

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ'NDE DOĞAN YA DA POLİKLİNİĞE
BAŞVURAN YENİDOĞANLARDA
MAJOR/MİNÖR KONJENİTAL ANOMALİ
FREKANSI VE ETKİLİ FAKTÖRLERİN
TARANMASI**

DR. HATİCE KARAOĞLU ASRAK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ'NDE DOĞAN YA DA POLİKLİNİĞE
BAŞVURAN YENİDOĞANLARDA
MAJOR/MİNÖR KONJENİTAL ANOMALİ
FREKANSI VE ETKİLİ FAKTÖRLERİN
TARANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice KARAOĞLU ASRAK

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Özlem GİRAY BOZKAYA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgisiyle bana yol gösteren, desteğini her zaman ve her konuda yanımda hissettiğim değerli hocam Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat Duman'a,

Gerek bilgi ve deneyimleri gerekse güler yüzü ile uzmanlık eğitimimin her döneminde yanımda olan, bilimsel yol göstericiliği ile tezimin ortaya çıkmasını sağlayan, yalnızca çok kıymetli bir hocam değil sıklıkla dertleştiğim bir arkadaş gibi yakın hissettiren ve tez danışmanım olduğu için kendimi şanslı hissettiğim sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya'ya,

Tez çalışmamın tasarım aşamasından başlayarak tüm süreç boyunca çok şey öğrendiğim, gerek istatistiksel analizlerin yapılması gerek teze ilgili her sorunumda danıştığım ve yardımlarını esirgemeyen Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan sayın meslektaşım Uzm. Dr. Erdem Erkoyun'a,

Eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma, uzmanlarıma, mesai arkadaşlarıma, hemşireler ve personele,

Uzmanlık eğitimim boyunca, bu zorlu süreçte dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca en büyük dayanağım, en eski ve daimi dostum, sevgi ve fedakarlıkları ile bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Mükerrer Karaoğlu'na; her türlü desteğini asla esirgemeyen, aynı zamanda bu meslekteki azim, şevk ve başarısına hayran olduğum, tüm yaşamım boyunca her zaman örnek aldığım biricik babam Ali Önder Karaoğlu'na,

Hayatımın zorlu dönemlerinde bile hayatımı güzelleştirip gülümsemem olan, her daim sırtımı yasladığım, tanıştığımız günden bugüne her günümün "iyi ki"si olmayı başaran, en iyi dostum ve çok sevgili eşim Atakan Asrak'a,

En içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Karaoğlu Asrak

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER	III
TABLolar	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ:	5
2. GENEL BİLGİLER:	8
2.1. Epidemiyoloji:.....	8
2.2. Embriyoloji:.....	10
2.3. Konjenital Malformasyonların Sınıflandırılması	11
2.3.1. Tekli Malformasyonların Sınıflandırılması:	11
2.3.2. Çoklu Malformasyonların Sınıflandırılması	13
2.3.3. Malformasyonların Klinik Ağırlığına Göre Sınıflandırılması	14
2.3.4. Malformasyonların Histolojik Sınıflandırılması:	15
2.4. Etiyoloji.....	16
2.4.1. Genetik Nedenler:.....	17
2.4.2. Genetik Olmayan Nedenler:.....	21
2.4.3. Multifaktöryel Nedenler:	27
2.5. Sigara ile Konjenital Anomali İlişkisi	28
2.6. Yardımcı Üreme Teknolojileri ile Konjenital Anomali İlişkisi	28
2.7. Prenatal Tanı.....	29
2.8. Konjenital Anomalilerin Önlenmesi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Bağımlı değişkenler:.....	34
3.2. Bağımsız Değişkenler	35
3.3. Diğer veriler:.....	37
3.4. İstatistiksel Analiz:.....	38
4. BULGULAR	39
4.1. Tanımlayıcı Veriler	39
4.1.1. Bebeklere Ait Demografik Veriler, Doğum Ve Postnatal Dönem Özellikleri	39
4.1.2. Konjenital Anomalilere Ait Veriler	40
4.1.3. Anomalilerin Tanı Zamanları ve Etiyolojileri	45

4.1.4. Prenatal Tanı	46
4.1.5. Annelerin Özellikleri, Antenatal Dönem ve Teratojen Maruziyeti	47
4.1.6. Akrabalık Durumu ve Soygeçmiş	50
4.1.7. Eğitim Düzeyi ve Sosyoekonomik Durum	51
4.1.8. Ölü Doğumlara Ait Özellikler	51
4.2. Çapraz Tablolar.....	52
4.2.1. Bebeklere Ait Demografik Veriler, Doğum Özellikleri Ve Postnatal Dönem Özelliklerinin Konjenital Anomalilere Etkisi	52
4.2.2. Annelere Ait Özelliklerin Konjenital Anomalilere Etkisi.....	55
4.2.3. Antenatal Dönem Ve Teratojen Maruziyeti	62
4.2.4. Akrabalık ve Soygeçmişin Konjenital Anomalilere Etkisi.....	66
4.2.5. Eğitim Düzeyi ve Sosyoekonomik Durumun Konjenital Anomalilere Etkisi.....	68
4.2.6. Lojistik Regresyon Analizi	70
4.2.7. Minör Anomali Sayısı ile Major Anomali İlişkisi	72
5. TARTIŞMA	73
5.1. Bebeklere Ait Demografik Veriler, Doğum ve Postnatal Dönem Özellikleri ...	73
5.2. Konjenital Anomalilere Ait Veriler	74
5.3. Prenatal Tanı (Saptanma) Oranları	81
5.4. Konjenital Anomalilere Etkili Faktörlerin Araştırılması	82
5.4.1. Bebeklere Ait Demografik Veriler, Doğum Özellikleri ve Postnatal Dönem Özelliklerinin Etkileri:.....	82
5.4.2. Annelere Ait Özelliklerin Etkisi	82
5.4.3. Antenatal Dönem ve Teratojen Maruziyetinin Etkileri.....	85
5.4.4. Akrabalık ve Aile Öyküsünün Etkisi.....	88
5.4.5. Sosyoekonomik Durumun Etkisi	89
5.5. Minör Anomalilerin Major Anomalileri Yansıtma Gücü	89
5.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları Ve Güçlü Yanları	89
6. SONUÇ.....	91
7. KAYNAKLAR.....	92
8. EKLER.....	107
Ek 1: Etik Kurul Onayı	107
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	109
Ek 3: Konjenital Anomaliler İçin Veri Toplama Formu	110

ŞEKİLLER

Şekil 1: İnsan Perinatal Gelişimindeki Kritik Dönemler	11
Şekil 2: Konjenital anomalilerin dağılımı	17



TABLolar

Tablo 1: Yenidoğanlarda Down sendromu sıklığı ile anne yaşı arasındaki ilişki.....	18
Tablo 2: Otozomal trizomilerin insidans ve klinik özellikleri	19
Tablo 3: Sex kromozomu trizomileri	19
Tablo 4: Teratojen ilaç ve kimyasallar ile olası fetal etkiler ve etkilenim zamanı	23
Tablo 5: Konjenital enfeksiyonların spesifik klinik bulguları ve duyarlı etkilenim zamanları.....	25
Tablo 6: Bebeklere ait demografik veriler, doğum ve postnatal dönem özellikleri	40
Tablo 7: Tüm popülasyonda doğum tartısı ve gestasyonel haftaya ait sürekli veriler	40
Tablo 8: Major, minör ve tüm anomalilerin sıklıkları	41
Tablo 9: Major malformasyonlar listesi	42
Tablo 10: Minör malformasyonlar listesi	43
Tablo 11: Sistemlere göre major ve minör tüm anomaliler	45
Tablo 12: Anomalilerin postnatal tanı zamanları.....	46
Tablo 13: Antenatal tanı zamanı ve ilk sorunlu antenatal tetkik.....	46
Tablo 14: Anne yaşı, gravida, parite, abortus, terminasyon sayıları	47
Tablo 15: Anne yaşı, gebelik izlemleri ve antenatal taramaların sonuçları	48
Tablo 16: Annelerin gebelik öncesi ve sırasındaki sağlık durumları	49
Tablo 17: Gebelikte teratojen maruziyeti	50
Tablo 18: Akrabalık ve aile öyküsü.....	50
Tablo 19: Ebeveynlerin eğitim ve çalışma durumları	51
Tablo 20: Bebeklere ait demografik veriler, doğum özellikleri ve postnatal dönem özelliklerine göre konjenital anomali sıklığı.....	54
Tablo 21: Annelerin yaş grubu ve önceki ölü doğum sayısına göre anomali sıklığı...56	
Tablo 22: Anomali olan ve olmayan grupta anne yaşı ve gravida, parite, abortus, terminasyon sayılarının karşılaştırılması	56
Tablo 23: Gebelikteki izlem sayılarına göre anomali sıklığı.....	57
Tablo 24: Annelerin diyabet varlığına göre konjenital anomali sıklığı	58
Tablo 25: Annelerin gebelik öncesi veya sırasındaki sağlık durumlarına göre anomali sıklığı	60
Tablo 26: Antenatal dönem özelliklerine göre anomali sıklığı.....	63
Tablo 27: Annelerin ilaç kullanımı ve teratojen maruziyetine göre anomali sıklığı.....	65
Tablo 28: Anne baba arasındaki akrabalık ve aile öyküsüne göre anomali sıklığı	68
Tablo 29: Anne ve babaların eğitim düzeyi ve çalışma durumuna göre anomali sıklığı	70
Tablo 30: Lojistik regresyon analizi	71
Tablo 31: Minör anomali sayısına göre major anomali sıklığı.....	72
Tablo 32: Türkiye'de yapılan çalışmaların özellikleri ve sonuçlarının özeti.....	77

KISALTMALAR

ABD= Amerika Birleşik Devletleri

AFP= Alfa-fetoprotein

AN= Antenatal

APKA= Aortopulmoner Kollateraller

ASD= Atriyal septal defekt

AVSD= Atriyoventriküler Septal Defekt

BAG= Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT= Bozulmuş Glukoz Toleransı

CDC= "Centers for Disease Control and Prevention" (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)

CI= "Confidence Interval" (Güven Aralığı)

DDA= Düşük Doğum Ağırlığı

DEÜTF= Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

DM= Diabetes Mellitus

DNA= Deoksiribo Nükleik Asit

EEC= Ektrodaktili, Ektodermal displazi ve yarık damak (Cleft palate)

EKO= Ekokardiyografi

EUROCAT= "European Surveillance of Congenital Anomalies" (Avrupa Konjenital Anomali Sürveyansı)

g= gram

GDM= Gestasyonel Diabetes Mellitus

GİS= Gastrointestinal Sistem

GÜS= Genitoüriner Sistem

HbA1c= Hemoglobin A1c

hCG= Human Chorionic Gonadotropin (insan koryonik gonadotropini)

HN= Hidronefroz

ICSI= intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

IQR= "Interquertile Range" (Çeyrekler Arası Açıklık)

IVF= in vitro fertilizasyon

İYE= İdrar Yolu Enfeksiyonu

KA= Konjenital Anomali

KBB= Kulak Burun Boğaz
KVS= Kardiyovasküler Sistem
mcg= mikrogram
mrad= milirad
MTHFR= Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NT= Nuchal Translucency (Ense kalınlığı)
NTD= Nöral Tüp Defektleri
OR= Odds Ratio (Rölatif risk)
PA= Pulmoner Arter
PAPP-A= "Pregnancy-associate Plasma Protein A"(Gebelikle ilişkili plazma protein A)
PDA= patent duktus arteriozus
PFO= Patent Foramen Ovale
PGDM= Pregestasyonel Diabetes Mellitus
sfu= "Society of Fetal Urology"
SSS= Santral Sinir Sistemi
TF= Tıp Fakültesi
uE3= "Unconjugated Estriol" (ankonjuge östriol)
UNICEF= "United Nations International Children's Emergency Fund" (Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu)
USG= Ultrasonografi
VSD= Ventriküler Septal Defekt
VSD= Ventriküler Septal Defekt
WHO (DSÖ)= "World Health Organization" (Dünya Sağlık Örgütü)
YD= Yenidoğan
YDYBÜ= Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
YÜT= Yardımcı Üreme Teknolojileri

ÖZET

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ'NDE DOĞAN YA DA POLİKLİNİĞE BAŞVURAN YENİDOĞANLARDA MAJOR/MİNÖR KONJENİTAL ANOMALİ FREKANSI VE ETKİLİ FAKTÖRLERİN TARANMASI

Amaç: Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doğan veya polikliniğe başvuran yenidoğanlarda konjenital anomali sıklığı ve dağılımını belirlemek bunun yanında oluşumlarında etkili faktörleri, prenatal tanı oranlarını saptamak, ülkemizdeki eksik verilere ve literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya doğum tarihi 1 Ekim 2016 - 31 Mart 2017 arasında olmak üzere üniversite hastanemizde doğan veya yenidoğan polikliniğine başvuran 0-28 gün yaşındaki hastalar dahil edildi. Her yenidoğan için önceden hazırlanmış veri toplama formları doldurularak bebekler ve annelere ait doğumla ilgili bilgiler, tıbbi öyküleri, ilaç ve vitamin kullanımları ile teraroben maruziyeti, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılıp kullanılmadığı, akrabalık, soygeçmiş ve sosyoekonomik veriler ile bebeğin fizik muayene bulguları kaydedildi. Tüm verilerin doğruluğu hastane bilgi sistemi üzerinden kontrol edildi, Eylül 2017'ye kadar varsa yapılan görüntüleme veya laboratuvar sonuçları ile saptanan anomaliler kaydedildi. Birden çok minör anomali veya herhangi bir majör anomalisi olan tüm hastalar çocuk genetik polikliniğine yönlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 486 hastaya ait veri formu değerlendirildi. Çalışmada 224 kız (%46,1), 262 erkek (%53,9) yer aldı. Normal vajinal yol ile doğan 207 (%42,6), sezeryan ile doğan 279 (%57,4'ü) bebek saptandı. Olguların 109'u (%22,4) preterm idi. Olguların %6'sı çoğul gebelik sonucu dünyaya gelmişti. %17,8'i yenidoğan döneminde bir yoğun bakım ünitesinde, %14'ü yenidoğan servisinde izlenmiş, kalan %68,2'nin herhangi bir hastane yatışı olmamıştı. Çalışma sürecinde mortalite %1,9 olarak saptandı. 486 hastanın 29'unda (%6) tek bir organ veya sistemi ilgilendiren majör malformasyon, 5'inde (%1) multiple majör malformasyonlar, 125'inde (%25,7) bir veya daha fazla minör anomali saptandı. Tüm malformasyonlar ele alındığında konjenital anomalili hasta sayısınının 141'e (%29) yükseldiği görüldü. Majör anomaliler arasında en sık kardiyovasküler anomaliler (%36,8) ikinci sıklıkta iskelet sistemi anomalileri (%15,8) ve üçüncü sıklıkta kulak burun boğaz (%13,2) ile genitoüriner

(%13,2) sistem anomalileri görüldü. Minör anomaliler de eklendiğinde ise en sık genitoüriner sistem anomalileri (%28,2), ikinci sıklıkta santral sinir sistemi anomalileri (%17,3) ve üçüncü sıklıkta baş boyun bölgesi anomalileri (%11,2) saptandı. Antenatal tanının mümkün olduğu anomaliler arasında 23 hastada (%44,2) mevcut anomali prenatal olarak saptanabilmiştir. Konjenital anomalilerin sıklığını anlamlı olarak artıran faktörler annelerin gebelikte idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi, gebelikte amniyon mayi bozukluklarının varlığı, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı, ikinci derece kuzen ve daha yakın akraba evliliği, birinci derece akrabalarda anomali varlığı, annenin eğitim düzeyi ve çalışma durumu olarak saptanmıştır. Cinsiyet, doğum şekli, prematürite, doğum tartısı, çoğul gebelik, anne yaşı, gravida, parite, abortus, terminasyon ve ölü doğum sayısı, pregestasyonel veya gestasyonel diyabet, annelerin gebelikteki veya öncesindeki hastalıkları, gebelikteki ilaç kullanımları, gebelik izlem sıklıkları, folik asit kullanımı, alkol, sigara, radyasyon maruziyeti, babanın eğitim düzeyi ve çalışma durumu ile anomaliler arasında bir ilişki çalışmamız dahilinde gösterilememiştir. İki ve daha fazla minör anomali varlığında major anomali sıklığı çalışmamızda anlamlı şekilde artmıştır (OR=6.31, %95 CI: 2.74-14.48).

Sonuç: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde altı aylık dönemde konjenital major ve/veya minör anomali sıklığını ve etkili faktörlerini araştırdığımız bu çalışmada anomali sıklığının geçmiş yıllara oranla bir artış göstermiş olabileceğini ve karşılaştığımız anomalilerin dağılımının yıllar içinde farklılaştığını gözlemledik. Bu nedenle konjenital anomalilere dair ülke genelinde ivedilikle bir sürveyans çalışmasının başlatılması ve sürekliliği olan bir veritabanının oluşturulmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Saptadığımız risk faktörleri ışığında akraba evliliklerinin azaltılması ve kadınların eğitim düzeyinin artırılması ile konjenital anomalilerin çok büyük bir oranda önüne geçilebileceği sonucuna varılmıştır. Maternal idrar yolu enfeksiyonunun ve yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı ile anomalilerin ilişkisini ve patogenezi ortaya koyan daha geniş hasta popülasyonunu kapsayan randomize kontrollü ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Konjenital anomali, major malformasyon, minör malformasyon, risk faktörleri

ABSTRACT

INVESTIGATION OF CONGENITAL MAJOR/MINOR ANOMALY FREQUENCY AND AFFECTING FACTORS IN NEWBORNS BORN AT DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE OR REFERRED TO OUR NEONATAL POLICLINIC

Aim: The aim of this study is to determine the incidence and the distribution of congenital anomalies, in relation to identify the affecting factors and prenatal diagnosis rates in children who were born at Dokuz Eylül University Faculty of Medicine or referred to our neonatal polyclinic, to contribute to the missing data and literature in our country.

Methods: The study included patients aged 0-28 days who were born alive or who applied to the neonatal polyclinic at Dokuz Eylül University Medical Faculty between 1 October 2016 and 31 March 2017. For each newborn, pre-prepared data collection forms were filled in and information about birth, medical history of the mother and baby, use of assisted reproductive technologies, folic acid and drug use in pregnancy, teratogen exposure, family history and physical examination findings of the baby were recorded. The accuracy of the information was checked via the hospital information system, the results of imaging or other consultations made up to September 2017 and the anomalies detected up to same date were recorded further. All patients with multiple minor anomalies or any major anomalies were directed to the polyclinic of Pediatric Genetics Department.

Results: Data forms of 486 patients was evaluated in this study. There were 224 girls (46.1%) and 262 males (53.9%). Of all, 207 (%42,6) cases delivered of spontaneous vaginal route and 279 (%57,4) of caesarean section were detected. Preterm birth rate was 22.4% (109 cases). Six percent of the cases were from multiple pregnancies. Of all, 17,8% were hospitalized in an neonatal intensive care unit and 14% in a newborn clinic. The mortality rate was 1.9% in the study period. Major malformations involving a single organ or system were found in 29 of 486 patients (6%), multiple major malformations in 5 (1%), and one or more minor anomalies in 125 (25.7%). When all malformations were considered, there were 141 (29%) patients. It was determined that there was an increase over the years since the incidence of major anomalies was 1.6% and the frequency of all anomalies was

3.9% in live births in 1994 according to another study in our university hospital. In our study, cardiovascular anomalies (36,8%) were the most frequent major anomalies, the skeleton system (15,8%) was in the second and genitourinary system abnormalities (13,2%) were in the third place. When minor anomalies were added, genitourinary system anomalies (28.2%) were the most common, central nervous system anomalies (17.3%) were the second most frequent, and head and neck region anomalies (11.2%) were the third. Anomalies were detected before birth in 23 patients (44.2%) among whose anomalies were diagnosable prenatally. Factors significantly increasing the incidence of congenital anomalies were maternal urinary tract infections, amniotic fluid volume changes, assisted reproductive technologies, consanguinity (second degree cousins and closer relatives marriage), positive family history of anomalous person within parents and siblings, maternal education level and working status. A relationship between gender, mode of delivery, prematurity, birth weight, multiple pregnancy, maternal age, gravida, parity, abortus, termination and stillbirth numbers, pregestational or gestational diabetes mellitus, maternal diseases, gestational use of medicines, pregnancy follow-up frequency, use of folic acid, alcohol, cigarettes or exposure to radiation, level of education or working status of the father and the congenital anomalies has not been shown within our study. In the presence of two or more minor anomalies, the frequency of major anomalies significantly increased (OR = 6.31, 95% CI: 2.74-14.48).

Conclusion: We investigated the frequency of congenital anomalies and affecting factors in a six-month period at the Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital, and observed that the frequency of anomalies may have increased and the distribution varied over the years. For this reason, we consider that it is necessary to initiate a surveillance programme immediately for the congenital anomalies throughout the country. In the light of the risk factors we have found, the reduction in the number of consanguineous marriages and the increase in the level of education of women should result in a great decrease in congenital anomaly frequency. There is a need for randomized controlled trials with larger populations, investigating the pathogenesis and association between congenital anomalies and both maternal urinary tract infections and assisted reproductive technologies.

Key words: Congenital anomalies, major malformations, minor malformations, risk factors.

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Konjenital anomaliler tüm dünyada fetal ölümlerin, infant mortalite ve morbiditesinin en önemli sebeplerinden biridir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada her yıl 303.000 bebek yenidoğan döneminde konjenital anomaliler nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1). Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu'nun (UNICEF, United Nations International Children's Emergency Fund), çocuk mortalitesi ile ilgili 2017 yılına ait raporuna göre beş yaş altı çocuk ölüm nedenleri arasında konjenital anomaliler önemli bir yer tutmaktadır. Bu rapora göre neonatal ölümlerin %11'inin ve beş yaş altı ölümlerin yaklaşık %9'unun nedenini doğumsal anomaliler oluşturmaktadır (2).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre ise Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD'de) infant ölümlerinin en önde gelen nedeni konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozomal anomalilerdir ve tüm infant ölümlerinin %20'sinin ve fetal ölümlerin %10'unun nedenini konjenital anomaliler oluşturmaktadır (3,4).

ABD'de major konjenital anomaliler canlı doğumların %3'ünü etkilemektedir (5). Bu hastalıklara bağlı hastane yatış masrafları tüm yaşlarda toplam hastane yatış masraflarının %5.2'sini oluşturmaktadır ve 2013 yılında yaklaşık olarak 22.9 milyon dolara ulaşmaktadır. Çocuklarda ise bir yaş altındaki infantların tüm hastane masraflarının %35'ini, 1-5 yaş arası çocuklarda %6.7'sini yine konjenital anomalilere bağlı yatışların oluşturduğu görülmüştür (6).

"European Surveillance of Congenital Anomalies" (EUROCAT, Avrupa Konjenital Anomali Sürveyansı) verilerine göre Avrupa'da her yıl 5.2 milyon yenidoğan bebeğin %2'sinin ,yaklaşık 104.000 yenidoğanın, konjenital anomalili olarak doğacağı öngörülmektedir (7).

Ülkemizde ise çocuk ölümlerinde önemli bir sebep olan konjenital anomaliler için düzenli bir sürveyans çalışması sürdürülmemesi ülkemizdeki sıklık ve nedenleri ile mortalite-morbidite oranlarını bilmemizi, gerekli önlemleri almamızı

engellemektedir. Bu konudaki bilgiler bugüne kadar yapılan birtakım çalışmalar ve DSÖ verileri ile sınırlıdır.

1999'da Türkiye'de 29 merkezde bir yıl içerisindeki perinatal mortalite nedenlerini saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada konjenital malformasyonlar %13,2'lik bir oran ile antepartum düşüklükler ve prematüriteden sonra üçüncü sırada bulunmuştur (8). Ülkemizde neonatal mortaliteyi saptamak için 2009 yılında yapılan bir çalışmada bu oran 10/1000'dir ve ölümlerin çoğu prematürite ve komplikasyonları ile ilintili iken erken neonatal ölüm nedenlerinde ikinci, geç neonatal ölüm nedenlerinde üçüncü sırada yine konjenital anomaliler yer almaktadır (9). DSÖ 2015 verilerinde de Türkiye'de beş yaş altı çocuk ölüm nedenleri arasında birinci sırada konjenital anomaliler (yılda 6141, %32,4, 4.4/1000 canlı doğum) ikinci sırada prematürite (4947, %26, 3.5/1000 canlı doğum) gelmekte iken, neonatal mortalite nedenleri arasında ise ilk sırada prematürite (4342, %43,5, 3.1/1000) ikinci sırada konjenital anomaliler (2949, %29,5, 2.1/1000 canlı doğum) gelmektedir (10).

Yukarıdaki çalışmalar aslında ülkemizde de konjenital anomalilerin ne denli önemli olduğunun bir göstergesidir ancak düzenli bir sürveyans çalışması yapılmadığından ne yazık ki konjenital anomali sıklığını doğru bir şekilde bilememekteyiz. Bu konudaki çalışmaların da gerek çalışma tasarımı gerek yapıldığı merkezlerle ilintili olarak çok geniş bir aralıkta sonuç verdiğini görmekteyiz. Örnek vermek gerekirse 2005-2012 yılları arasında Türkiye'deki tek bir merkezde yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalar arasında yürütülen retrospektif bir çalışmada konjenital anomalilerin sıklığı %13,7 ve 2009-2012 yılları arasında başka bir merkezde yapılan çalışmada %14,8 kadar yüksek bulunmuşken, Denizli bölgesinde 2000-2004 yılları arasındaki canlı doğumlarda retrospektif verilere dayalı olarak ancak toplum tabanlı olarak yapılan bu çalışmada bulunan konjenital anomali sıklığı 2.9/1000'dir (11-13). Prevelansı ve etiyolojik faktörleri daha iyi ortaya koyduğunu düşündüğümüz prospektif en geniş kapsamlı çalışma ise 1999 yılında Tunçbilek ve arkadaşları tarafından Türkiye genelindeki 22 üniversite hastanesinde yapılmıştır. Bu çalışmada Türkiye genelinde doğumların %3,7'sinde malformasyon varlığı gösterilmiştir (14).

Üniversitemizde konjenital anomalilere yönelik en son çalışma 1994 yılına aittir ve bu çalışmada canlı doğumlarda major anomali sıklığı %1,6 olarak gösterilmiştir (15). Yirmi üç yıl içerisinde bu malformasyonların ne derece değiştiği ise bugün bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı da Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doğan veya polikliniğe başvuran yenidoğanlarda konjenital anomali sıklığı ile etkileyen faktörleri yeniden belirlemek, prospektif çalışma planı ile doğru bir prevalans yakalamak, prenatal tanı oranlarını belirlemek, birliktelik gösteren konjenital anomalileri saptamak, ülkemizdeki eksik verilere ve literatüre katkı sağlamak, düzenli sürveys çalışmalarının gerekliliğine yeniden dikkat çekmektir.



2. GENEL BİLGİLER:

Konjenital anomaliler veya malformasyonlar doğumda var olan yapısal bozukluklardır. Genetik ve/veya çevresel nedenlerle oluşabilecekleri gibi sıklıkla bu anomalilerin nedeni bilinmemektedir. İzole olabilirler ya da bilinen bir sendrom veya paternin parçası olarak birden çok sistem veya organı etkileyebilirler.

2.1. Epidemiyoloji:

Dünya’da sekiz milyona yakın çocuk ciddi bir konjenital anomaliye sahiptir (16). Major konjenital anomaliler (medikal cerrahi ya da kozmetik açıdan önemi olan malformasyonlar) gelişmiş ülkelerde canlı doğumların yaklaşık %2-4’ünde görülebilirlerken bu oran spontan düşüklerde çok daha fazladır (17–19). Major malformasyonların *toplam prevalansı* etnik gruplar arasında aslında büyük farklılıklar göstermez ancak *farklı tip malformasyonların görülme riski* genetik yatkınlık, kültürel, sosyal ve ekonomik farklılıklar gibi nedenlerle bunlara bağlı olarak teratojen maruziyetinde artma/azalma ve koruyucu önlemlerdeki farklılıklara bağlı olarak değişebilir (20). Düşük ve orta gelirli ülkelerde tüm bu faktörlere bağlı olarak malformasyonların daha sık olduğu görülmektedir, bu sıklığın genetik yatkınlıklarla ilişkisi ise halen araştırılmaya devam edilen bir konudur (21).

Minör anomaliler ile ilgili toplum tabanlı araştırmalara dayalı bilgiler daha kısıtlı ve daha az güvenilirdir çünkü bunların tanımı ve tanınması zor, dökümantasyon ve raporlanma oranları ise muhtemelen mevcut oranlardan oldukça düşüktür. Minör anomaliler major anomalilerden daha sık olarak görülmektedir ancak bu konuda çalışmaların sonuçları %7 ile %41 arasında çok geniş bir aralıktadır (17,18,22–24).

Konjenital anomalilerin sıklığının preterm doğumlar, düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebekler ve sezaryen ile doğanlarda daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (25–29). Prospektif çok merkezli geniş bir çalışma olan “the First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER)” çalışmasının verileri kullanılarak yapılan bir analizde konjenital anomalili bebeklerin 37. gestasyonel haftadan önce doğum riski (95% CI 2.3-3.2) ve düşük doğum ağırlığına sahip olma riski (95% CI 3.0-4.3) daha yüksek bulunmuştur (25). Metropolitan Atlanta Konjenital Anomaliler Programı dahilindeki verilerle yapılan toplum tabanlı bir çalışmada preterm doğumlarda konjenital anomali riski yaklaşık 2 kat fazla saptanmıştır (OR=2.43; 95%

CI 2.30-2.56) (27). Buenos Aires'te bir hastanede yürütülen çalışmada preterm ve term yenidoğanlarda konjenital anomali sıklığı sırasıyla %4.1 ve %2 olarak bulunmuştur (26). Brezilya'da 12199 konjenital anomalili infant ile yapılan bir olgu kontrol çalışmasında da anomalili bebeklerde prematürite ve sezaryen doğum oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve bu grup aynı zamanda daha düşük doğum ağırlığına sahiptir (29).

Sistemlere göre en sık konjenital anomaliler çalışma tasarımı ve çalışmanın yürütüldüğü bölgeye göre büyük değişkenlik göstermektedir. Avrupa'nın 18 ülkesine ait verilerin dahil edildiği EUROCAT'ın en son raporunda birinci sırada konjenital kalp hastalıkları (tüm canlı, ölü doğum ve terminasyonlar arasında sıklık 66.3/10000 doğum), sonra sırasıyla ekstremiteler anomalileri (39.8/10000 doğum), üriner sistem anomalileri (32.6/10000 doğum), santral sinir sistemi (SSS) anomalileri (22.5/10000 doğum) gelmektedir. Bu raporda genital sistem anomalilerinin sıklığı 20.7/10000 doğum olarak verilmiştir ve üriner sistem anomalileri ile birlikte genitoüriner sistem anomalilerinin toplam sıklığı göz önüne alındığında bu grup ikinci sıraya yükselmektedir (7). CDC'nin 2004-2006 yılları arasındaki verilerinde, seçilen 21 major anomali arasında en sık Down sendromu (13.56/10000 canlı doğum) ikinci sıklıkta yarık dudak ve/veya damak (10.63/10000 canlı doğum) ve ardından sırayla atriyoventriküler septal defekt (AVSD) (4.71/10000 canlı doğum), rektal veya intestinal atrezi (4.68/10000 canlı doğum) ile gastroşizis (4.49/10000 canlı doğum) gelmektedir. Ancak bu çalışmada sistemlere ait toplam prevalans hesaplanmamış ve üriner sistem anomalileri dahil edilmemiştir (30). Çin'de yapılan 2005-2014 yıllarında perinatal infantları (28. gestasyonel hafta ile postnatal yedinci gün arasında gerçekleşen ölü doğum, canlı doğum ve neonatal ölümler) kapsayan bir çalışmada ilk beş konjenital anomali alt grubu konjenital kalp hastalıkları (53.1/10000 perinatal infant), dış kulağın diğer anomalileri (17.3/10000 perinatal infant), polidaktili (15.4/10000 perinatal infant), böbreğin konjenital anomalileri (11.7/10000 perinatal infant) ve talipes ekinovarus (9/10000 perinatal infant) olarak belirtilmiştir. Bunlardan ilk ikisinin yıllar içinde artış gösterirken, hidrosefali ve nöral tüp defektlerinin (NTD) azaldığı saptanmıştır (31).

Türkiye'deki çalışmalar arasında ise Tomatır ve arkadaşları 2000-2004 yılları arasında 63159 canlı doğum arasında en sık konjenital anomalileri sırasıyla SSS

anomalileri (%31), yarık dudak veya damak (%19), kas iskelet sistemi (%14,2) ve kromozomal anomaliler (%13,1) olarak saptamışlar, major konjenital anomalileri 183 vakada 2.9/1000 sıklığında göstermişlerdir (13). Tunçbilek ve arkadaşları da 22 üniversite hastanesinde Haziran 1993- Temmuz 1994 arası üniversite kliniklerinde doğan 21907 yenidoğanda yaptıkları araştırmada en sık kulak burun boğaz (KBB) (6.07/1000), kas iskelet (5.66/1000), genitoüriner (GÜS) (5.56/1000) ve SSS (4.51/1000) anomalilerini bulmuşlardır. 27 hastada Down sendromu saptamışlar ve kromozomal anomali sıklığını 1.32/1000 olarak göstermişlerdir. Bu çalışmada toplam anomali prevalansı %3.7 olarak bulunmuştur (14). Türkiye’de yürütülen çalışmalarda sıklıkla SSS anomalileri ilk sırayı almıştır (32–36). Denizli, Adana ve Diyarbakır’da yapılan üç çalışmada genitoüriner sistem anomalileri birinci sıklıkta bulunmuştur (37–39). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yürütülen iki çalışmada da en sık kardiyovasküler sistem (KVS) anomalileri görülmüştür (11,40).

2.2. Embriyoloji:

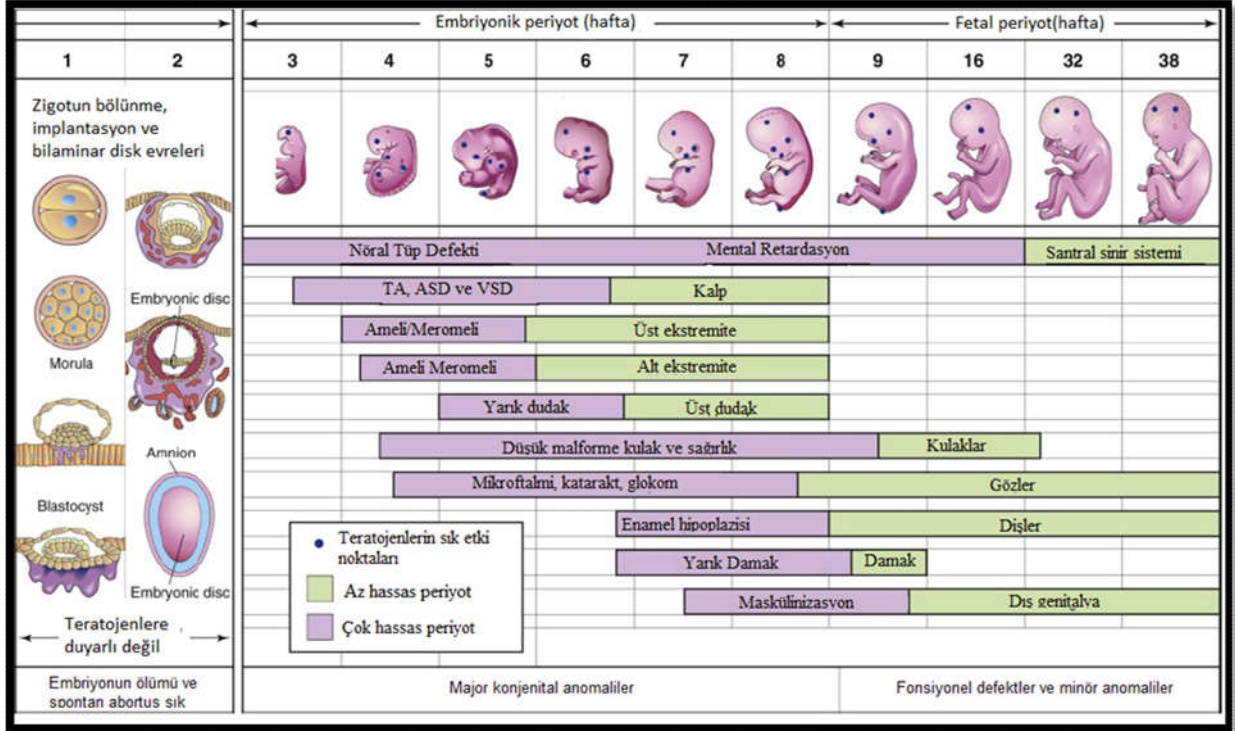
Konjenital malformasyonların patogenezi ve nedenlerini anlamak açısından embriyoloji büyük önem taşımaktadır.

Prenatal dönem üç periyoda bölünebilir: **Preembriyonik periyod** veya **implantasyon dönemi**, fertilizasyondan ikinci gestasyonel hafta sonuna kadar; **embriyonik dönem**, üçüncü gestasyonel hafta başından sekizinci gestasyonel hafta sonuna kadar ve **fetal dönem**, dokuzuncu gestasyonel hafta başından doğuma kadar olan dönem.

Blastokistin implantasyonu ikinci hafta sonunda yani preembriyonik dönem sonunda tamamlanır ve bu dönem içerisinde teratojenler “ya hep ya hiç” kuralına göre etki ederler. Bu dönemde embriyoya etki eden çevresel bir olay embriyoyu ya öldürür ya da hiçbir zarar vermez ve embriyo yaşamına devam eder.

Embriyonik dönem ise doku farklılaşması ve organ oluşumunun gerçekleştiği dönemdir. Pek çok konjenital malformasyon bu dönemde meydana gelen normal gelişimdeki bir bozukluğun sonucudur çünkü embriyo ve organlar teratojenik ajanlara en fazla hızlı diferansiyasyon döneminde hassastırlar.

Geriye kalan intrauterin dönem yani fetal dönem organ boyutlarında ve vücut büyüklüğünde hızlı artış ve bazı organ ve doku sistemlerinde farklılaşmanın devam ettiği dönemdir. Bu dönemde fetüs teratojenlere daha az hassastır ancak teratojen ajanlar halen büyüme ve gelişmeyi ayrıca beyin ve gözler gibi bazı organları etkileyebilirler (24) (Şekil1):



Şekil 1: İnsan Perinatal Gelişimindeki Kritik Dönemler (Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Human Birth Defects. In: The Developing Human, 10th Edition. 2016: 457–486) (16).

2.3. Konjenital Malformasyonların Sınıflandırılması

2.3.1. Tekli Malformasyonların Sınıflandırılması:

Konjenital anomalileri tanımlamak ve sınıflandırmak için bazı spesifik terimler kullanılır. Tek primer defektler olası nedenleri göz önüne alınarak malformasyon, displazi, deformasyon ve disrüpsiyon olarak adlandırılırlar (16).

2.3.1.1. Malformasyon:

Bir organ, bir organ parçası veya vücudun bir bölümünün intrensek bir nedenle anormal gelişimidir. Genellikle embriyogenez döneminde yani sekizinci gestasyonel

haftaya kadar oluşurlar ancak bunun istisnası beyin, genital organlar ve dişlerle ilgili birtakım anomaliler olabilir. Malformasyonlara örnek olarak renal agenezi ve nöral tüp defektleri verilebilir. Malformasyonlar genetik, çevresel etkenler veya ikisinin de etkisiyle oluşurlar (24).

2.3.1.2. Disrüpsiyon:

İntrensek olarak normal şekilde devam eden gelişim sürecinin ekstrensek bir nedenle sekteye uğraması sonucu bir organ, organ parçası veya daha geniş bir vücut bölümünün anomalisine denilir. Etkilenim zamanı embriyonik dönemle sınırlı değildir ve genellikle pek çok doku veya organı aynı anda etkiler. Kalıtsal değildirler ancak kalıtsal sebepler yatkınlık yaratabilir. Mekanik sebepler, iskemi, hemoraji veya adezyonlar disrüpsiyonlara sebep olabilirler. Disrüpsiyona önemli bir örnek amniyotik bant sekansıdır (24).

2.3.1.3. Deformasyon:

İntrensek olarak normal gelişen bir yapı veya organın şekil veya pozisyonunda dıştan genellikle mekanik bir güç nedeniyle oluşan farklılaşmadır (41). Organogenez sonrasında oluşurlar, sıklıkla kas iskelet sistemini içeren ancak organları etkilemesi şart olmayan anomalilerdir. Deformasyonların sık sebepleri arasında uterusun fibroidler, bikornuat uterus, çoğul gebelik, oligohidramnios gibi uterusun yapısal bozuklukları bulunur. Etki süresi ve zamanına bağlı olarak deformasyonlar özellikle gebeliğin son dönemlerinde gelişmiş olanlar doğum sonrasında geri dönüşümlü olabilirler (24). Deformasyonlara örnek olarak talipes ekinovarus, gelişimsel kalça displazisi, pozisyonel plagiosefali verilebilir (41).

Hem deformasyonlar hem disrüpsiyonlar intrensek doku anomalisi içermediğinden ve normal olarak gelişmekte olan dokuları etkilediğinden genetik bir zeminlerinin olma olasılığı ve tekrarlama riskleri düşüktür (24).

2.3.1.4. Displazi:

Displaziler dokulardaki hücrelerin anormal ve yanlış organizasyonu ile oluşan anomalilerdir. Bu nedenle kimileri tarafından histolojik sınıflamaya dahil edilirler (24). Displazilere örnek kemiğin anormal büyümesi ile gelişen akondroplazi gibi iskelet displazileridir. Bu hastalık fibroblast growth factor-3 genindeki bir mutasyon nedeniyle endokondrol ossifikasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişir (42).



Resim 1: Dört önemli anomali tipi: malformasyon, deformasyon, disrüksiyon ve displazi. **A**, Kaptomelik displazi sendromu, SOX9 genindeki bir mutasyon sonucu oluşan multiple malformasyon sendromu. **B**, Oligohidramniyoz deformasyon sekansı, 17. gestasyonel haftada erken membran rüptürü sonrası 36. gestasyonel haftada transvers duruş nedeniyle doğurtulmuş. **C**, Erken amniyon rüptür sekansı, plasentanın kafaya yapışarak kranyofasyal anomalilere yol açtığı ve distal ekstremitelerde kontraktürleri görülmekte. **D**, Diastrofik displazi, bir sülfat transporter proteinindeki otozomal resesif mutasyon sonucu gelişmiştir. (Graham Jr JM: *Smith's recognizable patterns of human deformation*, ed 3, Philadelphia, 2007, Saunders. Fig. 1-1, p. 4.) (43).

2.3.2. Çoklu Malformasyonların Sınıflandırılması

Çoklu anomaliler ise tanınabilir paternlere göre sınıflandırılabilir:

2.3.2.1. Sendrom:

Konjenital malformasyonların bir kombinasyon şeklinde tutarlı olarak birlikte bulunması, genellikle ortak bir etiyolojinin ve benzer bir öykünün bulunması durumunda buna sendrom adı verilir. Sendromların fenotipi bireyden bireye değişiklik gösterebilir. Bilinen bir rekürrens riski mevcuttur (24).

Nedeni bilinen sendromlara örnek, X kromozomu monozomisi Turner Sendromu verilebilir. Ancak nedeni bilinmeyenleri de mevcuttur. Örneğin Aicardi sendromu X'e bağlı dominant geçişli korpus kallozum agenezisi, koryoretinal lakuna ve nöbet klasik triadı ile seyreden bir hastalıktır ancak sorumlu gen veya genler halen kesin olarak bilinmemektedir (44).

2.3.2.2. Sekans:

Tek bir anomali ya da mekanik faktörün bir seri şeklinde yol açtığı aynı veya farklı vücut parçalarını ilgilendiren çoklu anomalilerdir. Tipik bir örneği Potter sekansıdır. Potter sekansında primer anomali olan renal agenezi oligohidramnionoz, ekstremitte deformiteleri, düz yüz ve pulmoner hipoplaziye yol açar. Bir diğer örneği ise Prune-Belly sekansıdır. Bu hastalık erkek fetuslarda üretral bir malformasyona veya obstrüksiyonuna bağlı gelişen mesane distansiyonunun karın kaslarının zamanında kapanmasına engel olması sonucunda oluşur. Çoğu sekansın etiyolojik sebebi bilinmemektedir (24).

2.3.2.3. Assosiasyon:

İyi tanımlanan bir etiyoloji olmadan şans eseri olamayacak sıklıkta birlikte görülen ve tekrarlayan iki veya daha fazla konjenital anomalinin birlikteliğine denilir. Örnek olarak VACTERL (**V**ertebral anomaliler, **A**nal atrezi, **K**ardiyak defektler, **TE**-Trakeaözefajial fistül, **R**enal ve **L**imb-ekstremitte anomalileri) asosiasyonu verilebilir (45). Asosiasyonları bilmek bir hastada diğer mevcut anomalileri aramak açısından klinisyene yol gösterir. Asosiasyonların genellikle düşük bir rekürrens oranı mevcuttur (24).

2.3.3. Malformasyonların Klinik Ağırlığına Göre Sınıflandırılması

Malformasyonlar klinik ağırlığına göre major veya minör olarak sınıflandırılabilirler.

2.3.3.1. Major Malformasyonlar:

Major malformasyonlar yaşam beklentisinin azaltan veya normal fonksiyonları engelleyen ciddi anatomik anomalilerdir. Nöral tüp defektleri veya renal agenezi major malformasyonlara bir örnektir (24).

Major malformasyonlar letal veya ciddi olarak gruplanabilirler. Bir malformasyon %50'den fazla vakada ölü doğum ya da infant ölümüne neden oluyorsa letal olarak tanımlanır, diğer major malformasyonlar ciddi olarak tanımlanır (46).

2.3.3.2. Minör Malformasyonlar:

Minör anomaliler yaşam beklentisini değiştirmeyen tedavi gerektirmeyen veya kolayca tedavi edilebilen yapısal farklılıklardır. Normalin varyantı ile minör anomali arasındaki fark temel olarak genel popülasyonda görölme sıklıklarına göreler. Minör malformasyonlar genel popülasyonun %4'ünden azında görölürler. Yüz ve ekstremiteler distali gibi daha kompleks yapıların bulunduğu bölgelerde daha sıklıkla görölürler (24). Minör malformasyon sayısı arttıkça major malformasyonun da eşlik etme ihtimali artar. Minör malformasyonu olmayan infantlarda major malformasyon sıklığı %1-2 iken bir minör malformasyon taşıyan infantlarda major malformasyon görölme olasılığı %3-4, iki minör malformasyon taşıyanlarda bu oran %7-11, üç veya daha fazla minör malformasyon taşıyanlarda %20-90'dır (17,18).

2.3.4. Malformasyonların Histolojik Sınıflandırılması:

Anomalilerin bazılarının altında yatan hücreler veya doku düzeyindeki değişiklikler histolojik çalışmalar ve klinik prezentasyonlar ile oldukça iyi tanımlanmışlardır. Bu değişiklikleri anlamak söz konusu anomalinin patogenezi anlamak açısından da önemlidir. Histolojik değişikliklere göre sınıflandırma şu şekildedir (24):

2.3.4.1. Aplazi:

Hücreler çoğalmanın olmaması sonucu bir organ veya dokunun kaybıdır. Örnek olarak renal agenezi verilebilir.

2.3.4.2. Hipoplazi:

Yetersiz ya da azalmış hücreler çoğalma sonucunda bir organ veya dokunun az gelişmesidir. Örnek olarak pulmoner hipoplazi verilebilir.

2.3.4.3. Hiperplazi:

Aşırı hücre çoğalması sonucu bir organ veya dokunun fazla büyümesidir.

2.3.4.4. Displazi:

Hücreler yapılanmanın veya histogenezin bir doku tipine özel olarak yanlış organizasyonudur. Örnek olarak Marfan sendromu, konjenital ektodermal displazi ve

iskelet displazileri verilebilir. Displazilerin çoğunluğunun genetik temelleri ortaya konulmuştur. Çoğu displazi ilgili doku veya organlarda yaşam boyu artış gösteren bir bozulma ve fonksiyon kaybına yol açabilir (24).

2.4. Etiyoloji

Aslında bazı anomalilerin nedenlerinin anlaşılması ilk olarak 20. yüzyıl ortalarında mümkün olmuştur. Norman Gregg, Avusturyalı bir oftalmolojist, 1941 yılında rubella enfeksiyonunun konjenital malformasyonlara sebep olabileceğini saptamıştır. Talidomidin teratojenik etkileri ise ilk olarak 1961'de William McBride tarafından gösterilmiş ardından Alman bir pediatrist olan Widukind Lenz tarafından da desteklenmiştir. Ardından bir Avusturyalı veteriner tarafından maternal hiperterminin etkileri 1963'te deneysel olarak ortaya konmuştur (47). Bugünden yaklaşık 60 yıl önce insan kromozomlarının 46 adet olduğu Joe Hin Tjio isimli bir sitogentisist tarafından gösterilmiş ve ardından spesifik konjenital malformasyon paternleri ortaya konulabilmiştir.

Konjenital anomaliler genetik ve/veya çevresel etkenlerle oluşabilir ancak yine de yaklaşık %50'sinin sebebi bilinmemektedir (48,49). 2017'de yapılan bir çalışmada da konjenital anomalilerin yaklaşık %80'inin kesin sebebinin saptanamadığı gösterilmiştir (50).

Konjenital anomalilerin nedenleri genetik, çevresel ve multifaktöryel olarak sınıflandırılabilir (Şekil 2):

Genetik nedenler:

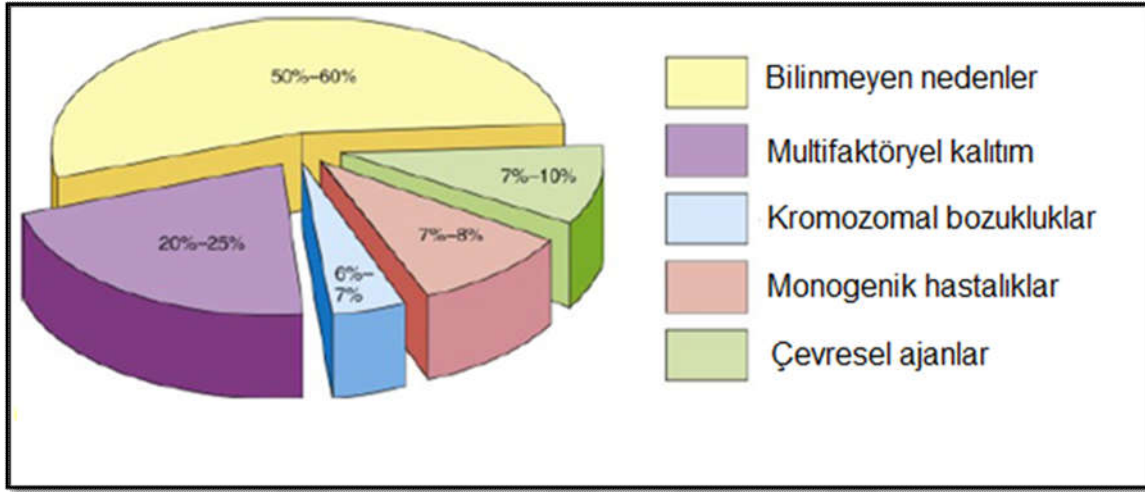
- Kromozomal anomaliler
- Tek gen hastalıkları (monogenik)

Genetik olmayan nedenler:

- Maternal hastalıklar
- İlaç ve kimyasallar
- Enfeksiyonlar
- Fiziksel ajanlar (Radyasyon ve sıcak)
- Çoğul gebeliğe bağlı nedenler

Multifaktöriyel kalıtım gösterenler

- Sendromik olmayan yarık dudak/damak
- Sendromik olmayan doğumsal kalp hastalıkları
- Nöral tüp defektleri



Şekil 2: Konjenital anomalilerin dağılımı (Kaynak: Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Human Birth Defects. In: *The Developing Human, 10th Edition*. 2016: 457–486.) (16)

2.4.1. Genetik Nedenler:

2.4.1.1. Kromozomal Anomaliler:

Normal kromozom sayısında (anöploidiler veya polipoidiler) ya da yapısında (delesyon, mikrolelesyon, duplikasyon, translokasyon, inverisyon) değişikliklerle meydana gelir.

Trizomi 21 (Down sendromu) canlı doğumlarda hala en sık kromozomal anomalidir (51–53). Bir araştırmada 8841 spontan abortus incelenmiş ve karyotip analizinde %41 oranında bozukluk saptanmıştır. Bunların arasında en sık trizomiler (%52), ikinci sırada poliploidiler (%22) ve üçüncü olarak monozomi X (%19) bulunmuştur (54).

Ölü doğumlarda yapılan araştırmalarda da sıklıkla trizomi 18, 13, 21, seks kromozomu anöploidileri ve dengesiz translokasyonlar saptanmıştır.

Gebeliklerin tamamının yaklaşık %15'i abortusla sonuçlanırken kromozomal bir anomaliye sahip fetüs veya embriyoların %90'ı abortusla sonuçlanır veya term döneme ulaşamaz (54). Örneğin trizomi 21'de fetüslerin %40'ı 12. gestasyonel haftadan sonra kaybedilir. Monozomi X'te daha yüksek oranlarda fetal kayıp olur (55).

Sıklıkla birden çok organ sisteminin etkilendiği görülür. Özellikle santral sinir sistemi tutulumu ve entelektüel fonksiyon kaybı, büyüme gelişme geriliği sıktır.

Yaşam süresi ve fertilitate genellikle azalmıştır.

Kromozomal anomalilerin artan anne yaşı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (Tablo 1) (55–59).

Tablo 1: Yenidoğanlarda Down sendromu sıklığı ile anne yaşı arasındaki ilişki (16).

Anne yaşı (yıl)	İnsidans
20-24	1:1400
25-29	1:1100
30-34	1:700
35	1:350
37	1:225
39	1:140
41	1:85
43	1:50
45	1:30

- **Sayısal Kromozom Anomalileri:**

Bunlar anöplidiler veya poliplidiler şeklindedir. Yirmi üç haploid sayısının katları olmayan sayıda kromozom içerenlere (Örneğin trizomi 21, monozomi X) anöplidi, tam katı olanlara ise poliplidi denilir (Örneğin 69 kromozom varlığı). Anöplidilerdeki temel problem hücre bölünmesi sırasındaki yetersiz veya yanlış ayrışmalardır. Bu şekilde hücrelerde kromozom sayısı çok (hiperdiploid) veya az (hipodiploid) olabilir.

Trizomiler, seks kromozomu monozomileri (Turner sendromu) bu grupta yer alır. Otozomal ve sex kromozomu trizomilerinin insidans ve klinik özellikleri tablo 2 ve 3'te verilmiştir:

Tablo 2: Otozomal trizomilerin insidans ve klinik özellikleri (16)

Kromozomal Aberasyon ya da Sendrom	İnsidans	Klinik bulgular
Trizomi 21 (Down Sendromu)	1:800	Zeka geriliği, brakisefali, düz nazal köprü, yukarı çekik palpebral fissürler, büyük dil, simian çizgi, 5. parmağın klinodaktilisi, konjenital kalp defektleri, gastrointestinal anomaliler
Trizomi 18 (Edwards Sendromu)	1:8000	Zeka geriliği, büyüme geriliği, çıkıntılı oksiput, kısa sternum, ventriküler septal defekt, mikrognati, düşük malforme kulak, kıvrık parmaklar, hipoplastik tırnaklar ve "rocker-bottom feet"
Trizomi 13 (Patau sendromu)	1:12000	Zeka geriliği, ciddi santral sinir sistemi malformasyonları, geriye eğimli alın, kulak anomalileri, skalp defektleri, mikroftalmi, bilateral yarı dudak ve/veya damak, polidaktili

Tablo 3: Sex kromozomu trizomileri (16)

Kromozomal değişiklik	Cinsiyet	İnsidans	Karakteristik özellikler
47,XXX	Kadın	1:1000	Dış görünüş normal, genellikle fertil, %15-25 orta derecede zeka geriliği
47,XXY (Klinefelter Sendromu)	Erkek	1:1000	Küçük testis, seminifer tübüllerin hyalinizasyonu, aspermatogenez, uzun vücut yapısı, alt ekstremitte vücuda göre uzun, %40 jinekomasti
47,XYY	Erkek	1:1000	Görünüm normal, genellikle uzun ve sıklıkla agresif davranışlar

- **Yapısal Kromozom Anomalileri:**

Pek çoğu kromozomal kırıklar ve bunların anormal bir şekilde onarımları sonucu gelişir. Resiprokal veya Robertsonian translokasyon, delesyon, ring kromozom, duplikasyon, parasentrik inversiyon, izokromozomlar kromozomların farklı yapısal bozukluklarıdır.

Yapısal bozukluklara 5. kromozom kısa kol terminal parçasının delesyonu nedeniyle oluşan “cri du chat” sendromu verilebilir. Etkilenen bireylerde zayıf kedi benzeri ağlama, mikrosefali, ciddi mental retardasyon ve konjenital kalp hastalıkları bulunur.

Mikrodelesyon ve mikroduplikasyonlar da günümüzde yüksek rezolüsyonlu bantlama teknikleri ile saptanabilmektedir. En klasik örnekleri Prader-Willi ve Angelman sendromlarıdır. Her ikisi de 15. kromozomdaki q12 bandının delesyonu ile oluşur ancak delesyon baba tarafından ise Prader-Willi, anne tarafından ise Angelman sendromu görülür. Prader-Willi sendromu sporadik olarak ortaya çıkan, kısa boy, hafif mental retardasyon, obezite, hiperfaji ve hipogonadizm ile seyreden bir hastalıktır. Angelman sendromu ise ciddi mental retardasyon, mikrosefali, brakisefali, nöbet, ataksik ekstremite ve gövde hareketleri ile karakterizedir.

2.4.1.2. Tek gen hastalıkları:

Tek gen hastalıkları genlerin yapısında oluşan değişiklikler yani mutasyonlar sonucu görülür. Tek gen defektleri tüm konjenital anomalilerin %7-8'inde bulunmaktadır (49). Otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı geçiş gösterebilirler ve geçiş şekillerine göre bu mutasyonu taşıyan bireylerin çocuklarında olasılık hesaplanabilir. Otozomal dominant geçişi olanlara bir örnek EEC (ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarı damak) sendromu verilebilir ve p63 genindeki dominant mutasyondan kaynaklanır.

Monogenik geçişin büyük çoğunluğu otozomal resesif geçişlidir ve bu grup hastalıklar ve konjenital anomali riski akraba evliliklerinde belirgin olarak artar. Birinci derece akrabaların çocuklarında malformasyonlu çocuk riski %50, ikinci derece akrabaların çocuklarında %5-10 ve kuzen evliliklerinde yaklaşık %3-5'tir (49).

2.4.2. Genetik Olmayan Nedenler:

Bu grupta fetusun kalıtsal genetik materyali normaldir ancak çevresel bir etken intrauterin dönemde doğumsal defektlere neden olur. Bu grup konjenital anomalili çocukların yaklaşık %5-10'unu oluşturur (48,49).

Gelişmekte olan fetusta yapısal bozukluklara yol açması olası etkenlere **teratojen**; anormal prenatal gelişim, doğumsal defektlerin nedeni ve patogenezi ile ilgilenen tıp dalına **teratoloji** denilir. Teratojenler genellikle çevresel etkenlerdir ancak anormal gen ve kromozomlar da birer teratojen olabilirler.

Bu dönemdeki teratojenler maternal hastalıklar (diabetes mellitus, fenilketonüri), enfeksiyöz ajanlar (TORCH –Toxoplazmozis, **O**ther [Diğer – Sifiliz, Varisella zoster, parvovirüs B19] **R**ubella, **C**MV [Sitomegalovirüs] ve **H**erpes enfeksiyonları), fiziksel ajanlar (radyasyon ve sıcak), ilaçlar (talidomid, antiepileptikler) ve kimyasal ajanlar (civa) olabilir.

2.4.2.1. Maternal Hastalıklar:

Pek çok maternal hastalık doğumsal anomalilerle ilişkilidir. Mekanizma toksik metabolit veya antikorun plasenta yoluyla fetusa geçmesidir.

- *Pregestasyonel diabetes mellitus* konjenital anomali riskini iki-dört kat artırır ve perikonsepsiyonel dönemdeki hiperglisemi derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Tip 1 diyabetli anne bebeklerinin %2.9-7.5'inde ve tip 2 diyabetli anne bebeklerinde %2.1-12.3 oranında konjenital malformasyon görülürken perikonsepsiyonel kontrolsüz hiperglisemi halinde bu aralığın en üst değerlerinin geçerli olduğu görülmüştür (60,61). 1997 gebeliğin bir analizinde konjenital anomalilerin Hemoglobin A1c (HbA1c) 'nin artışıyla orantılı olduğu görülmüştür. Diyabetik olmayan HbA1c değeri %5.5 olan referans popülasyonda konjenital anomali riski %2 iken Hba1c %6.2 olduğunda risk %2.7, HbA1c %7.6 ise risk %4 ve HbA1c ≥%14 olduğunda risk %20'ye yükselmiştir (62). Geniş bir toplum tabanlı çalışmada da Birleşik Krallık'taki tip1 ve tip 2 diyabetli annelerin HbA1c değerinde her %1'lik düşüş ile konjenital malformasyon riskinde %30'luk bir düşüş olduğu saptanmıştır (63). Pregestasyonel diyabeti olan annelerin bebeklerindeki

malformasyonlar diyabeti olmayan annelerinki ile benzerdir ve konjenital kalp hastalıkları, nöral tüp defektleri, ekstremitte defektleri ve orofasyal yarıkları içerir. Konjenital kalp hastalıkları bu anomalilerin %35-40'ını oluşturarak en sık görülendir, bunu sırayla santral sinir sistemi ve ürogenital sistem malformasyonları izler (62,64). Sakral agenezi ya da kaudal displazi (kaudal omurga ve omuriliğin yetersiz fetal gelişimi) genel popülasyonda nadir görülen ancak maternal diyabetle ilişkili olan bir durumdur, olguların %15-25'ini diyabetik anne çocukları oluşturur (65). Son dönemde yapılan tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde konjenital anomali riskini araştıran bir çalışmada yalnızca tip 1 diyabetli annelerin bebeklerinde 1,5 kat fazla olarak bulunmuş, tip-2 ve gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde artmış bir risk saptanamamıştır. Bu düşük risk oranlarının diyabetik annelerin tıbbi bakımının iyileşmesine bağlı olduğu düşünülmüştür (66).

- *Maternal fenilketonüri* uygun diyet uygulanmadığı takdirde mikrosefali, entellektüel fonksiyon kaybı ve konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili olabilir.
- Nöral tüp defektleri *folik asit veya B12 vitamin eksikliği* bulunan annelerin bebeklerinde daha fazla görülür.
- Ovaryan veya adrenal kökenli *androjen üreten tümörler* dışı fetuslarda virilizasyona neden olabilir.
- *Otoimmün hastalıklarda* maternal antikolar plasentayı geçerek fetusa toksisite yaratabilirler. Geçici neonatal myasteniye yol açan myastenia gravis, fetal ve neonatal tirotoksikozu sebep olan maternal Graves hastalığı, fetal ve neonatal trombositopeniye yol açan immün trombositopeni ve fetal kalp bloğuna neden olabilen sistemik lupus eritematozus bu durumun birkaç örneğini oluşturur.

2.4.2.2. İlaç ve Kimyasallar:

Bazı ilaçların spesifik zamanlarda maternal kullanımı fetüs için teratojenik olabilir. Bazı sık teratojen ilaçlar şunlardır (Tablo 4):

Tablo 4: Teratojen ilaç ve kimyasallar ile olası fetal etkiler ve etkilenim zamanı (67)

Teratojen	Olası fetal etkiler	Etkilenme zamanı
İLAÇLAR		
Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri	Fetal hipotansiyonun yol açtığı fetal böbrek hipoperfüzyonu, anüri, oligohidramniyoz, pulmoner hipoplazi, kranial kemik hipoplazisi, fetal büyüme geriliği ve ölümü. Neonatal oligüri, anüri, hipotansiyon ve renal tübüler disgenezi.	İkinci ve üçüncü trimester
Antikonvülzanlar:		
Karbamazepin	Fasyal dismorfoloji, nöral tüp defekti, kardiyovasküler ve üriner sistem malformasyonlarının riskini artırır.	İlk trimester
Fenitoin	Fetal hidantoin sendromu riski artar (Atipik yüz, yarı damak, VSD, büyüme geriliği, zeka geriliği)	Post konsepsiyonel 18 - 60. Gün (organogenez dönemi)
Valproik asit	Spina bifida, fasyal dismorfizm, otizm, ASD, yarı damak, hipospadias, polidaktili, kraniosinostoz ve ekstremitte anomalileri	Post konsepsiyonel 18 - 60. Gün (organogenez dönemi)
Antibiyotikler		
Tetrasiklinler	Diş ve kemiklerde lekelenme yapabilir ancak diğer anomalilerin sıklığını artırmaz.	İkinci ve üçüncü trimester
Trimetoprim	NTD riski folat azlığıyla ilişkili olarak artar, kardiyovasküler defekt ve olasılıkla oral yarıklarla ilişkilidir.	İlk trimester
Talidomid	Ekstremiteler ve iskelet, kraniofasyal ve major organlarda(akciğer, kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner) multiple anomaliler ve inguinal herni	Postkonsepsiyonel 22-36. gün
A vitamini	Tartışmalı olmakla birlikte 25000-50000 ünite/günden daha fazla olan dozları konjenital anomali riskini artırır.	Olasılıkla ilk trimester

Retinoidler	Sistemik retinoik asit- izotretinoin ve etretinat- SSS, kardiyoaortik anomaliler ile kulak ve yarıklanma defektleri (mikroti, anoti, timik aplazi), brankiyal ark ve aortik ark anomalileri ve belli konjenital kalp hastalıklarına yol açabilir. Topikal retinoidlerde teratojeni etki beklenmez.	İlk trimester
Warfarin	Gebelikte erken dönemde maruziyet nazal hipoplazi, skonder epifizlerde noktalanma, intrauterin büyüme geriliği	İlk trimester
KİMYASALLAR		
Toluen	Bağımlılık halinde fasyal dismorfoloji, zeka geriliği yapabilir	
Civa	Minimata hastalığına yol açar. (serebral palsi, mikrosefali, zeka geriliği, körlük, serebellar hipoplazi)	Gebelik boyunca
Alkol	Fetal alkol sendromu. (Mikrosefali, zeka geriliği, büyüme geriliği, tipik yüz görünümü, kulak anomalileri, küçük palpebral aralık)	İlk trimesterde fetal alkol sendromuna, iki ve üçüncü trimester maruziyeti nörogelişimsel bozukluklara yol açar

VSD: Ventriküler septal defekt, ASD: Atriyal septal defekt SSS: Santral sinir sistemi NTD: Nöral tüp defekti.

2.4.2.3. Enfeksiyöz Ajanlar:

TORCH (Toxoplazmozis, **O**ther [Diğer – Sifiliz, Varisella zoster, parvovirüs B19] **R**ubella, **C**MV [Sitomegalovirüs] ve **H**erpes) enfeksiyonları ile Zika virüs veya lenfosittik koriyomenenjit virüsü fetüs ya da embriyoya zararları bilinen ajanlardır (Tablo 5). Kasım 2015'te Brezilya'da raporlanan mikrosefali salgınınun nedeninin konjenital Zika virüs enfeksiyonunun olduğunun saptanması ile bu teratojenler yeniden gündeme gelmiştir (68). Fetal enfeksiyon varlığında ortaya çıkabilen sonografik spesifik olmayan bulgular şunlardır: Mikrosefali, serebral veya hepatik kalsifikasyonlar, intrauterin büyüme geriliği, hepatosplenomegali, kardiyak malformasyonlar, uzuvlarda hipoplazi ve hidrosefali.

Tablo 5: Konjenital enfeksiyonların spesifik klinik bulguları ve duyarlı etkilene zamanları (69–72).

Konjenital rubella	Herpes simplex virüs (Perinatal edinilmiş)
Katarakt, konjenital glokom, pigmenter retinopati	Mukokutanöz veziküller
Konjenital kalp hastalıkları (en sık PDA veya periferel pulmoner arter stenozu)	BOS'ta pleositoz
Radyolusent kemik hastalığı	Trombositopeni
Sensörinöral işitme kaybı	Artmış karaciğer transaminazları
Duyarlı dönem: 16. gestasyonel hastaya kadar	Konjonktivit veya keratokonjonktivit
Primer enfeksiyonda %80 fetusta etkilene olur	Konjenital (in utero) HSV enfeksiyonu (nadir):
Konjenital sitomegalovirus enfeksiyonu	Ciltte vezikül, ülserasyon veya skar
Trombositopeni	Göz anomalileri (mikroftalmi gibi)
Periventriküler intrakranyal kalsifikasyonlar	Beyin anomalileri (Hidransefali, mikrocefali)
Mikrocefali	Duyarlı dönem: Tüm gebelik
Hepatosplenomegali	Konjenital Zika enfeksiyonu
Sensörinöral işitme kaybı	Mikrocefali (özellikle bir kısmı kollabe görünümde)
Duyarlı dönem: İlk iki trimester	İntrakranyal kalsifikasyonlar
Primer enfeksiyonda %30-50 fetusta etkilene olur	Artrogripozis
Konjenital varicella enfeksiyonu	Hipertoni/spastisite
Skatrisyel veya veziküler cilt lezyonları	Oküler anomaliler
Mikrocefali	Sensörinöral işitme kaybı
Duyarlı dönem: İlk trimester	Duyarlı dönem: Gebeliğin 20. haftasına kadar

Konjenital toksoplazmoz	Konjenital sifiliz
Diffüz intrakranyal kalsifikasyonlar	İskelet anomalileri (osteokondrit ve periostit)
Hidrocefali	Psödoparalizi
Koryoretinit	Persistan rinit
Başka sebepla açıklanamayan BOS'ta mononükleer pleositoz veya artmış protein	Makülopapüler raş (Özellikle el ve ayak içleri ile bez bölgesinde)
Duyarlı dönem: Tüm gebelik süresi	Duyarlı dönem: Tüm gebelik süresi

2.4.2.4. Radyasyon ve Hipertermi

Yüksek dozlarda iyonizan radyasyon mental gerilik, mikrosefali, iskelet anomalileri, büyüme geriliği, yarık damak, retinada pigmenter değişiklikler ve katarakt yapabilir. Yüksek doz olarak genellikle 25000 mrad ve üzerinin santral sinir sisteminde hasara yol açtığı kabul edilir. Bu düzey tetkik amaçlı verilen radyasyonun çok üzerindedir. En duyarlı zaman postkonsepsiyonel iki ile beşinci haftalar arasındadır. Önerilen maternal radyasyon maruziyetinin üst sınırı olarak gebelik boyunca toplam 500 mrad kabul edilir ancak yine de gebelik boyunca mümkün olduğunca kaçınmak gerekir (16).

Erken gebelikte uzamış hiperterminin mikrosefali, mikroftalmi ve nöronal migrasyon defektlerine neden olabileceğinin kanıtları mevcuttur (49). Antepartum maternal ateşin nöral tüp defekleri, konjenital kalp hastalığı ve oral yarıkları artırdığı sistemik bir metaanalizde de gösterilmiştir (69).

2.4.2.5. Çoğul Gebeliğe Bağlı Nedenler

Çoğul gebeliklerde konjenital anomaliler daha sıktır ve temelde monozigotik ikizlerde görülür. Erken malformasyonlar veya sekanslar (Anensefali, holoprosesefali, VATER asosiasyonu, sakrokoksigeal teratom ve yapışık ikizlik gibi), anormal plansental anostomozlar (İkizden ikize transfüzyon sendromu, hidrops vb.) ve uterin kalabalıkla ilişkili deformasyonlar (Monozigotik ya da dizigotik ikizlerde olabilir, alt ekstremitte pozisyonel anomalileri gibi) şeklinde olabilir (70).

2.4.3. Multifaktöryel Nedenler:

Konjenital kalp hastalıkları, nöral tüp defektleri (NTD), yarık dudak damak, pes ekinovarus ve gelişimsel kalça displazisi gibi en sık ve aşına konjenital anomaliler bu grupta yer alır. Çoğu bir sendroma dahil olmadan izole olarak bulunur. Genetik yatkınlığın çevresel etmenlerle birleşmesi sonucu ve bazen birden çok genin etkisiyle oluştukları düşünülür ve bu durum multifaktöryel kalıtım ya da kompleks kalıtım olarak adlandırılır (41).

- *Konjenital kalp hastalıkları* konjenital anomalilerin en sık grubunu oluşturur ve her 1000 canlı doğumun dört ile sekizinde görülür. Tahmini olarak her yıl 1.040.800 infant konjenital kalp hastalıkları ile doğmaktadır (21). Konjenital kalp hastalıklarının %90'ı multifaktöryel kalıtılır (71,72).
- *Nöral tüp defektleri* (spina bifida, anensefali, ensefalosel gibi) postkonsepsiyonel 21-28. günlerde nöral tüpün yetersiz kapanması nedeniyle oluşur. Multifaktöryel konjenital anomalilerin en sıklarından olan nöral tüp defektleri örneğin Çin'de her 1000 canlı doğumda altı kadar siktir ancak bu sıklık genetik ve çevresel etmenlere göre geniş bir aralıkta değişiklik gösterir (73,74). Son yıllarda sık tüketilen yiyeceklerin folik asit ile zenginleştirilmesinin NTD'yi azalttığı görülmüştür (75). Aynı zamanda pek çok NTD'nin de folat eksikliğine bağlı geliştiği saptanmıştır. Folik asit eksikliği yetersiz oral alım, yetersiz intestinal absorpsiyon, folik asit antagonistleri (valproik asit, karbamazepin ve metotreksat dahil) veya anormal folat metabolizmasına yol açan genetik faktörlere bağlı olabilir. Diğer nedenleri bazı sendromlar, ateş/hipertermi, kötü kontrollü pregestasyonel diyabet ve obezite olabilir. Bu nedenlerle gebelik planlaması sırasında gebelikten en az 1 ay önce başlanılarak tüm gebelik boyunca günde 400 mcg folik asit takviyesi önerilmektedir. Yüksek riskli anneler için yüksek dozla profilaksi verilmektedir.
- *Yarık damağın eşlik ettiği ya da etmediği yarık dudağın* etiolojisinde çoğunlukla yine multifaktöryel kalıtım rol oynar, Mendelian kalıtım çok nadirdir. Sıklığı her 1000 canlı doğumda 0.3-3.6 arasında değişir. Orta

yüz gelişimi ile ilişkili genler hücre proliferasyon, diferansiasyon, şekillenmesi ve hücre dışı bağlantıları kontrol eden genlerdir. Sonic Hedgehog genleri, TGF-alfa varyantı ve TGF-beta-3 geni, interferon regülatuar faktörleri (IRF-6 gibi) ve hücre adezyon moleküllerinde genetik defektlerin neden olabileceği saptanmıştır (71,76,77). Çevresel etmenler olarak ise antiepileptik ve folik asit antagonisti ilaçlar folik asit eksikliği, annenin sigara ve alkol kullanımı ile obezite olarak gösterilmiştir (78–81).

- Folik asit profilaksisinin NTD haricindeki diğer konjenital malformasyonları (örneğin yarı dudak ve/veya damak, konjenital kalp hastalıkları) azaltıp azaltmadığı konusunda farklı sonuçlar olmakla birlikte 2015 yılında yapılan bir Cochrane metaanalizinde diğer anomaliler üzerine bir etkisi bulunamamıştır (82).

2.5. Sigara ile Konjenital Anomali İlişkisi

ABD’de 2002 yılında erken doğumların %5-8’i, intrauterin büyüme geriliğinin %13-19’u, prematürite ilişkili doğumların %5-7’si ve ani infant ölümü sendromunun %23-34’ü prenatal sigara maruziyetine bağlanmıştır (83). Sigara içen annelerin bebeklerinde toplam konjenital anomali prevalansı içmeyenlerden farklı görünmese de maternal sigara içimi ile yarı dudak ve/veya damak, gastroşizis, anal atrezi, ekstremitte defektleri, konjenital kalp hastalıkları, parmak anomalileri ve bilateral renal agenezi/hipoplazinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (84–92). Sigara ilişkili malformasyonların belli gen varyantları taşıyan bireylerde görüldüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (93,94).

2.6. Yardımcı Üreme Teknolojileri ile Konjenital Anomali İlişkisi

Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) ile tedavi gören kadınların konjenital malformasyonlu çocuk sahibi olma olasılığının fertil kadınlardan daha yüksek olduğu görülmektedir ancak bunun sebebinin infertilitenin kendisi mi yoksa YÜT’e bağlı uygulamalar mı olduğu kesin değildir. Genel popülasyona oranla 1/3 oranında risk artışı olduğu söylenebilir (95,96). Kırk altı epidemiyolojik çalışmanın verileri ile yapılan bir metaanalizde in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm

enjeksiyonu (ICSI) ile sahip olunan çocuklar ile normal yollarla sahip olunanlar karşılaştırılmıştır:

- YÜT ile sahip olunan çocuklarda doğumsal defektler daha fazladır (RR 1.37, 95% CI 1.26-1.48).
- Artmış risk tüm organ sistemlerinde ancak en fazla santral sinir sistemi malformasyonlarında saptanmıştır (RR 2.01, 95% CI 1.27-3.20).
- IVF ile ICSI arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (97).

İmprinting sendromlarının (Özellikle Beckwith-Wiedemann ve Silver-Russell sendromunun) YÜT ile arttığına dair yayınlar varsa da bu konudaki tartışmalar devam etmekte ve çoğu yazar bunun subfertilite ile ilişkili olduğunu savunmaktadır (98,99).

2.7. Prenatal Tanı

Günümüzde genetik tanı teknolojilerinin ve ultrasonografinin gelişip yaygınlaşması ile konjenital anomalilerin en erken dönemde saptanarak aileye bu konuda anomalili bir bebeğe sahip olup büyütme konusunda plan yapma ya da gebeliğin sonlandırılması seçeneklerinin sunulabilmesi ve toplumda konjenital anomalili birey sayısının azaltılması açısından prenatal tanı büyük önem kazanmıştır. Tanı öncesinde de ultrasonografi ve anöploidi taramaları anomalilerin veya riskin saptanmasında öne çıkmaktadır.

Rutin erken prenatal ultrasonografi (USG) son Cochrane sistematik meta-analizlerinde de konjenital anomalileri saptamak açısından sadece riskli gruba yapılan USG'den daha başarılı bulunmuştur. 2015 yılında yapılan bu analize göre 24. gestasyonel haftaya kadar rutin USG ile konjenital anomalilerin saptanma oranı %16 ve doğuma kadar saptanma oranları %32'dir (Amerika'da yapılan RADIUS 1993 ve Norveç'te yapılan Alesund 1984 çalışma verileri, toplam 387 katılımcı) (100). Helsinki'de yapılan bir çalışmada da 16-20. gestasyonel haftalarında yapılan rutin USG'nin malformasyonları tespit oranı şehir hastanesinde %36 ve üniversite hastanesinde %77 olarak belirlenmiş, anomalili fetusların terminasyonu sonucunda perinatal mortalite oranlarının azaldığı rapor edilmiştir (101). Avrupa'da 61 merkezde yapılan en geniş kapsamlı çalışmada 18-22. gestasyonel haftada tüm gebelere USG uygulanmış ve anomalilerin saptanma sensitivitesi %56.2 olarak bulunmuştur ve major anomalilerin saptanma oranı %73.7 minör anomalilerin %45.7'tir. SSS

anomalileri %88.3, üriner sistem %88.5, major kardiyak anomaliler %38.8, minör kardiyak anomaliler %20.8 oranında saptanabilmektedir. Toplamda anomalilerin %44'ü ve ciddi anomalilerin %55'i 24. gestasyonel hafta öncesinde saptanmıştır. Kardiyak defektler ve yarı dudak/damak genellikle SSS, üriner sistem ve kas-iskelet sistemi malformasyonlarından daha geç dönemde tanı almıştır (102). Fransa'da yapılan bir çalışmada 1979-1999 yıllarında prenatal tanı oranlarını araştıran bir çalışmada 1994-99 yılları arasında bu oran %31.7 olarak saptanmış ve sensitivitenin malformasyonun tipi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Buna göre sensitivite nöral tüp defektleri (%79.7) ve üriner sistem (%50.7) anomalileri için yüksek ve konjenital kalp hastalıkları için düşük (%16.4) saptanmıştır (103).

Prenatal anöploidi taramalarında temel amaç Down sendromunu saptamaktır çünkü daha önce de belirtildiği gibi trizomi 21 canlı doğumlarda görülen en sık otozomal trizomidir. Down taramasında kullanılan biyokimyasal testler aynı zamanda trizomi 18 (Edwards sendromu) ve 13 (Patau sendromu) açısından da fikir verebilir. Down taraması için pek çok yöntem söz konusu olsa da en çok kullanılan birinci trimesterde USG ile NT (nuchal translucency), maternal serumda beta hCG (human chorionic gonadotropin) ve PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) ölçümü; ikinci trimesterde maternal serumda AFP(alpha-fetoprotein), uE3 (unconjugated estriol), hCG ve inhibin A ölçümüdür. Bu testlerin kombinasyonu ile Down sendromunu saptamada %90 sensitivite ve %95 oranında spesifiteye ulaşılabilir (104). Anne kanında serbest dolaşan fetal DNA'yı saptayıp değerlendirebilen bir tarama testi de mevcuttur. Bu testin Down sendromu açısından sensitivitesinin %100 ve yanlış pozitiflik oranının %0.06 olduğu ve tüm trizomilerde sensitivitesinin %98.5 ve spesifitesinin %0.3 olarak saptandığı çalışmalar varsa da bu tetkikin hangi basamakta ve güvenilirlikte kullanılabileceği henüz netlik kazanmamıştır (102). Down sendromu ve kromozomal anomalilerin tanısında birinci trimesterde koryon villüs örnekleme ve ikinci trimesterde amniyosentez ile alınan örneklerde karyotip analizi veya kromozom 13, 18, 21, X ve Y'yi hedefleyen floresan in situ hibridizasyon kullanılabilmektedir. Bazı klinisyenler mikroarray yöntemini de tercih edebilmektedir.

Hemoglobinopatiler gibi daha pek çok hastalık için riskli gebeliklerde prenatal tanı olanağı vardır.

Yakın zamanda kullanıma giren tüm ekzon sekanslama (“Whole exome sequencing”, WES) ve tüm genom sekanslama (“Whole genome sequencing”) gibi genetik tetkik araçlarının yaygınlaşması, konjenital anomaliler hakkında farkındalık ve bilgilerin artması ile prenatal tanı oranları artmaktadır ve gelecekte anomalilerin anne karnında tanı alma olasılığının çok daha yüksek olacağı kesindir.

2.8. Konjenital Anomalilerin Önlenmesi

Konjenital anomalilerle ilgili global raporunda “The March of Dimes” anomalilerin önlenmesi için şunları önermiştir (21):

1. Toplumun, sağlık çalışanlarının, politikacıların ve medyanın eğitilmesi, bilgilendirilmesi
2. Aile planlamasının desteklenmesi,
3. Üreme çağındaki kadınların yeterli makro ve mikro besinleri almalarının sağlanması ve özellikle günlük 400 mcg folik asitin zenginleştirme ya da tamamlama yoluyla alınmasının sağlanması. İyot ve demir eksikliğinin düzeltilmesi, teratojenik maddelerin özellikle de alkolün diyetten çıkarılması.
4. Üreme çağındaki kadınların enfeksiyonlardan korunması, kronik hastalıklarının kontrol altına alınması
5. Alınan önlemlerin veya anomali sıklığındaki değişimlerin izlenebilmesi için ulusal çapta sürveyans programları oluşturulması
6. Yenidoğan tarama programları ile hipotiroidi, fenilketonüri, galaktozemi, orak hücreli anemi, glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği ve diğer metabolik hastalıkların erken tanınması.

Yukarıda sayılanlar bugüne kadar etkinliği kanıtlanmış önerileri içermektedirken multivitamin kullanımı gibi etkisi halen net olmayan ve öneri düzeyi düşük olan uygulamalar da günümüzde söz konusudur. Shaw ve Yuskin çalışmalarında multivitamin kullanımının multiple konjenital anomalileri artırdığını iddia etmişlerdir (105,106). Ancak pek çok diğer çalışma folik asit ve/veya multivitamin kullanımının NTD’leri ve diğer bazı anomali gruplarını azalttığını göstermektedir (107,108). Multivitaminlerin tüm konjenital anomalilerin sıklığına etkisini ortaya koyan iki önemli çalışmada da multivitamin desteğinin konjenital anomalileri toplamda azalttığı yönünde bulgulara ulaşılmıştır (107,109). En son 2017 yılındaki bir metaanalizde de

multivitamin kullanımının nöral tüp defektlerini, konjenital kalp hastalıkları, üriner sistem ve ekstremitelerdeki anomalilerini azalttığı gösterilmiştir ancak nöral tüp defektleri ile ilgili koruyuculuk haricindeki verilerin düşük ya da çok düşük kanıt düzeyinde olduğu belirtilmiştir (110). Bu konuda daha geniş tabanlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanıtlanmış veriler ışığında tüm ülkelerde anomalilerin azaltılması için önlemler alınmalı, prenatal tanı olanakları artırılmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya doğum tarihi 1 Ekim 2016- 31 Mart 2017 arasında olmak üzere Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde canlı doğan veya yenidoğan polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi.

Araştırma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (09.02.2017 tarih, 3031-GOA protokol ve 2017/02-34 karar numarası) (Ek 1).

Yılda yaklaşık 1300 doğumun olduğu hastanemizde bu popülasyonu yansıtabilmek için gerekli sayının %95 güven düzeyi %80 güçle 412 olduğu hesaplandı.

Kadın doğum servisinde anne yanında izlenen bebekler için görevli asistan veya araştırmacılardan biri tarafından, üniversitemizde doğup yenidoğan yoğun bakım veya servisine yatırılmış olan hastalar için takip eden hekimi tarafından ve yenidoğan polikliniğinde görevli asistan hekim tarafından hastaların ayrıntılı muayenelerinin yapılıp, önceden hazırlanmış bilgi formlarının doldurulması planlandı. Ancak kadın doğum servisi, yoğun bakım ve yenidoğan servisinde çalışan hekimlerin iş yoğunluğu nedeniyle bu anketleri dolduramadıkları ön çalışma safhasında tespit edildiğinden ve bu hastaların çoğunun da kontrol veya takiplerine yenidoğan polikliniğinde devam ettiği göz önüne alınarak bu uygulamadan vazgeçildi. Yoğun bakımda izlenen hastaların formları araştırmacı tarafından dolduruldu ve poliklinikte çalışan söz konusu hekimlere rotasyon döneminin başlangıcında konjenital anomaliler, dismorfoloji ve veri formlarının nasıl doldurması gerektiği ile ilgili eğitim verildi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde doğup yoğun bakımda izlenen hastalar ile polikliniğe başvuran hastalar arasından yaşı 0-28 gün olup ebeveyni tarafından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalanmış yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi (Ek 2).

Çalışmaya dahil edilen her yenidoğan için önceden hazırlanmış veri toplama formları doldurularak doğum yeri ve tarihi, cinsiyet, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğan bebek sayısı, doğum tartısı, hastanede yatış gerekliliği, annenin yaşı, önceki gebelik bilgileri, prenatal takipler ve tetkik sonuçları, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılıp kullanılmadığı, annenin gebelik öncesi ve sonrası hastalıkları, gebelikte folik

asit ve ilaç kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, radyasyon maruziyeti, akrabalık, soygeçmiş, anne ve babanın eğitim düzeyi ve mesleği ile bebeğin boy, baş çevresi ve fizik muayene bulguları kaydedildi (Ek 3). Hiçbir bebeğe rutin görüntüleme uygulanmadı ancak tıbbi gereklilik halinde yapılanların sonuçları kaydedildi. Tüm hastalar en az altı aylık olana kadar yani Eylül 2017 sonuna kadar hastane bilgi sistemi üzerinden takip edilerek yenidoğan sonrası tanı alan malformasyonlar ayrıca kaydedildi. Birden çok minör anomali veya herhangi bir majör anomalisi olan tüm hastalar çocuk genetik polikliniğine yönlendirildi.

Tüm veri formları toplandıktan sonra bilgilerin doğruluğu hastane bilgi sistemi üzerinden yeniden kontrol edildi, tamamen uyumsuz olanlar dışlanıp varsa eksik veriler tamamlandı. Eylül 2017'de yine hastane bilgi sistemi üzerinden varsa yapılan görüntüleme ve diğer bölümlere danışmaları, tümünün sonuçları da kaydedildi. Halen eksik kalan veriler mevcut ise veya hastanın muayenesinde şüpheli bir muayene bulgusu mevcut fakat hasta takiplerine gelmemiş ise hasta yakınlarına telefon ile ulaşıp varsa dış merkezlerde yapılan tetkik sonuçları ile ilgili veriler alınıp kaydedildi.

3.1. Bağımlı değişkenler:

Araştırmanın iki adet bağımlı değişkeni bulunmaktadır. Bunlar major anomali varlığı ile major ve/veya minör tüm anomalilerin varlığı şeklindedir.

“The March of Dimes” ise konjenital anomaliyi doğumda veya çocukluğun erken döneminde yapısal, fonksiyonel veya metabolik bir anormallik olarak ortaya çıkan, fiziksel veya mental bir engele yol açan ya da ölüme yol açan anormallikler olarak tanımlamıştır (21). Bu tanımın bir çalışmada kullanmak için çok geniş olmasından ve oldukça belirsiz sınırları bulunduğundan ne yazık ki tam olarak uygulamak mümkün olmamıştır. Metabolik (Biotidinaz eksikliği veya fenilketonüri) ve endokrin bozukluklar (Hipotiroidi) ile doğum sırası veya sonrasındaki bir dış etmene bağlı olduğu düşünülen yapısal veya fonksiyonel bozukluklar (Omuz distosisine bağlı Erb-Duschenne parazilisi, psödomeningosel), uzun dönem izlem sonrasında varlığına karar verilebilecek önemi düşük yapısal veya fonksiyonel kardiyak bozukluklar (Patent foramen ovale [PFO] ve birinci derece kapak yetmezlikleri) başka herhangi bir yapısal bozuklukla beraber olmadıkça konjenital anomaliler arasında sayılmamıştır. Prematürelde ise patent duktus arteriozus (PDA) ve inmemiş testis

anomali sayılmamıştır. Major anomaliler arasında sayılan tek fonksiyonel anomali bilateral işitme kaybıdır. Bir anomalinin major mu yoksa minör mü olduğu konusunda arada kalınan anomalilerde klinik ağırlığına göre karar verilmiştir. Örneğin düşük dereceli hidronefrozlar minör (sfu 1-2, “Society of Fetal Urology” derecelendirmesi), yüksek dereceli olanlar major (sfu 4-5) kabul edilirken sfu-3 hidronefrozu olan tek hastamız operasyon gerekliliği nedeniyle major gruba alınmıştır. Antenatal hidronefroz tanısı alan hastalardan postnatal USG sonucunda anomali saptanmayanlar sağlıklı olan gruba dahil edilmişlerdir, postnatal USG sonucuna ulaşamayanların ailelerine telefon edilerek sonuçlar öğrenilmiş, yine de öğrenilmeyenlerin anomalisinin olmadığı varsayılmıştır.

Major malformasyonu olanlar iki sınıfa ayrılmıştır: Yalnızca bir organ veya sistemi ilgilendiren malformasyonlar tek major anomali, birden çok organ veya sistemi ilgilendirenler multiple major anomali olarak sayılmıştır. Minör malformasyonların sayıları not edilmiştir. Örneğin mikroftalmi, konjenital katarakt ve heterokromi birlikte tek major anomali olarak sayılmışken; aynı hastada bunlara eşlik eden bir ventriküler septal defekt (VSD) gibi kardiyak ya da pes ekinovarus gibi iskelet istemi anomalisi olması durumunda bu hasta multiple major anomali grubunda değerlendirilmiştir. Yine aynı hastada heterokromi altta yatan göz sorununa bağlı olduğu düşünüldüğünden tekrar bir minör anomali olarak sayılmamıştır. Tüm major ve minör malformasyonlar veri toplama formundaki sınıflandırmaya uygun olarak cilt, baş-boyun, göz, KBB, SSS, solunum sistemi ve göğüs duvarı, gastrointestinal sistem (GİS) ve karın duvarı, kardiyovasküler sistem (KVS), genitoüriner sistem (GÜS), kas ve iskelet sistemi ile ilgili olanlar olarak gruplamıştır. Baş boyun, göz ve KBB ile ilintili malformasyonlar sıklık sıralaması yaparken bir araya toplanarak ayrıca tekrar değerlendirilmiştir.

3.2. Bağımsız Değişkenler

Araştırmanın bağımsız değişkenleri doğum yeri, cinsiyet, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğan bebek sayısı, doğum tartısı, hastanede yatış gerekliliği, annenin yaşı, önceki gebelik bilgileri, prenatal takipler ve tetkik sonuçları, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılıp kullanılmadığı, annenin gebelik öncesi ve sonrası

hastalıkları, gebelikte folik asit ve ilaç kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, radyasyon maruziyeti, akrabalık, soygeçmiş, anne ve babanın eğitim düzeyi ve mesleğidir.

Bunlardan doğum yeri, cinsiyet, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğan bebek sayısı, doğum tartısı, hastanede yatış gerekliliği, annenin yaşı, önceki gebelik bilgileri, prenatal takipler ve tetkik sonuçlarına hastane bilgi sistemi üzerinden ulaşılmış, hastanemizde takipli olmayanlar için ailelerin beyanı doğru kabul edilmiştir. Yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılıp kullanılmadığı, annenin gebelik öncesi ve sonrası hastalıkları, gebelikte folik asit ve ilaç kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, radyasyon maruziyeti, akrabalık, soygeçmiş, anne ve babanın eğitim düzeyi ve mesleği ile ilgili verilerde ailenin beyanı temel alınmıştır. Pregestasyonel veya gestasyonel diyabeti, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu olduğunu beyan eden annelerin HbA1c değerleri hastane bilgi sistemi üzerinden yeniden araştırılmıştır. Gebelik takibi hastanemizde yapılan annelerden ilk vizitte Hba1c değeri %6,5 ve üzerinde olanlar overt diyabet grubuna; 75 g oral glukoz tolerans testinde açlık kan şekeri ≥ 92 , birinci saat kan şekeri ≥ 180 , ikinci saat kan şekeri ≥ 153 olup HbA1c normal olanlar gestasyonel diyabet grubuna dahil edilmiştir (111). Hastanemizde takipli ancak tetkikleri bizde yapılmayanlar anamnez notlarına göre; dış merkez takipli olanlar annelerin beyanına göre gruplandırılmıştır.

Doğum ağırlığına göre hastalar makrozomik (>4500 g), normal (4500-2500 g) ve düşük doğum ağırlıklı (<2500 g) olarak gruplandırılmıştır (112,113).

Gestasyonel haftasına göre 37. haftayı tamamlayanlar term, 36 hafta 6 gün ve altındakiler preterm kabul edilmişlerdir (114).

Anne yaşları 20 yaş ve altı, 21-34 yaş ile 35 yaş ve üzeri olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Annenin önceki gebeliklere dair öyküsü alınırken gravida, parite, abortus, terminasyon ve ölü doğum sayıları aşağıdaki tanımlara uygun olarak kaydedilmiştir (115):

Gravida: Sonuçtan bağımsız olarak gebelik sayısı.

Parite: Yine sonuçtan bağımsız olarak 22. gestasyonel haftadan sonra gerçekleşen doğum sayısı .

Abortus: 22. gestasyonel haftadan önce spontan olarak gerçekleşen doğum sayısı.

Ölü doğum: 22. gestasyonel haftadan sonra hiçbir yaşam belirtisi olmayan bir bebek ile sonuçlanan doğum sayısı.

Terminasyon: Gebeliğin terapötik amaçlı olarak sonlandırılması.

Antenatal taramaların durumu değerlendirildiğinde ikili, üçlü veya dördü testte yüksek riskli saptananlar yüksek riskli, diğerleri normal olan gruba dahil edilmiştir. Antenatal USG ve ekokardiyografi (EKO) sonuçları bu gruplamadan ayrı tutulmuştur.

İlaç kullanımı üç grupta incelenmiştir:

- 1- Gebelikte sadece folik asit, demir ve toksik olmayan düzeyde vitamin kullananlar
- 2- Gebeliğinde ilk grup haricinde kalan herhangi bir ilacı kullanmış olanlar
- 3- Folik asit, demir, multivitamin de dahil hiçbir ilaç kullanmamış olanlar

Retinoid kullanımı veri toplanması sırasında sorgulanmış ancak hiçbir annede kullanım saptanmadığından analizlere dahil edilmemiştir.

İlaç kullanımı, alkol, sigara kullanımı ve radyasyon maruziyetinin ilk trimesterde olup olmadığı kaydedilmiştir.

Akrabalık olanlar ikinci derece kuzen evliliği (evlenen kişilerin anne-babaları kuzen) ve daha yakın akrabalıklar ile daha uzak olanlar şeklinde ikiye ayrılmıştır.

Soygeçmişte bebeğin en fazla üçüncü kuşak akrabalarında bulunan konjenital anomaliler kaydedilmiştir. Serebral palsy, zeka geriliği ve metabolik hastalıklar da ülkemizde etiyojisi aydınlatılmamış genetik veya metabolik bozukluklara işaret edebileceğinden ve bu grupta da sıklıkla anomaliler eşlik ettiğinden aile öyküsü pozitif olarak kabul edilmiştir.

Mevcut olgu sayısında meslekler oldukça heterojen bir grup oluşturduğundan sadece çalışıyor ve çalışmıyor şeklinde gruplandırılarak sadeleştirilmiştir.

3.3. Diğer veriler:

Araştırma kapsamında antenatal tanıya yönelik bilgiler de toplanmıştır. Üniversitemizde takipli annelerde ilk antenatal tetkik ve tanı zamanına dair bilgiler

hastane bilgi sistemi üzerinden toplanmıştır ancak dış merkezde takipli hastaların beyanları doğru kabul edilmiştir. Anomalilerin antenatal dönemde saptanıp saptanmadığı konusunda veriler toplanırken yalnızca prenatal tanısı mümkün olanlar dikkate alınmıştır. Konjenital katarakt, tortikollis, araknoik kist, sakral gamze, hemanjiyom, nevüs, küçük atriyal septal defektler (ASD'ler), inguinal herni, umbilikal herni, anal fistül, fimosiz, hipospadias, hidrosel, labial sineşi, sfu-1 hidronefroz, kalça displazisi, sindaktili gibi bozuklukların prenatal dönemde tanı alamayacakları veya saptandıysa bile klinik önemi olmadığından ailelerin bilgilendirilmemiş olabilecekleri düşünülerek değerlendirmeye dahil edilmemiştir. Bir hastanın sfu-2 hidronefrozu üçüncü ayda tanı aldığından sonradan mı doğumsal mı olduğu kesin olmadığı için ve bir hastaya ense kalınlığının fazla olması nedeniyle amniyosentez önerildiği ancak aile kabul etmediği için değerlendirmeye alınmamıştır.

Ek olarak Çocuk Genetik Bilim Dalı polikliniğine danışılan veya yönlendirilen hastaların dosyaları incelenmiş ve varsa yapılan genetik analizler ile konulan tanılar kayıt altına alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz:

Tüm veriler "IBM Statistical Social Sciences SPSS 22.0" paket programı üzerine girilerek istatistiksel analizler yapılmıştır. Kategorik değişkenler yüzdelerle, sürekli değişkenlerden normal dağılımı olanlar ortalama ve $\pm 2SD$ (standart sapma) değerleri ile, normal dağılmayanlar ortanca ve çeyrekliklerle (IQR: interquertile range) gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisi ki-kareyle, ki-kare varsayımları karşılanmadığında Fisher'in kesin testiyle, sürekli değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisi Mann-Whitney U testiyle çözümlenmiştir. Tek değişkenli çözümlenmede anlamlı bulunan kategorik değişkenlerin tümüyle lojistik regresyon yöntemiyle çok değişkenli çözümlenme yapılmıştır. Alfa yanılma düzeyi 0.05'in altında olduğunda anlamlı kabul edilmiştir. Risk oranları (OR, Odds Ratio) %95 güven aralığında (%95CI, Confidence Interval) verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 1 Ekim 2016 ile 31 Mart 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde canlı doğan veya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan polikliniğine başvuran 527 hastaya veri formu dolduruldu. Bunlardan 16'sı doğum tarihlerinin belirlenen aralıkta olmaması, dördü eksik ya da yanlış bilgi içermesi ve 21'i tekrarlanan anket olması nedeniyle toplam 41 anket çalışma dışı bırakıldı. Dışlanarlardan sonra 486 veri formu çalışmaya dahil edildi.

Aynı zaman aralığında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan 701 canlı doğumdan 320'sine ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) izlenen 105 hastadan 44'üne, yenidoğan polikliniğine başvuran 1143 hastadan 477'sine ulaşıldı. Son olarak 486 hastanın demografik verileri, konjenital anomali varlığı açısından muayene bulguları ve görüntüleme sonuçları, tanı zamanları ve risk faktörleri incelendi.

4.1. Tanımlayıcı Veriler

4.1.1. Bebeklere Ait Demografik Veriler, Doğum Ve Postnatal Dönem Özellikleri

Çalışmada 224 kız (%46,1), 262 erkek (%53,9) yer aldı. Yaş aralığı 0-28 gün idi. Normal vajinal yol ile doğan 207 (%42,6), sezeryan ile doğan 279 (%57,4'ü) bebek saptandı. Olguların 109'u (%22,4) preterm, geriye kalanların tamamı term doğum idi. Gestasyonel hafta ortancası 38 hafta (IQR: 37-39, min-max: 22-42) bulundu. Hastaların %13,8'i düşük doğum ağırlığına sahipken (2500 g altında 67 hastanın altısı 1000 g ve altında ve sekizi 1001-1500 g aralığında olmak üzere), yalnızca bir bebek makrozomikti (>4500 g). Doğum tartısı ortanca değeri 3200 g (IQR: 2810-3502, min-max: 460-4950) olarak saptandı. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) sekiz ve çok çok düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) altı hasta mevcuttu. Olguların %6'sı çoğul gebelik sonucu dünyaya gelmişti ve bunların tamamı ikiz gebelikti.

Olguların %65,8'inin doğum yeri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi iken kalan %34,2 dış merkezdi. %17,8'i ilk 28 günde bir yenidoğan yoğun bakım

ünitesinde, %14'ü yenidoğan servisinde izlenmiş, kalan %68,2'nin herhangi bir hastane yatışı olmamıştı. Çalışma sürecinde mortalite %1,9 olarak saptanmıştır.

Tablo 6: Bebeklere ait demografik veriler, doğum ve postnatal dönem özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	224	46,1
	Erkek	262	53,9
Doğum şekli	Normal vajinal	207	42,6
	Sezaryen	279	57,4
Gestasyonel hafta	Term (≥ 37 hafta 0 gün)	377	77,6
	Preterm (<37 hafta 0 gün)	109	22,4
Doğum tartısı	DDA	67	13,8
	Normal	418	86,0
	Makrozomik	1	0,2
Doğan bebek sayısı	Tekiz	457	94,0
	İkiz	29	6,0
Doğum yeri	DEÜ	320	65,8
	Dış merkez	166	34,2
Hastane yatışı	Yok	330	68,2
	YDYBÜ	86	17,8
	YD servis	68	14,0
Yaşam durumu	Ölen	9	1,9
	Hayatta	477	98,1

DDA: Düşük doğum ağırlığı, DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi, YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 7: Tüm popülasyonda doğum tartısı ve gestasyonel haftaya ait sürekli veriler

	Ortanca	Çeyreklikler arası değerler	Minimum-maksimum
Doğum tartısı (gram)	3200	2810-3502	460-4950
Gestasyonel hafta	38	37-39	22-42

4.1.2. Konjenital Anomalilere Ait Veriler

Toplam popülasyonu oluşturan 486 hastanın 29'unda (%6) tek bir organ veya sistemi ilgilendiren major malformasyon, 5'inde (%1) multiple major malformasyonlar, 125'inde (%25,7) bir veya daha fazla minör anomali saptandı. Tüm malformasyonlar ele alındığında konjenital anomalili hasta sayısınının 141'e (%29) yükseldiği görüldü.

Analizler yalnızca Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde doğan 320 hastada tekrarlandığında major anomali sıklığı %8,8 (28 hasta); tüm anomalilerin sıklığı %27,2 (87 hasta) olarak bulundu.

Tablo 8: Major, minör ve tüm anomalilerin sıklıkları

		n	%
Major anomali	Yok	452	93,0
	Tek	29	6,0
	Multiple	5	1,0
Minör anomali	Yok	361	74,3
	Var	125	25,7
Tüm anomaliler	Anomalisi yok	345	71,0
	Anomali mevcut	141	29,0

Çalışmamızda major anomaliler arasında en sık kardiyovasküler anomaliler (%36,8) ikinci sıklıkta iskelet sistemi anomalileri (%15,8) ve üçüncü sıklıkta KBB (%13,2) ile genitoüriner (%13,2) sistem anomalileri gözlenmiş iken göz (%2,6) ve KBB anomalileri de baş boyun anomalilerine (%2,6) eklenirse bu grup (%18,4) ikinci sırayı almaktadır.

Minör anomaliler arasında en sık GÜS anomalileri (%24,5), ikinci olarak SSS anomalileri (%20,9) ve üçüncü sırada baş boyun bölgesi anomalileri (%13,6) gelmektedir. Yine göz (%5,9) ve KBB (%5,5) anomalileri baş boyun bölgesine dahil edilirse bu grup (%25) az bir farkla GÜS'ün önüne geçerek en sık minör anomali grubunu oluşturmaktadır.

Major ve minör tüm anomaliler ele alındığında ise en sık genitoüriner sistem anomalileri (%28,2), ikinci sıklıkta baş boyun, göz ve KBB anomalilerinin birlikte olduğu grup (%22,4), üçüncü sıklıkta santral sinir sistemi anomalileri (%17,3) saptanmıştır. Bunların hemen ardından ise göz ve KBB anomalileri olmaksızın baş boyun bölgesi anomalileri (%11,2) gelmektedir.

Tablo 9: Major malformasyonlar listesi

SİSTEM	MAJOR MALFORMASYON	SAYI (n)	%
Baş Boyun	Tortikollis	1	2,6
Göz	Mikroftalmi, konjenital katarakt, heterokromi	1	2,6
KBB	Dış kulak yolunun yokluğu, mikroti ve kulak kepçesi anomalisi	1	2,6
	Yarık damak	1	2,6
	Yarık dudak ve damak	2	5,3
	Bilateral işitme kaybı	1	2,6
	Toplam	5	13,2
SSS	Hidrocefali, intrakranyal kitle	1	2,6
	Korpus kallozum agenezisi	1	2,6
	Toplam	2	5,3
Solunum ve Göğüs Duvarı	Diyafram hernisi	1	2,6
	Pulmoner hipoplazi	1	2,6
	Konjenital pulmoner havayolu malformasyonu tip 3	1	2,6
	Toplam	3	7,9
GİS ve Karın Duvarı	Gastroşizis	1	2,6
KVS	Fallot tetralojisi	2	5,3
	Hipoplastik sol kalp	1	2,6
	ASD	4	10,5
	VSD	5	13,2
	PDA	1	2,6
	Hipoplastik sağ kalp	1	2,6
	Toplam	14	36,8
GÜS	HN sfu3 ve üstü, opere olan	3	7,9
	Bilateral polikistik böbrek	1	2,6
	Çift toplayıcı sistem	1	2,6
	Toplam	5	13,2
İSKELET	Gelişimsel kalça displazisi	2	5,3
	Polidaktili (Bilateral aksesuar parmak)	1	2,6
	Pes ekinovarus	3	7,9
	Toplam	6	15,8
TOPLAM		38	100

KBB: Kulak burun boğaz, SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem, KVS: Kardiyovasküler sistem, GÜS: Genitoüriner sistem, ASD: Atriyal septal defekt, VSD: Ventriküler septal defekt, PDA: Patent duktus arteriyozus, HN: hidronefroz.

Tablo 10: Minör malformasyonlar listesi

SİSTEM	MİNÖR MALFORMASYON	SAYI (n)	%
Cilt	Hemanjiyom	12	5,5
	Hiperpigmente leke / "Cafe au lait"	3	1,4
	Nevüs	2	0,9
	Gevşek deri	1	0,5
	Mongol lekesi	4	1,8
	Skin tag (vücutta)	1	0,5
	Toplam	23	10,5
Baş Boyun	Makrosefali	1	0,5
	Bifrontal darlık	2	0,9
	Burun kökü geniş/basık	9	4,1
	Atipik yüz	3	1,4
	Uzun filtrum	2	0,9
	Mikro/retrognati	6	2,7
	Kısa boyun	3	1,4
	Üçgen yüz	1	0,5
	Belirgin alın	2	0,9
	Dar alın	1	0,5
	Toplam	30	13,6
Göz	Hipertelorizm	5	2,3
	Epikantus	2	0,9
	Yukarı/aşağı çekik gözler	4	1,8
	Kısa palpebral fissürler	1	0,5
	Brushfield lekeleri	1	0,5
	Toplam	13	5,9
KBB	Preauriküler skin tag	4	1,8
	Düşük kulak	4	1,8
	Dil bağı	1	0,5
	Hipoplazik burun deliği	1	0,5
	Yüksek/kubbe damak	2	0,9
	Toplam	12	5,5
SSS	Sakral gamze	42	19,1
	Blake poş kisti	1	0,5
	Porenselalik kist	1	0,5
	Kavum vergae	1	0,5
	Araknoid kist	1	0,5
	Toplam	46	20,9
Solunum ve Göğüs Duvarı	İçe çökük meme başı	7	3,2
	Dar toraks	2	0,9
	Toplam	9	4,1
GİS ve Karın Duvarı	Rektal prolapsus	1	0,5
	Anal papilla	1	0,5
	Umbilikal herni	11	5,0
	Anal fistül	1	0,5
	Bombe batın	1	0,5
	Toplam	15	6,8

KVS	Minör APKA	2	0,9
	İnen aortadan PA'e ulaşmayan kollateral	1	0,5
	Tek umbilikal arter	1	0,5
	Toplam	4	1,8
GÜS	Labial füzyon/vajinal sineşi	4	1,8
	İnmemiş testis	4	1,8
	Hipospadias	11	5,0
	HN sfu3 ve altı, opere olmayan	16	7,3
	İnguinal herni	8	3,6
	Adneksiyal kist	1	0,5
	Konejnitel megaüreter	1	0,5
	Fimozis	5	2,3
	Hidrosel	4	1,8
	Toplam	54	24,5
	İSKELET	Sindaktili	1
Simian çizgi		4	1,8
Uzun parmaklar		1	0,5
Proksimal çıkışlı başparmak		2	0,9
Ayak parmaklarında over-riding		2	0,9
Ekstremitte kısalığı		2	0,9
Fleksiyon kontraktürü		1	0,5
Brakidaktili		1	0,5
Toplam		14	6,4
TOPLAM		220	100,0

KBB: Kulak burun boğaz, SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem, KVS: Kardiyovasküler sistem, GÜS: Genitoüriner sistem, APKA: aortopulmoner kollateraller, PA: Pulmoner arter, HN: hidronefroz

Tablo 11: Sistemlere göre major ve minör tüm anomaliler

	Olgular (n)	Olgular (%)	Anomaliler (n)	Anomaliler (%)
CİLT	23	16,3	23	8,3
BAŞ BOYUN	18	12,8	31	11,2
GÖZ	10	7,1	14	5,1
KBB	13	9,2	17	6,1
SSS	48	34,0	48	17,3
SOLUNUM	10	7,1	12	4,3
GİS	14	9,9	16	5,8
KVS	17	12,1	18	6,5
GÜS	55	39,0	78	28,2
İSKELET	15	10,6	20	7,2
BAŞ BOYUN + GÖZ + KBB	-	-	62	22,4
TOPLAM	141*	100	277	100

KBB: Kulak burun boğaz, SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem, KVS: Kardiyovasküler sistem, GÜS: Genitoüriner sistem. *Olgular sütunundaki verilerin aritmetik toplamı 141'i geçmektedir çünkü multiple anomaliler birden çok grupta sayılmışlardır.

4.1.3. Anomalilerin Tanı Zamanları ve Etiyolojileri

Anomalisi bulunan hastalar arasında yenidoğan döneminde tanı alanlar 102 kişi ile %72,3'lük, sonrasında tanı alanlar ise 39 kişi ile %27,7'lik bir dilimi oluşturmaktadırlar. Yenidoğan dönemi sonrasında saptanan bir anomalisi bulunanlarda ortalama tanı zamanı $2,76 \pm 1,17$ aydır.

Araştırma süresinde toplam 24 hasta çocuk genetik polikliniğinde değerlendirilmiştir. Bunlardan ikisinin mevcut anomalilerinin genetik bir sebebi bulunabilmiştir: Bir hastada "*Down sendromu*" ve diğerinde "*Jeune torasik distrofi*" saptanmıştır. Anomali dışındaki sebeplerle danışılan iki hasta mevcuttur ve bunlardan biri tromboz nedeniyle danışılmış ve homozigot *metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)* gen mutasyonu saptanmıştır; diğeri intrauterin büyüme geriliği nedeniyle danışılmış ancak genetik bir neden ortaya konulamamıştır. Kalanlardan üçü hayatını kaybetmesi sebebiyle takip edilememiş, on hasta yalnızca bir kez çocuk genetik hastalıkları tarafından değerlendirilebilmiş, hastalar sonraki takiplerine

gelmemişlerdir. Diğer yedi hastanın ise araştırma süresince yapılan tetkiklerinde etyolojiye yönelik bir sonuca henüz ulaşılamamıştır.

Tablo 12: Anomalilerin postnatal tanı zamanları

		n	%
Anomalili hastaların postnatal tanı zamanları	Yenidoğan dönemi	102	72,3
	Yenidoğan sonrası	39	27,7
	Toplam	141	100

4.1.4. Prenatal Tanı

Antenatal tanının mümkün olduğu anomaliler arasında intrauterin tanı almayan 29 (%55,8), ikinci trimesterde tanı alan 9 (%17,3) ve üçüncü trimesterde tanı alan 13 (%25) hasta mevcutken, 1 (%1,9) hastanın antenatal tanısı bulunup tanı zamanı bilgisine ulaşılamamıştır.

Konjenital anomalisi olan hastalar arasında ilk bulgu veren tetkik sorgulandığında bunların sırayla USG (16 hasta, %59,3), ikili ya da üçlü tarama (9 hasta, %33,3) ve EKO (2 hasta, %7,4) olduğu görüldü.

Tablo 13: Antenatal tanı zamanı ve ilk sorunlu antenatal tetkik

		n	%
Antenatal Tanı	Yok	29	55,8
	2. trimester	9	17,3
	3. trimester	13	25,0
	AN tanı var, zaman bilinmiyor	1	1,9
	Toplam	52	100,0
Anomalisi olanlarda ilk olarak sorun saptanan tetkik?	İkili veya üçlü tarama	9	33,3
	USG	16	59,3
	EKO	2	7,4
	Toplam	27	100,0

AN: Antenatal, USG: Ultrasonografi, EKO: Ekokardiyografi

4.1.5. Annelerin Özellikleri, Antenatal Dönem ve Teratojen Maruziyeti

Annelerin çoğu (%73,3) 21-34 yaş aralığında idi. Anne yaşı ortancası 29 (IQR: 25-34, min-max:16-45), gravida ortancası 2 (IQR: 1-3, min-max:1-9), parite 2 (IQR: 1-2, min-max: 1-7), abortus ortancası 0 (IQR: 0-0, min-max: 0-4) ve terminasyon ortancası 0 (IQR: 0-0, min-max: 0-3) idi. Ölü doğum öyküsü yalnızca 7 annede (%1,4) mevcuttu. Annelerin gebelik izlemleri incelendiğinde yalnızca %1,1'i doğuma kadar hiç doktor kontrolüne gitmemişti, 1-10 kez kontrole gidenler %23,2, 10'dan fazla doktor kontrolü bulunanlar %66,7 iken %9'u başvuru sayısını bilmemekteydi. Yardımcı üreme tekniği kullanılarak sahip olunan bebekler %7'lik bir grubu oluşturmaktaydı.

Antenatal tarama (İkili, üçlü, dördü test, koryon villus biyopsisi ve amniyosentez) yapılan 414 annenin 392'sinin (%94,7) tetkikleri tamamen normal veya düşük riskli sonuçlanırken 22 (%5,3) gebenin tetkiklerinde yüksek risk saptanmıştı. Çalışma dahilinde amniyosentez, kordosentez ya da koryon villus biyopsisi uygulanan 22 hastanın hiçbirinde kromozomal anomaliye rastlanmadı. Antenatal ultrasonografi yapılan 403 annenin 374'ü (%92,8) yine tamamen sağlıklı iken 29'unda (%7,2) bir yapısal anomali mevcuttu.

Tablo 14: Anne yaşı, gravida, parite, abortus, terminasyon sayıları

	Ortanca	Çeyreklikler arası değerler	Minimum- maksimum
Anne yaşı	29	25-34	16-45
Gravida	2	1-3	1-9
Parite	2	1-2	1-7
Abortus	0	0-0	0-4
Terminasyon	0	0-0	0-3

Tablo 15: Anne yaşı, gebelik izlemleri ve antenatal taramaların sonuçları

		n	%
Anne yaşı	20 ve altı	24	4,9
	21-34	356	73,3
	35 ve üstü	106	21,8
Annelerin gebelik izlemleri	Doktor kontrolüne gitmemiş	5	1,1
	0-10 kez	108	23,2
	>10 kez	310	66,7
	Doktor kontrolünde ama sayısı bilinmiyor	42	9,0
	Total	465	100,0
Antenatal taramaların durumu	Tamamen normal	392	94,7
	Yüksek riskli	22	5,3
Antenatal ultrasonografi sonuçları	Normal	374	92,8
	Anomali saptanan	29	7,2
Yardımcı üreme teknolojileri	Kullanılmayan	436	92,8
	Kullanılan	34	7,2

Annelerin 7'sinde (%1,4) overt diyabet, 52'sinde (%10,7) gestasyonel diyabet mevcuttu. Gebelik öncesinde veya sırasında hipo veya hipertiroidi ya da guatr nedeniyle izlenen annelerin oranı %14,2 idi. Annelerin %2,9'unda preeklampsi, %4,8'nde hipertansiyon, %3,9'unda idrar yolu enfeksiyonu, %3,3'ünde idrar yolu enfeksiyonu harici bir enfeksiyöz hastalık mevcuttu. %3,9'unda oligo veya polihidramnion saptandı. Toplamda gebelik sırasında herhangi bir sağlık problemi saptananların oranı %16,1 olarak bulundu. Gebelik sırasında kanama veya düşük tehtidi yaşayanlar %23,3'lük büyük bir orana sahipti.

Tablo 16: Annelerin gebelik öncesi ve sırasındaki sağlık durumları

		n	%
Diyabet kategorileri	Sağlıklı	425	88
	Overt diyabet	7	1
	GDM	52	11
Gebelik öncesi hastalık durumu	Sağlıklı	351	73
	Hastalığı mevcut	133	27
Gebelik öncesi veya sırasında tiroid patolojisi	Yok	351	72
	Var	133	27
Preeklampsi	Yok	470,0	97,1
	Var	14,0	2,9
Hipertansiyon	Yok	461,0	95,2
	Var	23,0	4,8
İYE	Yok	465	96,1
	Var	19	3,9
Enfeksiyöz hastalık (İYE dışı)	Yok	468	96,7
	Var	16	3,3
Amniyon mayi bozuklukları	Yok	465	96,1
	Var	19	3,9
Gebelikteki sağlık durumları	Sağlıklı	406	83,9
	Bilinen hastalık	78	16,1
Erken doğum tehdidi veya kanama	Olmamış	342	76,7
	Olmuş	104	23,3

GDM: Gestasyonel diyabet, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu.

Gebelik sırasında annelerin 260'ı (%54,5'i) yalnızca gerekli vitamin mineral desteğini kullanmışken, 33'ü (%6,9'u) hiçbir ilaç kullanmadığını, 184'ü (%38,6'sı) ise vitamin mineral desteği haricinde başka bir ilacı da kullanması gerektiğini belirtti. Folik asit desteğine gebelik öncesi başlayıp uygun şekilde devam edenlerin oranı %20,2, yalnızca gebelik öğrenildikten sonra kullananlar %59,3, hiç kullanmamış olanlar %15,6 idi. Kalanların ise ya kullanıp kullanmadığı ya da kullandıkları zaman bilinmemekteydi. Gebelikte ilaç kullanımı olan annelerin %60'ı ilacı ilk trimesterde kullanmıştı. Alkol kullanan annelerin oranı yalnızca %0,8 iken sigara kullananlar %12,5'lük yüksek bir orana sahipti. Radyasyon maruziyeti %2,5 oranındaydı ve tamamını gebeliğin bilinmediği dönemde yapılan görüntüleme yöntemleri (X-ray veya bilgisayarlı tomografi) oluşturmaktaydı.

Tablo 17: Gebelikte teratojen maruziyeti

		n	%
Gebelikte ilaç kullanımı	Evet, kullanmış	184	38,6
	Hiçbir ilaç kullanmamış	33	6,9
	Yalnızca vitamin-mineral	260	54,5
Folik asit kullanımı	Kullanmamış	76	15,6
	Gebelik öncesinde başlanmış	98	20,2
	Gebeliği öğrenince başlanmış	288	59,3
	Zamanlama bilinmiyor	6	1,2
	Kullanım bilinmiyor	18	3,7
İlk trimester ilaç kullanımı	Yok	65	40,1
	Var	97	59,9
	Total	162	100,0
Alkol kullanımı	Yok	476	99,2
	Var	4	0,8
Sigara kullanımı	Yok	420	87,5
	Var	60	12,5
Radyasyon maruziyeti	Yok	458	97,7
	Var	11	2,3

4.1.6. Akrabalık Durumu ve Soygeçmiş

Anne baba arasındaki akrabalık durumu ikinci derece kuzen (evlenen kişilerin anne babalarının kuzen olduğu durum) ve daha yakın olan 35 olgu (%7,3), daha uzak akrabalığı bulunan 36 olgu (%7,5) mevcuttu, kalan 410 hastanın (%85,2) ebeveynleri arasında akrabalık bağı bulunmamaktaydı. Üçüncü derece akrabalığa kadar soygeçmişinde konjenital anomali bulunduğu bildirilen hasta sayısı 57 (%13,3) idi.

Tablo 18: Akrabalık ve aile öyküsü

		n	%
Akrabalık	Yok	410	85,2
	Uzak	36	7,5
	Yakın	35	7,3
Soygeçmişte anomalili birey	Yok	372	87
	Var	57	13

4.1.7. Eğitim Düzeyi ve Sosyoekonomik Durum

Ebeveynlerin eğitim durumları incelendiğinde çoğunluğun ortaokul veya lise mezunu olduğu üniversite mezunları da eklendiğinde toplamın yaklaşık %80'ini oluşturduğu görülmektedir. Anneler arasında ortaokul veya lise mezunu olanlar %47,3 üniversite mezunu olanlar %32,3 iken okuryazar olmayanlar %0,8 idi. Babalar arasında bu oranlar aynı sıra ile %47,5, %29,3 ve %0,2 idi. Annelerin %34,1'inin, babalarinsa %97,3'ünün maaşlı bir işte çalıştığı saptandı.

Tablo 19: Ebeveynlerin eğitim ve çalışma durumları

		n	%
Annenin eğitim düzeyi	Okuryazar değil	4	0,8
	Okuryazar, okul mezuniyeti yok	8	1,7
	İlkokul	85	17,9
	Ortaokul veya Lise	224	47,3
	Üniversite ve üstü	153	32,3
Babanın eğitim düzeyi	Okuryazar değil	1	0,2
	Okuryazar, okul mezuniyeti yok	109	23,0
	İlkokul	225	47,5
	Ortaokul veya Lise	139	29,3
	Üniversite ve üstü	474	100,0
Annenin iş durumu	Çalışmıyor	313	65,9
	Çalışıyor	162	34,1
Babanın iş durumu	Çalışmıyor	13	2,7
	Çalışıyor	461	97,3

4.1.8. Ölü Doğumlara Ait Özellikler

Çalışma amaç ve dizaynında ölü doğumlara dair verileri toplamak yoktuysa da çalışmanın ikinci bölümünde retrospektif olarak bu verilere de ulaşıldı. Çalışmanın kapsadığı altı aylık dönemde üniversitemizdeki ölü doğum sayısı dokuz idi. Bunlardan biri antenatal trizomi 21 tanısı alan ve ailenin isteği üzerine sonlandırılan bir gebelik iken, kalanların ikisi tanılı (trizomi 18, non-immun hidrops fetalis) diğerleri nedeni bilinmeyen anne karnında bebek ölümü idi. Kalan altı ölü doğumun nedeni maternal sebepler olarak düşünüldü.

4.2. Çapraz Tablolar

4.2.1. Bebeklere Ait Demografik Veriler, Doğum Özellikleri Ve Postnatal Dönem Özelliklerinin Konjenital Anomalilere Etkisi

Cinsiyete göre anomaliler incelendiğinde kız bebeklerde major anomali oranı %8, erkeklerde %6,1 saptanmış olup istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır ($p=0.406$). Minör anomaliler de dahil edildiğinde kızların %25,4'ünde erkeklerin %32,1'inde konjenital anomali var olup yine istatistiksel açıdan bu fark anlamsızdır ($p=0.110$).

Doğum şekli normal vajinal yol (major anomali: %6,3, tüm anomaliler: %30,4) ya da sezaryen (major anomali: %7,5, tüm anomaliler: %28) olanlarda da anomali oranları anlamlı bir farklılık göstermemektedir (Major anomaliler için $\chi^2=0.284$, $p=0.594$ ve tüm anomaliler için $\chi^2=0.345$, $p=0.552$).

Çalışmamızda zamanından önce doğan bebeklerle zamanında doğanlar arasında yine anomali sıklıkları farklı olarak gözlenmemiştir (Major anomaliler term doğanlarda %6,9, pretermelerde %7,3, $p=0.873$. Tüm anomaliler term doğanlarda %28,9, pretermelerde %29,4, $p=0.928$). Doğum tartısına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde konjenital anomaliler biraz daha sık görülmekle beraber (Major anomaliler DDA grupta %7,5, normal tartılı grupta %6,9, $p=0.799$. Tüm anomaliler DDA grupta %34,3, normal tartılı grupta %28,2, $p=0.307$) istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çoğul gebeliklerde tüm konjenital anomaliler hafifçe daha sık görülmekle beraber (tekil gebeliklerde %23,9, çoğul gebeliklerde %31, $p=0.805$) major anomali sıklığı daha düşük sonuçlanmıştır (tekil gebeliklerde %7,2, çoğul gebeliklerde %3,4, $p=0.711$), her iki grupta da istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan yenidoğanların %8,8'i, dış merkezlerde doğanların %3,6'sında major konjenital anomali saptanmıştır. Doğum yerine göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2=4.430$, $p=0.035$). Minör anomaliler de eklendiğinde, üniversitemizde doğanların %27,2'si, dış merkezlerde doğanların %32,5'inde anomali saptanmış ve istatistiki fark ortadan kalkmıştır ($\chi^2=1.515$, $p=0.218$).

Servis yatışı olmayan bebeklerin %3,3'ünde, YDYBÜ'de yatanların %16,3'ünde, yenidoğan servisine yatanların %13,2'sinde major anomali izlenmiştir. Servis yatışı varlığı ve yatırılan servis türüne göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-Kare= 22.178, $p<0.001$). Minör anomaliler eklendiğinde de bu farklılık devam etmektedir. Servis yatışı olmayanların %24,8'inde, YDYBÜ'de yatanların %44,2'sinde, YD servisine yatanların %30,9'unda anomali izlenmiştir (Ki-Kare= 12.474, $p=0.002$).

Hayatını kaybeden bebeklerin %44.4'ünde, hayatta olanların %6.3'ünde major anomali gözlenmiş olup anlamlı olarak farklıdır (Fisher'in kesin testi, $p=0.002$) ancak bu fark tüm anomaliler için gözlenmemiştir. Minör anomaliler de eklendiğinde ölenlerin %55.6'sı, hayatta olanların %28.5'inde anomali gözlenmiştir (Fisher'in kesin testi, $p=0.13$).

Tablo 20: Bebeklere ait demografik veriler, doğum özellikleri ve postnatal dönem özelliklerine göre konjenital anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali						Konjenital Major veya Minör Anomali					
	Var		Yok		Toplam		Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet												
Kadın	18	8,0	206	92,0	224	100	57	25,4	167	74,6	224	100
Erkek	16	6,1	246	93,9	262	100	84	32,1	178	67,9	262	100
Toplam	34	7,0	452	93,0	486	100	141	29,0	345	71,0	486	100
Ki-kare=0.690, p=0.406						Ki-kare=2.565, p=0.110						
Doğum şekli												
Normal	13	6,3	194	93,7	207	100	63	30,4	144	69,6	207	100
Sezaryen	21	7,5	258	92,5	279	100	78	28,0	201	72,0	279	100
Toplam	34	7,0	452	93,0	486	100	141	29,0	345	71,0	486	100
Ki-kare=0.284, p=0.594						Ki-kare=0.345, p=0.552						
Gestasyonel hafta												
Term	26	6,9	351	93,1	377	100	109	28,9	268	71,1	377	100
Preterm	8	7,3	101	92,7	109	100	32	29,4	77	70,6	109	100
Toplam	34	7,0	452	93,0	486	100	141	29,0	345	71,0	486	100
Ki-kare=0.025, p=0.873						Ki-kare=0.008, p=0.928						
Doğum tartısı												
DDA	5	7,5	62	0,93	67	100	23	34,3	44	65,7	67	100
Normal	29	6,9	389	0,93	418	100	118	28,2	300	71,8	418	100
Toplam	34	7,0	451	0,93	485	100	141	29,1	344	70,9	485	100
Fisher'in kesin testi, p=0.799						Ki-kare= 1.042, p=0.307						
Doğan bebek sayısı												
Tek	33	7,2	424	92,8	457	100	132	23,9	325	71,1	457	100
İkiz	1	3,4	28	96,6	29	100	9	31,0	20	69,0	29	100
Toplam	34	7,0	452	93,0	486	100	141	29,0	345	71,0	486	100
Fisher'in kesin testi, p=0.711						Ki-kare=0.061, p=0.805						
Doğum Yeri*												
DEÜTF	28	8,8	292	91,3	320	100	87	27,2	233	72,8	320	100
Dış Merkez	6	3,6	160	96,4	166	100	54	32,5	112	67,5	166	100
Toplam	34	7,0	452	93,0	486	100	141	29,0	345	71,0	486	100
Ki-Kare=4.430, P=0.035*						Ki-kare=1.515 p=0.218						
Hastane Yatışı*												
Yatış yok	11	3,3	319	96,7	330	100	82	24,8	28	75,2	330	100
YDYBÜ	14	16,3	72	83,7	86	100	38	44,2	48	55,8	86	100
YD servisi	9	13,2	59	86,8	68	100	21	30,9	47	69,1	68	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	484	100	141	29,1	343	70,9	484	100
Ki-Kare=22.178, P<0,001 *						Ki-kare=12.474 p=0.002*						

Hayatta olma durumu (Altı ay sonunda)*													
Ölenler	4	44,4	5	55,6	9	100	5	55,6	4	44,4	9	100	
Hayatta olanlar	30	6,3	447	93,7	477	100	136	28,5	341	71,5	477	100	
Toplam	34	7,0	452	93,0	486	100	141	29,0	345	71,0	486	100	
Fisher'in kesin testi, p=0.002*							Fisher'in kesin testi, p=0.13*						

*istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar, DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

4.2.2. Annelere Ait Özelliklerin Konjenital Anomalilere Etkisi

Anneler yaşlarına göre 20 yaş ve altı, 21-34 yaş aralığı ve 35 yaş ve üstü olarak gruplandırıldığında bebeklerinde major anomali sıklığı sırasıyla %4,2, %6,7, %8,5 (Ki-kare=0.695, p=0.707) ve tüm anomalilerin sıklığı yine sırasıyla %37,5, %28,7 %29,2 olarak bulunmuş (Ki-kare=0.851, p=0.653) ve istatistiksel olarak bir farklılık gösterilememiştir. Malformasyon olan ve olmayan bebeklerin annelerinin yaşlarının sıralamaları da birbirinden farklı saptanmamıştır (Mann Whitney-U, p=0.289).

Malformasyon olan ve olmayan bebeklerin annelerinin daha önceki gebelik sayıları (Mann Whitney-U, p=0.285), doğum sayıları (Mann Whitney-U, p=0.186) abortus (Mann Whitney-U, p=0.113) ve terminasyon sayılarının (Mann Whitney-U, p=0.910) sıralamaları da birbirinden farklı bulunmamıştır. Daha önce ölü doğan bebeği olmayan annelerin bebeklerinin %7,1'inde major konjenital anomali saptanmıştır ancak bir tane ölü doğan bebeği olan yedi annenin hiçbirinin bebeğinde major anomali saptanmamıştır. Annelerin önceki ölü doğum sayısına göre istatistiki analiz vaka sayısının azlığı nedeniyle yapılamamıştır. Minör anomaliler de eklendiğinde daha önce ölü doğan bebeği olmayan annelerin bebeklerinin %29,2'sinde, ölü doğan bebeği olan annelerin bebeklerinin %14,3'ünde anomali saptanmıştır. Annenin daha önce ölü doğan bebek sayısına göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, p=0.679).

Tablo 21: Annelerin yaş grubu ve önceki ölü doğum sayısına göre anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Konjenital Major veya Minör Anomali				Toplam	
	Var		Yok		Var		Yok		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Annelerin yaşı										
20 ve altı	1	4,2	23	95,8	9	37,5	15	62,5	24	100
21-34	24	6,7	332	93,3	102	28,7	254	71,3	356	100
35 ve üstü	9	8,5	97	91,5	31	29,2	75	70,8	106	100
Toplam	34	7,0	452	93,0	142	29,2	344	70,8	486	100
Ki-kare=0.695, p=0.707					Ki-kare=0.851, p=0.653					
Annenin önceki ölü doğum sayısı										
0	34	7,1	445	92,9	140	29,2	339	70,8	479	100
1	0	0,0	7	100,0	1	14,3	6	85,7	7	100
Toplam	34	7,0	0	93,0	141	29,0	345	71,0	486	100
*Bir hücrede beklenen değer 0 olduğundan analiz yapılamadı.					Fisher'in kesin testi, p=0.67					

Tablo 22: Anomali olan ve olmayan grupta anne yaşı ve gravida, parite, abortus, terminasyon sayılarının karşılaştırılması

	Konjenital Major Anomali						Mann-Whitney U	p değeri
	VAR			YOK				
	Medyan	Çeyreklikler arası değerler		Medyan	Çeyreklikler arası değerler			
	25	75		25	75			
Anne yaşı	30,5	26,0	35,3	29,0	25,0	34,0	6847,5	,289
Gravida	2,0	1,0	3,0	2,0	1,0	3,0	6879,5	,285
Parite	2,0	1,0	3,0	2,0	1,0	2,0	6719,5	,186
Abortus	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	6886,0	,113
Terminasyon	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7605,0	,910
	Konjenital Major veya Minör Anomali						Mann-Whitney U	p değeri
	VAR			YOK				
	Medyan	Çeyreklikler arası değerler		Medyan	Çeyreklikler arası değerler			
	25	75		25	75			
Anne yaşı	28,0	24	34	30,0	26,0	34,0	22764,0	,238
Gravida	2,0	1,0	3,0	2,0	1,0	3,0	24169,5	,850
Parite	2,0	1,0	3,0	2,0	1,0	2,0	24060,0	,780
Abortus	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	23400,0	,254
Terminasyon	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	24157,0	,861

Annelerin gebelik izlemlerine göre karşılaştırma hiç kontrole gitmeyen yalnızca beş anne olduğundan hiç kontrole gitmeyenler ile kontrole en az bir kez gidenler arasında yapılamadı. Anketimizde belirlenen 10 defa ve altında doktora gidenlerle 11 kez ve üzerinde doktor kontrolüne gidenler arasında konjenital major veya tüm anomaliler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Major anomaliler için Ki-kare=0.743, p=0.389; tüm anomaliler için Ki-kare=0.886, p=0.347).

Tablo 23: Gebelikteki izlem sayılarına göre anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Konjenital Major veya Minör Anomali				Toplam	
	Var		Yok		Var		Yok		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Annelerin gebelikteki izlem sayıları										
10 ve altı	6	5,3	107	94,7	30	26,5	83	73,5	113	100
11 ve üzeri	24	7,7	286	92,3	97	31,3	213	68,7	310	100
Toplam	30	7,1	393	92,9	127	30,0	296	70,0	423	100
Ki-kare=0.743, p=0.389					Ki-kare=0.886, p=0,347					

Annelerin diyabet varlığına göre durumları sağlıklı, overt diyabet ve gestasyonel diyabet olarak üç gruba ayrıldığında sağlıklı annelerin bebeklerinde major anomali sıklığı %7,3, GDM varlığında %5,8 iken çalışmamızda overt diyabeti olan sekiz annenin hiçbirinin çocuğunda konjenital major anomaliye rastlanılmamıştır. Bu nedenle overt diyabetli anneler ve GDM'li anneler aynı gruba konularak istatistiksel analizler yapıldığında sağlıklı annelerin bebeklerinin %7,3'ünde, GDM'li veya overt diyabeti olan annelerin bebeklerinin %5'inde major konjenital anomali bulunmuştur ve annenin diyabet durumuna göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, p=0.786). Minör anomaliler de eklenerek tüm anomaliler incelendiğinde ise sağlıklı annelerin bebeklerinin %30,4'ü, overt diyabetli anneden doğan bebeklerin %12,5'si, gestasyonel diyabeti olan annelerin bebeklerinin %21,2'sinde major veya minör bir anomali görülmüştür ve bu üç grup arasında da istatistiksel bir farklılık mevcut değildir (Ki-kare=3,018, p=0.221).

Annelerin yalnızca gebelik öncesindeki diyabet hastalıkları sorgulandığında ise gebelik öncesinde diyabeti, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu olan annelerin bebeklerinde %11,8 oranında, sağlıklı annelerin bebeklerinde %6,9

oranında major anomali gözlenmiştir (Fisher'in kesin testi, $p=0.339$). Gebelik öncesi diyabet durumunda neredeyse iki kat daha fazla major anomali saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR:1.8, %95 CI: 0.39-8.27). Minör anomaliler de eklendiğinde farklılık tamamen ortadan kalkmıştır. Gebelik öncesinde diyabeti, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu olan annelerin bebeklerinde %23,5 oranında, sağlıklı annelerin bebeklerinde %29,1 oranında anomali gözlenmiştir (Fisher'in kesin testi, $p=0.788$).

Tablo 24: Annelerin diyabet varlığına göre konjenital anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Konjenital Major veya Minör Anomali				Toplam	
	Var		Yok		Var		Yok		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Annelerin gebelikte diyabet varlığına göre durumları										
Sağlıklı	31	7,3	393	92,7	129	30,4	295	69,6	424	100
Overt DM	3	5,0	57	95,0	1	12,5	7	87,5	8	100
GDM					11	21,2	41	78,8		
Toplam	34	7,0	450	93,0	141	29,1	343	70,9	484	100
Fisher'in kesin testi, $p=0.786$					Ki-kare= 3.018, $p=0.221$					
Annelerin gebelik öncesinde diyabet varlığına göre durumları										
Sağlıklı	32	6,9	435	93,1	136	29,1	331	70,9	467	100
DM/BGT/BAG	2	11,8	15	88,2	4	23,5	13	76,5	17	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	140	28,9	344	71,1	484	100
Fisher'in kesin testi, $p=0.339$					Fisher'in kesin testi, $p=0.788$					

DM: Diabetes mellitus, GDM: Gestasyonel diyabet, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, BAG: bozulmuş açlık glukozu

Annelerin gebelik öncesi ve sırasındaki hastalıkları incelendiğinde;

Annesinde gebelik öncesinde herhangi bir hastalığı olan bebeklerin %6,8'inde, tamamen sağlıklı olanların %7,1'inde major anomali izlenmiş; minör malformasyonlar da eklendiğinde bu oranlar %24,1 ve %31,1 olarak saptanmıştır. Annenin gebelik öncesi sağlık durumuna göre major anomali (Ki-kare=0.019 $p=0.891$) veya tüm anomalilerin varlığının (Ki-kare=2.285 $p=0.131$) dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Gebeliğinde herhangi bir sağlık problemi saptanan annelerin bebeklerinin %9'unda, sağlıklı annelerin bebeklerinin %6,7'sinde major anomali (Ki-kare=0.541, p=0.462); sırasıyla %34,6 ve %27,8'inde de major ve/veya minör anomali gözlenmiştir (Ki-kare=1.464, p=0.226). İstatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Annenin preeklampsi varlığı da çalışmamız dahilinde konjenital anomali sıklığını etkilememiştir. Preeklampsi tanılı annelerin bebeklerinde %7,1, sağlıklı annelerin bebeklerinde %7 oranında major anomali (Fisher'in kesin testi, p=1); sırasıyla %28,6 ve %28,9'unda major ve/veya minör anomali görülmüştür (Fisher'in kesin testi, p=1).

Bu çalışmada annede gebelikte hipertansiyon varlığı konjenital anomali sıklığını artırmamıştır. Hipertansif anne bebeklerin %4,3'ünde, normotansif anne bebeklerinin %7,2'sinde major anomali (Fisher'in kesin testi, p=1), sırasıyla %26 ve %29,1'inde major ve/veya minör anomali saptanmıştır (Ki-kare=0.095 p=0.758).

Gebelikte idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş anne bebeklerinin %21,1'inde, geçirmemiş olanların %6,5'inde major anomali saptanmıştır. Annede gebelikte idrar yolu enfeksiyonu varlığına göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Fisher'in kesin testi, p=0.037). Minör anomaliler de eklendiğinde, annede gebelikte idrar yolu enfeksiyonu varlığında bebeklerin %52,6'sında, yokluğunda %28'inde anomali saptanmış ve tüm anomaliler ele alındığında da idrar yolu enfeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinde konjenital anomaliler anlamlı olarak daha fazladır (Ki-kare=5.406, p=0.02). İdrar yolu enfeksiyonu dışında kalan enfeksiyon hastalıkları düşünüldüğünde ise bu anlamlılık ortadan kalkmıştır. Gebeliğinde İYE dışı bir enfeksiyon hastalığı geçiren annelerin bebeklerinin %18,8'inde, geçirmeyenlerin %6,6'sında konjenital major anomali (Fisher'in kesin testi, p=0.09); sırasıyla %37,5 ve geçirmeyenlerin %28,6'sında major ve/veya minör anomali bulunmuştur (Fisher'in kesin testi, p=0.415).

Amniyon mayi miktarında artma veya azalma olan annelerin bebeklerinin %21,1'inde, normal olanların %6,5'inde major anomali izlenmiş olup bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Fisher'in kesin testi, p=0.037). Minör anomaliler de eklendiğinde, oligo veya polihidramniyozu mevcut olan annelerin bebeklerinin %47,4'ünde, amniyon mayi normal olanların %28,2'sinde anomali

izlenmiştir ve minör anomalilerin eklenmesi farklılığı ortadan kaldırmıştır (Ki-kare=3.272, p=0.07).

Gebeliğinde erken doğum tehdidi veya kanama bildiren annelerin bebeklerinin %5,8'inde, bildirmeyenlerin %7,9'unda major anomali izlenmiştir (Ki-kare= 0.526, p=0.468). Minör anomaliler de eklendiğinde; gebeliğinde erken doğum tehdidi veya kanama bildiren annelerin bebeklerinin %30,8'inde, bildirmeyenlerin %29,8'inde anomali izlenmiştir (Ki-kare= 0.034, p=0.854). Erken doğum tehdidi mevcudiyetine göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Gebelikte veya öncesinde tiroid hastalığı bulunan annelerin bebeklerinin %4,3'ünde, tiroid hastalığı bulunmayanların %7,5'inde major anomali saptanmış olup annede tiroid hastalığı varlığına göre major anomali dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, p=0.452). Minör anomaliler de eklendiğinde gebelikte veya öncesinde tiroid hastalığı bulunan annelerin bebeklerinin %24,6'sında, tiroid hastalığı bulunmayanların %29,6'sında anomali saptanmış olup annede tiroid hastalığı varlığına göre anomali dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=0.720, p=0.396).

Tablo 25: Annelerin gebelik öncesi veya sırasındaki sağlık durumlarına göre anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Konjenital Major veya Minör Anomali				Toplam	
	Var		Yok		Var		Yok		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Gebelik öncesi annede bilinen hastalık										
Yok	25	7,1	326	92,9	109	31,1	242	68,9	351	100
Var	9	6,8	124	93,2	32	24,1	101	75,9	133	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	141	29,1	343	70,9	484	100
Ki-kare=0.019, p=0.891					Ki-kare=2.285, p=0.131					
Annelerin gebelikte sağlık durumları										
Tamamen sağlıklı gebelik	27	6,7	379	93,3	113	27,8	293	72,2	406	100
Bir sağlık sorunu yaşamış	7	9,0	71	91,0	27	34,6	51	65,4	78	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	140	28,9	344	71,1	484	100
Ki-kare=0.541 p=0.462					Ki-kare=1.464, p=0.226					

Annede preeklampsi										
Yok	33	7,0	437	93,0	136	28,9	334	71,1	470	100
Var	1	7,1	13	92,9	4	28,6	10	71,4	14	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	140	28,9	344	71,1	484	100
Fisher'in kesin testi, p=1					Fisher'in kesin testi, p=1					
Gebelikte hipertansiyon										
Yok	33	7,2	428	92,8	134	29,1	327	70,9	461	100
Var	1	1,6	22	95,7	6	26,1	17	73,9	23	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	140	28,9	344	71,1	484	100
Fisher'in kesin testi, p=1					Ki-kare=0.095, p=0.758					
Gebelikte idrar yolu enfeksiyonu*										
Hiç geçirmemiş	30	6,5	435	93,5	130	28,0	335	72,0	465	100
Geçirmiş	4	21,1	15	78,9	10	5,5	9	47,4	19	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	140	28,9	344	71,1	484	100
Fisher'in kesin testi, p=0.037*					Ki-kare=5.406, p=0.02*					
Gebelikte İYE dışı enfeksiyon										
Hiç geçirmemiş	31	6,6	437	93,4	134	28,6	334	71,4	468	100
Geçirmiş	3	18,8	13	81,3	6	37,5	10	62,5	16	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	140	28,9	344	71,1	484	100
Fisher'in kesin testi, p=0.094					Fisher'in kesin testi, p=0.415					
Amnion mayı bozuklukları*										
Normal	30	6,5	435	93,5	131	28,2	334	71,8	465	100
Oligo veya polihidramnios	4	21,1	15	78,9	9	47,4	10	52,6	19	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	140	28,9	344	71,1	484	100
Fisher'in kesin testi, p=0.037*					Ki-kare=3.272, p=0.07					
Erken doğum tehdidi veya kanama										
Yok	27	7,9	315	92,1	102	29,8	240	70,2	342	100
Var	6	5,8	98	94,2	32	30,8	72	69,2	104	100
Toplam	33	7,4	413	92,6	123	30,0	312	70,0	446	100
Ki-kare=0.526, p=0.468					Ki-kare=0.034, p=0.854					
Annelerin gebelikte veya öncesinde tiroid hastalığı durumu										
Tiroid hastalığı yok	31	7,5	384	92,5	123	29,6	292	70,4	415	100
Tiroid hastalığı var	3	4,3	66	95,7	17	24,6	52	75,4	69	100
Toplam	34	7,0	450	93,0	140	28,9	344	71,1	484	100
Fisher'in kesin testi, p=0.452					Ki-kare=0.720, p=0,475					

*İstatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar.

4.2.3. Antenatal Dönem Ve Teratojen Maruziyeti

Yardımcı üreme teknolojileri kullanılarak sahip olunan bebeklerin %2,9'unda, kullanılmayanların %7,6'sında major anomali izlenmiştir. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımına göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, $p=0.497$). Minör anomaliler eklendiğinde ise, YÜT kullanılarak sahip olunan bebeklerin %47,1'inde, kullanılmayanların %27,8'inde anomali izlenmiştir. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımıyla major ve/veya minör anomalilerin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (Ki-kare=5.693, $p=0.017$).

Antenatal taramalarında sağlıklı olduğu gözlenen bebeklerin %6,4'ünde, bir sorun gözlenenlerin %33,3'ünde major anomali izlenmiştir (Fisher'in kesin testi, $p<0.001$). Minör anomaliler de eklendiğinde, antenatal taramada sorun saptananların %52,4'ü, gözlenmeyenlerin %29,3'ünde anomali gözlenmiştir (Ki-Kare=4.901, $p=0.027$). Antenatal taramada sorun saptananlarda major veya tüm anomaliler anlamlı olarak daha fazladır. Antenatal ultrasonografilerinde sorun gözlenmeyenlerin %4,3'ünde, sorun gözlenenlerin %51,7'sinde major anomali saptanmıştır. Antenatal ultrasonografi sonucunda sorun gözlenmesi ile konjenital anomali saptanması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttur (Fisher'in kesin testi, $p<0.001$). Minör anomaliler de eklendiğinde antenatal USG normal sonuç verenlerin %27,3'ünde, sorun gözlenenlerin %82,8'inde anomali saptanmıştır. Antenatal ultrasonografi sonucunda sorun gözlenmesi ile anomali varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttur (Ki-kare=38.556, $p<0.001$).

Tablo 26: Antenatal dönem özelliklerine göre anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Konjenital Major veya Minör Anomali				Toplam	
	Var		Yok		Var		Yok		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Yardımcı üreme teknolojileri*										
Kullanılmamış	33	7,6	403	92,4	121	27,8	315	72,2	436	100
Kullanılmış	1	2,9	33	97,1	16	47,1	18	24,1	34	100
Toplam	34	7,2	436	92,8	137	29,1	333	70,9	470	100
Fisher'in kesin testi, p=0.497					Ki-kare=5.693, p=0.017					
Antenatal tarama sonuçları*										
Sorun saptanmayan	25	6,4	368	93,6	116	29,5	277	70,5	393	100
Sorun saptanan	7	33,3	14	66,7	11	52,4	10	47,6	21	100
Toplam	32	7,7	382	92,3	127	30,7	287	69,3	414	100
Fisher'in kesin testi, p<0.001					Ki-kare=4.901, p=0.027					
Antenatal ultrasonografi sonuçları*										
Normal	16	4,3	358	95,7	102	27,3	272	72,7	374	100
Anomali mevcut	15	51,7	14	48,3	24	82,8	5	17,2	29	100
Toplam	31	7,7	372	92,3	126	31,3	277	68,7	403	100
Fisher'in kesin testi, p<0.001					Ki-kare= 38.556, p<0.001					

*İstatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar.

Gebelikte vitamin-mineral takviyesi dahil hiçbir ilaç almayan annelerin bebeklerinde %3 oranında, yalnızca gerekli vitamin-mineral desteği alanlarda %6,2 ve vitamin-mineral dışında bir ilaç kullananlarda %8,7 oranında major anomali görülmüştür. Annenin gebelikte ilaç kullanımına göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=1.913, p=0.384). Minör anomaliler de eklendiğinde; gebelikte vitamin-mineral takviyesi dahil hiçbir ilaç almayan annelerin bebeklerinde %18,2 oranında, yalnızca gerekli vitamin-mineral desteği alanlarda %31,9 ve vitamin-mineral dışında bir ilaç kullananlarda %27,2 oranında anomali görülmüştür. Annenin gebelikte ilaç kullanımına göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=3.239, p=0.198).

Zamanlama göze alınmaksızın gebelikte folik asit kullanan annelerin bebeklerinin %7,7'sinde, hiç kullanmayanların %3,9'unda major anomali saptanmıştır.

Annenin folik asit kullanımına göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=1.334, p=0.248). Minör anomaliler de eklendiğinde; zamanlama göze alınmaksızın gebelikte folik asit kullanan annelerin bebeklerinin %30,1'inde, hiç kullanmayanların %22,4'ünde anomali saptanmıştır. Annenin folik asit kullanımına göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=1.855, p=0.173).

Gebelikten önce folik asit takviyesi başlayıp gebelikte de devam eden annelerin bebeklerinin %11,2'sinde, hiç kullanmayanların %3,9'unda major anomali saptanmıştır. Annenin folik asit kullanım zamanına göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=3.064, p=0.08). Minör anomaliler de eklendiğinde; gebelikten önce folik asit takviyesi başlayıp gebelikte de devam eden annelerin bebeklerinin %28,6'sında, hiç kullanmayanların %22,4'ünde anomali saptanmıştır. Annenin folik asit kullanım zamanına göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare= 0.859, p=0.354).

İntrauterin ilaç maruziyeti hiç olmayan bebeklerin %6'sında, ilk trimesterde olanların %8,2'sinde, ilk trimester dışında olanların %9,2'sinde major anomali saptanmıştır. İntrauterin ilaç maruziyetine göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=1.190, p=0.551). Minör anomaliler de eklendiğinde; intrauterin ilaç maruziyeti hiç olmayan bebeklerin %30,2'sinde, ilk trimesterde olanların %26,8'inde, ilk trimester dışında olanların %27,7'sinde anomali saptanmıştır. İntrauterin ilaç maruziyetine göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=0.481, p=0.786).

Gebelikte alkol kullandığını beyan eden dört annenin hiçbirinin bebeğinde major anomali saptanmadığından ki-kare testi yapılamamıştır (Fisher'in kesin testi, p=1). Major ve minör anomaliler birlikte ele alındığında gebeliğinde alkol kullandığını beyan eden annelerin bebeklerinin %25'inde, kullanmadığını beyan edenlerin %28,8'inde anomali saptanmıştır. Gebelikte alkol kullanımına göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, p=1).

Gebeliğinde sigara kullandığını beyan eden annelerin bebeklerinin %6,7'sinde, kullanmadığını beyan edenlerin %6,9'unda major anomali saptanmıştır. Gebelikte sigara kullanımına göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı

değildir (Fisher'in kesin testi, $p=1$). Minör anomaliler de dahil edildiğinde; gebeliğinde sigara kullandığını beyan eden annelerin bebeklerinin %26,7'sinde, kullanmadığını beyan edenlerin %29'unda anomali saptanmıştır. Gebelikte sigara kullanımına göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ki-kare=0.145, $p=0.703$).

Gebeliğinde radyasyona maruziyeti olan annelerin bebeklerinin %9,1'inde, olmayanların %7'sinde major anomali saptanmıştır. İntrauterin radyasyon maruziyetine göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, $p=0.556$). Minör anomaliler de eklendiğinde, gebeliğinde radyasyona maruziyeti olan annelerin bebeklerinin %18,2'sinde, olmayanların %29,5'inde anomali saptanmıştır. İntrauterin radyasyon maruziyetine göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, $p=0.522$).

Tablo 27: Annelerin ilaç kullanımı ve teratojen maruziyetine göre anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Konjenital Major veya Minör Anomali				Toplam	
	Var		Yok		Var		Yok		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Annelerin gebelikte ilaç kullanım durumları										
Evet (Vitamin mineral haricinde ilaç kullanımı)	16	8,7	168	91,3	50	27,2	134	72,8	184	100
Hiç (Vitamin-mineral de kullanmayan)	1	3,0	32	97,0	6	18,2	27	81,8	33	100
Yalnızca vitamin-mineral	16	6,2	244	93,8	83	31,9	177	68,1	260	100
Toplam	33	6,9	444	93,1	139	29,1	338	70,9	477	100
Ki-kare=1.913, $p=0.384$					Ki-kare=3.239, $p=0.198$					
Annelerin folik asit kullanımı (kullanmayan x kullanan)										
Hiç kullanmayanlar	3	3,9	73	96,1	17	22,4	59	77,6	76	100
Kullananlar (zaman ve düzenden bağımsız)	30	7,7	362	92,3	118	30,1	274	69,9	392	100
Toplam	33	7,1	435	92,9	135	28,8	333	71,2	468	100
Ki-kare=1.334 $p=0.248$					Ki-kare=1.855, $p=0.173$					
Annelerin folik asit kullanımı (kullanmayan X düzenli kullanan)										
Hiç kullanmayan	3	3,9	73	96,1	17	22,4	59	77,6	76	100
Gebelik öncesinde başlayarak düzenli	11	11,2	87	90,1	28	28,6	70	71,4	98	100
Toplam	14	8,0	160	92,0	45	25,9	129	74,1	174	100
Ki-kare=3.064, $p=0.08$					Ki-kare=0.859, $p=0.354$					

Gebelikte ilaç kullanım zamanları										
Kullanmayanlar	19	6,0	296	94,0	95	30,2	220	69,8	315	100
İlk trimesterde	8	8,2	89	91,8	26	26,8	71	73,2	97	100
İlk trimester dışında	6	9,2	59	90,8	18	27,7	47	72,3	65	100
Toplam	33	6,9	444	93,1	139	29,1	338	70,9	477	100
Ki-kare=1.190, p=0.551					Ki-kare=0.481, p=0.786					
Gebelikte alkol kullanımı										
Yok	33	6,9	443	93,1	137	28,8	339	71,2	476	100
Var	0	0,0	4	100	1	25,0	3	75,0	4	100
Toplam	33	6,9	447	93,1	138	28,7	342	71,3	480	100
Bir hücrede beklenen değer 0 olduğundan analiz yapılamadı.					Fisher'in kesin testi, p=0.674					
Gebelikte sigara kullanımı										
Yok	29	6,9	391	93,1	122	29,0	298	71,0	420	100
Var	4	6,7	56	93,3	16	26,7	44	73,3	60	100
Toplam	33	6,9	447	93,1	138	28,7	342	71,3	480	100
Fisher'in kesin testi, p=1					Ki-kare=0.145, p=0.703					
Gebelikte radyasyon maruziyeti										
Yok	32	7,0	426	93,0	135	29,5	323	70,5	458	100
Var	1	9,1	10	90,9	2	18,2	9	81,8	11	100
Toplam	33	7,0	436	93,0	137	29,2	332	70,8	469	100
Fisher'in kesin testi, p=0.556					Fisher'in kesin testi, p=0.522					

4.2.4. Akrabalık ve Soygeçmişin Konjenital Anomalilere Etkisi

Ebeveynleri arasında akrabalık olmayan çocukların %6,8'inde ve yakın akrabalık durumunda %17,1'inde major anomali görüldü ancak uzak akraba olanlar arasında major anomaliye rastlanmadı. Major ve/veya minör tüm anomaliler ele alındığında akrabalık olmayanların %27,3'ünde, uzak akrabalık durumunda %41,7'sinde ve yakın akrabalıkta %29,1'inde anomali saptandı. Tüm anomalilerin sıklığı üzerinde akrabalık varlığının bir etkisi istatistiksel olarak gözlenmezken (Ki-kare=4.484, p=0.106), yakın akrabalığın major anomalileri anlamlı olarak artırdığı saptandı (Fisher'in kesin testi, p=0.02). Uzak akrabalık ve akrabalığı olmayan grup birleştirilerek analizler tekrar edildiğinde de fark yalnızca major anomaliler açısından anlamlı idi (Fisher'in kesin testi, p=0.04). Uzak ya da yakın bir akrabalığı bulunanlar aynı grupta incelendiğinde ise anlamlı farklılık yalnızca tüm anomaliler için mevcutken (Ki-kare=4.308, p=0.038) major anomaliler için ortadan kalkmıştır. Tüm

gruplamalar analiz edildiğinde yakın akrabaların major anomalileri ve uzak akrabaların minör anomalileri artırdığı yönünde bir sonuca varılmıştır.

Soygeçmişinde üç kuşak içerisinde konjenital anomalili birey olan bebeklerin %10,5'inde, olmayanların %6,7'sinde major anomali saptandı (Fisher'in kesin testi, $p=0.279$). Minör anomaliler de eklenirse; sırasıyla %36,8 ve %28,8'inde anomali görüldü (Ki-kare=1.541, $p=0.214$). Soygeçmişe göre anomali varlığı dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun üzerine zeka geriliği ve serebral palsi ifadeleri dışlanarak analizler yenilendiğinde de anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (soygeçmişte özellik olmayanlarda sırasıyla major ve tüm anomalilerin sıklığı %7 ve %29,7; soygeçmişinde özellik olanlarda %9,5 ve %33,3 ; major ve tüm anomaliler için p değerleri sırasıyla 0.529 ve 0.627). Pozitif soygeçmiş öyküsü için yalnızca anne baba ve kardeşlerdeki anomaliler kriter alınarak analizler yeniden tekrarlandığında ise major anomaliler için soygeçmişinde anomalili birey bulunması anlamlı bulundu (Anne, baba veya kardeşlerinde anomali bulunanlarda major ve tüm anomaliler sırasıyla %26,3 ve %47,4; kontrol grubunda sırasıyla %6,3 ve %29,3 idi ve p değerleri yine sırayla 0.008 ve 0.093 saptandı).

Tablo 28: Anne baba arasındaki akrabalık ve aile öyküsüne göre anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Konjenital Major veya Minör Anomali				Toplam	
	Var		Yok		Var		Yok		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Akrabalık *										
Yok	28	6,8	382	93,2	112	27,3	298	72,7	410	100
2. derece kuzenden uzak	0	0,0	36	100	15	41,7	21	58,3	36	100
2. derece kuzen ve daha yakın	6	17,1	29	82,9	13	37,1	22	62,9	35	100
Toplam	34	7,1	447	92,9	140	29,1	341	70,9	481	100
Fisher'in kesin testi p=0.02*					Ki-kare=4.484, p=0.106					
Akrabalık (uzak ve yok x yakın)*										
Yok veya uzak	28	6,8	382	93,2	112	27,3	298	72,7	410	100
Yakın	6	17,1	29	82,9	13	37,1	22	62,9	35	100
Toplam	34	7,6	411	92,4	125	28,1	320	71,9	445	100
Fisher'in kesin testi, p=0.04*					Ki-kare=1.541, p=0.214					
Akrabalık (yok x yakın ve uzak)*										
Yok	28	6,8	382	93,2	112	27,3	298	72,7	410	100
Yakın veya uzak akraba	6	8,5	65	91,5	28	39,4	43	60,6	71	100
Toplam	34	7,1	447	92,9	140	29,1	341	70,9	481	100
Ki-kare=0.242, p=0.623					Ki-kare=4.308, p=0.038*					
Soygeçmişinde konjenital anomalili birey öyküsü (üç kuşak içinde)										
Yok	25	6,7	347	93,3	107	28,8	265	71,2	372	100
Var	6	10,5	51	89,5	21	36,8	36	63,2	57	100
Toplam	31	7,2	398	92,8	128	29,8	301	70,2	429	100
Fisher'in kesin testi, p=0.279					Ki-kare=1.541, p=0.214					
Soygeçmişinde konjenital anomalili birey öyküsü (Birinci derece akrabalarda)*										
Yok	26	6,3	384	93,7	120	29,3	290	70,7	410	100
Var	5	26,3	14	73,7	9	47,4	10	52,6	19	100
Toplam	31	7,2	398	92,8	129	30,1	300	69,9	429	100
Fisher'in kesin testi, p=0.008, OR=5.2 (%95CI: 1.7-15.7)					Ki-kare=2.829, p=0.093					

*İstatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar.

4.2.5. Eğitim Düzeyi ve Sosyoekonomik Durumun Konjenital Anomalilere Etkisi

Annesinin öğrenim düzeyi ilköğretim ve altında olan bebeklerin %10,3'ü, ortaöğretim veya lise düzeyinde %5,4'ü, üniversite ve üzerinde %7,2'sinde konjenital major anomali görülmüştür. Annelerin öğrenim durumu ile major malformasyon sıklığı

arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ki-kare =2.581 p=0.275). Ancak tüm anomaliler incelendiğinde oranlar sırasıyla %41,4, %26,3, %24,8 saptanmıştır ve bu durumda annelerin eğitim düzeyi arttıkça anomali görülme sıklığı azalmaktadır. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (Ki-kare=9.129 p=0.01).

Babanın eğitim düzeyine göre yine eğitim düzeyi arttıkça sırasıyla major anomali sıklığı %5,4, %8, %6,5 (Fisher'in kesin testi, p=0.68) iken; minör anomaliler de eklendiğinde sırasıyla %30, %29,3, %27,3 olarak saptanmıştır (Ki-kare=0.250 p=0.88). Babanın eğitim durumuna göre malformasyon varlığının dağılımı anlamlı değildir.

Çalışan annelerin bebeklerinin %6,2'sinde çalışmayanların %7,3'ünde major anomali (Ki-kare=0.228, p=0.633), aynı sırayla %22,2 ve %32,3'ünde major ve/veya minör anomali saptanmıştır (Ki-kare=5.249, p=0.022). Annelerin çalışma durumlarına göre major ve/veya minör anomali varlığının dağılımı istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Çalışan babaların bebeklerinin %6,9'unda çalışmayanların %7,7'sinde major anomali saptanmıştır. Babaların çalışma durumlarına göre major anomali varlığının dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, p=1). Minör anomaliler de eklendiğinde; çalışan babaların bebeklerinin %28,4'ünde çalışmayanların %38,5'inde anomali saptanmıştır. Babaların çalışma durumlarına göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Fisher'in kesin testi, p=0.534).

Tablo 29: Anne ve babaların eğitim düzeyi ve çalışma durumuna göre anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Konjenital Major veya Minör Anomali				Toplam	
	Var		Yok		Var		Yok		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Annenin eğitim durumu*										
İlköğretim ve altı	10	10,3	87	89,7	40	41,2	57	58,8	97	100
Ortaöğretim/Lise	12	5,4	212	94,6	59	26,3	165	73,7	224	100
Üniversite ve üstü	11	7,2	142	92,8	38	24,8	115	75,2	153	100
Toplam	33	7,0	441	93,0	137	28,9	337	71,1	474	100
Ki-kare =2.581 p=0.275					Ki-kare=9.129 p=0.01					
Babanın eğitim durumu										
İlköğretim ve altı	6	5,5	104	94,5	33	30,3	77	70,7	110	100
Ortaöğretim/Lise	18	8,0	207	92,0	66	26,3	159	70,7	225	100
Üniversite ve üstü	9	6,5	130	93,5	38	27,3	101	72,7	139	100
Toplam	33	7,0	441	93,0	137	28,9	337	71,1	474	100
Fisher'in kesin testi, p=0.68					Ki-kare=0.250 p=0.88					
Annenin çalışma durumu*										
Çalışmıyor	23	7,3	290	92,7	101	32,3	212	67,7	313	100
Çalışıyor	10	6,2	152	9,8	36	22,2	126	77,8	162	100
Toplam	33	6,9	442	93,1	137	28,8	338	71,2	475	100
Ki-kare=0.228, p=0.633					Ki-kare=5.249, p=0.022					
Babanın çalışma durumu										
Çalışmıyor	1	7,7	12	92,3	5	38,5	8	61,5	13	100
Çalışıyor	32	6,9	429	93,1	131	28,4	330	71,6	461	100
Toplam	33	7,0	441	93,0	136	28,7	338	71,3	474	100
Fisher'in kesin testi, p=1					Fisher'in kesin testi, p=0.534					

*İstatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar.

4.2.6. Lojistik Regresyon Analizi

Lojistik regresyon analizi ile major anomaliler ve tüm anomaliler açısından anlamlı bulunan bağımsız değişkenler modele dahil edildi.

Major anomaliler açısından maternal İYE varlığının (OR:5,0, %95CI:1,5-16,7), birinci derece akrabalarda anomalili birey varlığının (OR:5,2, %95CI:1,6-16,1) ve yakın akrabalığın (OR: 2,9, %95CI:1,1-8,2) birbirlerine göre düzeltildiklerinde de anomali riskini artırdığı saptandı.

Düzeltilmiş modelde tüm anomaliler ele alındığında ise yine maternal İYE varlığında major veya minör anomali varlığının riski 4 kat (OR: 4,1, %95CI:1,5-11,4), YÜT kullanılanlarda kullanılmayanlara göre risk yaklaşık 2 kat (OR: 2,2, %95CI:1,0-4,7) yüksekti. Anneleri ilkököl ve daha az öğrenim düzeyine sahip olanlarda major ya da minor anomali riski üniversite mezunlarına kıyasla 2,3 kat yüksekti (OR: 2,3, %95 CI:1,2-4,3). Ortaokul ve lise mezunlarında üniversite ve üzeri öğrenim görmüş olanlara göre anlamlı bir risk artışı saptanmadı (OR: 1,06, %95CI: 0,6-1,8). Düzeltilmiş modelde akrabalık (p=0.107, OR:1,6, %95CI:0,9-2,8) ve birinci derece akrabalarda anomalili birey varlığı (p=0.196, OR:1,9, %95CI: 0,7-4,9) ile tüm anomalilerin varlığı arasındaki anlamlı ilişkinin kaybolduğu görüldü.

Tablo 30: Lojistik regresyon analizi

Major anomali riskini artıran faktörlerin lojistik regresyon analizi			
	B	p	OR (%95 CI)
Maternal idrar yolu enfeksiyonu	1,615	0,009	5,0 (1,5-16,7)
Soygeçmiş (Birinci derece akrabalarda anomalili birey öyküsü)	1,644	0,005	5,2 (1,6-16,1)
Akrabalık (Uzak ve yok x yakın)	1,084	0,037	2,9 (1,1-8,2)
Major veya minör anomalilerin riskini artıran faktörlerin lojistik regresyon analizi			
Maternal idrar yolu enfeksiyonu	1,414	0,006	4,1 (1,5-11,4)
Yardımcı üreme teknolojileri	0,801	0,038	2,2 (1,0-4,7)
Akrabalık (var x yok)	0,478	0,107	1,6 (0,9-2,8)
Soygeçmiş (Birinci derece akrabalarda anomalili birey öyküsü)	0,634	0,196	1,9 (0,7-4,9)
Annenin eğitim düzeyi:			
<i>Üniversite ve üzeri</i>	-	0,006	-
<i>Ortaöğretim ve Lise</i>	0,058	0,829	1,1 (0,6-1,8)
<i>İlköğretim ve altı</i>	0,864	0,005	2,4 (1,3-4,4)

4.2.7. Minör Anomali Sayısı ile Major Anomali İlişkisi

İki ya da daha çok minör malformasyonu olan çocukların %26,3'üne, bir ya da daha az minör malformasyonu olanların %5,4'üne bir major malformasyonun eşlik ettiği saptandı. İki veya daha fazla minör anomali varlığında major anomalinin eşlik etmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Fisher'in kesin testi, $p < 0.01$) ve iki ya da daha fazla minör malformasyonu olan çocuklarda major anomaliye sahip olma riski 6,3 kat (OR=6.31, %95 CI: 2.74-14.48) daha fazla olarak görüldü.

Tablo 31: Minör anomali sayısına göre major anomali sıklığı

	Konjenital Major Anomali				Toplam	
	Var		Yok		n	%
	n	%	n	%		
Minör anomali sayısı*						
≤1	24	5,4	424	94,6	448	100
≥2	10	26,3	28	73,7	38	100
Toplam	34	7,0	452	93,0	486	100
Fisher'in kesin testi, $p < 0.01$ *						

*İstatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar.

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada ve ülkemizde fetal ölümlerin, infant mortalite ve morbiditesinin en önemli sebeplerinden biri olan konjenital anomalilerin sıklığını ve etkileyen faktörleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan veya yenidoğan polikliniğine başvuran 486 hastada inceledik, verileri hastane bilgi sisteminden ve veri toplama formlarından sentezleyerek analiz ettik. Popülasyonumuzu oluşturan 486 hastanın 29'unda (%6) tek bir organ veya sistemi ilgilendiren major anomali, 5'inde (%1) multiple major anomali saptadık ve toplam major malformasyon sıklığını %7 olarak saptadık. Minör anomalilerin ise çok daha büyük bir oranda %25,7 (125 hasta) bulunduğunu saptadık. Major anomaliler arasında en sık kardiyovasküler anomalileri (%36,8) ikinci sıklıkta iskelet sistemi anomalilerini (%15,8) ve üçüncü sıklıkta KBB (%13,2) ile genitoüriner (%13,2) sistem anomalilerini gözlemledik. Konjenital anomalilerin sıklığını anlamlı olarak artıran faktörleri annelerin gebelikte idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi, gebelikte amniyon mayi bozukluklarının varlığı, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı, ikinci derece kuzen ve daha yakın akraba evliliği, birinci derece akrabalarda anomali varlığı, annenin eğitim düzeyi ve çalışma durumu olarak saptadık. Cinsiyet, doğum şekli, prematürite, doğum tartısı, çoğul gebelik, anne yaşı, gravida, parite, abortus, terminasyon ve ölü doğum sayısı, pregestasyonel veya gestasyonel diyabet, annelerin gebelikteki veya öncesindeki hastalıkları, gebelikteki ilaç kullanımları, gebelik izlem sıklıkları, folik asit kullanımı, alkol-sigara-radyasyon maruziyeti, babanın eğitim düzeyi ve çalışma durumu ile anomaliler arasında bir ilişki çalışmamız dahilinde gösteremedik. Minör anomali varlığının ve özellikle iki ve daha fazla minör anomali varlığında major anomali sıklığının anlamlı şekilde artmış olduğunu gözlemledik.

5.1. Bebeklere Ait Demografik Veriler, Doğum ve Postnatal Dönem Özellikleri

Çalışma popülasyonunda sezaryen ile doğumlar %57,4 ve preterm doğumlar %22,4 gibi oldukça yüksek oranlarda görülmektedir ancak analizler yalnızca üniversitemizde doğanlarda tekrarlandığında sezaryen oranı %49,7'ye ve prematürite oranı %20,9'a düşmektedir. CDC verilerinde sezaryen ile doğum oranlarının 2016 yılında tüm Avrupa genelinde %31,9'a kadar düştüğü görülmekte iken, DSÖ Avrupa

verilerine göre Türkiye’de 2006 yılında her 1000 canlı doğumda 318.36 olan bu oran en son 2013 verilerinde 503.6 sezaryen olarak saptanmıştır ve giderek artan bir trend göstermektedir (116–118). Ülkemizdeki başka bir üniversite hastanesinin kadın doğum kliniğinde 2002-2007 yılları arasında yapılan bir araştırmada da yine yıllar içinde artan bir trend göstererek 2007 yılında sezaryen oranı %51 olarak saptanmıştır (119). Çalışmamızdaki oranlar üniversitemize dış merkezden sıklıkla prematür veya sezaryen doğumlar sonucu dünyaya gelen yenidoğanların yönlendirildiğini düşündürmektedir, aile hekimleri tarafından sağlıklı term bebeklerin izlemi sıklıkla sorunsuzca yapılabildiğinden bu çıkarım mantığa da uygundur.

Erken doğum oranları ise yine CDC 2016 verilerine göre %9.85 iken, DSÖ’nün 184 ülkedeki verilerinde bu oran %5 ile %18 arasında değişmektedir ve söz konusu raporda 2010 yılında Türkiye’de preterm doğum oranı %12 olarak belirtilmiştir (114,116,120). Çalışmamızdaki yüksek oran hastanemizin üçüncü basamak bir merkez olmasından kaynaklı olabilir.

Prematürite oranı %22,4 iken düşük doğum ağırlıklı bebek oranının %13,8 gibi nispeten daha düşük olmasının nedeni olarak da çalışma grubunda prematüre olanların %65’ini 34-36 haftayı tamamlayan geç preterm bebeklerin oluşturması ya da anneler tarafından doğum haftalarının yanlış hatırlanmış olması sayılabilir. Bir kıyaslama yapmak gerekirse CDC 2016 verilerinde düşük doğum ağırlıklı bebeklerin oranı tüm canlı doğumlarda %8.17 olarak verilmiştir ancak bu verinin hastane tabanlı değil toplum tabanlı ve gelişmiş bir ülkeye ait olduğu akılda tutulmalıdır.

Çoğul gebelik oranı ABD’de toplum kökenli veritabanlarında %3.4 olarak gösterilmektedir (1). Bu çalışmada ise çoğul gebelikler tamamı ikiz olmak üzere %6’lık bir payı oluşturmaktadır. Yenidoğan polikliniğimizin bir referans merkezi olduğu düşünülürse toplumda sıklığın daha düşük saptanacağı düşünülebilir.

5.2. Konjenital Anomalilere Ait Veriler

Çalışmamızda 486 hastanın 29’unda (%6) tek bir organ veya sistemi ilgilendiren major malformasyon, 5’inde (%1) multiple major malformasyonlar saptandı ve toplam major malformasyon sıklığı %7 idi. Minör malformasyonlar da (n=125, %25,7) eklendiğinde toplam konjenital anomalili hasta sayısının 141’e (%29)

yükseldiği görüldü. Analizler yalnızca Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde doğan 320 hastada tekrarlandığında da büyük bir değişiklik göstermeksizin major anomali sıklığı %8,8 (28 hasta); tüm anomalilerin sıklığı %27,2 (87 hasta) olarak bulundu.

1999 yılında Tunçbilek ve arkadaşları tarafından Türkiye genelindeki 22 üniversite hastanesinde yapılan bir çalışmada Türkiye genelinde doğumların %3,7'sinde malformasyon varlığı gösterilmiştir (14). Üniversitemizde ise konjenital anomalilere yönelik en son çalışma 1994 yılına aittir ve bu çalışmada canlı doğumlarda major anomali sıklığı %1,6, minör anomali sıklığı %2,3 olmak üzere toplam frekans %3,9 olarak gösterilmiştir (15). Çalışmamızın dizaynı ve hasta sayısı bakımından benzer olan Denizli Pamukkale Üniversitesi'nde doğan ve yenidoğan ünitesinde takip edilen hastalarda bulunan tekli major anomali oranı %4.5, tek minör anomali oranı %4.2 ve çoklu anomaliler %1.3'tür (22). Ülkemizde tek bir yoğun bakım ünitesinde yürütülen bir çalışmada ise major anomali sıklığı %13.7 gibi çok yüksek bir oranda görülmüştür (11). Gelişmiş ülkelerdeki oranlar ise örneğin ABD'de major konjenital anomaliler canlı doğumlarda %3 ve Avrupa genelinde %2 sıklığında görülmektedir (5,7).

Bu sonuçlar göz önüne alındığında çalışmamızdaki anomali oranları yoğun bakım ünitelerindeki kadar yüksek değilse de bugüne kadar ülkemizde yapılan benzer çalışmalara göre oldukça fazladır. Bunun sebebi olarak birden çok faktör gösterilebilir: Öncelikle çalışmamızda sadece yenidoğan döneminde değil altı aylık bir süreçte tanı alan tüm malformasyonlar kaydedilmiştir ve bu sebeple anomali sıklığı fazla bulunmuş olabilir. Buna ek olarak çocuklarında konjenital anomalisi bulunan ailelerin anket çalışmasına daha fazla oranda katılmış olması ya da araştırmacıların veri toplama aşamasında anomalili hastaların bilgilerini toplamakta daha istekli olmuş olmaları mümkündür. Yine üniversitemizin son basamak bir sağlık kuruluşu olmasından dolayı toplum tabanlı araştırmalardan daha yüksek oranlar saptanması tabiidir.

Üniversitemizde 1994 yılındaki çalışmada %1,6 major ve %3,9 tüm anomalilerin sıklığı saptanmışken bugün DEÜTF'de doğanlarda bu sıklığın %8,8 ve %27,2 olarak görülmesi de dikkat çekicidir ve tüm Türkiye'de düzenli olarak toplum kökenli bir surveyans yapılması ve konjenital anomalilerin sıklığı ile mortalite ve

morbiditelerin ne düzeyde olduğunun yeniden belirlenmesi gerekliliğini gözler önüne sermektedir.

Üniversitemizde 1994 yılında yapılan çalışmada sistemlere göre anomalilerde ilk sırayı iskelet sistemi (%0.13) almış ve bunu sırasıyla ürogenital sistem, SSS ve kardiyovasküler sistem anomalileri izlemiştir. Çalışmamızda ise major anomaliler arasında en sık kardiyovasküler anomaliler (%36,8) ikinci sıklıkta iskelet sistemi anomalileri (%15,8) ve üçüncü sıklıkta kulak burun boğaz (%13,2) ile genitoüriner (%13,2) sistem anomalileri gözlenmiştir. Tüm anomaliler ele alındığında ise en sık GÜS anomalileri (%24,5), ikinci olarak SSS anomalileri (%20,9) ve üçüncü sırada baş boyun bölgesi anomalileri (%13,6) gelmektedir. Bu veriler ışığında konjenital anomali paternlerinin de zaman içinde değiştii söylenebilir.

Sonuç olarak bu artmış oranların tüm toplumdaki yansıması ve anomalilerin dağılımındaki yıllar içerisindeki farklılık daha geniş popülasyonu kapsayan araştırmalarla mutlaka desteklenmeli, nedenleri ivedilikle araştırılarak gerekli önlemler alınmalıdır.

Tablo 32'de karşılaştırma amacıyla ülkemizde yapılan çalışmalar, özellikleri ve sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 32: Türkiye'de yapılan çalışmaların özellikleri ve sonuçlarının özeti

Yazar	Çalışma Yeri	Yöntem	Başlık	Popülasyon özellik ve sayısı	Konj anomali sayısı (n) ve sıklığı (%)	En sık anomaliler ve ek bulgular
Say ve ark, 1969	Hacettepe Üni TF ve Ankara doğum evi	Kesitsel	Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı	1969'un ilk 10 ayında Ankara doğum evinde doğan 10.000 çocuk	%8.26	
Cenani ve ark, 1989	İstanbul, çok merkezli	Kesitsel	Konjenital malformasyon ve genetik hastalıkların sıklığı	1.12.1986-30.4.1988 İstanbul'daki 6 farklı merkezde doğan 28 hafta üzeri 66300 çocuk	n=321 %0.48	1. SSS 2. Sindirim 3. Ürogenital 4. İskelet
Polat ve ark, 1994	Dokuz Eylül Üni TF	Kesitsel, prospektif	İzmir ve çevresinde konjenital anomali sıklığı	Ağustos 1993-Ağustos 1994 arasında 589 canlı ve 13 ölü doğumda	Yaşayanlarda major anomali %1.6, tüm anomaliler %3,9. Ölü doğumlarda %2.25	1. İskelet 2. Ürogenital 3. SSS 4. KVS - 1 hastada trizomi 21
Tunçbilek ve ark, 1996	22 üniversite hastanesi	Kesitsel, prospektif	Türkiye'de konjenital anomali sıklığı dağılımı ve risk faktörleri	Haziran 1993- Temmuz 1994 arası üniversite kliniklerinde doğan 21907 yenidoğan	n=800 %3.7	1. KBB 2. Kas-iskelet 3. GÜS 4. SSS -27 hastada Down sendromu, -Kromozomal anomali sıklığı 1.32/1000

Himmetoğlu ve ark, 1996	Gazi Üni kadın hastalıkları ve doğum	Retrospektif	The incidence of congenital malformations in a Turkish population	1988-1995 arasında doğan 9160 çocuk	%1.1	1. SSS 2. Ürogenital 3. Yüz 4. Kas-iskelet - NTD insidansı %0.27
Polat ve ark, 1997	Denizli Pamukkale Üni. TF	Kesitsel, prospektif	Denizli ilinde 0-18 aylık çocuklarda görülen konjenital malformasyonlar	0-18 aylık 667 çocuk	%3,9 major %6,6 minör	1. Ürogenital (%65,7) 2. İskelet (%17,1) 3. SSS (%4,3) ve GİS (%4,3)
Atıcı ve ark, 2000	Adana Çukurova Üniversitesi TF	Kesitsel, prospektif	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde doğan bebeklerde konjenital malformasyon sıklığı	Mayıs 1993- Haziran 1994 Canlı veya ölü doğan >24 hf, >500 g 1275 bebek	%3.4	1. GÜS (%30) 2. Kas iskelet (%27) 3. KBB (%13) -Prematürite, akrabalık, gebelikte ateşli hastalık geçirme malformasyonu artırıyor.
Düzcan ve ark, 2001	Denizli, Pamukkale Üni TF	Kesitsel, prospektif	1997-1999 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde doğan bebeklerde konjenital malformasyon sıklığı	Pamukkale Üni EAH'de doğan ve yenidoğan ünitesinde izlenen 447 bebekten 378 'i	%4.5 tekli majör, %4.2 tekli minör, %1.3 çoklu anomali. Genel malformasyon oranı %11.1	1. Kas-iskelet (%1.32) ve GÜS (%1.32) 2. GİS (%0.53) -1 vakada Down sendromu

Kılınç ve ark, 2004	Diyarbakır Dicle Üni TF	Retrospektif	Fetal Anomalilerde Otopsi Bulguları	1998-2002 yılları arasında otopsi yapılan 147 fetal ve neonatal ölüm	n=44 %=30 Kromozomopati %11.3	1. GÜS (12.2) 2. İskelet (10.2) 3. SSS (8.1) -%18.1 sendromik (3 Down, 2 Patau, 2 Potter ve 1 Meckel Gruber Send.)
Biri ve ark, 2005	Ankara, Gazi Üni TF	Retrospektif	Bir Üniversite Hastanesinde Konjenital Malformasyonların Görülme Sıklığı ve Dağılımı	1988-2005 yılları arasında gerçekleşen 17259 doğum	%1.18	En Sık SSS
Göynüner, 2005	İstanbul Göztepe EAH	Retrospektif	Doğumlarda Majör Konjenital Anomalilerin Retrospektif Analizi	2000-2004 yılları içinde toplam 55493 doğum ve 56030 yenidoğan	Majör anomali %0.4	1. SSS
Tomatır ve ark, 2009	Denizli, Pamukkale üniversitesi TF	Retrospektif	Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey	63159 canlı doğumun verileri	%0.29	1. SSS (%31) 2. Yarı Dudak Damak (%19) 3. Kas İskelet (%14)
Gezginç ve ark, 2011	Konya Selçuk Üni TF	Retrospektif	Evaluation of Fetal Congenital Anomalies After 23 Weeks of Gestation: Clinical Analysis of 444 Cases	Ocak 2008 to Aralık 2010 arası doğan 7032 canlı ve ölü doğum	%6.3	1. SSS 2. Multiple 3. KVS

Balçık ve ark, 2012	Gaziantep Üni TF	Retrospektif	Üniversite hastanemizde konjenital anomalilerin görülme sıklığı ve dağılımı	YDYBÜ'de Eylül 2009- Ocak 2012 arası konjenital anomali nedeniyle izlenen 117 hasta	%14,8	1. KVS 2. SSS 3. GİS 6 bebekte trizomi
Çatak ve ark, 2014	Burdur	Kesitsel	Konjenital Malformasyonlu Bebek Doğurma Sıklığı ve Etkileyen Faktörler	En az bir kez gebelik yaşamış 958 kadınla yüz yüze görüşülmüş.	%4.2	1. SSS 2. Kas İskelet 3. KVS -Anne yaşı, annenin ve babanın eğitimi, ölü doğum, 5 yaş altında ölen çocuk varlığı ile KA sıklığı ilişkili
Dursun ve ark, 2014	Ankara, Sami Ulus YDYBÜ	Retrospektif	Distribution of congenital anomalies in a neonatal intensive care unit in Turkey	2005-2012 arası YDYBÜ'de izlenen 7450 hasta	%13.7 Mortalite %15.5	1. KVS (%68,8) 2. karaniyofasiyal (%23.8) 3. GÜS (%17.8) -Trizomi 21 en sık kromozomal bozukluk
Çalışmamız	İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi TF	Kesitsel, prospektif	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Doğan Ya Da Polikliniğe Başvuran Yenidoğanlarda Major/Minör Konjenital Anomali Frekansı Ve Etkili Faktörlerin Taranması	Ekim 2016- Mart 2017 arasında üniversitemizde canlı doğan veya yenidoğan polikliniğine başvuran 486 hasta	%7 major, %25,7 minör, %29 tüm anomaliler	Major: 1.KVS (%26,8) 2.İskelet (%15,8) 3.KBB (%13,2) ve GÜS (%13,2) Tüm anomaliler: 1. GÜS (%28,2) 2. SSS (%17,3) 3. Baş boyun (%11,2)

TF: Tıp fakültesi, SSS: Santral sinir sistemi, KVS: Kardiyovasküler sistem, KBB: Kulak burun boğaz, GÜS:Genitoüriner sistem, NTD: Nöral tüp defekti, GİS: Gastrointestinal sistem, KA: Konjenital anomali, YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

5.3. Prenatal Tanı (Saptanma) Oranları

2015 yılında yapılan bir Cochrane metaanalizine göre 24. gestasyonel haftaya kadar rutin USG ile konjenital anomalilerin saptanma oranı %16'dır ve doğuma kadar saptanma oranları %32'dir (Amerika'da yapılan RADIUS 1993 ve Norveç'te yapılan Alesund 1984 çalışma verileri, toplam 387 katılımcı) (100). Avrupa'da 61 merkezde yapılan "Eurofetus" isimli en geniş kapsamlı çalışmada 18-22. gestasyonel haftada tüm gebelere USG uygulanmış ve anomalilerin saptanma sensitivitesi %56.2 olarak bulunmuştur (102). Fransa'da yapılan bir çalışmada 1979-1999 yıllarında prenatal tanı oranlarını araştıran bir çalışmada 1994-99 yılları arasında bu oran %31.7 olarak saptanmış ve sensitivitenin malformasyonun tipi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Buna göre sensitivite nöral tüp defektleri (%79.7) ve üriner sistem (%50.7) anomalileri için yüksek ve konjenital kalp hastalıkları için düşük (%16.4) saptanmıştır (103).

Türkiye'de prenatal tanı oranlarını gösteren tüm ülkeyi kapsayan bir veri bulunamamıştır ve veriler çalışmalara dayanmaktadır. Ülkemizde Sami Ulus yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yedi yıllık dönemde izlenen 1024 major veya minör konjenital anomalili hastada prenatal tanı oranı %11 olarak bulunmuştur ve Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi'nde üç yıllık dönemde saptanan ve izlenen 21 major konjenital anomalili hastanın retrospektif incelemesinde 20'sinin (%95,2) antenatal tanısının olduğu ve %52,4'ünün ilk trimesterde tanı aldığı bildirilmiştir (11,121). Çalışmamızda ise prenatal saptanma oranı %44,2 (%17,3 ikinci trimester ve %25 son trimesterde olmak üzere) bulunmuştur. Mevcut çalışmalar arasındaki farkların nedeni sağlık hizmetlerinin kalite düzeyi ile ilintili olabileceği gibi konjenital anomalilerin dağılımı ve farklı prenatal tanı zorlukları nedeniyle de olabilir. Örneğin Fransa'da SSS anomalileri orantısız olarak daha fazla ve prenatal tanı oranları bu grupta yüksek iken çalışmamızda en sık kardiyak anomalilerin görülmesi ve saptanma zorluğunun daha fazla olması daha düşük oranlarda prenatal tanıya sebep olmuş olabilir. Sami Ulus çalışmasında kardiyak anomalilerin %68,8 ve çalışmamızda %26,8 ile major anomalilerde ilk sırada olması tanı oranlarını düşürmekteyken, Gaziosmanpaşa çalışmasında %71 oranında SSS anomalisi bulunması tanı oranlarını artırmış olabilir.

5.4. Konjenital Anomalilere Etkili Faktörlerin Araştırılması

5.4.1. Bebeklere Ait Demografik Veriler, Doğum Özellikleri ve Postnatal Dönem Özelliklerinin Etkileri:

Çalışmamızda konjenital anomali sıklığını cinsiyet, doğum şekli, prematürite, doğum tartısı ve çoğul gebelik değişkenlerinden hiçbiri istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde etkilememiştir. Daha önce yapılan pek çok geniş kapsamlı çalışmada anomalili hastaların prematüre doğum ve doğum ağırlıklarının düşük olma riski sağlıklı bebeklerden yüksek bulunmuştur ve prematürelerin konjenital anomalili olma riski de daha fazla olarak saptanmıştır (25,27,29). Sezaryenle doğum oranlarının da doğumsal defekti olan hastalarda fazla olduğuna dair yayınlar vardır (27). Çalışmamızda sezaryen ile doğanlar, prematüreler ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde major veya minör anomaliler hafifçe daha sık görülmüş olsa da istatistiksel ilişkisi gösterilememiştir. Bu ilişkiyi gösterebilmek için daha geniş bir popülasyona ihtiyaç vardır.

Dokuz Eylül Üniversitesi'nde doğanlarda diğer merkezlerde doğanlara oranla major anomaliler anlamlı olarak daha sık iken minör anomalilerde aynı farklılık mevcut değildir. Hastanede yatırılarak izlenenler ve ölen bebekler arasında konjenital major veya minör tüm anomaliler anlamlı şekilde daha sık olarak saptanmıştır. Bu değişkenler aslında konjenital anomaliye sebep değil aksine konjenital anomalinin bir sonucudurlar. Bu sebeple söz konusu veriler anomalili bebeklerin üçüncü basamak bir hastanede doğurtulmaları gerekliliği, ardından hastanede izlenmeleri ve daha sık olarak hayatlarını kaybetmelerinin bir sonucu olarak düşünülebilir.

5.4.2. Annelere Ait Özelliklerin Etkisi

5.4.2.1. Anne yaşı, gravida, ölü doğum:

Annelere ait özellikler incelendiğinde anomalisi olan ve olmayan gruplarda anne yaşı, gravida, parite, terminasyon, abortus ve ölü doğum sayısının farklı olmadığı görülmüştür. Anne yaşı 20 ve altı, 21-34 arası ile 35 ve üzeri olarak gruplandırıldığında major anomali sıklığının giderek arttığı görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir. Artan anne yaşının kromozomal anomalileri artırarak major malformasyonları artırdığı kesin olsa da kromozomal olmayan

anomaliler açısından artan anne yaşının bir risk faktörü olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Örneğin ABD'nin pek çok eyaletinin verileri kullanılarak 1997-2007 aralığını kapsayan bir çalışmada olgu ve kontrol gruplarında anne yaşları farklı bulunmamış ancak 20 yaş altındaki annelerde gastroşizis, amniyotik bant sekansı ve total pulmoner venöz dönüş anomalisinin, 40 yaş ve üzerinde bazı kardiyak anomalilerin artmış olabileceği belirtilmiştir (122). Ancak artmış anne yaşının kromozomal olmayan major anomali oranını azalttığını gösteren çalışmalar bile mevcuttur (123). Literatürde yine artan gravida ve ölü doğum sayısının anomali riskini artırdığına dair yayınlar mevcuttur (36,124,125). Bu çalışma dahilinde gravida, abortus ve ölü doğum sayısı yüksek olan hasta sayısı az olduğundan istatistiksel analizleri daha geniş popülasyonlarda tekrarlamak daha farklı sonuç verebilir.

5.4.2.2. Annelerin gebelik öncesi ve sırasındaki hastalıkları:

Annelerin gebelik öncesinde herhangi bir hastalığının bulunması, gebelik takip sayısı, diyabet varlığı, gebelikte preeklampsi, hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu dışında enfeksiyon hastalığı varlığı, erken doğum tehdidi veya kanama ve tiroid hastalığı çalışmamızda anomali sıklığını anlamlı olarak etkilememiştir. Yalnızca gebelikte annenin İYE geçirdiği durumlarda (Anomalilerin tümü için OR: 4,1, %95 CI: 1,5-11,4) ve amniyon mayi bozukluğu olan annelerde (%21,5 oranında major anomali, sağlıklı annelerde %6,5) konjenital anomaliler anlamlı olarak artmıştır.

Amniyon mayi bozuklukları bu noktada konjenital anomalilerin nedeni de sonucu da olabileceğinden şaşırtıcı bir veri değildir ancak idrar yolu enfeksiyonunun konjenital anomali sıklığını artırması tartışılması gereken bir bulgudur. Sendromik olmayan KVS anomalileri olan 3690 olgu ve 4760 kontrolü karşılaştıran bir çalışmada sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve AVSD ile maternal İYE ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki sülfonamid kullanımı veya ateş varlığıyla da değişmemiştir (126). Ancak 1997-2005 yıllarını kapsayan 187 AVSD'li bebeğin annesi ve 6703 kontrol arasında yapılan bir araştırmada maternal İYE ile AVSD arasında bir ilişki gösterilememiştir (127). Gastroşizisli 249 bebek ve 7104 kontrol arasında yapılan bir başka çalışmada idrar yolu enfeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinde risk 2.3 kat fazla (adjusted odds ratio = 2.3, 95% CI: 1.5, 3.5) ve hem İYE geçiren hem de 25 yaş altındaki annelerde risk en fazla saptanmıştır (OR:2.6, 95% CI: 1.7, 4.0) (128).

Macaristan'da konjenital anomalilerin olgu-kontrol sürveyansı sistemindeki verilere dayanılarak yapılan bir çalışmada ise gebeliğin ikinci veya üçüncü ayında bildirilen İYE ve ilişkili antibiyoterapinin hiçbir konjenital anomali tipini artırmadığı sonucuna varılmıştır (Olgu grubunda 1542 [6.75%] anne, kontrol grubunda 2188 [5.74%] anne gebeliğin herhangi bir döneminde İYE geçirmiştir [düzeltilmiş OR 95% CI: 1.15, 1.06-1.24]) (129). Çalışmamız dahilinde İYE geçiren 19 annenin (%3,9) tedavileri ele alındığında altısı yalnız fosfomisin,  ampisilin sulbaktam ve fosfomisin, biri sefuroksim ile fosfomisin ve biri adını bilmediği bir antibiyotik kullanmıştır. Literatürde bugüne kadar yapılan çalışmalarda sefalosporinlerin anal atrezileri artırabileceğine dair bir araştırma sonucu olmakla beraber yalnızca sefuroksime dair veya fosfomisin ile ilgili teratojenik olduklarına dair bir veri bulunmamıştır (130–132). Ampisilin için ise yarık dudak ve damak anomalisini ilk trimesterde kullanıldığında artırabileceğine dair veriler mevcuttur (132,133). Ancak alışmamızda ampisilin kullanan bu üç annenin bebeklerinin hiçbirinde yarık dudak damak anomalisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda gebeliğinde İYE geçiren annelerin bebeklerinde saptanan major anomaliler VSD, ift toplayıcı sistem, gastroşizis ve Fallot tetralojisi olarak saptanmıştır. Gebelikte ateş olup olmadığı ile ilgili veri toplanmamış olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Diyabetin major ve minör anomalileri artırdığı, toplum tabanlı olgu-kontrol çalışmaları ve metaanalizlere dayanılarak günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir (134,135). Diyabet tipleri arasında hangisinin daha büyük risk grubunu oluşturduğu ile ilgili araştırmalarda da pregestasyonel diyabetin (PGDM) sağlıklı veya GDM'li annelere göre daha büyük bir risk oluşturduğu görülmektedir (135). İtalya'da yapılan bir çalışmada pregestasyonel diyabetli ve özellikle de tip 2 DM'lu annelerin çocukları risk altında bulunmuştur (134). Günümüzde gestasyonel diyabetin PGDM'ye oranla daha masum olduğu düşünülmektedir, hatta bir sistematik derlemede GDM ile konjenital anomaliler arasında konjenital kalp hastalıkları ile ilgili düşük dereceli bir ilişki haricinde bir ilinti saptanmamıştır. Aynı çalışmada nöral tüp defektleri de yalnızca GDM'ye gebelik öncesi obezitenin eşlik ettiği durumlarda artmıştır ve bu annelerin GDM mi yoksa pregestasyonel tanısız tip 2 DM hastaları olup gebelikte tanı alan hastalar mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir (136). Kötü glisemik kontrol, riskleri hem major hem minör anomaliler için artırmaktadır ve

varsayımsal olarak bu riskler iyi bir diyabet kontrolü ile sınırlanabilir (134,137). Macaristan'da 79 tip 1 DM, 77 tip 2 DM ve 120 GDM'li anne bebeğinin sırasıyla 88, 141 ve 229 kontrolleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada ise konjenital anomali riskinin yalnızca tip 1 DM'li annelerin bebeklerinde ve yalnızca dört spesifik alt tipte (izole renal a/disgenezi, idrar yolunun obstrüktif anomalileri, kardiyovasküler anomaliler ve kaudal displazi sekansı) arttığı, total konjenital anomali riskinin yalnızca 1.5 kat fazla olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmalardan daha düşük saptanan bu risklerin nedeni olarak farkındalığın artışı ile birlikte daha iyi glisemik kontrol sağlanması, rutin folik asit profilaksisinin bazı konjenital anomalileri azaltmış olabileceği ve popülasyondaki tip 2 DM'li annelerin çoğunun genç ve kısa süredir tanılı olmaları gösterilmiştir (66). Çalışmamızda HbA1c'sinin yüksek olduğu bilinen beş annenin veya diyabeti olduğunu beyan eden toplam sekiz annenin hiçbirinin çocuğunda major anomali bulunmamıştır. Overt diyabetli annelerin çocuklarının birinde psödomeningosel ile sakral gamze, iki hastada da PFO saptanmıştır ve psödomeningosel travmaya sekonder olduğu düşünüldüğünden anomali sayılmamış, PFO'ların hiçbirisi çalışma tasarımında anomali kabul edilmemiştir. Sonuç olarak annenin diyabet durumu ile konjenital anomaliler arasında çalışmamız dahilinde bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum annelerin düzenli ve yakın gebelik izlemleri ile ya da hasta sayısının azlığı ile ilintili olabilir. Bunlara ek olarak çalışmamızda annelerin diyabet ile ilgili bilgileri öncelikle kendi beyanlarına dayandırılarak toplanmış sonrasında üniversitemizde takipli olan gebelerin durumları medikal kayıtlar ve tetkik sonuçları ile konfirme edilerek kategorize edilmiştir. Bu yöntemle hata payı azaltılmaya çalışılsa da üniversitemizde takipli olmayan gebelerin kendi beyanlarına güvenilmesi bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Bir çalışmada hastaların kendi beyanları diyabet açısından güvenilir bulunmuşsa da sözkonusu çalışmada özellikle diyabet tipleri ve gebelikteki diyabet durumlarının güvenilirliği çalışılmamıştır ve 45 yaş üzeri kişilerle yapılan bu çalışma bizim popülasyonumuzu yansıtmayabilir (138).

5.4.3. Antenatal Dönem ve Teratojen Maruziyetinin Etkileri

5.4.3.1. Yardımcı üreme teknolojileri:

Çalışmamızda yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı ile major anomali sıklığı değişmemiş ancak minör anomaliler de eklendiğinde tüm anomalilerin anlamlı

olarak arttığı saptanmıştır (YÜT kullanılanlarda %47,1'inde, kullanılmayanların %27,8'inde anomali, ki-kare=5.693, p=0.017). Lojistik regresyon analizleri sonrasında da bu farklılık değişmemiştir. Verilerimiz literatürle de uyumludur. Yapılan çalışmalarda YÜT ile tedavi gören kadınların konjenital malformasyonlu çocuk sahibi olma olasılığının fertil kadınlardan daha yüksek olduğu görülmektedir ancak bunun sebebinin infertilitenin kendisi mi yoksa YÜT'e bağlı uygulamalar mı olduğu kesin değildir (95,96). Kırk altı epidemiyolojik çalışmanın verileri ile yapılan bir metaanalizde IVF veya ICSI ile sahip olunan çocuklarda doğumsal defektler daha fazla bulunmuştur (RR 1.37, 95% CI 1.26-1.48) (97). YÜT ile anomalilerin artışının infertilite ile mi ilişkili olduğu sorusuna çalışmamız da bir cevap verememektedir.

5.4.3.2. Vitaminler ve folik asit:

Annenin gebelikte ilaç kullanımına göre anomali varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ancak gebelikte vitamin-mineral takviyesi dahil hiçbir ilaç almayan annelerin bebeklerinde %18,2 oranında, yalnızca gerekli vitamin-mineral desteği alanlarda %31,9 ve vitamin-mineral dışında bir ilaç kullananlarda %27,2 oranında anomali görülmesi yani hiçbir vitamin veya mineral takviyesi almayan grupta en düşük oranların saptanması düşündürücüdür. Multivitamin ve mineral desteğinin teratojen bir etkisi olabilir mi yoksa vitamin desteği kullanan grup daha riskli olabilir mi sorusunu akla getirebilir. Bu konuda literatürde de birbiriyle sonuçları örtüşmeyen çalışmalar mevcuttur. Shaw ve Yuskin çalışmalarında multivitamin kullanımının multiple konjenital anomalileri artırdığını iddia etmişlerdir (105,106). Ancak pek çok diğer çalışma folik asit ve/veya multivitamin kullanımının NTD'leri ve diğer bazı anomali gruplarını azalttığını göstermektedir (107,108). Multivitaminlerin tüm konjenital anomalilerin sıklığına etkisini ortaya koyan iki önemli çalışmada da multivitamin desteğinin konjenital anomalileri toplamda azalttığı yönünde bulgulara ulaşılmıştır (107,109). En son 2017 yılındaki bir metaanalizde de multivitamin kullanımının nöral tüp defektlerini, konjenital kalp hastalıkları, üriner sistem ve ekstremitelerdeki anomalilerini azalttığı gösterilmiştir ancak nöral tüp defektleri ile ilgili koruyuculuk haricindeki verilerin düşük ya da çok düşük kanıt düzeyinde olduğu belirtilmiştir (110). Bu konuda daha geniş tabanlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda folik asit kullanımı ile konjenital anomaliler arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak literatürde gerek randomize kontrollü çalışmalar gerek hayvan deneyleri ile folik asit kullanımının anomalileri azalttığı hemen hemen kesindir (73–75). Verilerimizin bu şekilde sonuçlanmasının nedeni çalışmamız dahilinde nöral tüp defekti bulunan hasta olmaması, popülasyonun sayısının azlığı ya da konjenital anomali riski fazla olan annelerin kullanmadıkları halde folik asit desteği kullandıkları yönündeki yanlı beyanları olabilir.

5.4.3.3. Gebelikte sigara ve alkol kullanımı:

Çalışmamızda gebelikte alkol kullandığını beyan eden yalnızca dört anne olması ve hiçbirinde konjenital anomali bulunmaması ve yalnızca birinde minör anomali saptanması nedeniyle istatistiksel analizler anlamlı veya güvenilir bulunmamıştır.

Sigara içen annelerin bebeklerinde toplam konjenital anomali prevalansı içmeyenlerden farklı görünmese de maternal sigara içimi ile yarık dudak ve/veya damak, gastroşizis, anal atrezi, ekstremiteler defektleri, konjenital kalp hastalıkları, parmak anomalileri ve bilateral renal agenezi/hipoplazinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (84–92). Sigara ilişkili malformasyonların belli gen varyantları taşıyan bireylerde görüldüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (93,94). Çalışmamızda annelerin sigara içimi ile konjenital anomaliler arasında bir korelasyon gösterilememiştir.

5.4.3.4. Radyasyon maruziyeti:

Bu çalışmada radyasyon maruziyeti de sigara ile benzer şekilde konjenital anomalileri istatistiksel olarak anlamlı oranda artırmamıştır. Ancak radyasyon maruziyeti hastalarımızın tamamında görüntüleme yöntemleri nedeniyle idi ve bunlardan da yalnızca biri ikinci trimesterde tomografi, diğerleri ilk trimesterde röntgen çekilmesi sonucu idi. Radyasyona en duyarlı zamanın postkonsepsiyonel 2-5. haftalar olduğu ve ilgili anomalilerin doz bağımlı olarak oluştuğu düşünülürse hasta grubumuzda konjenital anomalilerin artması çok da olası değildir (16).

5.4.4. Akrabalık ve Aile Öyküsünün Etkisi

Akrabalığın hem otozomal resesif geçişli hastalıkları artırdığı, hem de yakınlık derecesi arttıkça major anomali riskinin arttığı gösterilmiştir (139–143). Örneğin bir çalışmada amca-yeğen evliliklerinde rölatif risk 2.36 (0.98–5.68), birinci derece kuzen evliliklerinde 1.59 (1.22–2.07) ve daha uzak akraba evliliklerinde 1.20 (0.89–1.59) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ikinci derece kuzen evlilikleri ve daha yakın akraba evliliklerinde major anomali sıklığı artmıştır (OR: 2,9, %95CI: 1,1-8,2).

Tüm çalışma popülasyonda akraba evliliği oranı %14,7 iken, ikinci derece kuzen ve daha yakın olan grup %7,2'dir. İzmir'de 2012 yılına ait bir çalışmada yenidoğan servisinde izlenen konjenital kalp hastalığı bulunanların %16'sında akraba evliliği mevcut bulunmuştur (109). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2016 verilerine göre tüm Türkiye'de akraba evliliği oranı %23,2'dir ve bölgelere göre en düşük oran %8,9 ile Batı Marmara'da ve en yüksek %42,6 ile Güneydoğu Anadolu'dadır. Bu veriler ışığında konjenital anomali sıklığı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Soygeçmişinde anomalili birey olması çalışmamızda konjenital anomali riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa sebep olmamıştır ve aileler sıklıkla "Akrabalarınız arasında doğuştan sakatlığı, bir organ eksiği ya da fazlalığı olan biri var mı?" sorusuna bir ferдин zeka geriliği, konuşamama sorunu, yürüyememe sorunu olduğu şeklinde yanıtlar vermişlerdir. Bir kısım aile ise soygeçmişte mevcut olan metabolik bir hastalığı veya serebral palsiyi ifade etmişlerdir. Tüm bu cevaplar da bir konjenital anomaliyle veya ülkemizde otozomal resesif geçişli bir genetik bozuklukla ve eşlik eden anomalilerle ilişkili olabileceği düşünülerek soygeçmiş öyküsü pozitif olarak kaydedilmiştir. Soygeçmiş en fazla üçüncü kuşaktaki bozukluklarla sınırlandırılmıştır. Bunun üzerine zeka geriliği ve serebral palsy ifadeleri dışlanarak analizler yenilendiğinde de anlamlı bir farklılık saptanmamışken son olarak pozitif soygeçmiş öyküsü için yalnızca anne baba ve kardeşlerdeki anomaliler şeklinde kriterler daraltılıp analizler yeniden tekrarlandığında ise major anomaliler için soygeçmişinde anomalili birey bulunması anlamlı bulunmuştur (Anne, baba veya kardeşlerinde anomali bulunanlarda major ve tüm anomaliler sırasıyla %26,3 ve %47,4; kontrol grubunda sırasıyla %6,3 ve %29,3 idi ve p değerleri yine sırayla 0.008

ve 0.093 saptandı). Tüm bu analizler sonucunda literatürle uyumlu olarak birinci derece akrabalarda anomalili birey varlığından konjenital anomali riskinin arttığı çalışmamızda da gösterilmiştir (49,144).

5.4.5. Sosyoekonomik Durumun Etkisi

Çalışmamızda anneleri ilkokul ve daha az öğrenim düzeyine sahip olanlarda major ya da minor anomali riski üniversite mezunlarına kıyasla 2,3 kat (OR: 2,3, %95 CI:1,2-4,3) daha yüksektir. Çalışan annelerin çocuklarında da anomali sıklığı daha azdır (Çalışan annelerin çocuklarının %22,2 ve çalışmayanların %32,3'ünde major ve/veya minör anomali). Bulgularımız literatürle de uyumludur. 2014 yılında yapılan bir metaanalizde annelerin düşük eğitim düzeyi ve düşük ev gelirinin konjenital kalp hastalıklarını artırdığı ortaya konulmuştur (145). İzmir'de yapılan NTD'ye dair risk faktörlerini araştıran bir çalışmada da benzer şekilde annenin ve/veya babanın düşük eğitim düzeyi bir risk faktörü olarak bulunmuştur (146). Bizim çalışmamızda farklı olarak babaların eğitim veya çalışma durumları anomali sıklığını etkilememiştir. Çocuk sağlığında temel belirleyicinin babanın değil annenin sağlık durumu, beslenme durumu, folik asit alımı, sağlık hizmetine ulaşım olanağı ve bilgi düzeyi olması, bunun sebebi olabilir.

5.5. Minör Anomalilerin Major Anomalileri Yansıtma Gücü

Çalışmamızda da öncekilerle uyumlu olarak minör anomali sayısı arttıkça major anomali olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. Major anomali sıklıkları hiç minör anomalisi olmayanlarda %4.7 ve sırasıyla tek, iki, üç ve üçten fazla olanlarda %8, %0, %42,9 ve %58,3'tür. Artış trendine uymayan tek grup iki minör anomalisi olanlardır ve rastlantısal olarak bu 19 hastanın hiçbirinde major anomali saptanmamıştır. Minör anomali sayısının artışı ile birlikte major anomalilerin artması daha önceki literatürle de uyumlu olmakla birlikte daha kesin oranlara ulaşılması için daha geniş çalışma gruplarında benzer araştırmalar gereklidir (18,22,23,147).

5.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları Ve Güçlü Yanları

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hedeflenen popülasyonun tamamına ulaşamamış olmasıdır. Çalışmanın kapsadığı zaman aralığında hastanemizde

doğan 701 canlı doğumdan 320'sine (%46), YDYBÜ'nde izlenen 105 hastadan 44'üne (%42) ve yenidoğan polikliniğine başvuran 1143 hastadan 477'sine (%42) ulaşılmıştır. Bunun en önemli sebebi birden çok servis ve poliklinikten hasta verisi toplanması sırasında sık sık görevli hekimlerle görüşülmüş olmasına rağmen günlük işleyiş içerisinde yeterli motivasyon ve koordinasyonun sağlanamaması olabilir. Çalışmamızda buna ek olarak biasa neden olabilecek bir nokta anomalili bebeklerin ailelerinin anketi cevaplamakta ve hekimlerin de veri formunu doldurmakta oransal olarak daha istekli olma olasılığıdır. Yine kısıtlılık olarak düşünülebilecek bir diğer durumsa verilerin tamamının hastane bilgi sistemi üzerinden yeniden gözden geçirilmiş olmasına rağmen ilk olarak aile beyanlarına göre toplanması, sonrasında veriler düzenlenirken hastane sistemi üzerinden ulaşılamayan bilgilerin bu beyanlara dayandırılmasıdır ki bu da hata payını artırmış olabilir. Çalışmamızın hastane tabanlı bir çalışma olması dolayısıyla sonuçların tüm toplumu yansıtmadığı da akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızın güçlü yanları ise prospektif bir çalışma planı ile yalnızca yoğun bakımda izlenen hastaları değil poliklinik hastalarını da kapsaması, konjenital anomalilere yönelik etkili faktörleri ayrıntılı ve anlaşılır bir şekilde sorgulaması, verilerin yalnızca ailelerden toplanan bilgilere dayalı kalmayarak hastane bilgi sisteminden de özenle araştırılarak tüm verilerin sentezlenmiş olması, yalnızca yenidoğan dönemi değil hastalar altı aylık olana kadar saptanan tüm anomalileri içermesi, kurumumuzda sağlık izlemleri yapılan yenidoğanların özellikle konjenital anomaliler açısından ayrıntılı olarak incelenerek bilgi sahibi olunmasını sağlamasıdır. Kısıtlılıkları olsa da çalışmamızın hastanemizde konjenital anomali oranlarına etkili faktörlerin bilinmesinde önemli bir kaynak oluşturacağı ve anomalilerin önlenmesi için bir hastane veya ülke eylem planı oluşturulması halinde bu konuda yol gösterici olacağı kesindir.

6. SONUÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde altı aylık dönemde konjenital major ve/veya minör anomali sıklığını ve etkili faktörlerini araştırdığımız bu çalışmada anomali sıklığının zamanla bir artış göstermiş olabileceğini ve karşılaştığımız anomalilerin dağılımının yıllar içinde farklılaştığını gözlemledik. Bekleneceği üzere anomalilerin antenatal tarama tetkiklerinde ve ultrasonografilerinde bir sorun saptananlarda, yenidoğan servis veya yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar ile hayatını kaybedenler arasında daha sık olduğunu gösterdik. Konjenital anomalilerin sıklığını anlamlı olarak artıran faktörler olarak annelerin gebelikte idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi, gebelikte amniyon mayi bozukluklarının varlığı, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı, ikinci derece kuzen ve daha yakın akraba evliliği, birinci derece akrabalarda anomali varlığı, annenin eğitim düzeyi ve çalışma durumu olarak saptadık. Minör anomali varlığının ve özellikle iki ve daha fazla anomali varlığında major anomali sıklığının anlamlı şekilde artmış olduğunu gözlemledik.

Tüm bu sonuçlar ışığında konjenital anomalilere dair ülke genelinde ivedilikle bir sürveyans çalışmasının başlatılması ve sürekliliği olan bir veritabanının oluşturulması gerekli görülmektedir. Anomali sıklığındaki artış nedeniyle öncelikle kadın hastalıkları ve doğum hekimleri ile pediatri hekimlerinin sonrasında ise tüm hekimlerin ve toplumun bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi, ulusal politikalar ile anomalilerin azaltılması yönünde adımlar atılması gerekliliği açıktır. Ülkemizde akraba evliliklerinin azaltılması ve kadınların eğitim düzeyinin artırılması ile de konjenital anomalilerin çok büyük bir oranda önüne geçilebileceği öngörülebilmektedir.

Maternal idrar yolu enfeksiyonunun ve yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı ile anomalilerin ilişkisini ve patogenezi araştıran geniş hasta popülasyonunu kapsayan randomize kontrollü ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. WHO | Congenital anomalies. *WHO* Published Online First: 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>
2. Hug L, Sharrow D, You D. Levels and Trends in Child Mortality, Report 2017. 2017
3. Hoyert DL, Gregory ECW. National Vital Statistics Reports Volume 65, Number 7 October 31, 2016. Cause of Fetal Death: Data From the Fetal Death Report, 2014. *Natl Vital Stat Reports* 2014: 65:1–25.
4. Heron M. National Vital Statistics Reports Volume 65, Number 5 June 30, 2016 Deaths: Leading Causes for 2014. https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr65/nvsr65_05.pdf
5. Centers for Disease Control and, Prevention. Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008: 57:1–5.
6. Arth AC, Tinker SC, Simeone RM ve ark. Inpatient Hospitalization Costs Associated with Birth Defects Among Persons of All Ages—United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017: 66:41–46.
7. EUROCAT Central Registry Agency for Health and Consumers ECWCC for the S of CA. EUROCAT Annual Surveillance Report.2014. www.eurocat.ulster.ac.uk
8. Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003: 17:17–21.
9. Demirel G, Tezel B, Özbaş S ve ark. Rapid decrease of neonatal mortality in Turkey. *Matern Child Health J* 2013: 17:1215–1221.
10. WHO. GHO | Causes of Child Mortality | By country - Turkey. 2016. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ghe2002015-TUR?lang=en>

11. Dursun A, Zenciroğlu A, Hakan N ve ark. Distribution of congenital anomalies in a neonatal intensive care unit in Turkey. *J Matern Neonatal Med* 2014; 27:1069–1074.
12. Balcı O, Taviloğlu Z, Yılmaz A ve ark. The incidence and distribution of the congenital anomalies in our University Hospital. *Gaziantep Med J* 2012; 18:81–84.
13. Tomatır AG, Demirhan H, Sorkun HÇ ve ark. Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey. *Genet Mol Res* 2009; 8:19–27.
14. Tunçbilek E, Alikasıfoğlu M, Akadlı B ve ark. Türkiye’de konjenital malformasyon sıklığı dağılımı ve risk faktörleri. TÜBİTAK TAG 1996.
15. Polat M, Erçal D. *İzmir ve Çevresinde Konjenital Anomali Sıklığı*. 1994.
16. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Human Birth Defects. In: *The Developing Human, 10th Edition*. 2016: 457–486.
17. Marden P, Smith D, McDonald M. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 1964; 64:357–371.
18. Leppig KA, Werler MM, Cann CI ve ark. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr* 1987; 110:531–537.
19. Holmes LB. Current concepts in genetics. Congenital malformations. *N Engl J Med* 1976; 295:204–207.
20. Egbe A, Lee S, Ho D ve ark. Effect of Race on the Prevalence of Congenital Malformations among Newborns in the United States. *Ethn Dis* 2015; 25:226–231.
21. Christianson A, P. HC, Modell B. March of Dimes Global Report on Birth Defects 2006. 2006:1–84.
22. Campaña H, Rittler M, Poletta FA ve ark. Minor anomalies: Can they predict specific major defects? A study based on 23 major and 14 minor anomalies in over 25,000 newborns with birth defects. *Am J Perinatol* 2014; 31:447–454.

23. McPherson E, Cold C. Minor anomalies in stillborn and second trimester miscarried fetuses. *Am J Med Genet Part A* 2016; 170:52–59.
24. Kumar P, Burton BK. *Congenital malformations: evidence-based evaluation and management*. 2008. doi:10.1036/0071471898
25. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR ve ark. The Contribution of Birth Defects to Preterm Birth and Low Birth Weight. *Obstet Gynecol* 2007; 110:318–324.
26. Grandi C, Luchtenberg G, Rittler M. The Contribution of Birth Defects to Spontaneous Preterm Birth. *Am J Perinatol* 2007; 24:487–492.
27. Rasmussen SA, Moore CA, Paulozzi LJ ve ark. Risk for birth defects among premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2001; 138:668–673.
28. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE ve ark. The Association Between Major Birth Defects and Preterm Birth. *Matern Child Health J* 2009; 13:164–175.
29. Nhoncane GC, Germano CMR, de Avó LR da S ve ark. Maternal and perinatal aspects of birth defects: a case-control study. *Rev Paul Pediatr* 2014; 32:24–31.
30. Parker SE, Mai CT, Canfield MA ve ark. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010; 88:1008–1016.
31. Xie D, Yang T, Liu Z ve ark. Epidemiology of Birth Defects Based on a Birth Defect Surveillance System from 2005 to 2014 in Hunan Province, China. *China PLoS ONE* 2016; 11. doi:10.1371/journal.pone.0147280
32. Cenani A, Erginel A, Topçuoğlu D ve ark. Konjenital malformasyon ve genetik hastalıkların sıklığı. 1989.
33. Himmetoğlu O., Tiras MB, Gürsoy R ve ark. The Incidence of congenital malformations in a Turkish population. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 55:117–121.
34. Biri A, Onan A, Korucuoğlu Ü ve ark. Bir Üniversite Hastanesinde Konjenital Malformasyonların Görülme Sıklığı ve Dağılımı. *Perinatoloji Derg* 2005; 13:1–5.

35. Gezginç K, Karataylı R, Yazıcı F ve ark. Evaluation of Fetal Congenital Anomalies After 23 Weeks of Gestation : Clinical Analysis of 444 Cases. *Gynecol Obs Reprod Med* 2011; 17:142–145.
36. Çatak B, Öner C, Sütlü S ve ark. Konjenital Malformasyonlu Bebek Doğurma Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. *TAF Prev Med Bull* 2014; 13:445–450.
37. Kılınç N, Önen A, Yayla M. Fetal Anomalilerde Otopsi Bulguları. *Perinatoloji Derg* 2004; 12:1–6.
38. Polat A, Demirkan F, Aybek Z. Denizli ilinde 0-18 aylık çocuklarda görülen konjenital malformasyonlar. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 1997; 13:242–245.
39. Atıcı A, Narlı N, Yılmaz M ve ark. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde doğan bebeklerde konjenital malformasyon sıklığı. *Med Netw Klin Bilim ve Dr* 2000; 6:231–236.
40. Balcı O, Taviloğlu ZŞ, Yılmaz AF ve ark. Üniversite hastanemizde konjenital anomalilerin görülme sıklığı ve dağılımı (The incidence and distribution of the congenital anomalies in our University Hospital). *Gaziantep Tıp Derg* 2012; 18:81–84.
41. Parikh AS, Mitchell AL. Congenital Anomalies. In: *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 2-Volume Set*. Elsevier Inc. 2015: 436–457.
42. Horton WA, Lunstrum GP. Fibroblast growth factor receptor 3 mutations in achondroplasia and related forms of dwarfism. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3:381–385.
43. Graham JM. *Smith' s Recognizable Patterns of Human Deformation*. 3rd ed. 2007
44. Aicardi J, Chevrie J RF. [Spasms-in-flexion syndrome, callosal agenesis, chorioretinal abnormalities]. - PubMed - NCBI. *Arch Fr Pediatr* 1969; 26:1013–1020.

45. Solomon BD, Bear KA, Kimonis V ve ark. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. *Am J Med Genet A* 2012: 158A:3087–3100.
46. Czeizel A. First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology* 1997: 55:299–305.
47. Lancaster PALL. Causes of birth defects: Lessons from history. *Congenit Anom (Kyoto)* 2011: 51:2–5.
48. Nelson K, Holmes LB. Malformations Due to Presumed Spontaneous Mutations in Newborn Infants. *N Engl J Med* 1989: 320:19–23.
49. Turnpenny PD, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 14th ed. 2012
50. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB ve ark. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *Bmj* 2017: 357:1–8.
51. Gezginç K, Karataylı R, Yazıcı F ve ark. Yirmiüçüncü Gebelik Haftasından Sonraki Fetal Konjenital Anomalilerin Değerlendirilmesi: 444 Vakanın Klinik Analizi. *Gynecol Obs Reprod Med* 2011: 17:142–145.
52. Collins VR, Muggli EE, Riley M ve ark. Is Down syndrome a disappearing birth defect? *J Pediatr* 2008: 152:20–4, 24.e1.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006: 54:1301–1305.
54. Reddy UM, Page GP, Saade GR. The role of DNA microarrays in the evaluation of fetal death. *Prenat Diagn* 2012: 32:371–375.
55. Hook EB. Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. *Am J Hum Genet* 1983: 35:110–116.
56. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985: 70:11–17.

57. Kratzer PG, Golbus MS, Schonberg SA ve ark. Cytogenetic evidence for enhanced selective miscarriage of trisomy 21 pregnancies with advancing maternal age. *Am J Med Genet* 1992: 44:657–663.
58. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002: 9:2–6.
59. Cavadino A, Morris JK. Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* 2017: 173:953–958.
60. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A ve ark. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010: 88:791–803.
61. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M ve ark. Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes–obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995–2006). *Ir J Med Sci* 2012: 181:105–109.
62. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007: 30:1920–1925.
63. Bell R, Glinianaia S V, Tennant PWG ve ark. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012: 55:936–947.
64. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A ve ark. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000: 182:313–320.
65. Al Kaissi A, Klaushofer K, Grill F. Caudal regression syndrome and popliteal webbing in connection with maternal diabetes mellitus: a case report and literature review. *Cases J* 2008: 1:407.

66. Bánhidly F, Ács N, Puhó EH ve ark. Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: A population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* 2010; 50:115–121.
67. Brent RL. How Does a Physician Avoid Prescribing Drugs and Medical Procedures That Have Reproductive and Developmental Risks? *Clin Perinatol* 2007; 34:233–262.
68. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK ve ark. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet (London, England)* 2016; 388:891–897.
69. Dreier JW, Andersen A-MN, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* 2014; 133:e674-88.
70. Schinzel AA, Smith DW, Miller JR. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 1979; 95:921–930.
71. DL R, JM C, RE P ve ark. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 2002
72. MR S, RS W. *Genetics in Primary Care & Clinical Medicine*. New York: Prentice-Hall International Inc. 1996
73. Berry RJ, Li Z, Erickson JD ve ark. Prevention of Neural-Tube Defects with Folic Acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341:1485–1490.
74. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL ve ark. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: A systematic literature review. *PLoS One* 2016; 11:1–31.
75. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the First Occurrence of Neural-Tube Defects by Periconceptional Vitamin Supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832–1835.

76. WHO. Global registry and database on craniofacial anomalies. Geneva, Switzerland 2002
77. WHO. Global registry and database on craniofacial anomalies. Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies. Geneva, Switzerland 2001
78. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM ve ark. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343:1608–1614.
79. Butali A, Little J, Chevrier C ve ark. Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts etiology: An individual participant data pooled-analysis. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2013; 97:509–514.
80. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S ve ark. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology* 1996; 54:27–33.
81. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R ve ark. Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies. *JAMA* 2009; 301:636.
82. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC ve ark. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane database Syst Rev* 2015; :CD007950.
83. Van T. Tong, Patricia M. Dietz, Brian Morrow ve ark. Trends in Smoking Before, During, and After Pregnancy — Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 Sites, 2000–2010. 2013
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6206a1.htm?s_cid=ss6206a1_e
84. Werler MM. Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology* 1997; 55:382–388.
85. Seidman DS, Ever-Hadani P, Gale R. Effect of maternal smoking and age on congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1046–1050.

86. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 34:206–210.
87. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992; 45:361–367.
88. Yuan P, Okazaki I, Kuroki Y. Anal atresia: effect of smoking and drinking habits during pregnancy. *Jpn J Hum Genet* 1995; 40:327–332.
89. Källén K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health* 1997; 87:29–32.
90. Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S ve ark. Risk of Congenital Heart Defects in the Offspring of Smoking Mothers: A Population-Based Study. *J Pediatr* 2015; 166:978–984.e2.
91. Man L-X, Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:301–308.
92. Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM ve ark. Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Epidemiol* 2008; 168:1259–1267.
93. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ ve ark. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996; 58:551–561.
94. Shi M, Christensen K, Weinberg CR ve ark. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *Am J Hum Genet* 2007; 80:76–90.
95. Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J ve ark. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA Pediatr* 2016; 170:e154934.

96. Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML ve ark. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2015: 103:119–126.
97. Wen J, Jiang J, Ding C ve ark. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2012: 97:1331–1337.e4.
98. Vermeiden JPW, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril* 2013: 99:642–651.
99. Mussa A, Molinatto C, Cerrato F ve ark. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics* 2017: 140:e20164311.
100. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* 2015: :CD007058.
101. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P ve ark. Fetal anomalies in a controlled one-stage ultrasound screening trial. A report from the Helsinki Ultrasound Trial. *J Perinat Med* 1994: 22:279–289.
102. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999: 181:446–454.
103. Stoll C, Alembik Y, Dott B ve ark. Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies. *Ann Genet*: 45:115–121.
104. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B ve ark. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. In: Alldred SK, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2017: CD012600.
105. Yuskiv N, Honein MA, Moore CA. Reported multivitamin consumption and the occurrence of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2005:136A:1–7.

106. Shaw GM, Croen LA, Todoroff K ve ark. Periconceptional intake of vitamin supplements and risk of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2000; 93:188–193.
107. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78:151–161.
108. Wilson RD, Wilson RD, Désilets V ve ark. Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid Supplementation 2007: The Use of Folic Acid in Combination With a Multivitamin Supplement for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Canada* 2007; 29:1003–1013.
109. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet* 2004; 125C:12–21.
110. Wolf HT, Hegaard HK, Huusom LD ve ark. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:404.e1-404.e30.
111. Fong A, Serra AE, Gabby L ve ark. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:641.e1-641.e7.
112. Menticoglou SM, Manning FA, Morrison I ve ark. Must macrosomic fetuses be delivered by a caesarean section? A review of outcome for 786 babies greater than or equal to 4,500 g. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32:100–103.
113. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Perinatal care at the threshold of viability. Number 38, September 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79:181–188.
114. WHO | Preterm birth. WHO Published Online First: 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
115. Creinin MD, Simhan HN. Can We Communicate Gravidity and Parity Better? *Obstet Gynecol* 2009; 113:709–711.

116. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJKS ve ark. Births: Final Data for 2016. *Natl Vital Stat Reports* 2016: 67.
https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr67/nvsr67_01.pdf
117. WHO Europe. <http://data.euro.who.int/hfad/>.
118. Betrán AP, Ye J, Moller A-B ve ark. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One* 2016: 11:e0148343.
119. Marmara Üniversitesi. Tıp Fakültesi. M, İsaoglu Ü, Kadanalı S. *Marmara medical journal*. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009 <http://e-dergi.marmara.edu.tr/marumj/article/view/5000118397>
120. Linked to 'Born too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth'. Country data and rankings for preterm birth 'Born too Soon Glob Action Rep Preterm Birth' 2012: :6–9.
121. Çakmak B, Hısim Y, Aysal T ve ark. Major Konjenital Anomaliler: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Üç Yıllık Deneyim. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2012: 4:24–28.
122. Gill SK, Broussard C, Devine O ve ark. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology — United States, 1997-2007. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2012: 94:1010–1018.
123. Goetzinger K, Shanks A, Odibo A ve ark. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *Am J Perinatol* 2016: 34:217–222.
124. Csermely G, Susánszky É, Czeizel AE ve ark. Possible association of first and high birth order of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary 2013; a population-based case-matched control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018: 179:181–186.
125. McNeese Melanie L, Josephine SB, Hao D ve ark. The association between maternal parity and birth defects. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2015: 103:144–156.

126. Cleves MA, Malik S, Yang S ve ark. Maternal urinary tract infections and selected cardiovascular malformations. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2008; 82:464–473.
127. Patel SS, Burns TL, Botto LD ve ark. Analysis of selected maternal exposures and non-syndromic atrioventricular septal defects in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A:2447–2455.
128. Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. Maternal Genitourinary Infections and the Risk of Gastroschisis. *Am J Epidemiol* 2014; 180:518–525.
129. Bánhidý F, Ács N, Puhó E ve ark. Maternal urinary tract infection and related drug treatments during pregnancy and risk of congenital abnormalities in the offspring. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2006; 113:1465–1471.
130. Ailes EC, Gilboa SM, Gill SK ve ark. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2016; 106:940–949.
131. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R ve ark. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:161–165.
132. Koeda T, Moriguchi M. [Effect of fosfomycin-calcium on reproductive performance of rat and rabbit: teratogenicity test (author's transl)]. *Jpn J Antibiot* 1979; 32:546–554.
133. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT ve ark. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:140–147.
134. Rosenn B, Miodovnik M, Dignan PS ve ark. Minor congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic women: association with poor glycemic control. *Obstet Gynecol* 1990; 76:745–749.
135. Correa A, Gilboa SM, Besser LM ve ark. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:237.e1-237.e9.

136. Parnell AS, Correa A, Reece EA. Pre-pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review. *Matern Child Health J* 2017; 21:1105–1120.
137. Mironiuk M, Kietlińska Z, Jezierska-Kasprzyk K ve ark. A class of diabetes in mother, glycemic control in early pregnancy and occurrence of congenital malformations in newborn infants. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24:193–197.
138. Okura Y, Urban LH, Mahoney DW ve ark. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:1096–1103.
139. Bittles AH, Mason WM, Greene J ve ark. Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. *Science* 1991; 252:789–794.
140. Bittles AH, Black ML. The impact of consanguinity on neonatal and infant health. *Early Hum Dev* 2010; 86:737–741.
141. Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL ve ark. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report. *Genet Med* 2011; 13:841–847.
142. Harlap S, Kleinhaus K, Perrin MC ve ark. Consanguinity and birth defects in the jerusalem perinatal study cohort. *Hum Hered* 2008; 66:180–189.
143. Bennett RL, Motulsky AG, Bittles A ve ark. Genetic Counseling and Screening of Consanguineous Couples and Their Offspring: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002; 11:97–119.
144. Romitti PA. Utility of Family History Reports of Major Birth Defects as a Public Health Strategy. *Pediatrics* 2007; 120:S71–S77.
145. Yu D, Feng Y, Yang L ve ark. Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies. *PLoS One* 2014; 9:e111056.

146. Mandıracıoğlu A, Ulman I, Lüleci E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in Izmir, Turkey: A nested case-control study. *Turk J Pediatr* 2004; 46:214–220.
147. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J Pediatr* 1964; 64:357–371.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR			
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
FAKS	0 232 412 22 43			
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3031-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>		AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Doğan ya da Polikliniğe Başvuran Yenidoğanlarda Major/Minör Konjenital Anomali Frekansı ve Etkili Faktörlerin Taranması		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Özlem GİRAY BOZKAYA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>		ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input checked="" type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

BİLGİLERİ	Karar No:2017/02-34	Tarih:09.02.2017
	Prof.Dr.Özlem GIRAY BOZKAYA'nın sorumlusu olduğu "Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Doğan ya da Polikliniğe Başvuran Yenidoğanlarda Major/Minör Konjenital Anomali Frekansı ve Etkili Faktörlerin Taranması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinc ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Anne-Babalara Yönelik Gönüllü Onam Formu

Doğumdan itibaren var olan yapısal bozukluklar ve sakatlıkların varlığı, ülkemizde yaygın olan ancak sıklığı tam olarak bilinmeyen bir sorundur. Bu nedenle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı ve Çocuk Genetik Bilimdalı olarak bu hastalıkların sıklık ve nedenlerini belirleyecek bir çalışma yürütüyoruz. Çalışma sonucunda bu hastalıkları nasıl engelleyebileceğimize dair fikirler edineceğimizi umuyoruz. **Bu çalışma çerçevesinde size soracağımız sorulara verdiğiniz tüm yanıtlar, kesinlikle gizli tutulacak, yayınlansa dahi hiçbir isim veya kimlik bilgisi belirtilmeyecektir. Gerekli hallerde çekilen fotoğraflar tamamen tanı amaçlıdır, kesinlikle yayınlanmayacaktır. Çalışma kapsamında hastanıza ait önceki görüntüleme ve tetkik sonuçları da incelenecektir.**

Soruları yanıtlamak istemiyorsanız, bunu yapmakta serbestsiniz ve soruları cevaplamamanız çocuğunuza yapılacak müdahaleleri değiştirmeyecektir. Şu anda çalışmaya katılsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda neden göstermeden çalışmayı bırakmakta özgürsünüz.

Ankete katılmayı **kabul ediyorsanız, EVET kutusuna** bir X işareti koyun. **Kabul etmiyorsanız**, lütfen **HAYIR kutusuna** bir X işareti koyun ve imzalayın.

Anket sorularını cevaplamak istiyorum.

AD SOYAD - İMZA

?EVET ?HAYIR

Katılımınız için çok teşekkür ederiz.

Dr. Hatice Karaoğlu Asrak

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Balçova/İZMİR

Tel: 0 5543076740

Ek 3: Konjenital Anomaliler İçin Veri Toplama Formu

KONJENİTAL ANOMALİLER İÇİN VERİ TOPLAMA FORMU

Poliklinik / Kadındoğumservisi / Yoğunbakım / YD servisi

Tarih: __ / __ / ____

Varsa hasta barkodu

- 1) Hasta adı-soyadı:
- 2) Anne TC / Hasta TC / Hasta No:
- 3) Doğum yeri: Dokuz Eylül Üniversitesi Dış merkez
- 4) Doğum tarihi (GG/AA/YYYY):
- 5) Cinsiyet: Kız Erkek Belirsiz
- 6) Doğum şekli: NSVY C/S
- 7) Doğum tartısı: gram
- 8) Gestasyonel hafta (tamamlanmış olan gebelik haftası):
- 9) Doğan bebek sayısı: Tekiz İkiz Üçüz Diğer:.....
- 10) Bebek halen hayatta mı? Evet Hayır (Ölüm tarihi ve nedenini belirtiniz:
.....

11) Hastane yatışı var mı? Yok Varsa Nedeni:.....

12) Anne yaşı:

13) Annenin gebelik sayısı:

doğum sayısı (parite):

düşük sayısı (aborus):

gebeliğin sonlandırılması (terminasyon/küretaj) sayısı:

ölü doğum sayısı:

RİSK FAKTÖRLERİ

14) Anne gebeliği sırasında doktor kontrolüne gitmiş mi?

Hiç gitmemiş 1-10 kez >10 kez, düzenli gitmiş Evet ama sayısı bilinmiyor

15) Anneye gebeliği sırasında yapılan tetkikler neler? İşaretleyiniz:

İkili tarama Üçlü tarama Amniyosentez Koryon Villus Biyopsisi Ultrasonografi
 Diğer:.....

16) Tetkiklerinde sorun saptanmış mı? Hayır Evet, şu tetkikte:.....

17) Çocuk sahibi olmak için tedavi görmüş mü? (Yardımcı üreme tekniği kullanılmış mı?)

- a. Hayır
- b. Evet

Yöntem?: Bilinmiyor/ Tüp bebek(IVF)/ Ovülasyon indüksiyonu/ Diğer:.....

18) Gebelik öncesinde annede bilinen hastalık var mı?

a. Hayır

b. Evet ise açıklayınız

19) Gebelik öncesinde annede bilinen diyabet (şeker hastalığı) var mı?

- a. Evet
- b. Hayır ama bozulmuş glukoz toleransı mevcut
- c. Yok

20) Annede gebelik sırasında geçirilen hastalıklar neler?

- Gestasyonel Diyabet Diğer:
- Preeklampsi (Gebelik zehirlenmesi)
- Hipertansiyon (Preeklampsinin bir komponenti ise yalnız preeklampsi işaretleyin)
- İnfluenza / Listeria/ Toxoplazmoz /CMV/ HSV / Viral hepatit/ HİV
- Döküntülü hastalık?: Kızamık/ Kızamıkçık / Suçiçeği/ Sifiliz/ Coxackie/ Diğer:.....
- İlaç zehirlenmesi?: (İlaç adı:.....)
- İdrar yolu enfeksiyonu

21) Gebelik sırasında kanama veya düşük tehdi olmuş mu? Evet Hayır

22) Anne gebelikte ilaç kullanmış mı?

- a. Evet (22 nolu soruya not edin)
- b. Hayır, hiçbir ilaç (vitamin, demir desteği dahil) kullanmamış.
- c. Yalnızca uygun dozda vitamin ve mineral takviyesi kullanmış.

23) Anne folik asit kullanmış mı? Ne zaman?

- a. Hiç kullanmamış
- b. Kullanmış, gebelik öncesinde başlanmış ve gebelikte devam edilmiş
- c. Kullanmış, yalnızca gebe kalındığı öğrenildikten sonra
- d. Kullanmış, zamanlama bilinmiyor
- e. Folik asit kullanılıp kullanılmadığı bilinmiyor

24) Gebelikte ilaç kullandıysa hangileri? Her bir ilaç için ilk 12 haftada (1. Trimester) kullanım olup olmadığını not ediniz. (Annenin kronik hastalığı için düzenli kullandığı ilaçları mutlaka sorgulayınız, ek olarak gebelik döneminde kullandığı yeni ilaçları sorgulayınız. Yüksek dozda vitamin kullanımı v.b. Toksik dozda ilaç varsa not ediniz.)

- İlaç:..... 1. trimester kullanımı var / yok
- İlaç:..... 1. trimester kullanımı var / yok
- İlaç:..... 1. trimester kullanımı var / yok
- İlaç:..... 1. trimester kullanımı var / yok
- İlaç:..... 1. trimester kullanımı var / yok
- İlaç:..... 1. trimester kullanımı var / yok

25) Acitretin (Roaccutane, neotigason vb), etretinate gibi retinoik asit veya diğer uzun eliminasyon zamanı olan ilaçlar gebelik öncesinde veya sırasında kullanılmış mı? Evet ise ne zaman? (Hiç ağızdan sivilce ilacı kullandınız mı?)

Hayır/ Evet

Adı:.....Zamanı:

26) Anne gebeliğinde alkol veya sigara kullanmış mı? (hangisi yuvarlak içine alınız)

a. Hayır

b. Evet : ilk/ ikinci/ son trimesterde (yuvarlak içine alınız)

Sıklık/miktar yazınız:.....

27) Anne gebeliğinde aşı olmuş mu?

a. Hayır

b. Evet : ilk/ ikinci/ son trimesterde (yuvarlak içine alınız)

Hangi aşı yazınız:.....

28) Annenin gebelikte tomografi/ röntgen çekilme veya radoterapi alma gibi radasyon maruziyeti var mı?

a. Hayır

b. Evet : ilk/ ikinci/ son trimesterde (yuvarlak içine alınız)

Radyasyon maruziyetini tanımlayınız:.....

29) Akrabalık?

a. Yok

b. Var, 2. derece kuzenden (evlenen kişilerin anne-babaları kuzen) daha uzak

c. Var, 2. Derece kuzen ve daha yakın

30) Anne, baba, kardeş veya diğer akrabalarda konjenital anomali (doğuştan sakatlık)? Var Yok

Varsa kim ve malformasyonu tanımlayınız:

.....
.....
.....

SOSYOEKONOMİK VERİLER

31) Annenin eğitim düzeyi:

a. Okul mezuniyeti yok, Okuma yazma bilmiyor

b. Okul mezuniyeti yok, Okuma yazma biliyor

c. İlkokul mezunu

d. Ortaokul/Lise mezunu

e. Üniversite/ Yüksek lisans mezunu

32) Babanın eğitim düzeyi:

a. Okul mezuniyeti yok, Okuma yazma bilmiyor

b. Okul mezuniyeti yok, Okuma yazma biliyor

c. İlkokul mezunu

d. Ortaokul/Lise mezunu

e. Üniversite/ Yüksek lisans mezunu

33) Annenin mesleği: Çalışmıyor Çalışıyor, yaptığı iş:

34) Babanın mesleği: Çalışmıyor Çalışıyor, yaptığı iş:

KONJENİTAL MALFORMASYONLAR, MUAYENE VE TANI

Boy: cm

Baş çevresi:..... cm

Vücut ağırlığı:.....gram

Ölçüm yapıldığında bebek kaç günlük?:

CİLT:

- Hemanjiom**
- Hiper/hipopigmente leke**
- Nevüs**
- Cutis laxa (gevşek deri)
- Tırnak hipoplazisi/anomalisi

BAŞ-BOYUN:

- Makrosefali/Mikrosefali**
- Kranyosinostoz
- Fasiyal asimetri
- Değişik yüz görünümü**
- Saç paterni bozukluğu:.....
- Düşük saç çizgisi/Yüksek saç çizgisi/düşük ense çizgisi/ önde dik saçlar vb
- Birleşik kaş** /kaş bozukluğu diğer:.....
- Filtrum: uzun/silik/çukur/.....
- Çene:** geride / küçük/
- Boyun: kısa/ uzun/ yele
- Brankial ark fistülü
- Tortikollis (=eğik boyun)

GÖZ:

- Hiper/hipotelorizm**
- Epikantus
- Yukarı/Aşağı çekik gözler**
- Konjenital pitozis
- Mikroftalmi
- Konjenital katarakt
- Konjenital korneal opasite
- Mikrokornea
- Aniridi
- İris kolobomu

KULAK-BURUN-BOĞAZ:

- Dış kulak yolunun yokluğu/ atrezisi/ darlığı
- Periauriküler çıkıntılar (**skin tag**) /çöküntüler (dimple)
- Küçük / Büyük / Kepçe kulak
- Düşük kulak
- Koanal atrezi**
- Yarık dudak**
- Yarık damak**
- Yarık dudak ve damak**

GENEL GÖRÜNÜM:

- İntrauterin gelişim geriliği
- Makrozomi

DİĞER MALFORMASYON:

.....
.....
.....

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ:

- Sakral dimple (gamze)/** tüylenme artışı
- Anensefali
- Ensefalosel (frontal/ nazofrontal/ oksipital)
- Hidrosefali
- Spina bifida (meningosel/myelosel/meningomyelosel)
- Tonus: artmış (hipertoni)/azalmış (**hipotoni**)

SOLUNUM SİSTEMİ VE GÖĞÜS DUVARI:

- Pektus ekskavatum (içe çökük)
- Pektus carinatum (güvercin=fıçı göğüs)
- Konjenital meme başı yokluğu
- İçe çökük meme başı**
- Aksesuar meme başı**

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM:

- Trakeoözefagial fistül ve özefagus atrezisi
- Konjenital pilor stenozu
- İmperfore anüs
- Omfalosel
- Gastroşizis
- Umbilikal herni**

KARDİOVASKÜLER SİSTEM:

- Femoral arter nabızı tek taraflı yok
- Femoral arter nabızı çift taraflı yok
- Üfürüm : Tanımlayınız.....
- (EKO yapıldıysa 32. maddeye not ediniz)
- Dekstrokardi
- Patent duktus arteriozus
- Aort koarktasyonu
- Tek umbilikal arter

GENİTOÜRİNER SİSTEM:

- Labial füzyon
- İnmemiş testis : Tek / çift taraflı**
- Hipospadias**
- Epispadias**
- Cinsiyetin belli olmaması**
- Hidronefroz:** Tek/ çift taraflı (Varsa USG sonucunu 32. maddeye yazınız)
- İnguinal herni**

ISKELET SİSTEMİ:

- Konjenital kalça çıkığı: Tek / Çift taraflı**
 Pes kavus (Yüksek arklı) / **Pes ekinovarus**
 Polidaktili / Sindaktili / Polisindaktili
 Klinodaktili
 4. Metakarp veya metatars kısalığı
 Simian çizgi
 Üst ekstremitelerin gelişimsel defektleri:
.....

- Alt ekstremitelerin gelişimsel defektleri:
.....
 Ekstremitte yokluğu (bir veya daha fazla)
 Artrogripozis multipleks konjenita
 Eklem laksitesi
 Kontraktürler
 Orantısız boy kısalığı
 Ekstremitelerin aşırı uzun / kısa olması
 Diğer:.....

NOT: Hastada herhangi bir konjenital malformasyon varlığında malformasyonun fotoğrafını çekiniz, yenidoğan uzmanına danışınız ve çocuk genetik hastalıkları polikliniğine yönlendiriniz. Hiçbir malformasyon saptamadıysanız gönüllü olur formunu imzalatarak bitiriniz. Teşekkürler...

- 35)** Varsa yapılan görüntüleme tetkiklerinin sonuçlarını yazınız. (EKO, USG, BT, MR, anjiyografi, kemik survey, x-ray vb.)

.....
.....
.....
.....
.....
.....

- 36)** Mevcut konjenital anomaliler tanınabilir bir paternde mi? Herhangi bir sendromu veya tanıyı işaret ediyor mu? (Down sendromu, Patau sendromu, Trizomi 18, Potter's sendromu vb)

Hayır Evet (Evet ise belirtiniz.....)

- 37)** Bebek doğmadan önce söz konusu malformasyon biliniyor muydu?

Hayır

Evet, Tanı zamanı: 1. Trimester / 2. Trimester / 3. Trimester / bilinmiyor

İlk saptanan tetkik: İkili tarama/ Üçlü tarama/ Ultrasonografi/ Diğer:.....

- 38)** Yapılan kromozomal analiz/ karyotip analizi/ genetik tetkik var mı? Var Yok

Var ise tetkik adı ve sonucunu açıklayınız: (Sonucu henüz çıkmamışsa bilinmiyor şeklinde belirtiniz)

.....
.....

- 39)** Eklemek istedikleriniz:

.....
.....
.....
.....