ler multifaktöriyel kalıtımın klasik örneklerindedir. Ortaya çıkışları çevre, beslenme, hipertermi ve hiperglisemi gibi fizyolojik bozukluklarla birlikte, teratojene maruziyet, aile öyküsü, etnik köken, fetal cinsiyet, amniyotik sıvı bileşenleri ve çeşitli genler tarafından etkilenebilir (13).

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan gebelerde NTD insidansının daha yüksek olması, bu gebelerin muhtemelen daha kötü beslenmesine bağlanmaktadır. Anomali sıklığının annenin yaşı ve eğitim düzeyine göre de farklılık gösterdiği gösterilmiştir (16). Folik asit yetersizliğinde de anensefali ve spina bifida gibi NTD'ler gelişmektedir (17). Kontrollü çalışmalar gebelik öncesi folik asit kullanımının üriner sistem, kardiyovasküler sistem ve ekstremitte anomalilerinin yanısıra dudak ve damak yarıklarının görülme sıklığını da azalttığını göstermiştir (18). Folik asit antagonistleri (metotreksat, trimetreksat, trimetoprim) başta olmak üzere antimalaryal ilaçlar, antikonvülzanlar (fenitoin, valproik asit, karbamazepin), psikiyatrik ilaçlar (fenotiazin, trisiklik antidepresanlar), sülfasalazin, izoniyazid, sikloserin, antiasitler, safra asiti bağlayıcıları, eritropoietinler, klomifen, ranitidin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi birçok ilaç da NTD gelişiminde suçlanmıştır (19). Yetersiz çinko alımı, gelişmekte olan fetüste nöral tüp gelişiminin yavaşlamasına sebep olabilmektedir. Yapılan pek çok çalışmada gebelerde plazma çinko eksikliği ile NTD arasındaki ilişki gösterilmiştir (20). Gebeliğin ilk üç ayında influenza gibi febril enfeksiyonlardan dolayı hipertermiye ya da sauna, sıcak küvet banyosu gibi fizyolojik olmayan yüksek ısıya maruz kalınması NTD'ler için risk faktörü olarak belirtilmiştir (7,11). Yapılan çalışmalarda, insüline bağlı diabetes mellitusu olan annelerin bebeklerinin, diyabetik olmayan annelerin bebeklerinden 15 kat daha fazla anensefali ve spina bifida riski altında oldukları söylenmiştir (11, 12).

2.3.2. Spesifik Bir Etyolojiye Sahip ya da Genelde Başka Malformasyonlarla Birlikte Görülen NTD'ler

NTD'lerin küçük bir grubu, kromozom anomalileri ya da tek gen defektlerinden (trizomi 9, 13, 18) kaynaklanmakta olup Meckel Sendromu gibi spesifik sendromlara eşlik etmektedir (8, 9,21,22). Spina bifida otozomal trizomilerde çok daha sık görülmektedir. Triploidi, trizomi 18, trizomi 13, trizomi 9 gibi kromozom anomalilerinde çeşitli malformasyonların yanında meningosel, meningomyelosel ve hidrosefali izlenebilmektedir (22). NTD'li ailelerde X'e bağlı ya da otozomal dominant geçiş de bildirilmiştir. NTD'ler serebrokostomandibuler sendrom, Fraser Sendromu, Meckel-Gruber Sendromu (okspital ensefalosel, bilateral polikistik böbrek ve polidaktili), Waardenburg Sendromu gibi pek çok ciddi tek gen hastalığı ile bağlantılıdır. Folat ve homosistein sentezinde rol alan genlerin (MTHFR genindeki C677T varyantı) polimorfik varyantları ve VANGL1 geniyle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2). Spontan abortusu olan NTD'li vakaların kromozomal aberasyonlarla anlamlı ilişkisi olması etiyolojide genetik komponentlerin varlığını gösteren diğer bir bulgudur. Bununla birlikte, insanlarda NTD'den tek başına sorumlu bir gen bilinmemektedir (23).

2.4. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI

İzole NTD, dünya genelindeki 1000 canlı doğumda 1.4 ila 2 olan insidansıyla kardiyak defektlerden sonra en sık görülen konjenital yapısal defektlerdendir (13,14). NTD'lerin epidemiyolojisi çeşitli ülkelerde, coğrafi bölgelerde ve değişik ırklarda farklılık göstermekte olup örnek olarak İrlanda'da %0.1, İngiltere'de %0.2'dir (14). Dünyada insidansın en yüksek olduğu bölgeler, Çin'in kuzey bölgesi %0.13.87 ve Hindistan %0.6.5-8.21 olarak dikkati çekmektedir (24). Mısır ve Lübnan'da ise anensefali prevalansı yüksek görülmektedir (1, 23).

Türkiye'de NTD'lerin sıklığını araştıran çeşitli çalışmalar, bu sıklığın bin canlı doğumda 3 civarında olduğunu belirtmektedir. Bu değer NTD'nin ülkemizde sık görüldüğüne işaret etmektedir. Üniversite kliniklerinde yapılan

bir çalışmaya göre bu sıklık Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek (sırasıyla bin canlı doğumda 4.32 ve 4.54) olup, Batı Anadolu'da ise en düşüktür (bin canlı doğumda 2.17) (2).

Siyah ve sarı ırkta, özellikle anensefali insidansı beyaz ırka göre daha düşüktür. Spina bifidanın insidansı ise kızlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (kız/erkek: 4/1) (14). Bir NTD'li çocuktan sonra NTD'nin tekrarlama riski %2, iki tane çocuktan sonra ise %6'dır (25). NTD'li embriyonların yarısı spontan abortusla sonuçlanır. Spontan abortuslardaki NTD prevalansı ise %10.2 olarak bulunmuştur (26). Günümüzde birçok ülkede prenatal tanı yöntemlerinin gelişmesi ve beslenme koşullarının düzeltilmesine paralel olarak NTD insidansı azaltılmaya çalışılmaktadır.

2.5. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN KLİNİK TİPLERİ

NTD'lerin en sık görülen tipleri anensefali, spina bifida ve ensefaloseldir. Diğer nadir görülen tipler ise kranioraşizis ve iniensefalidir.

2.5.1. Anensefali

Anensefali NTD'ler içinde en sık görülen (%1) ve en ağır olan tiptir. Ölümcüldür ve ölü doğuma ya da erken neonatal dönemde ölüme neden olur. Fetüslerin %80'i ölü doğar, geri kalanı da doğduktan kısa bir süre sonra hayatını kaybeder. Kızlarda daha sık görülür (K:E=4:1). Anensefali nöral tüpün sefalik ucunda tam kapanma olmaması sonucu ön beyin, meninkslerin, kafatası çatısının ve kafa derisinin tümünün oluşmamasıdır (13). Anensefalide fetal kraniumun "cranial vault" denen üst, yan ve arka kemik yapıları oluşmamıştır. Defekt kalın bir membranla kaplıdır ve üstünde kemik ya da normal deri bulunmaz (27).

Normal insan fetüslerinde yapılan histolojik çalışmalarda kranial kemiklerdeki ossifikasyonun 10. gebelik haftasında oluştuğu belirlenmiştir (28). Bu durum US ile en erken 11. gebelik haftasından itibaren görülebilmektedir. Kafa kemikleri, içindeki dokuya oranla daha hiperekojen

olarak izlenmektedir. Ossifikasyon 11. haftada ilk olarak oksipital kemikte görünür duruma gelir (28). Anensefali US ile en erken fark edilen fetal malformasyonlardan biridir. Genellikle ultrasonografik yaş tayini için biparietal çap ölçümü yapıldığı sırada fark edilir. En iyi görüntüleme fetal yüzün koronal ve sagittal kesitlerinde yapılır. Kemik kafatası tabanı ve orbitalar genellikle bulunmaktadır. Kemik kalvaryum ise simetrik olarak yoktur. Baş-popo mesafesi beklenenden daha kısa olarak ölçülür. Çok şiddetli mikrosefali anensefalinin görünüşünü taklit edebilir ancak mikrosefalide kraniyal çatı her zaman gösterilebilir.

Akrani, anensefali ve egzensefali genellikle birbiriyle karıştırılan, kimi zaman da aynı anlamlarda kullanılan terimlerdir. Anensefali beyin gelişiminin geriliği ya da yokluğu olarak tanımlansa da; anensefalinin, egzensefali veya akrani olarak başladığı ve ilerleyen haftalarda serebral hemisferlerin, amniyon sıvısına kronik maruziyeti ve mekanik travma sonucu dejenere, ödematöz ve anjiomatöz bir membranla örtülü dezorganize bir doku haline geldiği düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında olduğu gibi US çalışmalarına göre de ilk önce akrani oluşmaktadır. Daha sonra dejenerasyonla bu durum önce egzensefaliye ardından da anensefaliye dönüşmektedir (27, 28).

Anensefalili olguların %50-60'ında polihidramniyoz bulunur. Nadiren oligohidramniyoza da rastlanabilmektedir. Anensefalik fetüslerin %10 kadarında açık spina bifidaya da rastlanabilmektedir (29). Anensefalide sıklıkla amniyotik sıvıda alfa-fetoprotein ve asetilkolinesteraz konsantrasyonu artışı görülür.

2.5.2. Spina Bifida

İkinci sıklıkta görülen NTD'dir. En sık görülen NTD tipi olduğundan bahseden kaynaklar da bulunmaktadır. Nöral tüpün gelişimi sırasında kapanması gereken kanalın posterior kısmının açık kalması sonucu vertebral kemik dokuda defekt meydana gelir.

Spina bifida geniş bir konjenital malformasyonlar yelpazesinden oluşmaktadır. Bu malformasyonları iki ana grupta sınıflandırmak mümkündür:

Spina bifida okkulta vertebral patolojilerin veya nöral dokuların açıkta olmadığı, cildin intakt olduğu ancak hiperpigmentasyon ve hipertrikoz gibi bazı cilt belirtilerinin görüldüğü malformasyonlardır. Spina bifida okkulta varlığında spinal kanaldaki genişleme dışında başka bulgu bulunmayabilir.

Spina bifida aperta veya sistika ise meninks ve/veya nöral dokuların açıkta ya da bir kese içinde olması ile karakterizedir. Spina bifida apertaya her zaman ventrikülomegali ve posterior fossa oluşumlarının değişik derecede hipoplazisi eşlik eder (27). Vertebra posterior elemanları ve paravertebral yumuşak dokularda defektler vardır. Miyeloselde nöral dokunun orta hat plağı açıktadır ama üstünde cilt yoktur dolayısıyla nöral doku doğrudan dışarıyla temas etmektedir. Lezyon meningeal bir membranla çevrelenmiş ise spina bifida sistika olarak adlandırılır. Eğer defektten sadece meninksler protrüde oluyor ise lezyon meningesel; nöral dokular da meningeal kese içerisinde görülüyorsa miyelomeningesel olarak isimlendirilir. Ancak meningesel ve miyelomeningesel US ile kesin olarak ayırt edilememektedir (Resim 4).



(Kapalı Spina bifida)

(Meningesel)

(Miyelomeningesel)

Resim 4. Spina bifida tipleri (1)

Spina bifidaların %80'i lumbal, torakolumbal ve lumbosakral lokalizasyonlu; %20'si servikal ve sakral lokalizasyonludur (29).

Fetal US'nin spina bifidayı saptama duyarlılığı ortalama % 90 olup oldukça yüksek düzeydedir. US incelemede spina bifida tanısına götürecekt üç temel kriter tüm omurganın ve intrakraniyal oluşumların detaylı incelenmesi ve alt ekstremitelerin morfolojisi ile hareketliliğinin gözlenmesidir (25).

Fetal omurga en iyi 16-20. gebelik haftaları arasında incelenmektedir. NTD'ler, vertebraların US incelemesinde transvers planda, üç adet ossifikasyon merkezinin arkasında "U" şeklinde bir açıklık olarak izlenir. Koronal planda ise birbirlerine paralel giden spinal kemiklerin açıklık olan yerde bu paralelliklerini kaybettikleri dikkati çeker. Sagittal planda ise vertebral kemik yapıda düzensizlik, fetal ciltte devamsızlık veya dışarı doğru bir fıtıklaşma görülür.

US'de alt ekstremiteler incelendiğinde pes ekinovarus deformitesi ve hareketsizlik saptanabilir. Yine de bazı miyelomeningoselli fetüslerde alt ekstremitte hareketleri aktif olabilir.

Spina bifidalı fetüslerin US'sinde kraniyal yapılar incelendiğinde ventrikülomegali, limon işareti, muz işareti, sisterna magna obliterasyonu ve baş çevresinin beklenenden daha küçük ölçülmesi bulgularına sıkça rastlanmaktadır.

Gebeliğin erken döneminde görülen limon bulgusunun intrakraniyal basıncın azalması sonucu kraniyal kemiklerin iki taraflı çökmesi nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Limon bulgusu %1 oranında normal fetüslerde de görülebilir. İlerleyen haftalarda hidrosefali nedeniyle intrakraniyal basıncın yükselmesi ve kafa kemiklerinin ossifikasyonunun artmasıyla limon bulgusu kaybolmaktadır (30). Serebellumun şeklini kaybedip düzleşmesi ise muz işareti olarak isimlendirilmektedir. Spina bifidalı fetüslerin çoğunda biparietal çap ve baş çevresi gebelik yaşına göre küçük ölçülür. Tüm bu bulguların yanı sıra intrakraniyal bulgular olmadan da spinal defekt olabileceği akılda tutulmalıdır.

Başta torakal spina bifidalı olgular olmak üzere bazı olgularda Arnold-Chiari malformasyonu tip 2 ve hidrosefali görülebilmektedir (23,31). Spina bifida vakalarının %80'inden fazlasında hidrosefali mevcutken; tüm intrauterin hidrosefali vakalarının %25-30'unda spina bifida saptanmaktadır (31). Spina bifidalı hastalarda kardiyak ve diyafragma anormalliklerinin de bulunabileceği söylenmiştir (32).

Spina bifidalı olgulara nörolojik, ürolojik ve ortopedik olmak üzere üç tür komplikasyon eşlik edebilir. Nörolojik defisitler minör anesteziden tam pareziye, hatta ölüme neden olabilir. Nörolojik komplikasyonların başında ise hidrosefali gelmektedir. Hidrosefali gelişimi spinal kordun dışarıya prolabe olmasıyla BOS dolaşımının tıkanmasının sonucudur. Spina bifidanın lokalizasyonu ve büyüklüğünün saptanması fetüste oluşabilecek nörolojik defisitler hakkında bilgi verebilmesi açısından önemlidir. Lezyon ne kadar üst seviyedeysen, ne kadar büyükse, ek anomalilerle birlikteyse prognoz o kadar kötüdür ve hidrosefali olasılığı o kadar yüksektir. Klinik bulgular da lokalizasyona göre farklılık göstermektedir. Miyelomeningosel sakral bölgeye yakın oluşmuşsa idrar kaçırma ve pareteziler görülebilir. Th12 civarında görülen miyelomeningosellerde ayaklarda flask pareziler bulunur. L1-L5 ile S1-S2 arasındaki defektlerde değişik ortopedik anomaliler saptanır. Pes ekinovarus ve kalça displazisi sıklıkla mevcuttur. Ancak ayak hareketlerinin olması ile iyi prognoz arasında ilişki yoktur. Ürolojik defisitler ise konjenital böbrek ektopisi, atnalı böbrek ya da primer böbrek anomalileri şeklinde görülür. Miyelomeningosel vakalarının önemli bir kısmında idrar ve dışkı kaçırma sorunu mevcuttur (33).

2.5.3. Ensefalosel

Kalvaryumdaki bir defektten meninks ve/veya beyin dokusunun dışarı herniye olmasıdır. Bu defekt sıklıkla oksipitalde (%75) olmak üzere, frontoetmoidal (%13), paryetal (%12), orbital ya da nazofarengeal bölgede oluşabilir. Amniyotik band sendromuna bağlı olarak da ensefalosel

gelişebilmektedir. Fakat bu durumda anomali sıklıkla orta hat dışından gelişmektedir.

Bir kistik boşluk içerisinde çok fazla artmış mezenkimal ve nöroglial doku görüldüğünde klinik hatta patolojik olarak bile ensefalosel tanısı koymak oldukça zor olabilir. Bu durum atretik veya rudimenter ensefalosel, kutanöz menenjiom ve ektopik meningotelyal elementli hamartom gibi değişik şekillerde isimlendirilmektedir. 1972 yılında, James ve Lassman spontan olarak saptanan ve gelişimi boyunca ilerleme göstermeyen bir miyelomeningosel formu tanımlamışlardır. Bu durumda altta bir kemik defekti görülmemekte, ama operasyon sırasında genellikle dura tabakası veya sagittal sinüse fibröz bir sap ile bağlanan bir kemik sinüs traktı bulunmaktadır. Bu lezyon klasik meningosel veya ensefaloseller gibi kistik olabilmektedir. Bununla birlikte, lezyonların çoğunda araknoid hücre kalıntılarının proliferasyonu kadar dermal fibrokollajenöz doku ve kan damarlarının proliferasyonu ile cilt altı dokuda solid, önemsiz bir hamartomatöz lezyon izlenebilir. Bu antite klasik meningoseller ile morfolojik olarak aynı değildir. Meningeal veya glial dokular tanınamaz şekilde ise bunlar klinik ve patolojik olarak önemsiz dermal nodül ya da hamartomatöz lezyon olarak değerlendirilebilir (34).

Atretik ensefaloselin kendisi çoğu zaman önemsiz ve klinik olarak benign bir lezyondur. Lokalizasyonları da klasik ensefalosellerden çok farklı değildir. Bununla beraber, paryetal veya oksipital bölgedeki atretik ensefalosellerde patogenetik olarak bağlantılı olmayan başka beyin anomalileri bulunabilir (34). Atretik ensefalosellerin tüm ensefaloseller arasındaki insidansı %4-17'dir (35).

Ensefaloseller boyut ve şekil açısından çok farklı olabilir ve genellikle deri ile kaplıdır. Sıklıkla deri kısım yırtılır ve bir süre sonra beyin dokusunda nekroz gelişir. Ensefaloselin atretik formları çoğunlukla paryetal bölgede izlenmektedir. Beyin ve spinal korddan destek doku da içeriyorsa ensefalomiyelosel olarak adlandırılır (36).

Ensefaloselin US ile tanısı genellikle kolaydır. Genelde, fetal başın arkasından ya da yanından dışarıya doğru uzanan, içi sıvı ya da beyin dokusu dolu ince duvarlı kese şeklinde izlenirler. Fakat bazen kistik higroma ile karıştırılabilirler. Dikkatli incelendiğinde ensefaloseldeki kemik defekti görülebilecektir.

Ensefalosellerde patolojik tipe ek olarak çeşitli sınıflandırma şemaları var olup bunların tamamı lezyonun lokalizasyonuna göre yapılır. Frontal, paryetal, oksipital ve sfenoidal gibi geniş kapsamlı sınıflandırmalar daha çok epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Nörocerrahi çalışmalarında ise tedavi ve prognoza etkileri belirlemek için ön ve arka ensefalosel olarak ayırım yapılır (36).

Ensefalosel olgularının büyük kısmı izole olarak görülmektedir. Az bir kısmı ise Meckel-Gruber Sendromu, Dandy-Walker Sendromu gibi sendromlarla beraber bulunabilmektedir. Meckel-Gruber Sendromu oksipital ensefalosel, bilateral polikistik böbrek ve polidaktili ile seyreden otozomal resesif geçiş gösteren bir sendromdur. Bu nedenle ensefalosel saptanan vakalarda böbreklerin de ayrıntılı değerlendirilmesi gereklidir (23, 37).

Ensefalosel olgularının %65'inde hidrosefali görülür. %13-50'sinde trizomi 18, trizomi 13, mozaik trizomi 20, mozaik Turner Sendromu ve triploidi gibi kromozomal anomaliler de mevcuttur. Maternal serum AFP değeri ensefaloselde de sıklıkla artmış olarak saptanır (29).

2.5.4. Kranioraşisizis

Spina bifida ile devam eden anensefali olguları kranioraşisizis olarak adlandırılır. Anensefalinin kaudal yönde ilerlemesi sıktır; bununla birlikte kranioraşisizis tanımı çoğunlukla anlamlı düzeyde ilerlemesi olan raşisizisli infantları tanımlamada kullanılır. Ağır kranioraşisizisli hastaların bir kısmında spinal retrofleksiyon görülebilir ve bu iniensefali hastalarında görülen vücut duruşuna benzeyebilir (36).

2.5.5. İniensefali

İniensefali kapalı kranyum, genişlemiş foramen magnum ve boynun olmaması sonucu gelişen belirgin servikal spinal retrofleksiyon vefetal yüzün yukarıya doğru baktığı kompleks bir NTD'dir. İniensefaliye ensefalosel ya da spina bifida eşlik edebilir. Bazı yayınlarda "apertus" terimi ensefalosel varsa kullanılırken, "clausus" terimi diğer NTD'lerin olmadığı durumlarda kullanılmaktadır (36). Uzun yıllar boyunca iniensefali ve kraniyoraşisizis ile spinal retrofleksiyon arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı tartışılmıştır. Lemire ve arkadaşları (1972) iki iniensefalili fetüsün ikisinde de bir ön spina bifida ile sekiz kraniyoraşisizisli fetüsün birinde spinal retrofleksiyon tanımlamışlardır. Blackburn ve arkadaşları (1995) spinal retrofleksiyonu olan 14 iniensefali ve kraniyoraşisizis hastasını değerlendirmiş ve iniensefalili fetüslerde servikal omurgada ağır bir duplikasyon görülürken spinal retrofleksiyonu olan kraniyoraşisizisli fetüslerde bunun görülmediğini raporlamıştır. Ek olarak, kraniospinal eklem açıklığının pozisyonunda da farklılık iniensefalide önde, spinal retrofleksiyonu olan kraniyoraşisiziste arkada olmak üzere raporlanmıştır. İki durum arasındaki benzer demografik ve kız cinsiyet predominansı, sık ek anomali bulunması, yüksek NTD'li infant doğum oranı olan bölgelerde artmış prevalans gibi klinik özelliklere rağmen kraniyal patolojide belirgin farklılıklar bulunması farklı mekanizmayla olmasa bile farklı bir zamanlamayla olduklarını düşündürmektedir (36).

2.6. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN PRENATAL TANISI

Günümüzde genetik hastalıkların pek çoğunda kesin tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle genetik hastalıklarda tedaviden çok, korunma modelleri ön planda değerlendirilmektedir. Kalıtsal hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturan kromozom hastalıkları gebeliğin erken dönemlerinde tespit edilebilmektedir. Prenatal tanı, gebeliğin erken döneminde kalıtsal geçiş gösteren hastalıkların belirlenmesi ile etik ve yasal değerler çerçevesinde gebeliğin sonlandırılmasını kapsamaktadır. Prenatal tanıda temel amaç, yaşam süresi kısıtlı, tedavisi bulunmayan, ağır bedensel ve

zihinsel kayıplara yol açan hastalıklar için yüksek risk taşıyan eşlere sağlıklı bir bebek için destek vermektir (38).

Prenatal tanı günümüzde noninvazivya da invaziv yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Noninvaziv yaklaşımlar daha çok anatomik bozuklukları saptamak için görüntüleme tekniklerinin kullanılması, maternal kanda biyokimyasal parametrelerin incelenmesi ve diğer muayene yöntemleridir. İnvaziv yaklaşımlar ise amniyosentez, kordosentez, koryonik villus örnekleme, fetal kan örnekleme ve diğer fetal dokuların elde edildiği yöntemlerdir. Görüntüleme yöntemleri içerisinde bulunan ve endoskopik cerrahi bir yaklaşım olan fetoskopi de invaziv yöntemlerdendir (38).

Gelişmiş US aletlerinin yaygın ve tecrübeli biçimde kullanılması, maternal serumda α -fetoprotein (MSAFP), β -human koryonik gonadotropin (HCG), asetilkolinesteraz ve ankonjuge östriol değerlerinin rutin bir şekilde ölçülmesi, ve gerekli durumlarda intrauterin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinin yapılabilmesi prenatal tanı gelişmelerinin en dikkat çekici olanlarıdır (39).

2.6.1. Ultrasonografi

Fetal santral sinir sisteminin incelenmesinde temel radyolojik yöntemdir. Noninvaziv prenatal tanı yöntemleri içerisinde fetal risk ve annenin rahatlığı açısından en uygun yöntemdir. Genel olarak majör konjenital malformasyonları saptanmadaki duyarlılığının %30-50, özgüllüğünün %90 civarında olduğu belirlenmiştir. Ancak US yapan kişinin deneyimi, kullanılan US aletinin rezolüsyon özelliği ve gebelik haftasının çok önemli olduğunun belirtilmesi gereklidir. US cihazlarının rezolüsyonunun artmasıyla NTD'lerin tanısı %92-100 gibi daha yüksek oranda konulmaya başlanmıştır (40).

US'nin yapısal anomalileri saptamadaki potansiyeli hakkındaki başlangıç verileri, spesifik risk altındaki toplulukları araştıran uzman merkezlerdeki deneyimli kişiler nedeniyle %85-90 gibi değerlendirilmiştir. Bu umut verici veriler genel toplumda tekrarlanamamıştır. Gerçekte, fetal anomalileri taramada US'nin anomali saptama oranının %8,7 ile %85 arası

gibi oldukça geniş bir aralıkta değiştiği gösterilmiştir. Bu denli geniş farklılığın nedenleri malformasyonu tanımlamada değişen kriterler, postnatal muayene, çalışma topluluğunun seçimi, topluluktaki spesifik bir anomalinin prevalansı ve tek merkez veya çok merkezli alışmalar, US yapanın deneyimi ve yetenekleri, standardize protokol kullanımı gibi diğer metodolojik durumlardır (41).

NTD'lerin prenatal dönemde saptanabilme oranlarını gestasyonel yaş ve NTD'nin tipi de etkileyebilir. rnek olarak ilk trimesterde anensefali saptanma oranı %90'nın üzerinde ve ensefalosel saptanma oranı %80 iken spina bifida saptanma oranı %44 gibi daha düşük ölçülmektedir. Ancak ikinci trimester taramalarında spina bifida saptanma oranı %90'ın üzerine çıkmaktadır (42).

MSAFP düzeylerinde artış olan gebelerde NTD açısından ultrasonografik değerlendirme gereklidir. Anensefali ve diğer kraniyal majör defektler genellikle US ile rahatlıkla görüntülenebilmektedir. Spinal defektlerin çoğu da US ile tespit edilebilmektedir. Fetal US'de saptanan bazı bulgular kromozomal anomali olasılığı için anlamlı olabilir. Bu tip durumlarda fetal karyotiplendirme yapılması önerilebilir. Son yapılan araştırmalarda, fetal malformasyon bulunması halinde kromozomal anomali saptanma olasılığı %16.2-22.1 olarak bulunmaktadır (43, 44).

2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Her hastada US ile tanı koymak ya da fetal anomalinin derecesini değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Fetal MRG, US'nin yetersiz olduğu hastalarda, tanıyı ve tedavi yaklaşımını değiştirebilecek bilgiler sağlamada faydalı olabilir. Fetal MRG, maternal obezite ve kemik yapılar gibi US'yi sınırlayan pek çok faktörden etkilenmemektedir. US değerlendirmede zorluklara neden olan oligohidramniyoz ise fetal hareketi kısıtladığı için MRG'yi kolaylaştırabilmektedir. Bugüne kadar MRG'de bulunan elektromanyetik alanın fetüse zararlı bir etkisi gösterilmemiştir. Bununla beraber, olası etkilerden kaçınmak için ilk trimesterde maternal endikasyonlar

dışında MRG yapılmaması, daha sonraki trimesterlerde de fetal MRG'nin süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gereklidir (39).

2.6.3. Maternal Kan İncelemeleri

Maternal kan incelemeleri tanı çalışmalarından çok tarama çalışmalarında değerlidir. Günümüzde prenatal tanı amacıyla kullanılabilen ölçümler maternal serumda α -fetoprotein, östriol, human koryonik gonadotropini ve bunun alfa ve beta zincirleri ile "pregnancy associated plasma protein A" (PAPP-A)'dır. Olası problemlerin önlenmesinde anne kanında folik asit, B12 vitamini, homosistein ölçümleri de faydalıdır (45).

Maternal serumda AFP, ankonjuge östriol ve HCG'nin birlikte değerlendirildiği test "üçlü tarama testi" olarak bilinmektedir. Gestasyonel yaş, anne yaşı, annenin sigara içip içmemesi, diabet, ırk ve çoğul gebelik durumlarını dikkate alıp her üç biyokimyasal parametreyi de değerlendirerek NTD ve Down Sendromu riskini hesaplayan bilgisayar programları ve tabloları oluşturulmuştur. Hesaplanan risk 1/250'den yüksek ise amniyosentez gibi daha ileri tetkikler tavsiye edilmektedir. Eğer 10-14. gebelik haftasında bu parametrelere maternal serum serbest HCG ve PAPP-A ölçümleri eklenirse kromozomal anomaliyi saptama yüzdesi %90'lara erişmektedir (46).

AFP, gestasyonun erken döneminde fetal yolk sak tarafından, daha sonra gastrointestinal kanal ve karaciğer tarafından üretilir. Tam olarak fonksiyonu bilinmiyor olsa da fetüste albuminin analogu olan serum proteinidir. Fetal serumda dolaşır. Amniyotik sıvıya ve fetal idrara karışır (13). AFP amniyotik sıvıdan transplasenter ve transmembranal yollarla maternal seruma geçer. Maternal serumda AFP'nin yarı ömrü 5 gün civarındadır. MSAFP yaklaşık 13. haftada yükselmeye başlar ve en yüksek değerine ulaşması 32. haftadadır. Daha sonra albumin sentezinin de devreye girmesiyle plato yaparak azalmaya başlar (47). Gebeliğin ikinci üç aylık döneminde AFP ölçümü, normal bir fetüsün gelişimini saptamada önemli bir biyokimyasal belirteç olarak değerlendirilmektedir. AFP; NTD'lerde, çoğul

gebeliklerde, oligohidramniyozda, konjenital nefroziste, sakrokoksigeal teratomlarda, karın ön duvarı defektlerinde, plasental anomalilerde, fetomaternal kanamalarda, intestinal obstrüksiyonlarda, fetal ölümdede ve maternal karaciğer hastalıklarında yükselir. Buna karşın Down Sendromu gibi bazı trizomilerde maternal serum AFP değerleri düşer (47).

NTD'li bebeklerin saptanmasında AFP ölçümü ile US çok başarılı iki tarama testidir. MSAFP ng/ml cinsinden ölçülür ve etkilenmiş popülasyonun median katları (MoM) olarak bildirilir. MSAFP 2–2.5 MoM ile üzeri değerler fetal NTD ve diğer anomaliler için artmış riski gösterip daha ileri tetkik gerektiğini gösterir. Gebeliğin 16-18. haftalarında 3 MoM değerinin üstündeki AFP değerlerinin duyarlılığı anensefali için %98.2, spina bifida için %97 olarak bildirilmiştir (2). Düşük MSAFP düzeyleri ise çoğunlukla Down Sendromu ile ilişkilidir. Yanlış pozitiflik oranları %2-5 arasında değişmektedir (2, 46).

Tarama sırasında MSAFP değerleri yüksek olup, US taraması ile bir anormallik tespit edilmediyse, amniyotik sıvıdaki AFP (ASAFP) ve asetilkolinesteraz tayini ile karyotip analizi için amniyosentez kararının düşünülmesi tavsiye edilmektedir. İlk olarak 1872'de Brock ve Sutcliffe açık NTD'lerde ASAFAFP seviyelerinin normal gebelere ait değerlerden yüksek olduğunu bildirmişlerdir (48). Buna dayanarak ASAFAFP ölçümleri açık NTD riski olan gebeliklerde tanısal test olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra ASAFAFP yükselmesinin SSS dışı bazı anomalilerde de bulunduğu anlaşılmıştır. İlk defa 1973 yılında açık NTD'lerde MSAFAFP değerlerinin yüksekliği rapor edilmiştir. Günümüzde ASAFAFP tanısal bir test olmakla birlikte, MSAFAFP bir tarama testi olarak tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadır (46, 47).

2.6.4. Amniyosentez

Her insana özgü kromozom dizilimi "karyotip" veya "karyogram" olarak adlandırılmaktadır. Kromozom analizi yapma endikasyonları ileri anne yaşı, anormal MSAFAFP, östriol ve HCG düzeyleri, aile öyküsünün olması, daha

önce kromozom anomalili çocuk doğurmuş olmak ve tekrarlayan abortuslardır. Kromozom anomalileri, fetal morbidite ve mortalitede önemli etiyolojik faktörlerdir. İnvaziv girişimler sonucu elde edilen dokulardan yapılan kromozom analizleri, kromozom anomalilerinin erken tanısına olanak vermektedir. Fakat fetal kayıp riski nedeniyle uygulama sadece riskli gebeliklerle sınırlı kalmaktadır. Oysa her gebenin kromozom anomalili çocuk doğurma riski mevcuttur. Bir biyokimyasal test olan üçlü tarama testi, tüm gebelerin taranması amacıyla geliştirilmiştir. Tarama testinin doğru değerlendirilmesi yapılacak invaziv girişimlerin oranını belirlemektedir.

Prenatal tanı amaçlı kullanılan invaziv girişimlerin en eskisi amniyosentez olup, günümüzde de hala en sık kullanılan yöntemdir. Çoğu prenatal tanı amaçlıdır ve bunların büyük kısmı sitogenetik çalışmaları kapsamaktadır. Ayrıca fetal durumun takibi ve tedavi amaçlarıyla da amniyosentez uygulanabilmektedir (49).

Amniyosentez gebe uterusundan amniyotik sıvının bir iğne yoluyla US eşliğinde aspire edilmesidir. Amniyosentez öncesi fetal canlılık, fetüslerin sayısı, plasental yerleşim, gebelik yaşı, amniyotik sıvının yeterliliği ve işlemin performansını etkileyebilecek uterin myom veya fetal herhangi bir anomalinin olup olmadığını ortaya koymak için US yapılmalıdır. Amniyosentez için uygun iğne kalınlığının 20-22 G arasında olması önerilmektedir. US incelemesi sonrası, geniş sınırlı cilt asepsisi sağlanmalı ve bölge örtülmelidir. İğnenin girişi için plasenta, lokalize kontraksiyon, uterin myom veya umblikustan kaçınılacak bir yer seçilmeli ve giriş US kılavuzluğueşliğinde yapılmalıdır. Plasentanın önde olması işlem için kontrendikasyon nedeni değildir. Ancak plasentanın en ince yerinden giriş tercih edilmelidir. Enjektör iğneye uterusu girdikten sonra monte edilir ve hafif bir negatif basınçla aspirasyon yapılır. Aspire edilen sıvının ilk 0.5 ml'si olası maternal hücre kontaminasyonunu azaltmak için atılmalıdır. Yeni enjektör takılıp 15-20 ml amniyotik sıvı iki ayrı enjektöre çekilir. Ardından iğne çıkarılıp işlem sonu fetal kardiyak aktivite US ile kontrol edilmelidir. Ayrıca işlemde başarısızlık halinde bir günde ikiden fazla kez iğne ile uterusu girilmemelidir (46, 50). Alınan sıvı miktarı ortalama 20-25 ml olmalıdır. 16. – 18. haftalar arasında yapılan amniyosentezde bu

miktarda sıvının tamamlanması için geçen süre ortalama üç saattir. Hastada Rh uyumsuzluğu olması durumunda Anti-D globulin uygulanması gereklidir (51). Amniyosentez sonrası Rh sensitizasyonu için artmış risk oranı %1 civarındadır. Ortalama sonuç alma süresi 2-3 haftadır.

Amniyosentez, 10. gebelik haftası ile term arası bütün gebelik haftalarında uygulanabilir. Standart genetik amniyosentez sık olarak 16-18. gebelik haftaları arasında olmak üzere, 15. gebelik haftasından 20. haftaya kadar genellikle transabdominal yoldan uygulanır. Erken amniyosentez ise 15. gebelik haftası ile daha küçük gebelik haftalarında yapılan amniyosentezdir. Erken amniyosentez, erken sitogenetik tanı koyma ve NTD için AFP tayinine olanak sağlaması açısından yararlı olabilir. Son adet tarihinden itibaren 15. gebelik haftasından önce yapılan 541 amniyosentez sonrası işleme bağlı fetal kayıp oranı %4.7 olarak saptanmış olup, daha geç haftalarda yapılan amniyosentezlerde fetal kayıp oranı %0.5 olarak bildirilmiştir. Günümüzde kabul edilen görüş ise amniyosentezin düşük riskini sadece %1 oranında arttırdığıdır (14,38,46). Amniyosentez sonrası amniyon sıvısında %1-2 oranında kaçak görülebilmekte olup bu durum 48 saat içinde sonlanmaktadır. İşlem sırasında oluşan fetal travmaya bağlı göz harabiyeti, hemotoraks, pnömotoraks, kalp tamponadı, dalak-karaciğer-böbrek hasarı ve ileal atrezi vakaları bildirilmiştir (14). Amniyon sıvısında AFP bakılabilmesi amniyosentezin koryonik villus örneklemesine üstünlüğüdür.

İleri maternal yaş prenatal tanı amaçlı amniyosentez endikasyonlarından biridir. Pek çok ülkede yaş sınırı 35'dir, ancak yaş sınırını 33 ya da 37 kabul eden ülkeler de mevcuttur. İkiz gebeliklerde bu yaş sınırı 31'e kadar inmektedir (52). İlerleyen anne yaşına paralel olarak fetüste görülen kromozom anomalilerinin görülme oranı da artış göstermektedir (15).

Asetilkolinesteraz (AKE) sinir hücrelerinde ve eritrositler gibi değişik doku ve hücrelerde belirli miktarlarda bulunabilen bir enzimdir. Karmaşık bir yapıya sahiptir ve fetal fizyolojide oynadığı rol tam olarak tespit edilememiştir. Ancak NTD'ler başta olmak üzere birçok fetal anomalinin prenatal tanısında kullanılabilir. Fetal santral sinir sistemi ve serumda bulunur. Maternal

serumda bulunmaz ancak normal amniyotik sıvıda düşük düzeylerde bulunur. Anensefali ve açık spina bifida gibi NTD'ler ile omfalosel gibi anomalilerde amniyon sıvısında artmaktadır (49).

2.6.5. Kordosentez

Kordosentezlerin çoğu, fetal anomaliler nedeniyle fetal karyotip tayini için; şiddetli anemi ya da otoimmünizasyondurumlarında ise fetal hematokrit ölçümü için kullanılır. Yirminci gebelik haftasından önce kordosentez işlemini uygulamak oldukça zor olup işleme bağlı düşük oranları bariz şekilde daha yüksektir. Kordosentez işleminden önce de amniyosentezde olduğu gibi US ile fetal anomali taraması yapıp fetal canlılık, fetüs sayısı, fetal pozisyon, plasenta lokalizasyonu, gestasyonel yaş belirlenmelidir. Umbilikal kordonun plasentaya giriş noktası belirlenir, cilt asepsisi sağlanıp örtülür. 20-22 G spinal iğne kullanılarak umbilikal kordonun serbest kısmı ya da kordonun plasentaya giriş noktası tercih edilerek kan örnekleme yapılır. Tercih edilen damar umbilikal vendir. Bunun nedeni bu bölgede kan akımı rahat görülebilirken işlem sırasında fetal bradikardilerin görülmemesidir. Amniyon sıvısına maternal kan kontaminasyonu olasılığından şüphelenildiğinde, hücre kültüründe düşük oranda canlı hücre bulunduğu, plasental anomali ve mozaisizmden şüphelenildiğinde kordosentez yapılabilir (38,46,53).

2.6.7. Koryonik Villus Örnekleme (CVS)

CVS işlemi ile koryon villusundan küçük bir parça elde edilir. Bu parçadan kromozom yapısı incelemesi, biyokimya analizleri veya DNA testleri yapılabilir. En küçük koryon villus materyalinin sağladığı hücre sayısı bile 50 ml amniyon sıvısının hücre sayısından daha fazla olup bu da prenatal tanıyı kolaylaştırmaktadır. Gebeliğin 10-13. haftaları arası CVS için en uygun zamandır. Endikasyonları; amniyotik sıvıda NTD için AFP düzeyi ve AKE aktivitesi belirlenmesi dışında amniyosentez ile aynıdır (49). Erken uygulanabilmesi, sonuçlarının erken alınabilmesi, fetüse doğrudan müdahale olmaması, fetal zarlara zarar vermemesi ve özellikle DNA çalışmaları için

avantaj kabul edilebilecek biçimde fazla materyal elde edilebilmesi tercih nedenlerindedir (38).

2.6.8. Fetal Kan Örnekleme ve Fetal Biyopsi

Fetal biyopsi, bir genetik bozukluğu saptamak için çeşitli fetal dokulardan, özellikle fetal cilt, karaciğer ve kastan prenatal dönemde örnekleme yapıp, bu dokuların incelenmesidir. İşleme bağlı gebelik kayıp oranları 20. gebelik haftasından önce bariz şekilde yüksek olup bu dönemde uygulamak da çok zordur (38).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Cebeci bölümünde, Ocak 2009-Eylül 2013 tarihleri arasında gerçekleştirilen ikinci ve üçüncü trimester obstetrik US incelemeleri sırasında saptanan 21 adet NTD'li fetüs çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm fetüsler Toshiba Xario XG (Toshiba, Tokyo, Japan) US cihazı ile, santral frekansı 3.5 MHz olan 1.9–6 MHz geniş bantlı konveks US probu kullanılarak transabdominal yolla gerçekleştirilen US ve renkli Doppler US ile değerlendirilmiştir. Fetüslere tanısal amaçlı gerçekleştirilen rutin obstetrik US veya obstetrik renkli Doppler US haricinde herhangi ek bir inceleme yapılmadı. Çalışmaya dahil edilen NTD'li fetüslerde eğer varsa santral sinir sistemi harici anormal bulgular kaydedildi. Fetüslerde saptanan US bulguları, eğer doğum gerçekleşmişse postnatal dönemde saptanan fizik muayene ve görüntüleme bulguları ya da gebeliğin sonlandırıldığı olgularda postmortem patoloji bulguları ile doğrulandı. US incelemesinden sonra takipten çıkan fetüsler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız retrospektif özellikte olup fakültemiz etik kurulunun onayı alınmıştır.

US ve renkli Doppler US bulguları ile doğum sonrası fizik muayene ve terminasyon sonrası patoloji bulguları birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirildi. SPSS v.11.5 yazılım programı kullanılarak, fetal US'nin NTD'li hastalarda SSS dışı anomalileri saptama oranları konusunda tanımlayıcı istatistikler, frekans ve yüzde değerleri hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen fetüslerin US ve renkli Doppler US bulguları, doğan fetüslerde postnatal dönemde saptanan fizik muayene ve görüntüleme bulguları ile gebeliğin sonlandırıldığı durumlarda postmortem patoloji bulguları birlikte Tablo 2’de sunulmaktadır.

Tablo 2. Nöral tüp defektli fetüslerde US’de saptanan santral sinir sistemi dışı ek bulgular ve US’de saptanamayan postnatal ya da postmortem bulgular (No; hasta sıra numarası, SSS; santral sinir sistemi)

NO	NÖRAL TÜP DEFEKTİ TİPİ	US'DE SAPTANAN SSS DIŞI EK ANOMALİLER	SONUÇ	US'DE SAPTANAMAYAN POSTNATAL VEYA POSTMORTEM EK BULGULAR
1	Lomber meningoşel	Sağda pes ekinovarus	Doğum	Yok
2	Lumbosakral miyelomeningoşel	Yok	Terminasyon	Yok
3	Paryetal ensefaloşel	Bilateral renal agenezi, solda kriptoftalmos, yarı damak-dudak, anhidramniyoz (Fraser Sendromu)	Terminasyon	Oligosindaktili
4	Lomber meningoşel	Omfaloşel	Terminasyon	Yok
5	Oksipital ensefaloşel	Yok	Terminasyon	Yok
6	Lumbosakral meningoşel	Yok	Terminasyon	Yok
7	Lumbosakral meningoşel	Yok	Terminasyon	Yok
8	Lumbosakral meningoşel	Sağda pes ekinovarus, sağda hidronefroz	Doğum	Yok
9	Anensefali	Omfaloşel	Terminasyon	Yok
10	Lumbosakral miyelomeningoşel	Yok	Terminasyon	Yok
11	Lumbosakral meningoşel	Bilateral pes ekinovarus	Terminasyon	Yok
12	Kranioservikal miyelomeningoşel	Yok	Terminasyon	Yok
13	Lomber meningoşel	Yok	Terminasyon	Yok
14	Lumbosakral meningoşel	Yok	Terminasyon	Yok
15	Lumbosakral miyelomeningoşel	Yok	Terminasyon	Hafif düzeyde pulmoner arter darlığı
16	Oksipital ensefaloşel	Bilateral polikistik böbrek, pulmoner hipoplazi, anhidramniyoz (Meckel-Gruber Sendromu)	Terminasyon	Bilateral polidaktili
17	Lumbosakral miyelomeningoşel	Yok	Doğum	Yok
18	Lumbosakral miyelomeningoşel	Yok	Doğum	Yok
19	Oksipital ensefaloşel	Yok	Doğum	Yok
20	Atretik ensefaloşel	Yok	Doğum	Yok
21	Oksipital ensefaloşel	Yok	Terminasyon	Yok

NTD'li toplam 21 fetüsün birinde anensefali (%4,8), 14'ünde açık ya da kapalı spina bifida (%66,7) ve altısında ensefalosel (%28,6) saptandı. US incelemede NTD'li 21 fetüsün yedisinde (%33,3) santral sinir sistemi dışı ek anomali görüldü. Bu ek anomaliler pes ekinovarus (%14,3), bilateral renal agenezi (%4,8), kriptoftalmi (%4,8), yarık damak-dudak (%4,8), hidronefroz (%4,8), omfalosel (%9,5), bilateral polikistik böbrek (%4,8), pulmoner hipoplazi (%4,8) ve anhidramniyoz (%9,5) olarak sınıflandırıldı. Bu anomalilerden bir kısmı fetüslerde izole olarak bulunurken, bir kısmı da birlikte idi.

Ensefaloselli fetüslerin biri paryetal, dördü oksipital lokalizasyonlu olup biri de atretik ensefalosel olarak sınıflandırıldı. Spina bifidalı fetüslerin 13'ü lumbosakral lokalizasyonlu iken sadece biri kranioservikal bölgede görüldü.

Fetüslerin altı tanesi canlı olarak doğmuştur (%28,6). Onbeşi ise termine edilmiştir (%71,4).

Anensefalili fetüste ek bulgu olarak omfalosel görülmüştür.

Ensefaloselli fetüslerin birinde ek olarak bilateral renal agenezi, sol kriptoftalmi, yarık damak-dudak ve anhidramniyoz (Fraser Sendromu); bir diğer ensefaloselli fetüste ise ek olarak bilateral polikistik böbrek, pulmoner hipoplazi ve anhidramniyoz (Meckel-Gruber Sendromu) görülmüştür. Diğer dört ensefaloselli fetüste ise ek anomali izlenmemiştir.

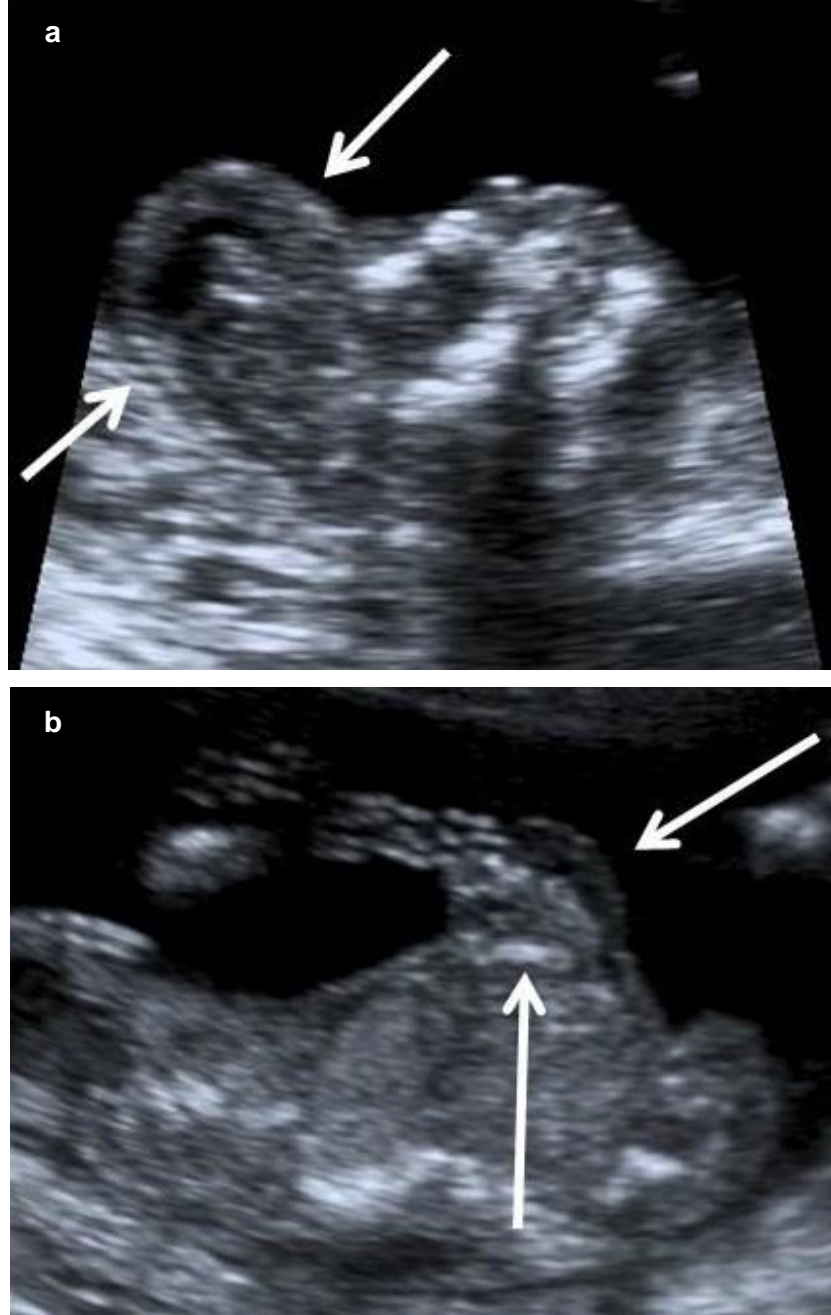
Spina bifidalı fetüslerin 10 tanesinde ek anomali saptanmamıştır. Ek anomalisi olan dört fetüsün birinde sağda pes ekinovarus, ikincisinde omfalosel, üçüncüsünde sağda pes ekinovarus ve bilateral hidronefroz, dördüncüsünde de bilateral pes ekinovarus görülmüştür.

NTD'li 21 fetüsün üçünde postmortem patolojik inceleme sırasında, prenatal dönemde US inceleme ile saptanamayan ek bulgular raporlanmıştı (%14,3). Geri kalan 18 fetüsün US bulguları ile postnatal ya da postmortem bulguları aynıydı (%85,7).

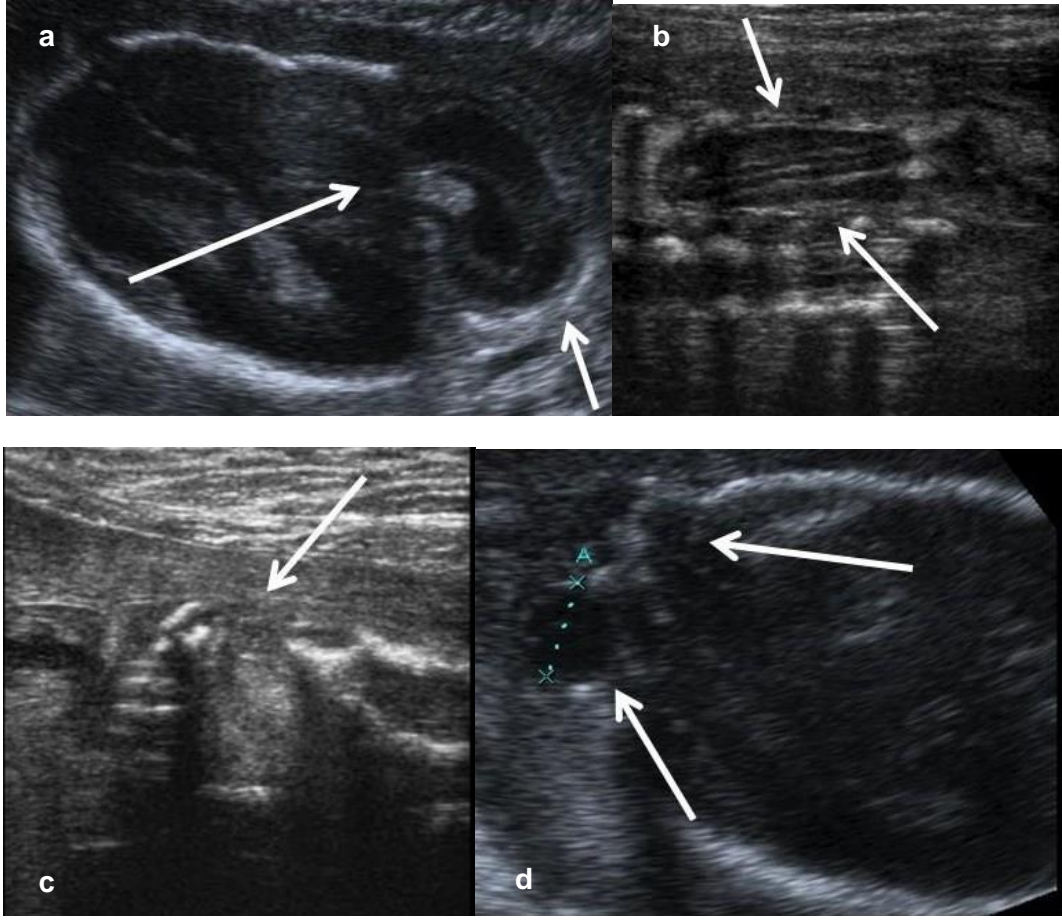
Postmortem patolojik inceleme raporlarında, prenatal dönemde US'de saptanamayan ek anomalileri olan olgulardan iki tanesi (olgu 3 ve olgu

16)ensefaloselli fetüslerdi. Prenatal US incelemede bu olgulardan “olgu 3” Fraser Sendromu, “olgu 16” ise Meckel-Gruber Sendromu ön tanılarını almıştı. Her iki olgunun da ortak özelliği amniyon sıvılarının hiç olmamasıydı (anhidramniyoz). Bu nedenle fetal US inceleme sırasında ekstremitelelerin optimal olarak değerlendirilemediği raporlanmıştı. “Olgu 3” (Fraser Sendromu) ve “olgu 16” (Meckel-Gruber Sendromu)’nın postmortem patolojik inceleme raporlarında tanımlanan ek bulgular sırasıyla oligosindaktili ve bilateral polidaktilydi. Fetal US sırasında SSS dışı ek anomali saptayamadığımız spina bifidalı bir fetüsün postmortem patolojik incelemesinde ise hafif düzeyde bir pulmoner arter darlığı saptanmıştı.

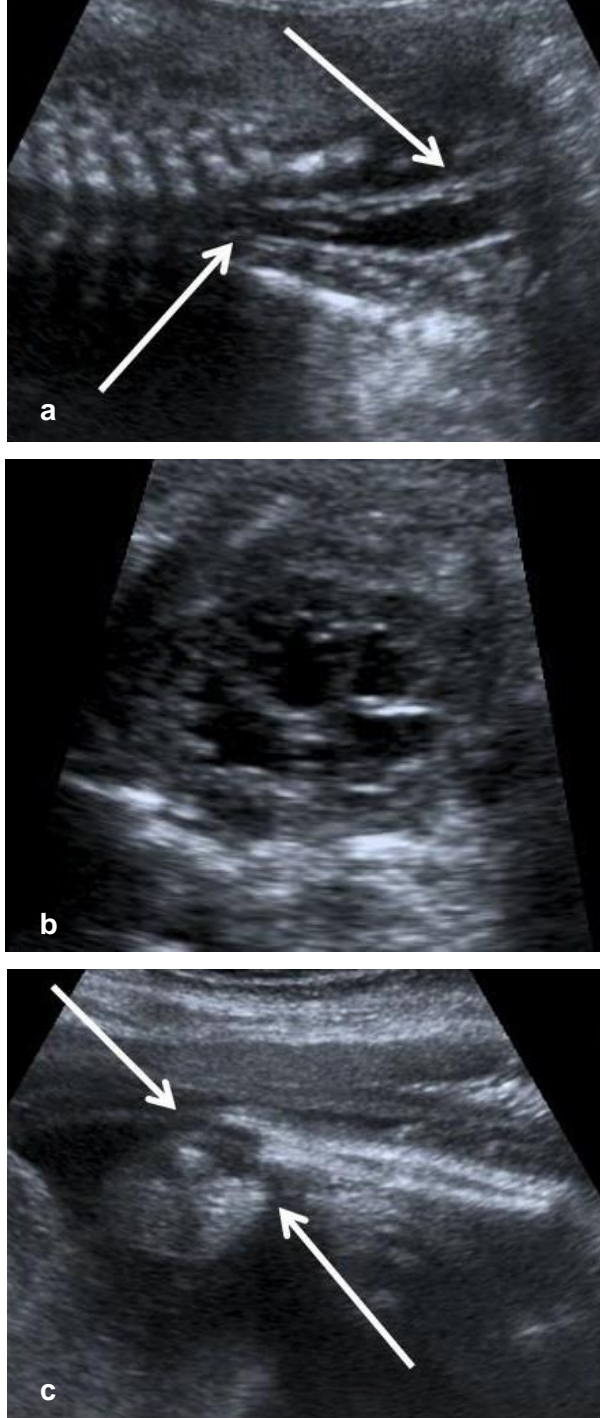
5. OLGU ÖRNEKLERİ



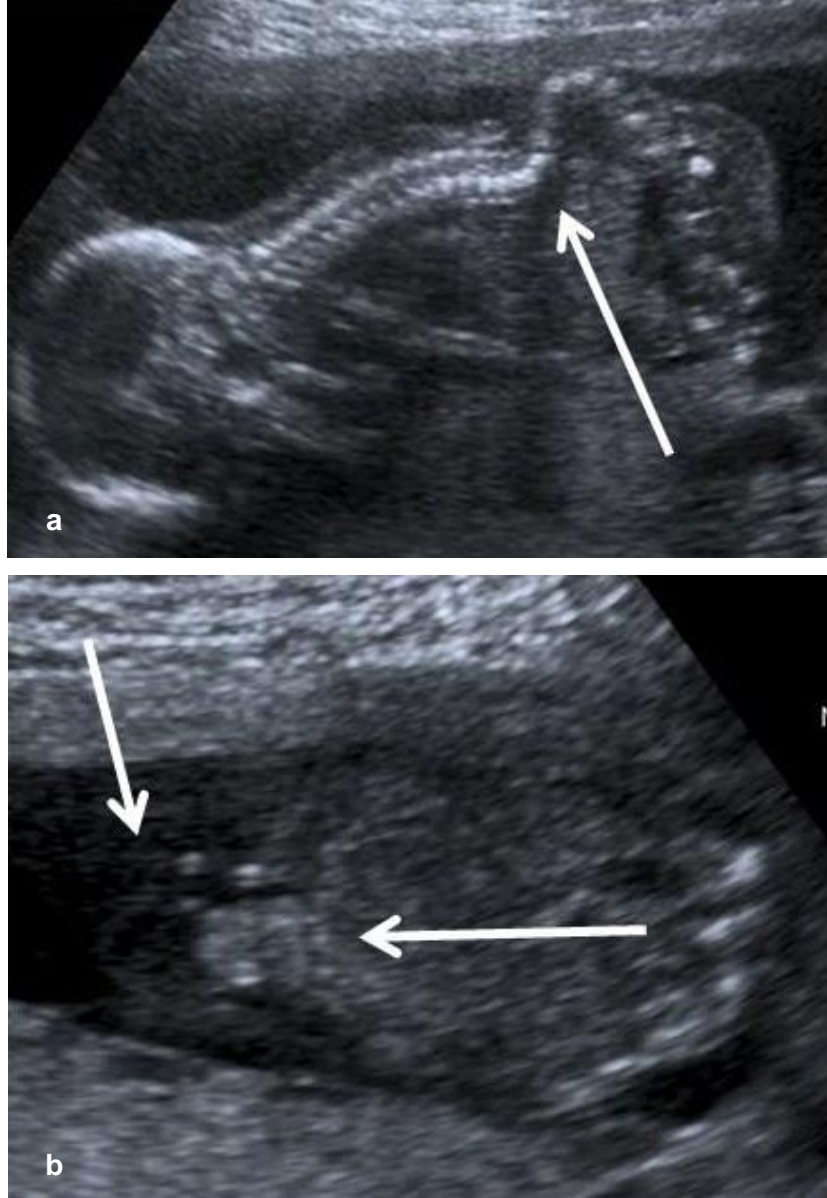
Resim 5. (a, b). Akrani ve eşlik eden omfalosele sahip 16 haftalık fetüs. Fetal kraniyumun sagittal US görüntüsünde **(a)** fetal yüz üzerinde kraniyal çatının oluşmadığı ve fetal beynin dismorfik görünümü (*oklar*) izleniyor. Aynı fetüsün sagittal US görüntüsünde **(b)**, umbilikal kordon çıkış yeri düzeyinde omfalosel kesesi (*oklar*) ve omurgadaki skolyoz deformitesi görülüyor.



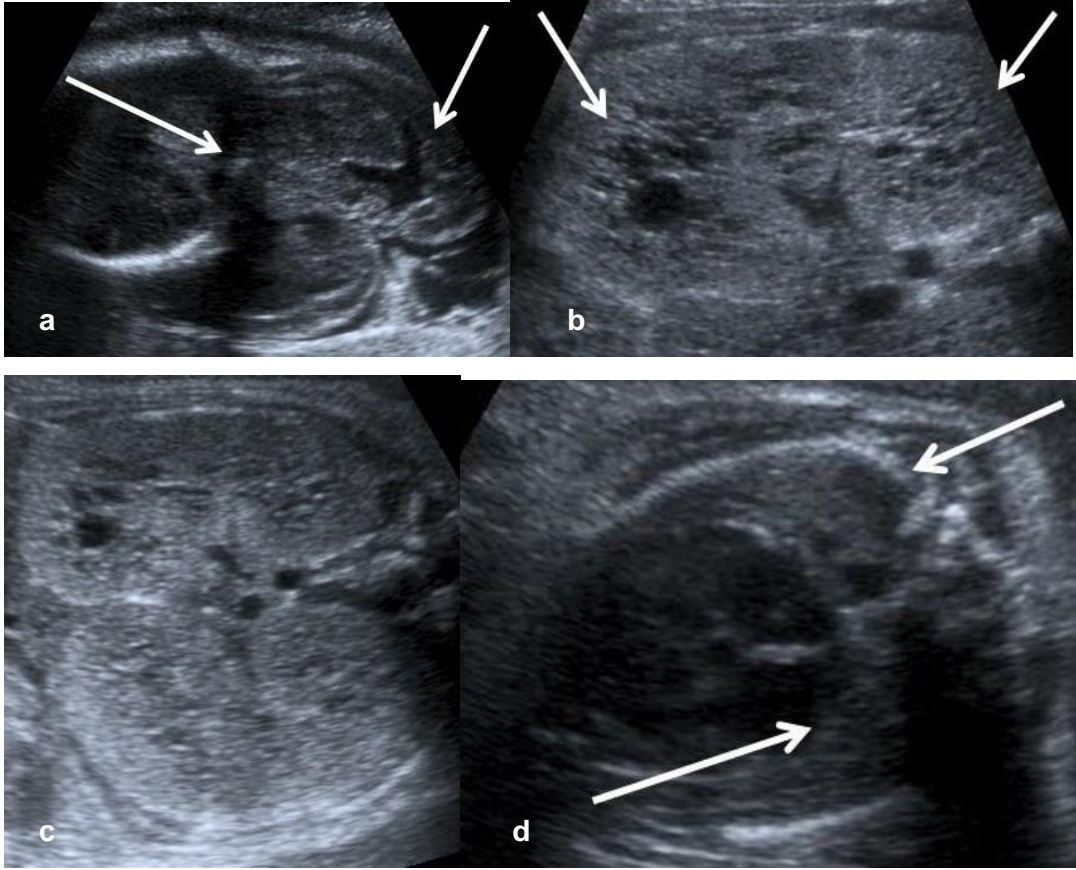
Resim 6. (a-d). Paryetal ensefalosel, bilateral renal agenezi, anhidramniyoz, yarı damak-dudak ve kriptoftalmiye sahip (Fraser Sendromu) 23 haftalık fetüs. Fetal kraniumun aksiyel US görüntüsünde **(a)** paryetal kemikte defekt ve bu defekten herniye olmuş beyin dokusu (*oklar*) izleniyor. Aynı fetüsün koronal planda abdominal US görüntüsünde **(b)** renal fossayı dolduran adrenal bez (*oklar*) görülüyor ("lying adrenal" işareti). Fetal yüzün maksiller düzeyden geçen aksiyel US görüntüsünde **(c)** solda maksiller kemik alveolar bölümündeki geniş defekt (*ok*) izleniyor. Yine fetal yüzün orbital düzeyden geçen aksiyel US görüntüsünde **(d)** solda bulbus okulinin simetriğine oranla küçük ve normalden daha aşağı konumda olduğu (*oklar*) dikkati çekiyor.



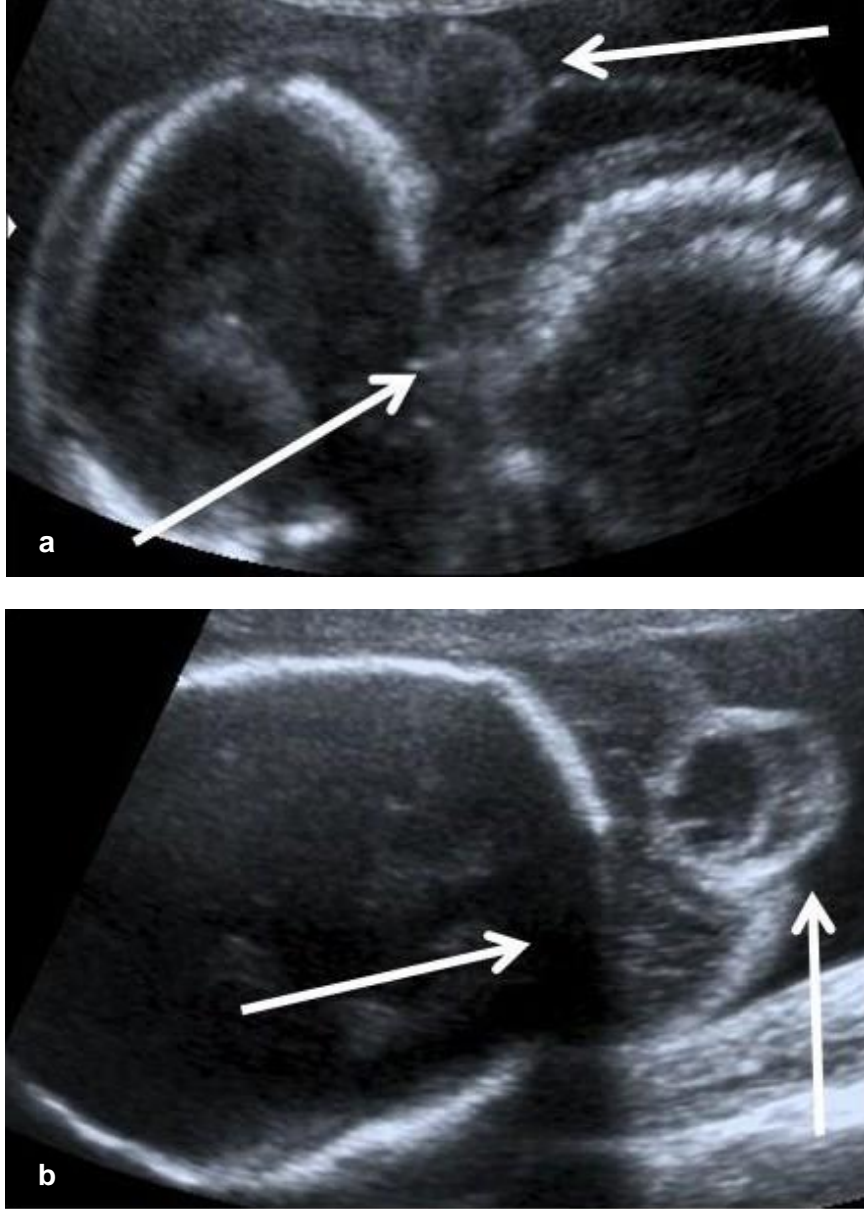
Resim 7. (a-c). Lumbosakral meningoşel, tek taraflı hidronefroz ve tek taraflı pes ekinovarusu olan 33 haftalık fetüs. Fetüsün koronal US görüntüsünde **(a)** meningoşel defekti (*oklar*) izleniyor. Aynı fetüsün sağ böbreğinin koronal US görüntüsünde **(b)** hidronefroz görülüyor. Fetal sağ bacak ve ayağın koronal US görüntüsünde **(c)** pes ekinovarus deformitesi (*oklar*) izleniyor.



Resim 8. (a, b). Lomber meningocele ve omfalosele sahip 18 haftalık fetüs. Fetüsün sagittal US görüntüsünde **(a)** omurgadaki kifoskolyoz deformitesi (*ok*) izleniyor. Aynı fetüsün abdominal düzeyden geçen aksiyel US görüntüsünde **(b)** küçük omfalosele kesesi (*oklar*) görülüyor.



Resim 9. (a-d). Oksipital ensefalosel, bilateral polikistik böbrek, anhidramniyoz ve pulmoner hipoplaziye sahip (Meckel Gruber Sendromu) 32 haftalık fetüs. Fetal kraniyumun aksiyel US görüntüsünde **(a)** oksipital kemikte geniş bir defekt ve defektten dışarıya herniye olan büyük ensefalosel kesesi (*oklar*) izleniyor. Fetüsün abdominal düzeyden geçen koronal görüntülerinde **(b, c)** polikistik böbrek ile uyumlu olarak her iki böbrek ekojenisite ve boyutlarında artış (*oklar*) görülüyor. Aynı fetüsün torakal düzeyden geçen aksiyel US görüntüsünde **(d)** ise pulmoner hipoplazi (*oklar*) izleniyor.



Resim 10. (a, b). Kranioservikal miyelomeningoseli olan 20 haftalık fetüs. Fetüsün servikal vertebralar düzeyinden geçen sagittal **(a)** ve aksiyel **(b)** US görüntülerinde üst servikal vertebra arka elemanlarındaki defekt ve miyelosel kesesi (*oklar*) izleniyor. Ayrıca fetal hidropsa ikincil belirgin ciltaltı ödemi dikkati çekiyor.



Resim 11. Atretik ensefaloseli olan 22 haftalık fetüs. Fetal kraniyumun koronal US görüntüsünde vertekste, sagittal sütün düzeyinde skalp içerisinde yerleşen atretik ensefalosel ile uyumlu milimetrik kistik oluşum (*ok*) izleniyor.

5. TARTIŞMA

Etiyolojisi günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte embriyolojik dönemde çeşitli nedenlerle nöral tüp gelişimini tam olarak tamamlayamaz ise miyelomeningosel, meningosel, ensefalosel, anensefali gibi NTD'ler oluşabilir. NTD'ler fetal SSS anomalilerinin en büyük alt grubunu (%20-45 arasında) oluşturmaktadır (54). NTD'ler en sık karşılaşılan majör doğumsal anomalilerden olup dünyada görülme sıklığı %0.1-0.2 olarak bildirilmiştir (1). Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise NTD sıklığı %0.3 olarak bulunmuştur (2). Bizim üniversitemiz, tersiyer bir merkez olduğu ve olgularımızın bir kısmı diğer merkezlerden yönlendirildiği için bu çalışmada NTD'ler açısından bir insidans hesaplaması yapılamamıştır.

NTD'lerin çeşitli klinik tipleri olmakla birlikte en sık görülen tipler anensefali ve spina bifida, en nadir görülen tipler ise iniensefali ve kranioraşisizistir (36). Bizim çalışma grubumuzu oluşturan fetüslerin çoğu spina bifida (%66,7) ve ensefalosel (%28,6) olgularıdır.

NTD'lerin büyük bir kısmı yenidoğan dönemi ve/veya sonraki dönemlerde ciddi morbiditelere neden olmaktadır. NTD, izole olarak ya da SSS dışındaki diğer sistemleri ilgilendiren anomalilerle birlikte görülebilir (3). Bu ek anomaliler fiziksel ve sosyal morbiditeyi daha da kötüleştirebilmekte ve doğumdan önce saptanmaları, henüz prenatal dönemde, ebeveynlere danışmanlık verilmesi sırasında önem taşıyabilmektedir (3).

İkinci trimesterde gerçekleştirilen fetal US incelemeleri ile, başta NTD'ler olmak üzere pek çok organ anomalisi tanımlanabilmektedir. US'nin genel olarak majör konjenital malformasyonların saptanmasındaki duyarlılığının %30-50, özgüllüğünün ise %90 civarında olduğu gösterilmiştir (55). Ancak US yapan kişinin deneyimi, kullanılan US cihazının rezolüsyon özelliği ve incelemenin gerçekleştirildiği gebelik haftasının çok önemli olduğunun belirtilmesi gereklidir. Günümüzde US cihazlarının

rezolüsyonlarının artmasıyla NTD'lerin tanısı daha yüksek oranda (%92-100) konulabilmeye başlanmıştır (40).

Fetal US'nin yapısal anomalileri saptamadaki başarısı hakkındaki başlangıç verileri, bu araştırmaların spesifik risk altındaki toplulukları tarayan uzman merkezlerdeki deneyimli kişiler tarafından gerçekleştirilmeleri nedeniyle %85-90 oranlarındabildirilmiştir. Maalesef, bu umut verici veriler genel toplumda tekrarlanamamıştır. Gerçekte, fetal anomalileri taramada US'nin anomali saptama oranının %8,7 ile %85 arası gibi oldukça geniş bir aralıkta değiştiği gösterilmiştir (41). Cameron ve Moran ise NTD'lerin prenatal saptanma oranını ortalama %88 olarak belirtmişlerdir (%25-94 arası). NTD'lerin saptanma oranlarını büyük oranda gestasyonel yaş ve NTD tipinin etkilediğini söylemişlerdir. Örnek olarak ilk trimesterde anensefali saptanma oranı %90'nın üzerinde ve ensefalosel saptanma oranı %80 civarında iken spina bifida saptanma oranı %44 gibi daha düşük oranda hesaplanmıştır. Ancak ikinci trimester taramalarında spina bifida saptanma oranının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (42).

Anensefali gibi mutlak fetal malformasyonlara gebeliğin erken dönemlerinde (anensefali için 10. haftadan itibaren) güvenilir bir şekilde tanı koyabilmek mümkündür. Bazı olgularda omfalosel ve ekstremitte anomalileri de ilk trimester fetal US'siile tanımlanabilirken, üriner sistem anomalileri gibi diğer çoğu yapısal anomalinin ancak gebeliğin daha geç dönemlerinde tespit edilebildiği gösterilmiştir. Dolayısıyla, yapısal anomali tarama US'lerinin (detaylı US) genel olarak gebeliğin 19-21. haftaları arası yapılması tavsiye edilmektedir (41). Bizim çalışmamıza dahilolan tüm olgular da gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde değerlendirilmiştir.

Fetal US ile fetal anomalileri saptamada bu denli geniş farklılıklar olmasının nedenlerinin malformasyonu tanımlamada değişken kriterler, postnatal muayene, çalışma popülasyonunun seçimi, topluluktaki spesifik bir anomalinin prevalansı ve tek ya da çok merkezli çalışmalar, US yapanın deneyimi ve yetenekleri, standart protokol kullanımı vb. gibi diğer metodolojik faktörler olabileceği belirtilmiştir (41).

Çeşitli SSS dışı malformasyonların NTD'ler ile birliktelik gösterebileceği bildirilmiştir (22). Fetal gelişim sırasındaki oluşma zamanına göre NTD'ler sadece nöral tüpün farklı bölgelerini değil, SSS dışı çeşitli organları da etkileyebilir. McLone ve Dias bir çalışmalarında miyelomeningosellerin Chiari II malformasyonları ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (56). Seller ve Kalousek ise, bir çalışmalarında, izole NTD'ler ile diğer anomaliler ile birlikte olan NTD'lerin sıklığını ve paternlerini kıyaslamışlardır. Ciddi düzeyde gelişimsel bozuklukların sıklıkla total kranioraşisizis ve üst torasik bölge yerleşimli spina bifidalar ile bağlantılı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu ilişkiyi daha az sıklıkla olmak üzere anensefali ve lumbosakral spina bifidalarda da görürken, sakral spina bifidaların hiç birinde görmemişlerdir. Bu kesin patern muhtemelen NTD'nin tipi ile gelişecek ilişkili anomalilerin mekanizmaları arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Seller ve Kalousek bu ek anomalilerin nöral tüp ve onu çevreleyen dokuların spesifik bir karışıklığının sonucu olarak geliştiğini varsaymışlardır. Nörülasyon sırasında oluşan bir gelişimsel kesintinin NTD ile ilişkili ek anomali oluşturmasının izole NTD'lerden daha uzak ihtimalli olduğunu belirtmişlerdir (57). Simpson ve arkadaşları ile Stevenson ve arkadaşları NTD'li fetüslerde ek anomali bulunma sıklığını yaklaşık %15 olarak belirlemişlerdir (58, 59). Bizim çalışmamızda ise olgu sayısı kısıtlı olmakla birlikte, NTD'lere eşlik eden ek anomali bulunma sıklığı yaklaşık %33,3 olarak hesaplanmıştır. Kısıtlı olgu sayısına ek olarak çalışmamızın başka bir sınırlılığı da, NTD'lere oldukça sık oranda eşlik edebileceği bilinen kromozom sayı anomalileri açısından (özellikle trizomiler) fetüslerin çoğunda karyotip analizi yapılmamış olmasıdır.

Yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde, Kallen ve arkadaşları spontan düşüklere ve ek anomalilerin yüksek yerleşimli NTD'lerde alçak yerleşimli NTD'lere oranla daha sık olduğunu söylemişlerdir (60). Peralta ile arkadaşları ise bir çalışmalarında, postnatal prognozu tahmin etmede lezyonun konumunun anlamlı derecede önemli olduğunu ve postnatal beklentiye en iyi belirleyen izole prenatal bulgu olduğunu söylemişlerdir (61). Garabedian ve Fraser ise yüksek veya alçak yerleşimli NTD'lerin benzer patogenetiği paylaştıklarını ancak embriyonun nöral tüp oluşumunun erken

dönemlerinde geç dönemlere oranla daha hassas olduğunu iddia etmişlerdir (62). Kallen ve arkadaşları başka bir çalışmalarında, bilinen bir kromozom anomalisi olmayan fetüslerde; anensefalik fetüslerin %14'ünde, ensefaloselli fetüslerin %35'inde, yüksek yerleşimli spina bifidalı fetüslerin %23'ünde ek anomalisaptamışken bu oranı alçak yerleşimli spina bifidalıfetüslerde %14 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada anensefali ve alt yerleşimli spina bifidalarda SSS dışı anomalilerin görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; yüksek yerleşimli spina bifidalar ve ensefalosellerin alçak yerleşimli spina bifidalara oranla ek anomalilerle daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). Bizim çalışmamızda anensefalili tek olgumuzda ek anomali olarak omfalosel saptanmıştır. Ensefaloselli fetüslerin %28,5'inde, ve alt yerleşimli (lumbosakral) spina bifidası olan fetüslerin %30,7'sinde SSS dışı ek anomaliler görülmüştür.

Yine Kallen ve arkadaşları, ancak otopside sonra zorlukla açıklanabilen ve NTD tipine göre farklı dağılımı olan bazı malformasyon gruplarından bahsetmişlerdir. İlk grup sadece alçak yerleşimli spina bifidalarla ilişkili olan omfalosel ve anal atrezi birlikteliğidir. Diğer bir grup yüksek yerleşimli NTD'lerle daha sık birlikte bulunan ekstremiter redüksiyon anomalileridir. Ancak alt veya üst ekstremitelerin etkilenmesi NTD'nin lokalizasyonuna bağlı değildir. Üçüncüsü ise Meckel-Gruber Sendromunu oluşturan ve ensefalosel, polistik böbrekler, anoftalmi ya da mikroftalmi, fasiyal yarıklar ve polidaktiliden oluşan bir malformasyon kompleksidir. Sonuçta alçak yerleşimli NTD'lerde SSS dışı anomali görülme ihtimalinin diğer NTD'lere göre anlamlı şekilde düşük olduğunu belirtmişlerdir (60).

Sepulveda ve arkadaşları bir çalışmalarında, kromozomal anomalisi olan NTD'li fetüslerin tamamında konjenital kardiyak anomali, tek umbilikal arter, diyafragma hernisi ve omfalosel gibi ek malformasyonlar görüldüğünü belirtmişlerdir. Yeni US cihazlarının gelişen görüntüleme özelliklerinin, kromozomal anomalisi olan fetüslerdeki ek anomalilerin saptanmasında bir rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir (63). Bir başka çalışmada ise Kennedy ve arkadaşları kromozomal anomalisi olan fetüslerde en sık görülen ek anomalileri kardiyak (ventriküler septal defekt, çift çıkışlı sağ ventrikül, Fallot

tetralojisi); renal (hipoplastik böbrekler, atnalı böbrek); ve iskelet sistemini ilgilendiren anomaliler (club foot, rocker bottom foot, radiusların yokluğu, vertebral ve kostal anomaliler) olarak belirtmişlerdir. Diğer ek anomalileri ise omfalosel, yarık dudak ve damak ile tek umbilikal arter olarak bildirmişlerdir (64).

Calzolari ve arkadaşları bir çalışmalarında omfalosel ve NTD birlikteliğinin, NTD'lerin daha "şiddetli" bir şekli olmasının mümkün olabileceğini iddia etmişlerdir. NTD'lerin ve omfaloselin orta hat defekti olarak aynı gelişimsel bölgeden kaynaklandığını ve çoğu omfalosel-NTD birlikteliğinin görüldüğü vakada, özellikle de NTD spina bifida olduğunda, ek başka malformasyonların da olabileceğini söylemişlerdir (65). Bizim çalışmamızda bir olguda açık spina bifida ve omfalosel birlikte görülmüştür. Bu olguda omfalosel haricinde ek bir anomali saptanmamıştır.

Ceylaner ve arkadaşları bir çalışmalarında NTD'li fetüslerin ek anomalilerinin US ile saptanabilme oranını %78,4 olarak bulmuşlardır. Tüm bu olgularda konjenital pes ekinovarus ve pes valgus, omfalosel, yarık dudak-damak ile gastroşizis saptanmıştır. Pes ekinovarus ve pes valgus NTD'li fetüslerde sık rastlanan bulgulardandır. Bu anomaliler çoğunlukla paraparezinin deformasyonu olarak gelişmektedir. US ile ürogenital sistem anomalilerinin yaklaşık %45'i, yüz-kulak ve boyun anomalilerinin %35'i ve kas-iskelet sistemi malformasyonlarının %10'unu saptayamamışlardır. Üriner sistemin saptanamayan anomalilerini şüpheli genitalya, hipospadias, tek taraflı üreteral agenezi ve tek taraflı kistik displazik böbrek olarak sıralamışlardır. US ile gösterilemeyen yüz ve iskelet anomalilerinin ise mikroftalmi, preauriküler katlantı ile interkostal füzyon olduğunu belirtmişlerdir. Tanı konulamayan bu malformasyonlar US ile tanınması zor olan anomalilerdendir (54).

Bizim çalışmamızda NTD'ler ile birlikte görülen ek anomalilerin US ile saptanma oranı %87,5'tur. Çalışmamızda en sık saptanan ek anomali pes ekinovarus olmuştur (%14,3). US'de saptanamayan, ancak postmortem patoloji raporlarında tanımlanan toplam üç fetüsün ikisinde anhidramniyoz

nedeniyle fetal ekstremiteler US ile net izlenememiştir. Bu iki olgunun birinde postmortem patolojik incelemede oligosindaktili, diğesinde ise polidaktili saptanmıştır. US'de saptanamayan, ancak postmortem patoloji incelemesinde raporlanan üçüncü patoloji ise tek taraflı hafif düzeyde pulmoner arter darlığı olup, bu anormalliğin prenatal dönemde saptanabilmesi çok zordur.

6. SONUÇLAR

Fetal US'nin, NTD'lere eşlik edebilen ve dolayısıyla postnatal dönemdeki morbiditeyi artırıp hayat kalitesini azaltabilen SSS harici ek anomalileri prenatal dönemde ortaya koymadaki başarısını değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir.

1. Bizim serimizde, ikinci ve üçüncü trimester US incelemeleri sırasında saptanan NTD'ler içinde en sık görülen tip açık spina bifida olmuştur. İkinci sırayı ise ensefalosel almıştır. Muhtemelen daha erken dönemde yani henüz ilk trimesterin sonunda tanı alabildiği ve yaşamla bağdaşmadığı için ebeveynlerin onayı alınarak hemen tüm olgularda gebeliğin sonlandırılması yoluna gidildiği için, anensefali sadece bir olguda görülmüştür.
2. Fetal US ile NTD'li hastaların %33,3'ünde SSS harici ek bir anomaliye de anomaliler saptanmıştır. Bu ek anomaliler pes ekinovarus, bilateral renal agenezi, kriptoftalmi, yarık damak-dudak, hidronefroz, omfalosel, bilateral polikistik böbrek, pulmoner hipoplazi ve anhidramniyoz olarak sıralanabilir. Bu anomaliler içerisinde en sık görüleni ise pes ekinovarustur (%14,3).
3. Bu seride, NTD'ler ile birlikte görülen ek anomalilerin US ile saptanabilme oranı %87,5 olarak hesaplanmıştır. Hastaların sadece %14,3'ünde postmortem patoloji incelemelerinde US ile saptanamayan ek anomaliler tanımlanmıştır.
4. US'de saptanamayan ek anomalilerin ikisini, farklı olgularda görülen oligosindaktili ve bilateral polidaktili oluşturmaktadır. Bu iki olgunun ortak noktası, her iki olguda da gözlenen anhidramniyoz durumu olup bu durum US incelemeye fetal ekstremitelerin değerlendirilmesini ileri derecede güçleştirmektedir. US ile saptanamayan üçüncü anomali ise tek taraflı hafif düzeyde pulmoner arter darlığı olup bu anormalliğin prenatal dönemde, özellikle de ikinci trimesterin başlarında saptanabilmesi çok zordur.

ÖZET

Nöral tüp defektlerine eşlik edebilecek santral sinir sistemi dışı anormalliklerin saptanmasında fetal ultrasonografinin yeri

Amaç: Bu çalışmanın amacı, prenatal dönemde ultrasonografiyle (US) saptanan nöral tüp defektlerine (NTD) eşlik edebilecek ve dolayısıyla postnatal dönemde morbiditeyi artırıp hayat kalitesini azaltabilecek santral sinir sistemi (SSS) harici anomalilerin ortaya konması ve US'nin bu ek anomalileri saptayabilme oranının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde ikinci ve üçüncü trimester obstetrik US incelemeleri sırasında saptanan 21 adet NTD'li fetüs çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen NTD'li fetüslerde eğer varsa SSS harici anormal bulgular kaydedildi. Bu US bulguları ile doğum sonrası fizik muayene ya da terminasyon sonrası patoloji bulguları birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirildi. Fetal US'nin NTD'li hastalarda SSS dışı anomalileri saptama oranları konusunda tanımlayıcı istatistikler, frekans ve yüzde değerleri hesaplandı.

Bulgular: NTD'li toplam 21 fetüsün; ondördünde spina bifida, altısında ensefalosel ve birinde anensefali saptandı. Fetüslerin yedisinde (%33,3) pes ekinovarus, bilateral renal agenezi, kriptoftalmi, yarık damak-dudak, hidronefroz, omfalosel, bilateral polikistik böbrek, pulmoner hipoplazi ve anhidramniyoz gibi SSS dışı ek anomaliler görüldü. Bu ek anomaliler içerisinde en sık görüleni pes ekinovarustu (%14,3). Sadece üç fetüsün (%14,3) postmortem patolojik inceleme raporlarında, prenatal dönemde fetal US ile saptanamayan ek anomaliler raporlandı. Bunlar oligosindaktili, polidaktili ve hafif düzeyde pulmoner arter darlığı idi. Diğer onsekiz fetüsün US bulguları ile postnatal ya da postmortem bulguları aynıydı (%85,7).

Sonuç: Fetal US NTD'lere eşlik edebilen SSS harici ek anomalileri saptamada genel anlamda başarılı bir incelemedir. Ancak anhidramniyoz durumlarında özellikle fetal ekstremitelerin sonografik olarak değerlendirilmesi zorlaşmakta ve anomaliler atlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Fetal US, nöral tüp defektleri

SUMMARY

The role of fetal ultrasonography in detecting the non-central nervous system abnormalities accompanying neural tube defects

Purpose: In this study, we aimed to define the non-central nervous system abnormalities accompanying neural tube defects (NTDs), which can increase the postnatal morbidity and decrease the quality of life, using prenatal fetal ultrasonography (US). We also aimed to determine the performance of fetal US in showing these non-central nervous system abnormalities.

Materials and Methods: Twenty-one fetuses with NTDs who underwent second or third trimester fetal US in our hospital were included our study. The non-central nervous system abnormalities accompanying NTDs were noted if exist. These fetal US findings were compared with the postmortem pathologic or postnatal physical examination findings, independently. The identifier statistics, frequencies and ratios about the performance of US in predicting the non-central nervous system abnormalities accompanying NTDs were calculated.

Results: Twenty-one fetuses with NTDs were reviewed retrospectively; fourteen spina bifidas, six encephaloceles and one anencephaly were found. In seven of these 21 fetuses (33,3%), we found non-central nervous system additional abnormalities like pes equinovarus, bilateral renal agenesis, cryptophthalmos, cleft lip-palate, hydronephrosis, omphalocele, bilateral polycystic kidneys, pulmoner hypoplasia and anhydramnios. Pes equinovarus was the most frequent finding among these abnormalities (14,3%). Only in 3 of 21 fetuses (14,3%), postmortem pathology results revealed additional findings which were not identified in fetal US. These additional findings were oligosyndactily, polydactily and mild pulmonary artery stenosis. Fetal US findings and postnatal physical examination or postmortem pathologic findings were similar in the remaining 18 fetuses (85,7%).

Conclusion: Our results suggest that fetal US is a successful examination in predicting the non-central nervous system abnormalities accompanying NTDs, in general. Although in cases of anhydramnios, performing the fetal US gets harder and some abnormalities, especially concerning the fetal extremities can be missed.

Key words: Fetal ultrasonography, neural tube defects

KAYNAKLAR

1. Botto LD, Moore AC, Khory MJ, Erickson DJ. Neural-Tube Defects. N Eng J Med 1999; 1509-1519.
2. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. Çocuk Sağlığı ve Hast Derg 2004; 47:79-84.
3. Babcook CJ, Ball RH, Feldkamp ML. Prevalance of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses with open spina bifida: population based study in Utah. J Ultrasound Med 2000; 19:619-623.
4. Turan JM, Say L, Bulut A. Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde folik asit kullanımı. Steed 2000; 9:288-290.
5. French BN. Midline fusion defects and defects of formation. Surg Neurol 1982: 1236-1280.
6. French BN. The embryology of spinal dysraphism. Clin Neurosurg 1983; 30:295-301.
7. Buehler JW, Mulinare J. Preventing neural tube defects. Pediatr Ann 1997; 26:535-539.
8. Tinkle BM, Sterling BS. Neural tube defects: a primary prevention role for nurses. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1997; 26:503-510.
9. Morrow JD, Kelsey K. Folic acid for prevention of neural tube defects: pediatric anticipatory guidance. J Pediatr Health Care 1998; 12:55-59.
10. Hasenau SM. Preventing neural tube defects. Am J Matern Child Nurs 2002; 27:88-91.
11. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia 2003; 44:4-13.

12. Geisel J. Folic acid and neural tube defects in pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs 2003; 17:268-279.
13. Cunningham FG, Gant F, Leveno K. Williams Doğum Bilgisi 21. baskı İstanbul: Nobel, 2005; 939-961.
14. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2. baskı Ankara: Güneş, 2006; 399-409.
15. Oğur G. Genetik Hastalıklarda Prenatal Tanı. Fetal Tanı ve Tedavi 1. baskı Ankara: Güneş, 1998; 15-42.
16. Tunçbilek E, Alikışifoğlu M, Akadlı B, Hancıoğlu A, Boduroğlu K. Türkiye’de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirmesi. Ankara: TÜBİTAK, 1996; 945.
17. Coşar E, Köken G, Köken R, Şahin FK. Gebelik ve nöral tüp defektleri. Türk Jinekoloj Obstet Derg 2009; 6:193-196.
18. Cziezel AE. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs 2000; 2:437-449.
19. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. Am J Epidemiol 2001; 153:961-968.
20. Torun D, Akar N. Nöral tüp defektli çocuklar ve annelerinde ZIP14 (SLC39A14) geninin taranması. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü: Ankara 2008.
21. Farley TF, Hambidge SJ, Daley MF. Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado 1989-1998. Public Health 2002; 116:89-94.

22. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom* 2006; 46:55-67.
23. Karayel M, Oğur G. Samsun ilinde nöral tüp defekti sıklığı ve nöral tüp defekti için risk faktörleri. *OMÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Bölümü: Samsun* 2008.
24. Li Z, Ren A, Zhang L, Ye R, Li S, Zheng J, et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi province, China. *Birth Defects Res* 2006; 76:237-240.
25. Callen PW. *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi* 3. baskı Ankara: Palme, 1997; 248-262.
26. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasifoglu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41:299-305.
27. Pulu G, Nicolaides KH. *The 18-23 week scan the diagnosis of fetal abnormalities*. London: Parthenon 1999; 6-7.
28. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. *The 11-14 week scan the diagnosis of fetal abnormalities*. London: Parthenon 1999; 84.
29. Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Ders Kitabı* İstanbul: Akademisyen, 2001; 292-295.
30. Van Den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J. Evaluation of lemon and banana sign in one hundred and thirty fetuses in open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:322-327.
31. Erdinçler P. Prenatal nöroşirürikal tanı ve pediyatrik nöroşirürji. *Perinat Derg* 2001; 9:1-5.

32. Nielsen LAG, Maroun LL, Broholm H, Laursen H, Graem N. Neural tube defects and associated anomalies in a fetal and perinatal autopsy series. *APMIS* 2006; 114:239-246.
33. Akar Z. Myelomeningocele. *Surg Neurol* 1995; 43:113-118.
34. Hong EK, Kim NH, Lee JD. Atretic encephalocele/myelocele—case reports with emphasis on pathogenesis. *J Korean Med Sci* 1996; 11:364-368.
35. Yokota A, Kajiwara H, Konchi M, Fuwa I, Wada H. Parietal cephalocele: Clinical importance of its atretic form and associated malformations. *J Neurosurg* 1988; 69:545-551.
36. Moore CA. Classification of Neural Tube Defects. In: Wyszynski DF (eds). *Neural Tube Defects: From Origin to Treatment*. New York: Oxford 2006; 66-75.
37. Neyzi O, Ertuğrul T. Merkezi sinir sisteminin gelişim bozuklukları. *Pediatric 2. Baskı İstanbul: Nobel, 2002; 1338-1341.*
38. Erez S, Erez R. *Danforth Obstetrik ve Jinekoloji 1. baskı İstanbul: Yüce, 1997; 201-221.*
39. Aksoy Ü, Yazıcı Z. Fetal merkezi sinir sisteminin incelenmesinde MRG'nin yeri. *Tani Girişim Radyol* 2001; 7:307-314.
40. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ. Cost benefit analysis of targeted ultrasonography for prenatal detection of spina bifida in patients with an elevated concentration of second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1227-1233.
41. Todros T, Capuzzo E, Gaglioti P. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. *Images Paediatr Cardiol* 2001; 3:3-18.

42. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 2009; 29:402-411.
43. Gagnon S, Frasar W. Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenat Diagn* 1992; 12:9-18.
44. Hoizgreve W, Miny P. Genetic aspects of fetal disease. *Semin Perinatol* 1989; 13:260-277.
45. Macri JN. Neural tube defects alphafetoprotein. *Sciarra's Gynecology & Obstetrics*. Philadelphia: Harper and Row, 1987; 3:104.
46. Sürmeliler E, Kadayıfçı O. Prenatal tanı amaçlı, kromozom analizi gerektiren amniyosentez endikasyonları ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *Çukurova Üni. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Adana* 2005.
47. Malatyaloğlu E, Yanık F. Bazı Fetal Genetik Hastalıkların Prenatal Tanısında Maternal Serum Taraması. *O.M.Ü Tıp Dergisi* 1999; 16:76-85.
48. Burton BK. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP): Interpretation and follow-up. In *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1988; 31:293-305.
49. Tayyar M, Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Amniyosentez ve Çölosentez. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Ders Kitabı İstanbul: Akademisyen, 2001; 242-268.*
50. Romero R, Goncalves LF, Ghezzi F, et al. Sonography in Obstetrics and Gynecology Principles & Practice 5th Ed Stamford: Appleton & Lange 1996; 629-658.

51. Finegan JK. Amniotic fluid and midtrimester amnioncentesis. *Br J Obstetr Gynecol* 1984; 91:745.
52. Meyers C, Adam R, Dungan J, Penger V. Aneuploidy in twin gestations: When is maternal age advanced?. *Obstetr Gynecol* 1997; 89:248-251.
53. Orlandi F, Damiani G, Jahil C. The risk of early cordocentesis (12-21 weeks): Analysis of 500 procedures. *Prenatal Diagn* 1990; 10:425-428.
54. Ceylaner S, Ceylaner G, Gunyeli I, et al. Postmortem evaluation of 220 prenatally diagnosed fetuses with neural tube defects: detection of associated anomalies in a Turkish population. *Prenat Diagn* 2006; 26:147-153.
55. Chitty L, Campbell S. Ultrasound screening for fetal abnormalities. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (eds). *Prenatal Diagnosis and Screening*. Hong-Kong: Churchill Livingstone 1992; 595-609.
56. McLone Dg, Dias MS. The Chiari II malformation: Cause and impact. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:540-550.
57. Seller MJ, Kalousek DK. Neural tube defects: Heterogeneity and homogeneity. *Am J Genet Suppl* 1986; 2:77-87.
58. Simpson JL, Mills J, Rhoads GG, Cunningham GC, Conley MR, Hoffman HJ. Genetic heterogeneity in neural tube defects. *Ann Genet* 1991; 34:279-286.
59. Stevenson RE, Seaver LH, Collins JS, Dean JH. Neural tube defects and associated anomalies in South Carolina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:554-558.
60. Kallen B, Robert E, Harris J. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology* 1998; 57:56-63.

61. Peralta CFA, Bunduki V, Plese JPP, Figueiredo EG, Miguelez J, Zugaib M. Association between prenatal sonographic findings and post-natal outcomes in 30 cases of isolated spina bifida aperta. *Prenat Diagn* 2003; 23:311-314.
62. Garabedian BH, Fraser FC. Upper and lower neural tube defects: An alternative hypothesis. *J Med Genet* 1993; 30:849-851.
63. Sepulveda W, Corral E, Ayala C, Gutierrez BJ, Vasquez P. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects: prenatal identification with ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:352-356.
64. Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJT, Silver M, Toi A. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am J Med Genetics* 1998; 77:317-321.
65. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Stone D, Milan M, EUROCAT Working Group. Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies?: data from 21 registries in Europe. *Am J Med Genetics* 1997; 72:79-84.