

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BEYHAN TÜYSÜZ**

**2000- 2009 YILLARI ARASINDA İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ'NDE DOĞAN BEBEKLERDE  
DOĞUMSAL MALFORMASYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

**DR. MİNE ÖZDİL**

**İSTANBUL 2012**

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mine ÖZDİL

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında her türlü bilgi, destek ve emeğini benimle paylaşan, mesleki becerilerimi arttıran değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Beyhan TÜYSÜZ'e,

Asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanları sayın Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU, Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ ve Prof. Dr. Salim ÇALIŞKAN'a ve tüm değerli Anabilim Dalı üyelerine,

Tezim süresince olağandışı katkılarından yararlandığım Yenidoğan Bilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Yıldız PERK, Prof.Dr. Barbaros ILIKKAN ve Prof. Dr. Mehmet VURAL'a; Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanları sayın Prof. Dr. Seyfettin ULUDAĞ ve Prof. Dr. Rıza MADAZLI ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ayşe Figen AKSOY'a,

Tezimin istatistiklerinde yardımcı olan sevgili arkadaşım Uz. Dr. Melek ERBAŞ YILDIZ'a,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bana güç veren ve her zaman yanımda olan sevgili aileme, tezimin hazırlanma süreci boyunca hoşgörü ve tüm desteğini her daim yanımda hissettiğim sevgili Murat BALCI'ya içtenlikle teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
RESİMLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	
2.2. Sınıflama	
2.2.1. Tekli anomaliler	
2.2.1.1. Malformasyon	
2.2.1.1.1. Majör malformasyonlar	
2.2.1.1.2. Minör malformasyonlar	
2.2.1.2. Deformasyon	
2.2.1.3. Disrupsüyon	
2.2.1.4. Displazi	
2.2.2. Çoklu anomaliler	
2.2.2.1. Gelişimsel alan defekti	
2.2.2.2. Sekans (Dizi)	
2.2.2.3. Sendrom	
2.2.2.4. Asosiasyon (Birliktelik)	
2.3. Malformasyonların nedenleri	
2.3.1. Kromozom hastalıkları	

- 2.3.1.1. Sayısal anomaliler
- 2.3.1.2. Yapısal anomaliler
  - 2.3.1.2.1. Delesyon
  - 2.3.1.2.2. Duplikasyon
  - 2.3.1.2.3. İnversiyon
  - 2.3.1.2.4. Translokasyon
- 2.3.2. Tek gen hastalıkları
  - 2.3.2.1. Otozomal dominant kalıtım
  - 2.3.2.2. Otozomal resesif kalıtım
  - 2.3.2.3. X'e bağlı kalıtım
- 2.3.3. Mitokondriyel kalıtım
- 2.3.4. Uniparental dizomi ve genomik imprinting
- 2.3.5. Multifaktöryel poligenik kalıtım
- 2.3.6. Teratojen nedenler
  - 2.3.6.1. İlaçlar
  - 2.3.6.2. İntrauterin enfeksiyonlar
  - 2.3.6.3. Radyasyon
  - 2.3.6.4. Sigara
  - 2.3.6.5. Alkolizm
  - 2.3.6.6. Maternal hipertermi
  - 2.3.6.7. Maternal hastalıklar
- 2.4. Doğuştan anomalilere yol açan risk faktörleri
  - 2.4.1. Prematürite
  - 2.4.2. Düşük/fazla doğum tartısı
  - 2.4.3. Çoğul gebelik
  - 2.4.4. In vitro fertilizasyon
  - 2.4.5. Parental yaş
  - 2.4.6. Akrabalık
- 2.5. Malformasyonların klinik, genetik ve prenatal tanısı
  - 2.5.1. Fizik muayene
  - 2.5.2. Laboratuvar inceleme
  - 2.5.3. Prenatal tanı
- 2.6. Korunma ve tedavi

2.7. Doğumsal malformasyonların sıklığı ve dağılımı	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	41
4.1. Genel sıklık	
4.2. Malformasyonların dağılımı	
4.2.1. Tekli malformasyonlar	
4.2.2. Çoklu malformasyonlar	
4.3. Malformasyonlu olguların cinsiyet ve klinik özelliklerine göre dağılımı	
4.4. Malformasyonlu olguların risk faktörlerine göre dağılımı	
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	70

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo 2.1.** Majör malformasyonlar

**Tablo 2.2.** Sık görülen izole majör malformasyonlar

**Tablo 2.3.** Minör malformasyonlardan bazıları

**Tablo 2.4.** Canlı doğumlarda anomali sebepleri

**Tablo 2.5.** Teratojen etkenler

**Tablo 2.6.** Doğumsal malformasyon için riskli bebekler

**Tablo 2.7.** Türkiye’de akraba evliliği oranları

**Tablo 2.8.** Kromozom analiz endikasyonları

**Tablo 4.1.** Canlı, ölü doğum ve perinatal ölüm olgularında malformasyon oranları

**Tablo 4.2.** Tekli ve çoklu malformasyonların sıklığı

**Tablo 4.3.** Organ sistemlerine göre tekli malformasyonların sıklığı

**Tablo 4.4.** İzole majör malformasyona neden olabilecek teratojen etkenlerin dağılımı

**Tablo 4.5.** Etiyolojiye göre çoklu malformasyonların sınıflandırılması

**Tablo 4.6.** Kromozom hastalıklarının sınıflandırılması

**Tablo 4.7.** Tek gen ve geçişi bilinmeyen hastalıkların dağılımı

**Tablo 4.8.** Sendromik olmayan ve iki ve üç farklı sistem malformasyonu olan olguların dağılımı

**Tablo 4.9.** Sistem malformasyonlarının cinsiyete göre dağılımının karşılaştırılması

**Tablo 4.10.** Canlı doğum olgularında normal yolla ve IVF ile sağlanan gebeliklerde malformasyon oranları

**Tablo 4.11.** IVF canlı gebeliklerde saptanan malformasyonlar

**Tablo 4.12.** Diyabetik ve hipertansif annelerin çocuklarında saptanan malformasyonların dağılımı

**Tablo 4.13.** Teratojen (ilaç) etkene maruz kalan olgularda malformasyonların dağılımı

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Morfogenez bozukluklarını gösteren şema
- Şekil 2.2.** Çoklu anomalilerin gelişimini gösteren şema
- Şekil 2.3.** İnsan prenatal gelişiminin kritik dönemlerinin şematik gösterimi
- Şekil 4.1.** Tüm malformasyon olgularında cinsiyet dağılımı
- Şekil 4.2.** Malformasyonlu canlı doğumlarda doğum ağırlığı
- Şekil 4.3.** Gebelik haftasına göre malformasyonlu canlı doğumların dağılımı
- Şekil 4.4.** Canlı doğumlarda 1. ve 5. dakika Apgar değerlerinin dağılımı
- Şekil 4.5.** Canlı doğumlarda anne yaşı dağılımı
- Şekil 4.6.** Çoğul gebeliklerde görülen malformasyonların sistemlere göre dağılımı
- Şekil 4.7.** Canlı doğan olgularda maternal hastalıkların dağılımı
- Şekil 4.8.** Canlı doğan olgularda ilaç kullanımı



## RESİMLER LİSTESİ

**Resim 2.1.** Majör malformasyonlar: a) Dudak damak yarığı, b) Ensefalosel

**Resim 2.2.** Minör anomaliler: solda simian çizgisi, ortada bifid 5. parmak, sağda preaurikuler çıkıntı

**Resim 2.3.** Pes ekinovarus deformitesi

**Resim 2.4.** Amniyotik band disrupsiyonu sonucu sol bilek altı ampütasyonu

**KISALTMALAR LİSTESİ**

<b>AFP</b>	: Alfa Feto Protein
<b>ASD</b>	: Atriyal Septal Defekt
<b>BAT</b>	: Büyük Arter Transpozisyonu
<b>CHARGE</b>	: Kolobom, Kalp defektleri, Koanal Atrezi, Büyüme Geriliği, Genital hipoplazi, Kulak anomalileri/Sağırılık
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FISH</b>	: Floresans In Situ Hibridizasyon
<b>GH</b>	: Gestasyon Haftası
<b>HCG</b>	: Human Koryonik Gonadotropin
<b>HRB</b>	: Yüksek Çözünürlü Bantlama
<b>HUN</b>	: Hidroüreteronefroz
<b>ICSI</b>	: İnter Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
<b>IUGG</b>	: İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>IVF</b>	: In Vitro Fertilizasyon
<b>KMP</b>	: Kardiyomiyopati
<b>MELAS</b>	: Mitokondriyel Miyopati, Ensefalopati, Laktik asidoz, İnme
<b>MERRF</b>	: Miyoklonus, Epilepsi, Ragged-red fibers
<b>MKDB</b>	: Multikistik Displastik Böbrek
<b>MURCS</b>	:Müllerian hipoplazi/aplazi, Renal Agenezi, Servikotorasik Somit Displazi
<b>NTD</b>	: Nöral Tüp Defekti
<b>OI</b>	: Osteogenezis İmperfekta
<b>PA</b>	: Pulmoner Atrezi
<b>PAPP-A</b>	: Gebelik ile İlişkili Plazma Protein A
<b>PDA</b>	: Patent Duktus Arteriyozus
<b>PEV</b>	: Pes Ekinovarus
<b>PKB</b>	: Polikistik Böbrek
<b>PS</b>	: Pulmoner Stenoz
<b>PUV</b>	: Posterior Üretral Valv

<b>TA</b>	: Triküspit Atrezisi
<b>UE3</b>	: Unkonjuge estriol
<b>UPD</b>	: Uniparental dizomi
<b>UPJ</b>	: Üreteropelvik bileşke
<b>UVJ</b>	: Üreterovezikal bileşke
<b>VATER</b>	:Vertebral anomali, Anal Atrezi, Özofagus Atrezisi ve Trakeoözofajial fistül, Renal ve Radyal anomali
<b>VSD</b>	: Ventriküler Septal Defekt

## ÖZET

**ÖZDİL M. 2000-2009 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde doğan bebeklerde doğumsal malformasyon sıklığının araştırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2012.** Doğumsal malformasyonların yaşam süresine ve kalitesine olan etkilerinin yanısıra, sonraki gebeliklerde tekrarlama riskleri vardır. Tek gen ve kromozom bozuklukları, poligenik-multifaktöryel nedenler ve teratojenler doğumsal malformasyonlara neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2000-2009 yılları arasındaki canlı ve ölü doğumlar ve tıbbi tahliyelerde doğumsal malformasyonları tanımlamak, sıklığını saptamak, patogenez ve klinik ayırımına göre dağılımını yapmak ve etkileyen faktörleri araştırmaktır. 11.434 canlı doğum, 256 ölü doğum, 224 tıbbi tahliye, 139 ilk yedi günde ölen olgular olmak üzere toplam **12.053** olgu çalışma kapsamını oluşturdu. Canlı doğumlarda malformasyon sıklığı %2.6 olarak bulundu. Bu sayıya ölü doğum ve tıbbi tahliye olguları eklendiğinde sıklık %4.1'e çıkmaktaydı. Ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında malformasyon sıklığı toplam %40, perinatal ölüm olgularında ise %42 olarak saptandı. Malformasyonların %68.5'i tekli, %31.5'i çoklu idi. Tekli malformasyonlar içinde nöral tüp defektlerinin ilk sırada yer aldığı görüldü. Çoklu anomalilerde en sık neden Down sendromu, ardından tek gen hastalıkları idi. En sık ikili malformasyon birlikteliği kardiyovasküler ve üriner sistemler arasındaydı. Canlı doğan olgularda ayrıca anne-baba akrabalık durumu, anne yaşı, prenatal takip, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, geliş şekli, üreme şekli, fetüs sayısı, apgar sayıları, maternal hastalıklar, ilaç ve sigara kullanımı, önceki gebeliklerde düşük, malformasyon ve ölüm hikayesi, malformasyon tipi ve tekli/çoklu oluşu gibi etkenlerin malformasyon sıklığı üzerine etkisi araştırıldı. Genitoüriner sistem malformasyonlarının erkeklerde, gastrointestinal sistem malformasyonlarının ise kızlarda daha sık olduğu, hipertansiyonun düşük doğum ağırlığına yol açtığı, invitro fertilizasyonun malformasyon sıklığını artırdığı, ileri ve 18 yaş altı anne yaşının Down sendromu için risk faktörü olduğu saptandı. Sonuç olarak, doğumsal malformasyonlarda doğru klinik ve genetik tanı, gerek prenatal tıbbi tahliye kararı için gerekse canlı doğan çocuklarda tedavi ve prognoz için önemli olduğu kadar, sonraki gebeliklerde prenatal tanı

yapılmasını sağlayacağı için koruyucu hekimlik açısından da önemlidir. Bu çalışmanın en değerli ve ilginç yanı, sık görülen sistem malformasyonların belirlenmesinin, prenatal tanıda öncelikler açısından bilgi verici olmasının yanı sıra, majör malformasyonlar nedeniyle sonlandırılan gebelikler ve ölü doğumların çoğunluğuna otopsi yapılarak, genetik uzmanı ve perinatal patolog tarafından değerlendirilmesi ve otopsi yapılan olgularda bugüne dek rapor edilmeyen ikili ve üçlü anomalilere dikkat çekilmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital malformasyon, anomali, prevalans

## ABSTRACT

**ÖZDİL M. The prevalence of congenital malformations in babies born in İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine in years between 2000-2009. İstanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Speciality Thesis on Medicine. İstanbul. 2012.** Congenital malformations carry the risk of recurrence in following pregnancies besides the effect on life span and quality. Single gene defects, chromosomal anomalies, multifactorial inheritance and environmental teratogens can cause birth defects. The aim of the study was to define and determine the incidence of congenital malformations, the distribution of the anomalies according to pathogenesis and clinical features and to search the factors affecting the frequency of congenital anomalies in live births, stillbirths and termination of pregnancy cases in Cerrahpaşa Faculty of Medicine, the Department of Obstetrics and Gynecology in years between 2000-2009. The study included 12053 cases consisting of 11.434 live births, 256 stillbirths, 224 termination of pregnancy cases and 139 cases died in the first seven days of life. The incidence of malformations in live births was 2.6%. The incidence rised to 4.1% if stillbirth and termination of pregnancy cases added. The incidence of malformations in stillbirth and termination of pregnancy cases was 40% and detected as 42% in cases of perinatal deaths. 68.5% of all malformations was isolated, the remaining 31.5% was multiple. The most common single malformation was the neural tube defects. The chromosomal anomalies were the commonest among multiple anomalies, Down syndrome being the most frequent, followed by single gene diseases. The most common comorbid double anomalies were the cardiovascular and urinary system malformations. Also the gender, consanguinity, maternal age, prenatal follow, gestational age, birth weight, type of delivery and presentation, type of fertilization, number of fetuses, the apgar scores, maternal diseases, drug and tobacco usage, history of miscarriage, malformation and death in previous pregnancies, type of malformation, whether isolated or multiple were searched in live birth cases. Genitourinary system malformations were significantly higher in males, gastrointestinal system malformations were significantly higher in females, hypertension caused low birth weight, in vitro fertilization increased the malformation rate and increased maternal age and ages below 18 were risk factors for Down Syndrome. In conclusion, the exact clinical and genetic diagnosis has significance both

in decision of prenatal termination of pregnancy, treatment and prognosis of live cases and in preventive medicine in relation to prenatal diagnosis of following pregnancies. The most valuable and interesting aspect of this study, besides defining common malformations prenatally, is that autopsy was conducted in stillbirths and terminated pregnancies due to malformations, the cases were evaluated by geneticist and perinatal pathologist and double and triple anomalies were detected in autopsy cases not reported to date.

**Key words:** Congenital malformations, anomaly, prevalence

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal malformasyonlar spontan düşükler ve ölü doğumlara yol açabildiği gibi, yaşam süresi ve kalitesini etkileyerek, yenidoğan, 1-12 ay ve 5 yaş altı dönemdeki ölümlerin ve sakatlığın en önemli nedenleri arasında yer almaktadırlar (1). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yılda yaklaşık 260.000 çocuk ölümünün (yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %7'si) doğumsal malformasyonlara bağlı olduğu tahmin edilmektedir (2). Dünyada her yıl yaklaşık 3 milyon bebek majör konjenital malformasyon ile doğmakta; konjenital malformasyonlar gelişmekte olan ülkelerdeki bebek ölümlerinin %20'sine neden olmaktadır (3). Bunun yanı sıra çocuk polikliniklerine başvuruların yaklaşık %12'sini doğumsal anomaliler oluşturmaktadır (4).

Doğumsal major malformasyonların prevalansı, coğrafik, etnik, sosyokültürel ve sosyoekonomik özelliklerine göre değişmekte olup ortalama %2-3 arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde farklı ırklardan canlı doğan bebeklerin %3.1-5.4'ünde doğumsal malformasyon saptanmıştır (5). İngiltere'de yapılan beş merkezli bir çalışmada doğumsal anomali sıklığı canlı doğumlarda %0.82, ölü doğumlarda %10.5 olarak bildirilmiştir (6). Doğumsal malformasyon sıklığı; Meksika'da canlı doğumlarda %2, düşüklerde %11 (7), İran'da %1.87 (canlı doğumlarda %1.17, ölü doğumlarda %40.7 olmak üzere) olarak bildirilmiştir (8). Türkiye'de ise Tunçbilek ve ark. (9) tarafından 24 üniversitede 1993 yılında yapılan bir çalışmada malformasyon sıklığı %3.7 olarak saptanmıştır. Ülkemizde doğumsal anomaliler bebek ölümlerinde dördüncü sırada yer almaktadır (10).

Doğumsal anomaliler patogeneze göre malformasyon, deformasyon, disrupsiyon ve displazi olarak dört ayrı grupta sınıflanır. Normal organogenezisin herhangi bir nedenle kesintiye uğraması sonucu bir organ veya vücudun büyükçe bir bölümünde 10 gestasyon haftasından önce oluşan defektlere malformasyon denir (11, 12). Fonksiyon bozukluğu yaratan ve cerrahi gerektiren ciddi malformasyonlara majör, cerrahi gerektirmeyen estetik farklılık yaratan malformasyonlara minör malformasyonlar denmektedir. Deformasyon, yapısal bozukluk olmaksızın mekanik etkilerle biçim ya da pozisyonun değiştiği durumlardır (13). Disrupsiyon, önceden normal gelişen bir organ,



organ parçası ya da vücudun daha büyük bir bölümünün yıkımı sonucu ortaya çıkan yapısal defektler (ör: amniyotik band) (14, 15 ). Displazi, dokularda hücrelerin anormal organizasyonu sonucu oluşan morfolojik defektlerdir, buna örnek olarak kemik displazileri verilebilir (15).

Malformasyonlar tekli ve çoklu anomaliler olarak 2 büyük gruba ayrılır. Çoklu malformasyonlar klinik özellikler ve patogeneze göre gelişimsel alan defekti (kompleks), sekans, sendrom ve asosiasyon olarak dört büyük gruba ayrılırlar. Gelişimsel alan defekti embriyonun, embriyonik indüksüyona koordine bir ünite olarak cevap veren kompleks ya da multipl anatomik yapılarının bir kısmı yada bölgesinde oluşan anomalilerdir. Monotopik (tek) ve politopik (uzak) olmak üzere ikiye ayrılır (13). Sekans tek ve primer bir malformasyon ya da disrüpsiyon sonucu oluşan sekonder defekt ve malformasyonlar topluluğudur. Sendrom ise belli bir nedene bağlı olarak belli çoklu majör ve minor anomalilerin bir arada bulunmasıdır. Assosiasyon sekans ya da sendrom olarak tanımlanmayan, birden çok majör anomalinin bir ya da daha fazla olguda rastlantısal olmayan şekilde birlikte bulunmasıdır (16, 17).

Doğumsal malformasyonlara tek gen defektleri, kromozomal bozukluklar, poligenik-multifaktöryel kalıtım, teratojenler ve mikrobiesinsel eksiklikler neden olabilmektedir (1). En sık rastlanan doğumsal anomaliler; konjenital kalp anomalileri, nöral tüp defektleri ve Down sendromudur.

Bu çalışmanın amacı 2000-2009 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapılan canlı ve ölü doğumlar ve tıbbi tahliye edilen fetuslardaki doğumsal malformasyonları tanımlamak, sıklığını araştırmak, anomalilerin patogeneze ve klinik ayırımına göre dağılımını yapmak, ölümcül olanların sıklığını belirlemek, doğumsal malformasyon sıklığını etkileyen faktörleri araştırmak ve gebeliklerde erken tanının ve tedavinin önemini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

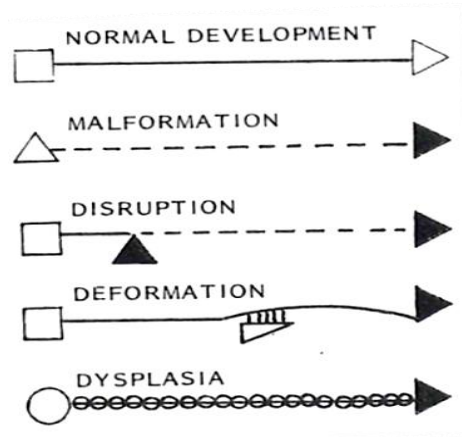
### 2.1. Tanım

**Doğumsal anomali** vücudun herhangi bir bölgesinin yapısı, fonksiyonu yada biyokimyasında doğumdan itibaren var olan ve fiziksel/zihinsel sakatlığa ya da ölüme yol açan bozukluktur (9, 14, 18). Doğumsal anomaliler kalıtsal ya da sporadik, tekil ya da çoğul, dışarıdan görülebilir ya da mikroskopik olabilirler (14, 18).

### 2.2. Sınıflama

#### 2.2.1. Tekli anomaliler

Tekli doğumsal anomaliler patogeneze göre malformasyon, disrupsiyon, displazi ve deformasyon olarak dört farklı tipe ayrılmaktadır (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Morfogenez bozukluklarını gösteren şema (15). Malformasyon, disrupsiyon ve displazideki kırık çizgi gelişimsel potansiyeli göstermektedir.

#### 2.2.1.1. Malformasyon

Embriyonel gelişim (organogenez) esnasında ortaya çıkan, intrinsik hata sonucu oluşan ve medikal, cerrahi, kozmetik önemi olan yapısal anormalilerdir (14, 15, 16, 19). Neden olan mekanizmalar tam olarak açıklanamamışsa da embriyonel dönemde hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, migrasyonu ve hücre ölümü ilgili hataların sorumlu olduğu bilinmektedir. **Malformasyonlar majör ve minör** olarak iki grupta incelenir.

### 2.2.1.1.1. Majör malformasyonlar

Organ fonksiyonunu bozan ve tıbbi, cerrahi veya kozmetik sorun oluşturan malformasyonlardır (Tablo 2.1) (19,20). Bir organ defekti genel olarak organogenez defektini işaret ederken, vücudun büyük bir kısmını etkileyen defekt ise blastogenez defekti olarak tanımlanır. Sıklığı canlı doğumlarda %2'dir. Kalp defektleri ya da tek böbrek gibi viseral majör anomalilerin sonradan saptanması, doğumda saptanan sıklığı 2 katına çıkarmaktadır. Buna göre 5 yaşındaki çocukların %5'inde majör anomali mevcuttur (17). Majör malformasyonlar ayrıca letal ve ciddi malformasyon olarak ikiye ayrılırlar. Vakaların %50'sinden fazlasında ölü doğum ya da infant ölümüne yol açan malformasyon letal olarak adlandırılır (21).

**Tablo 2.1. Majör malformasyonlar**

- 
- Anensefali, hidrosefali, ensefalosel
  - Spina bifida, korpuz kallozum agenezisi, kraniyosinostoz
  - Yarık damak-dudak
  - İris kolobomu, Anoftalmi
  - Kardiyak defektler
  - Pulmoner defektler
  - Karın duvarı defektleri, özofagus atrezisi, intestinal atreziler
  - Renal agenezi/hipoplazi, mesane ekstrofisi
  - Anorektal malformasyonlar
  - Ambiguous genitalya
- 

Malformasyonlar tek başına ya da sendrom/assosiasyon gibi diğer anomali kombinasyonlarıyla ile de görülebilirler (16). Vücudun yalnızca bir bölgesinde bulunanlar izole (tekli) malformasyon, en az iki organ veya sistemi tutanlar çoklu malformasyon olarak adlandırılır (19). Tekli majör malformasyonlar oldukça sıktır. Bunlar arasında damak-dudak yarığı, nöral tüp defektleri (NTD), kardiyak septal defektler en sık görülenlerdir (Tablo 2.2, Resim 2.1) (16). Pek çoğunun cerrahi düzeltme şansı yüksektir. İzole majör malformasyonlar multifaktöryel-poligenik kalıttır. Tekrarlama riskleri ampirik olarak hesaplanır, bu risk ailedeki olguların sayısı ve yakınlığı ile ilişkili olarak değişir. Tekrarlama riski yarık damak-dudak için 1. derece

akrabalarda 40 kat, 2. derece akrabalarda 7 kat, kalp defektleri için 1.derece akrabalarda 25 kat, 2.derece akrabalarda 3 kat, NTD de ise 1. derece akrabalarda 25 kat, 2. derece akrabalarda 3 kat artmıştır. Çoklu malformasyon sendromları ise 2 ya da daha fazla defekti kapsar ve çoğu mental gerilik ile birlikte dir. Tekrarlama riski kromozomal, teratojenik, tek gen ya da bilinmeyen gibi etiyolojik faktörlerle belirlenmektedir.

### **Tablo 2.2. Sık görülen izole majör malformasyonlar**

- Nöral tüp defektleri
- Kongenital kalp anomalileri
- Dudak damak yarıkları
- Gelişimsel kalça displazisi
- Pilor stenozu



**Resim 2.1.** Majör malformasyonlar: a) Dudak damak yarığı, b) Ensefalosel (İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri AD, Genetik BD arşivinden alınmıştır.)

#### **2.2.1.1.2. Minör malformasyonlar**

Minör malformasyonlar estetik farklılıklar olup, fonksiyon bozukluğuna yol açmazlar (Tablo 2.3, Resim 2.2). Değişik etnik gruplarda farklı oranlarda görülür, izole olduklarında tıbbi bir sakınca yaratmazlar. Toplumdaki sıklığı %4'den azdır. Eğer bir minor anomali sıklığı toplumda %4'den fazla ise o toplum için normalin varyantı sayılır. Yenidoğan bir bebekte en az iki ya da daha çok minör anomalinin bir arada görülmesi ve bunların ebeveynde olmaması dismorfik sendromlar yönünden yol

gösterici olabilir. Üçten fazla minör anomalinin varlığı spesifik bir sendromu ya da hastalığın tanısı hakkında ipucu verebilirler (17,20). Yenidoğan bebeklerde minör malformasyon insidansı %7 ile %41 arasında değişmektedir (19-21). Minör malformasyonlar daha çok ekstremiteler ve yüzde bulunurlar. Prematüre ve intrauterin gelişim geriliği olan infantlarda daha yüksek oranda saptanırlar, bunun nedeni sendromik bebeklerde prematüre doğum ve intrauterin gelişim geriliği (IUGG) nin sık görülmesidir (21).

Majör anomali riski minör anomali sayısı ile artmaktadır, 1 minör anomali varlığında major anomali riski %3, 2 minör anomalide %10, 3 minör anomalide ise %90'a çıkmaktadır (17). Bazı sendromlar örneğin fetal alkol sendromu ve fetal hidantoin sendromu majör malformasyonlardan ziyade çoğunlukla minör morfolojik özellikler sayesinde tanı almaktadır (18). Minör anomali sıklığı 1 yaş civarında azalmaktadır, burun kökü basıklığı, yüksek damak, düşük kulak, yukarı bakan palpebral fissür gibi bazı minör anomaliler büyüme ile geriler (22).

### **Tablo 2.3. Minör malformasyonlardan bazıları**

- 
- Klinodaktili, kamptodaktili, sindaktili, pre-post aksiyel polidaktili
  - Elde simian çizgisi
  - Hipertelorizm/hipotelorizm
  - Mikrognati, retrognati
  - Brakisefali
  - Epikantal kıvrımlar
  - Umbilikal herni
  - Palpebral aralığın yukarıya veya aşağıya eğriliği
  - Mavi sklera
  - Kısa veya uzun filtrum
  - Mikro-makroglossi
  - Büyük kulak/gevşek veya düşük yerleşimli kulak, preaurikuler çıkıntı
-



**Resim 2.2.** Minör anomaliler: solda simian çizgisi, ortada bifid 5. parmak, sağda preaurikuler çıkıntı (İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri AD, Genetik BD arşivinden alınmıştır).

### 2.2.1.2. Deformasyon

Normal olarak farklılaşan bir parçanın yapı veya şeklinde mekanik etkiler nedeniyle sonradan ortaya çıkan değişikliklerdir (15, 16). Antenatal (fetal ve maternal), natal (verteks ve makat geliş), postnatal (prematürite, hipotonisite) etkilerle olabilirler (Resim 2.3). Bu etkilere örnek olarak; üretrada tıkanıklığın neden olduğu oligohidramnioza sekonder gelişen artrogripozis, pes ekinovarus ve yüzde yassılaşma, fetüsle ilgili nörolojik nedenlere bağlı artrogripozis ve makat geliş sekonder gelişen doğumsal kalça çıkıklığı gösterilebilir (15). Deformasyonlar genellikle organogenez sonrası oluşur, daha çok muskuloskeletal sistemi ilgilendirirler. Simetri kaybı, anormal pozisyon ve konfigürasyonda değişime neden olurlar (17). Postnatal dönemde birçok deformite fizyoterapi ile tedavi edilebilmektedir (15, 19). Multipl eklem deformasyonları çoğu kez nörolojik hastalıklara bağlıdır. Deformasyonlarda prognoz iyidir ve eğer teratojen nedenli ise yineleme riski çok düşüktür (23).



**Resim 2.3.** Pes ekinovarus deformitesi (İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri AD, Genetik BD arşivinden alınmıştır).

### 2.2.1.3. Disrupsiyon

Normal gelişmekte olan bir dokunun dış etkenler ve vasküler nedenlerle gelişimin kesilmesidir (Resim 2.4). En klasik örneği amniyotik banttır. Amniyotik bandın ekstremitelere yapışması amputasyonlara ya da distal hipoplazilere neden olabilir (14). Çoğunlukla teratojen nedenle oluşan vasküler disrupsiyonda arter, ven ve kapillerlerin normal embriyo ya da fetal gelişimde kesintiye/zarara uğraması sonucu ciddi yapısal anomalileri ortaya çıkabilir. Yapısal anomalinin tipi, embriyogenez sırasında kesintiye uğratan olayın şiddetine bağlıdır (14,16,19). Disrupsiyonlar genelde sporadiktir, genetik faktörlere bağlı olmadığından yineleme riski artmamıştır (17,23).



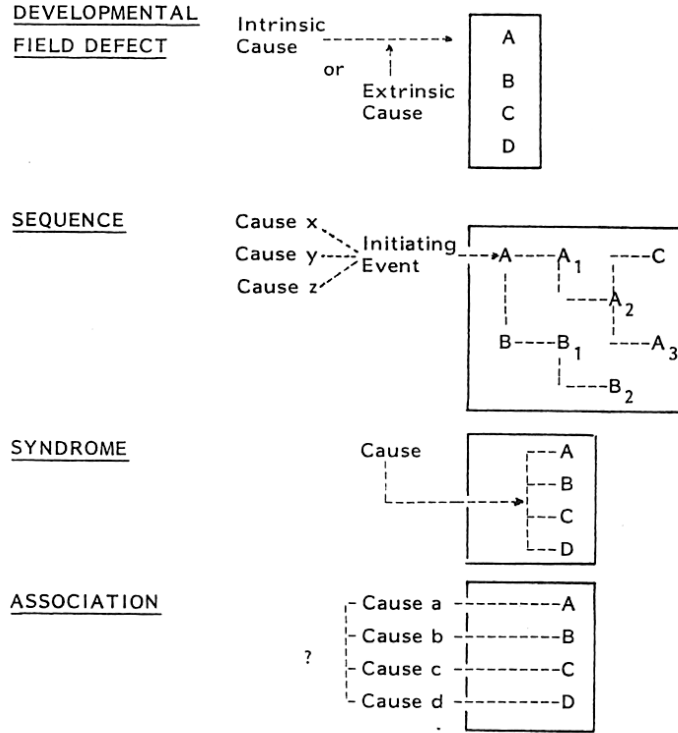
**Resim 2.4.** Amniyotik band disrupsiyonu sonucu sol bilek altı amputasyonu (İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri AD, Genetik BD arşivinden alınmıştır).

### 2.2.1.4. Displazi

Doku diferensiyasyon bozulduğu, histolojik düzeyde tek bir doku tipinin etkilendiği gelişim bozukluğudur (histogenez bozukluğu). Morfogenez (farklılaşma) prenatal embriyolojik bir olay iken, histogenez postnatal devam eden bir olaydır. İskelet displazileri ve ektodermal displaziler en iyi bilinenlerdir. Genelde intraselüler metabolizmayı etkileyen tek gen mutasyonlarına bağlı olduklarından Mendel yasalarına uyan kalıtım örnekleri görülür (19). Displastik durumlar süreklilik gösterir. Dokuda intrensek bozukluk olduğundan doku büyüdükçe ve fonksiyon gördükçe klinik bulgular ağırlaşır. Displazi, malformasyon, disrupsiyon ve deformitenin aksine tek bir organa sınırlı kalmaz. Fakat hemanjiyomlar gibi lokalize displazilerde anormal doku elemanları organın sadece bir bölümünü tutabilir (16).

### 2.2.2. Çoklu Anomaliler

Çoklu anomaliler klinik ve patogeneze göre gelişimsel alan defekti, sendrom, asosiasyon ve sekans gibi dört büyük grupta sınıflandırılır (Şekil 2.2):



Şekil 2.2. Çoklu anomalilerin gelişimini gösteren şema (15).

#### 2.2.2.1. Gelişimsel alan defekti

Blastogenez döneminde, gerek genetik gerekse epigenetik nedenlerin, embriyonik indüksiyonuna koordine bir yanıt olarak, eş zamanlı ve hiyerarşik olarak belli bir sıra ile oluşan yapılarda ortaya çıkan anomalilerdir (24). Monotopik ve politopik olarak iki grupta incelenirler. Vücudun bir yapısı ya da bir kısmını etkileyen organogenez esnasındaki diferensiasyonun lokalize defektleri monotopik alan defektlerini oluşturur (24). Buna örnek olarak holoprozensefali verilebilir (13). Politopik ya da uzak alan defektleri ise vücudun farklı kısımlarında ortaya çıkan (örneğin akrorenal ya da kardiyomelik alan defektleri gibi) anomalilerdir.

#### 2.2.2.2. Sekans (Dizi)

Tek ve primer bir malformasyon ya da disrüpsiyon sonucu oluşan sekonder defekt ve malformasyonlar topluluğudur (15, 16, 23). Sekansın yaygınlığı ve şiddeti



olayı başlatan anomalinin sayısı ve derecesine göre değişir. Sekanslar izole malformasyonlar gibi çoğunlukla sporadik ya da multifaktöryel kalıtıma bağlıdır. Sekansın en güzel örneği Potter sekansıdır. Buna renal agenezi/displazi yüzünden ya da mekanik bir faktör-amnios sıvı eksiliği-nedeniyle oluşan oligohidramnios neden olur. Potter sekansında amnios sıvı eksikliği fetal hareketi kısıtlar ve ekstremiteler şekil bozuklukları, basık yüz ve akciğer hipoplazisine yol açar. Bir diğer örnek multipl konjenital kontraktürler, kraniyofasiyel anomaliler, pulmoner hipoplazi, kısa göbek kordonu, polihidramnios ve azalmış fetal hareketlerin olduğu 'fetal akinezya sekansı'dır (17). Bu tabloda primer olay net değildir. Ancak kasta, sinirde, bağ dokusundaki bozukluklar ya da fetusa ait boşluğun dar olması, fetal hareketin yavaşlamasına neden olabilir. Fetal hareketin eksikliği de sekonder değişiklikler ortaya çıkar.

### **2.2.2.3. Sendrom**

Belli bir nedenle oluşan ve patogenezlerinin ilişkili olduğuna inanılan multipl majör ve minor anomalilerin bir arada bulunduğu klinik tablodur. Viral enfeksiyon ve spesifik kromozom bozuklukları gibi tek etiyolojik ajan neden olabilir (15, 16, 20). Down sendromu, trizomi 13 ve 18 sendromları gibi kromozom anomalileri; Holt-Oram, Bardet-Biedl gibi tek gen mutasyonları; rubella sendromu, diyabetik embriyopati gibi teratojenik nedenlere bağlı sendromlar bu gruba girer.

### **2.2.2.4. Asosiasyon (Birliktelik)**

Sekans ya da sendrom olarak tanımlanmayan, 2 veya daha fazla majör anomalinin, rastlantısal olmayan şekilde bir arada bulunmalarıdır (16, 17). Bunlar tipik olarak eş embriyolojik zamanlı majör anomalilerden ibarettir. Patogenetik ya da sebepsel ilişkili değildir, komşuluk ilişkisi bulundurmazlar, genelde sporadik gözlenirler. Kalıtsal olmadığından yineleme riski yüksek değildir. VATER, CHARGE ve MURCS asosiasyonu en iyi bilinen örnekleridir. Vertebral, anorektal, trakeoözofajeal, radyal ve renal anomaliler gösteren VATER asosiasyonu embriyogenezin 20-25. günlerinde diferensiyasyonuna başlayan mezoderm kökenli oluşumların etkilenmesidir (16). Asosiasyon tanımı spesifik bir hastalığı betimlemez. Fakat, diğer defektlerin araştırılması, spesifik durumlarda ayırıcı tanı yapılması, tekrarlama riskini belirleme ve prognozu belirlemede yol göstericidir (17, 23).

### 2.3. MALFORMASYONLARIN NEDENLERİ

Mevcut klinik ve teknolojik metotlarla yenidoğan bebeklerdeki anomalilerin yaklaşık yarısının nedenini saptanabilmektedir (17). Klasik bilgilerimize göre canlı doğumlardaki anomali nedenlerinin %10-15'i kromozomal, %2-10'u tek gen hastalıkları, %20-25'i multifaktöryel/poligenik kalıtım, %8-12'si ise teratojen nedenlidir (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4.** Canlı doğumlarda anomali sebepleri (17)

NEDEN	Sıklık (%)
Genetik	15-25
Kromozom	10-15
Tek gen	2-10
Multifaktöryel	20-25
Çevresel	8-12
Maternal hastalıklar	6-8
Uterus/plasenta	2-3
İlaç/kimyasallar	0.5-1
Bilinmeyen	40-60

#### 2.3.1. KROMOZOM HASTALIKLARI

##### 2.3.1.1. SAYISAL ANOMALİLER

Somatik hücrelerde kromozom sayısı diploid ( $2n=46$ ), gamet hücrelerinde (yumurta veya sperm) ise haploid ( $n=23$ ) dir. Hücredeki kromozom sayısının haploid sayının tam katları (46, 69, 92 gibi) olarak artmasına öploidi denmektedir. Birçok sayısal kromozom anormalliği mayozda gerçekleşir (25). Poliploid hücreler normal diploid sayıdan daha fazla sayıda kromozom içeren hücrelerdir (triploidi= $3n$  veya tetraploidi= $4n$ ). Triploidi ya da tetraploidiler yaşamla bağdaşmadığından yalnızca düşük ve ölü doğumlarda görülür (17). Total kromozom sayısında birden fazla artış ya da kayıp sözkonusu olduğunda anöploidiler (monozomi ve trizomi) oluşur.

Anöploidiler canlı doğumlarda en sık insan rastlanan kromozom anomalileridir ve gebeliklerin yaklaşık %3'ünde görülürler (23, 25). Anöploidinin en sık sebebi nondisjunctiondır, mayoz 1,2 veya mitoz esnasında gerçekleşebilir. Zigot oluştuktan sonra mitotik bölünmenin erken evresinde olursa mozaisizm meydana gelir (46,XX/47,XX,+21 gibi). Bu durumda etkilenen bireyde tek bir zigottan elde edilen iki veya daha fazla değişik kromozomal hücre dizisi bulunur (26). Otozomal monozomiler mozaik formları haricinde yaşamla bağdaşmaz ve erken gebelikte kaybedilir. Sadece X kromozomunun monozomisi (Turner Sendromu) istisnadır. Monozomi X en sık oluşan anöploidi olup, %95 oranında abortusla sonuçlanır, 1/2500 ise canlı doğar. Doğuma ulaşabilen Turner sendromlu gebelikler muhtemelen plasental mozaiktir. Etkilenen kızlarda büyüme gelişme geriliği, over disgenezisi, seksüel maturasyonda bozukluk, kalp ve böbrek anomalileri saptanır (17). Trizomi 1 en sık otozomal trizomi olup, hemen hepsi gebelikte kaybedilir (27, 28). Trizomi 13, 18, 21 sıklıkla abortusa yol açmakla birlikte yaşayan yenidoğanlardaki en sık görülen otozomal trizomilerdir. Trizomi 21 (Down sendromu) genetik kökenli mental gerilik ve öğrenme bozukluğunun en sık sebebi olup, insan popülasyonunda yaklaşık 1:600 ile 1:800 insidans oranıyla görülmektedir. Ekstra sex kromozom anomalileri de canlı doğumda sık rastlanır. Ekstra sex kromozomu büyüme, seksüel olgunlaşma ve davranışı etkiler (17).

Kromozom anomalileri çoğu kez sporadik (*de novo*) olarak oluşurlar, % 5-10 oranında kalıtsal olabilirler. *De novo* oluşanlar anne ya da babanın gamet hücrelerindeki mayotik bölünme sırasındaki hataya bağlıdır. Bu durumda anne babanın somatik hücrelerindeki kromozomlar normal olduğundan ve anomali çocuğa ait gametler oluşurken ortaya çıktığından bu anne-babanın daha sonraki çocuklar için yineleme riski yoktur. Ancak nadir de olsa bu kişilerin gonad hücreleri anormal yapıyı taşıyorsa (gonadal mozaisizm) yineleme riski olabilir (25, 28).

### 2.3.1.2. YAPISAL ANOMALİLER

**2.3.1.2.1. Delesyon:** Bir kromozomun bir kısmının kaybıdır. Sitogenetik olarak görülebilirler. Mikrodelesyonlar ise submikroskopik olup, tanısı için moleküler teknik gerektirirler. Bilinen en sık mikrodelesyon sendromları Cri du Chat (5p13-p15.2), Di George (22q11), Williams (7q11.23), Rubinstein Taybi (16p13.3)'dir. Halka (ring) kromozomlar her iki telomerin delesyonu kromozomun iki ucunun füzyonu sonucu

oluşur. Dengesizdir, farklı hücrelerde büyüklükleri değişebilir ve bölünme esnasında genelde mozaizme yol açacak şekilde kaybedilir. Fenotipik sonuçlar silinen genetik materyale bağlı olarak genelde değişkendir (17).

**2.3.1.2.2. Duplikasyon:** Bir kromozomun bir parçasının aynı kromozom veya başka bir kromozom üzerinde duplike olmasıdır. Genelde delesyonlardan daha sık olup, daha az zararlıdır.

**2.3.1.2.3. İnversiyon:** Kromozomun bir parçasının koptuktan sonra ters dönerek aynı bölgeye yerleşmesi sonucu oluşur. İnversiyonlar parasentrik ya da perisentrik olabilir. Parasentrik inversiyon kromozomun tek kolunu içerirken, perisentrik olanlar her iki kol ve sentromeri de içerir. Değişim genetik kayba yol açmadığından fenotip genelde normaldir. Anomaliyi taşıyan kişilerin gametleri dengesiz olacağından çocuklarında çeşitli anomaliler görülebilir (25, 29).

**2.3.1.2.4. Translokasyon:** Kromozom materyalinin iki kromozom arasında değişimi ile ortaya çıkan yapısal anomalidir. Dengeli translokasyon taşıyıcılarında fenotip normaldir ancak bu kişilerin çocuklarında delesyon ve duplikasyonlar ortaya çıkar. Akrosentrik kromozomlar (13, 15, 21 ve 22) arasında oluşan translokasyonlara robertsonyan translokasyonu denir ve iki kromozomun tek, birleşik kromozom oluşturacak şekilde sentromer bölgesinden füzyonu ile oluşurak trizomilere neden olur. Dengeli 14;21 translokasyonlu annelerin çocuklarında Down sendromu riski %10-15 iken, babada mevcutsa risk %2-3'e düşmektedir (17). Resiprokal translokasyonlarda iki kromozom arasında parasentromerik bölgelerde materyal değiş tokuşu olup, dengeli olduğunda fenotip normalken, bu kişilerin çocuklarında parsiyel delesyon ve duplikasyonlar anomalileri ortaya çıkar.

### 2.3.2. TEK GEN HASTALIKLARI

Tek bir gendeki mutasyon sonucu oluşan kalıtsal hastalıklar mutant genin otozomal ya da X kromozomu üzerinde oluşuna göre otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant ya da X'e bağlı resesif kalıtım örneklerinden birini gösterebilirler. Mutant gen heterozigot olarak bulunduğu kişide klinik bozukluğa yol açmıyorsa resesif özelliكتedir, heterozigot olarak bulunduğu kişide klinik bulgu veren genler dominant etki gösterenlerdir. X kromozomu üzerindeki resesif genler dişi ve erkeklerde farklı davranış gösterir. Dişiler X kromozomlarının birisinde resesif etkili mutant, diğerinde normal geni taşıyorlarsa mutant gene ilişkin klinik bulgular ortaya

çıkamaz. Aynı mutasyonu taşıyan erkeklerde ise normal geni taşıyan ikinci bir X kromozomu olmadığından hastalık belirtileri görülür (25).

### 2.3.2.1. Otozomal dominant kalıtım

Otozomal kromozomlarda heterozigot olarak bulunmasına karşın fenotipte bozukluğa yol açan genlerin kalıtım biçimidir. Akondroplazi, nörofibromatozis tip 1, osteogenezis imperfekta en iyi tanımlanmış otozomal dominant hastalıklardır. Kalıtımın başlıca özellikleri her kuşakta, vertikal paternde hastalığın ortaya çıkması, mutant geni heterozigot olarak taşıyan kişinin hasta olup, geni erkek veya kız çocuklarına %50 olasılıkla aktarması, hastalığın kız ve erkek çocukta görülme olasılığının eşit olmasıdır (17, 25). Genelde yeni mutasyon (*de novo*) sonucu oluşurlar (30).

### 2.3.2.2. Otozomal resesif kalıtım

Mutant genin klinik etkisinin ancak bu geni homozigot olarak taşıyanlarda ortaya çıktığı, heterozigotlarda ise klinik bulgu vermediği kalıtım biçimidir. Fenilketonüri ve letal iskelet displazileri bu gruptadır. Bu tip kalıtımda hasta çocuğun anne ve babası normaldir ancak her ikisi de mutant geni mutlaka taşımaktadırlar. Diğer çocuklarının da aynı şekilde hasta olma olasılığı %25'dir. Yatay taşıyıcılık saptanır, aynı jenerasyonda etkilenen birkaç birey varken, önceki jenerasyonlarda etkilenmiş birey bulunmayabilir (25). Akraba evliliği bu tip kalıtımla geçen hastalık sıklığını iki kat artırmaktadır.

### 2.3.2.3. X'e bağlı kalıtım

X'e bağlı resesif hastalıklar X kromozomu üzerindeki genlerde resesif karakterli bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. Erkekler tek bir X kromozomu taşıdıklarından hemizigotlardır ve hastalık ortaya çıkar. Kadınlarda hastalık, her iki X kromozomlarında da mutant geni taşıyorlarsa görülür. X'e bağlı resesif hastalıklar erkeklerde görülür, mutant geni taşıyan kadınlar yolu ile kuşaktan kuşağa aktarılır. Bir kadın nadiren de olsa X inaktivasyonu, homozigotluk, ya da sex kromozom anomalisi (45,X ya da 46, XY kadın) durumunda erkek gibi klinik bulguları gösterebilir. X'e bağlı dominant kalıtımda ise hem kadın hem erkeklerde hastalık görülebilir ancak erkekler tam bir fenotip gösterirken kızlar hafif etkilenmiştir. Hasta bir babanın tüm kız çocukları hasta, erkek çocukları ise normal olacaktır. Hasta kadınların erkek ve kız

çocuklarında hastalığın ortaya çıkma riski %50'dir. En bilinen örnekleri D vitaminine dirençli raşitizm ve inkontinentia pigmenti dir (17, 25).

### **2.3.3. Mitokondriyal kalıtım**

Mitokondriler somatik hücreler ve ovumun sitoplazmasında bulunur, spermdeki sitoplazmik materyal döllenme sırasında dışarda kaldığından mitokondriyal genlerinde mutasyon taşıyan ve hasta olan bir erkekten çocuklarına hastalık geçmez. Yani mitokondriyal hastalıklar maternal kalıtım gösterir. Leber optik atrofisi, Kearns-Sayre sendromu, kronik progresif oftalmopleji, mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz, inme benzeri epizodlar (MELAS), miyoklonik epilepsinin bir tipi (MERRF), ya da Leigh sendromu sayılabilir. Ortak klinik bulgular pitoz, eksternal oftalmopleji, proksimal miyopati ve egzersiz entoleransı, kardiyomiyopati, sensorinöral sağırılık, optik atrofi ve diyabettir. Santral sinir sistemi bulgularında ensefalopati, nöbet, demans, migren, ataksi, inme benzeri epizodlar görülür (31).

### **2.3.4. Uniparental dizomi (UPD) ve genomik imprinting**

Nadir durumlarda bir çift kromozomun ya da bir segmentin aynı ebeveynden (anne ya da babadan) kalıtılmasına uniparental dizomi denir. Heterodizomi (tek ebeveynden iki ayrı kromozom alınması) ya da izodizomi (tek ebeveynden tek bir kromozomun iki kopyasının alınması) şeklinde olabilir. İmprinting genetik materyalin anneden veya babadan kalıtılmış olmasına bağlı olarak farklı ekspresyonudur. Maternal ve paternal genomların bazı bölgeleri işlevsel olarak eşit değildir. Bölgelerdeki gen lokusları aktivite farkı göstermektedir. İmprint genler metillenmiştir, aktif değildir, metilenme genelde hayat boyunca kalırsalar da gametogenez ve erken embriyogenez sırasında geri dönüşümlü olabilir. Prader Willi ve Angelman Sendromlarından sorumlu genler baskılanma özelliği olan, 15. kromozom üzerinde birbirine çok yakın olarak bulunan genlerdir. Maternal UPD durumunda Prader Willi Sendromu, paternal UPD durumunda ise Angelman Sendromu ortaya çıkmaktadır. Beckwith Wideman Sendromu'nda 11. kromozomun paternal UPD, Russel Silver Sendromu'nda ise maternal UPD ye rastlanmaktadır (17, 23, 25).

### 2.3.5. MULTİFAKTÖRYEL POLİGENİK KALITIM

Birden fazla genin ve ortam faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan kalıtım şekli multifaktöryel-poligenik kalıtım (kompleks kalıtım) olarak adlandırılır. **Doğuştan izole majör malformasyonlar multifaktöryel-poligenik olarak kalıtılır.**

Bu kalıtım şeklinde ampirik olarak hesaplanan tekrarlama riskleri verilir ve aşağıdaki bazı kurallar geçerlidir:

- 1- Birinci derecede akrabalarda tekrarlama riski toplum riskinin karekökü kadardır.
- 2- İkinci derece akrabalarda risk birinci derece akrabalardan anlamlı oranda azdır.
- 3- Ailede birden fazla hasta varsa risk oranı daha da artar.
- 4- Malformasyonlar ne kadar ağır olursa tekrarlama riski o kadar fazladır.
- 5- Multifaktöryel bir hastalık bir cinsten diğeri cinsten daha sık görülüyorsa, sıklığı az olan cinsin ailelerinde risk daha fazladır.
- 6- Akraba evliliği varsa tekrarlama riski artar.
- 7- Monozigot ikizlerde %100, dizigotik ikizlerde ise % 10 oranında uyum vardır.

İkiz çalışmaları kompleks hastalıkların etiyolojisinde genetik faktörlerin etkisini göstermede önemlidir. Monozigotik ikizlerdeki %100 altındaki konkordans oranları paylaşılan genetik mutasyonların malformasyon oluşumunda gerekli fakat yeterli olmadığını göstermiştir (30). Yarı damak ya da dudak için konkordans oranları monozigotik ikizlerde %36-43, dizigotik ikizlerde %7.7 ile %5.0 arasındadır (30). Bir çalışmada tüm konjenital kalp defektleri için konkordans oranları monozigotik ikizlerde %10, dizigotik ikizlerde %2.5 saptanmıştır (32). NTD için konkordans oranları monozigotik ikizlerde %7.7, dizigotik ikizlerde %4.0 olarak bildirilmiştir (33). Monozigotik ve dizigotik ikizlerde konkordans oranlarının farklılığı majör konjenital malformasyonlarda güçlü bir genetik bileşen olduğunu ve de nongenetik ve rastlantısal faktörlerin de geniş yer kapladığını göstermektedir (30).

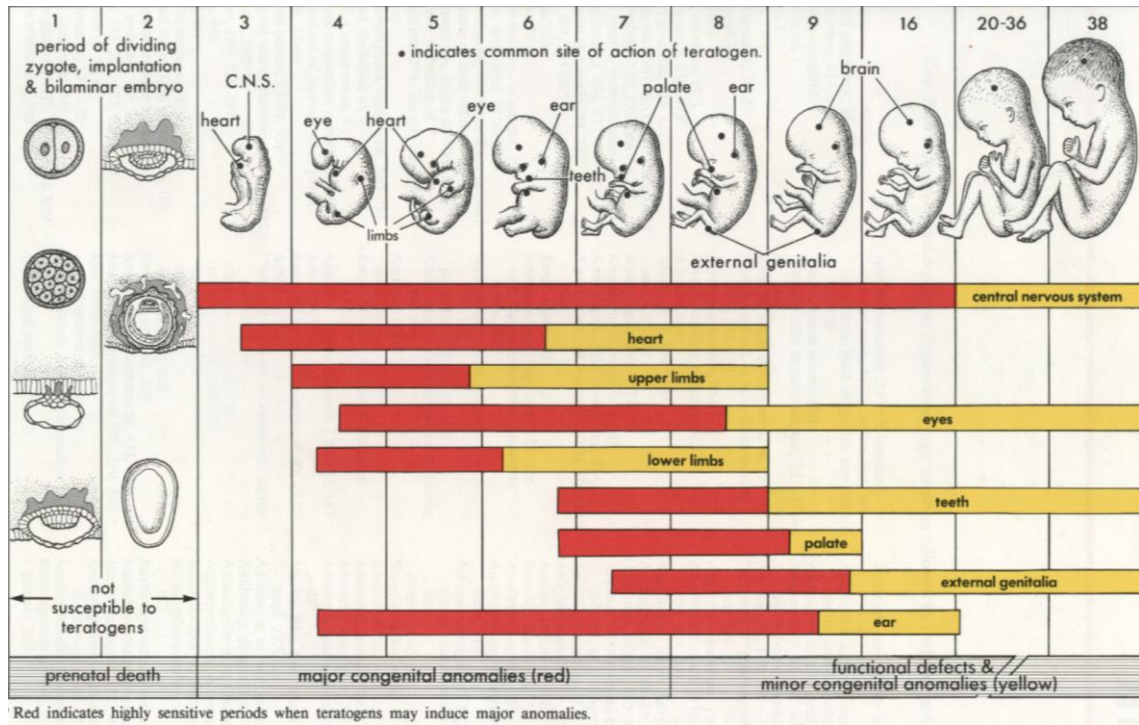
### 2.3.6. TERATOJEN NEDENLER

Gregg 1941 yılında rubella virüsünün insan gelişiminin kritik evrelerinde mevcut olması durumunda konjenital katarakta yol açtığını, Lanz ve McBride ise 1961'de erken gebelikte talidomidin ekstremite anomalilerine yol açtığını gösterdi (34). Gelişimin en kritik ve duyarlı dönemi hızlı sellüler diferensiasyon ve migrasyonun gerçekleştiği organogenez dönemidir (35). Beyin gelişimi için en kritik dönem 3 ile 16

haftadır. Diferensiasyon ve büyüme doğuma kadar devam ettiği için fetal dönemdeki etkiler gelişimi etkileyebilir (34). Konsepsiyondan sonraki 2 hafta embriyonik gelişimin preimplantasyon ve prediferensiasyon fazlarına tekabül eder. Bu dönemdeki teratojenik etkide ya hep ya hiç kuralı geçerlidir. Belirgin etki embriyonun uterusu implantasyonu engeller ve gebelik büyük ihtimalle farkedilmeden abortus ile sona erer. Konjenital malformasyon oluşmaz (35).

Doku ve organların oluştuğu organogenez döneminde (3-8/12 hafta) teratojenler konjenital anomalilere yol açar (34). Teratojenlerin etkisini gösterdiği genelde dar bir pencere vardır (ör: talidomid için konsepsiyon sonrası 21-36. günler) (35). Alkol, warfarin, civa gibi kimyasallar, rubella, herpes, sifiliz gibi enfeksiyonlar ise organogenez döneminden sonra da büyüme ve doku olgunlaşmasını bozabilmektedirler (17). Radyasyonun indüklediği mikrosefali için duyarlılık dönemi ise oldukça geniştir (36). Minör morfolojik anomaliler ve fonksiyonel bozukluklar daha çok fetal dönemde oluşmuş bozukluklardır.

Teratojen etkide rolü olan parametreler; etkene maruz kalma zamanının yanı sıra teratojenik maddenin dozu, teratojenik maddenin farmakolojik özelliği, çocuğun genetik yapısı ve plasentanın özelliğidir.



Şekil 2.3. İnsan prenatal gelişiminin kritik dönemlerinin şematik gösterimi (34).



Teratojenler hücrel metabolizmayı bozarak, gelişen parçalar üzerinde baskı oluşturarak, lokal vasküler dolaşımı etkileyerek ve hücreleri öldürerek gelişim üzerine etki etmektedir. Esansiyel besinlere erişimi bozarak, enzim aktivitelerini inhibe ederek, mitozu bloke ederek, nükleik asit fonksiyonlarını durdurarak, membran fonksiyonu, ozmolar denge ve enerji üretimini bozarak metabolizma üzerine negatif etkide bulunmaktadır (15).

Teratojenlere yanıtta genetik farklılıklar bulunmaktadır. Bunun nedeni toksik maddelerin atılımında rol alan enzimlerin aktivitelerinde genetik polimorfizmlerin rolüdür. Bazı ailelerde enzim yüksek oranda salgılanır bu durumda toksik maddenin etkisi azalır. Hayvan çalışmaları farklı türler arasında aynı tür içinde teratojen hasarına duyarlılıkta farklılıklar olduğunu göstermiştir. Fenitoine maruz kalan embriyoların %5'inde fetal hidantoin sendromu, 1/3'ünde bazı konjenital anomaliler saptamakta, yarısından fazlasında etki görülmemektedir. Yine aspirin, kortikosteroidler ve bazı vitaminler fare ve sıçanlarda teratojenik iken, insanlarda güvenlidir. Akraba evliliği olan farelerde yarı damak ve dudak daha sık görülmekte, bu da aynı tür içinde duyarlılıkta genetik farklılığı göstermektedir (35). Teratojen etkenler Tablo 2.5'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.5.** Teratojen etkenler

- 
- İlaçlar
  - İntrauterin enfeksiyonlar
  - Radyasyon
  - Isı
  - Sigara
  - Alkol
  - Maternal hastalıklar (Diyabet, fenilketonüri, hipertansiyon, kalp...)
- 

### **2.3.6.1. İlaçlar**

FDA (ABD İlaç ve Gıda Dairesi) ilaçları gebelikte bebek üzerine etkileri açısından beş gruba ayırmıştır:

A kategorisi: İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetüs üzerine olumsuz bir etki saptanmamıştır. Bu gruba dahil olan çok az sayıda ilaç vardır. Gebelikte kullanılan vitaminler bu gruptadır.

B kategorisi: Hayvanlarda yapılan çalışmalarda hayvan fetüsları üzerine olumsuz bir etki saptanmamıştır, ancak insanlarda yapılan çalışmalar mevcut değildir. Ya da; hayvanlarda yapılan çalışmalarda olumsuz etkiler saptanmış, ancak insanlarda yapılan çalışmalarda bu olumsuzluklar doğrulanmamıştır. Penisilin grubu antibiyotikler bu grupta yer alır.

C kategorisi: Hayvan ve/veya insanlarda yapılan çalışmalar yetersizdir. Ya da hayvan deneylerinde olumsuz etkiler saptanmış, ancak insanlara ait veri yoktur.

D kategorisi: Bu gruptaki ilaçların insan fetusu üzerine olumsuz etkisi bulunmuştur. İlaçlar kar/zarar oranı, kar lehine olduğunda kullanılacak ilaçlardır (antiepileptikler).

X kategorisi: Bu gruptaki ilaçlarda da insan fetusu üzerine olumsuz etki bulunmuştur. Üstelik bu gruptaki ilaçların hamilelerde kullanılmalarının yararları fetüse zararları yanında önemsiz kalır. X kategorisindeki ilaçlar hamilelerde ve hamile kalma olasılığı bulunanlarda kontrendikedir ve hiçbir şekilde kullanılmamalıdır (dietilstilbestrol ve talidomid gibi) (37).

İlaçlar fetusu doğrudan etkileyebilir, malformasyona ve ölüme neden olabilir; anneden bebeğe besin ve oksijen transferini sağlayan plasentada zarar oluşturarak bebeğin gelişimini kısıtlayabilir. Ya da rahim duvarı kaslarının kasılmasına neden olarak dolaylı bir şekilde bebek fetus kanlanması etkileyebilir, erken doğumu tetikleyebilir (38).

İlaçlar intrauterin gelişimde rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu değiştirerek normal embriyogenezi etkileyebilirler. Gelişimsel genlerin transkripsiyonel düzenlenme sinyallerinde rol oynayan herhangi proteinin de çevresel ajanlarca etkilenişi normal embriyogenezi etkileyebilir. İlaçlar; replikasyon, hücre döngüsü, hücre proliferasyonu, gen ekspresyonu, sinyal iletimi, programlanmış hücre ölümü, hücre migrasyonu ve proliferasyonu, proteinlerin fonksiyonu gibi birçok basamakta etkilerini gösterebilirler (38).

Fenitoin intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, mikrosefali, hipertelorizm, basık burun kökü, pitoz, geniş ağız, yarı damak-dudak, kardiak defektlere neden olmaktadır. Klinik bulguların ciddiyeti fenitoin metabolizma yolağında görevli epoksit hidrolaz aktivitesine bağlıdır. Düşük enzim aktivitesi olan kişilerde gebelikte bu antiepileptik ajanın kullanımı teratojenik etki gösterebilir (35). Bir diğer epilepsi tedavisinde kullanılan ilaç olan valproik asit de kraniyofasiyel, kalp, ekstremitte anomalileri, hipospadias, inguinal herni, strabismus ve pes ekinovarusu yol açmaktadır.

İlk trimesterde maruziyet sonrası özellikle lumbal ya da lumbosakral olmak üzere meningo-miyelosele sıklığı %1-2 olarak saptanmıştır (17, 34).

Günümüzde multipl miyelom ve lepra tedavisinde kullanılan Talidomid 1956 yılında batı Almanya, Avrupa, Asya ve Amerika'da gebelik kusmaları için kullanıldıktan sonra yaklaşık 8000-10000 kadar bebekte konjenital defektlere yol açtığı saptanmış bir teratojendir. Fakomeli, ameli, dismeli, kemik hipoplazisi, kulak malformasyonları, dalak, safra kesesi agenezisi, özofagus, duodenum ve anal atrezi ve stenozlarına yol açmaktadır (39).

Kistik akne tedavisinde kullanılan isotretionin spontan abortus (%40) ve malformasyon (%25) riskini artırmaktadır. Santral sinir sistemi, kraniyofasiyel, kulak, kardiyovasküler sistem anomalilerine neden olur. İn utero olarak dietilstilbesterole maruz kalan kız bebeklerde uterus ve vajen anomalileri gözlenmiştir.

### **2.3.6.2. İntrauterin enfeksiyonlar**

İntrauterin birçok enfeksiyonun fetüste konjenital malformasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Erken gestasyon dönemindeki maternal enfeksiyon sağırılık, santral sinir sistemi ve konjenital kalp defektlerine neden olabilmektedir. Geç gebelikte oluşan maternal enfeksiyonda ise enfektif ajanın plasentadan geçiş riski daha yüksektir ve yenidoğan bebekte hepatit, trombositopeni, hemolitik anemi, pnömoni gibi aktif enfeksiyon bulguları görülebilir. Enfeksiyonlar hücre ölümü sonucunda doku ya da organ hipoplazisi ve jeneralize büyümede bozulmaya yol açar. Vaskülit mikroyenfektlere, kalsiyum depolanması ve dokuların kaviteye neden olur. Hematopoezisin baskılanması ve hemoliz anemiye sebep verirken, kardiyak yükü artırır. Sitokinlerin de büyüyen organizma üzerinde çok çeşitli etkileri bulunmaktadır (40, 41).

Sitomegalovirüs hamile kadınların yaklaşık %5-6'sında görülür, fakat yenidoğanların %3'ünde sitomegalovirüs enfeksiyonuna rastlanmakta ve bunların da %5'inden azında sonradan hastalık sorun oluşturmaktadır. İntrauterin büyüme geriliği, hepatit, meningoensefalit ve pnömoniyeye neden olmaktadır. Nekrotizan meningoensefalit mikrosefali, periventriküler kalsifikasyon, mental retardasyon, nöbet, sağırılık ve motor kayıplara yol açar. Optik atrofi ve korioretinit kalıcı görme kaybı bırakabilmektedir. Diğer bulgular ise hepatosplenomegali, trombositopeni, hemolitik anemi ve purpuradır (17).

Rubella virüs enfeksiyonu ilk trimesterde gelişmekte olan kalp, göz ve kulağı etkiler. Etkilenen infantaların yarısından fazlasına sensörinöral tipte unilateral ya da bilateral sağırılık, retinopati, katarakt, glokom, mikrftalmi ve miyopi bulunmaktadır. Patent duktus arteriozus ve pulmoner stenoz en sık saptanan kardiyak anomalilerdir (17). Enfeksiyonun süresi ve ciddiyeti ile orantılı olarak büyüme-gelişme etkilenmekte ve mental retardasyon görülmektedir (42). Enfeksiyon gebeliğin ilk 8 haftasında oluştuğunda fetüslerin %85'inde defekt saptanırken, fetal risk zamanla azalarak, 9-12. haftalarda bu oran %52'ye, 13-20. haftalarda ise %16'ya gerilemektedir (35). Rubella IgM'nin fetal ya da yenidoğan kan örneklerinde saptanması bebeğin inutero enfekte olduğunu gösterir.

Human immunodeficiency virüs (HIV) son on yılda Amerika'da en sık ciddi prenatal enfeksiyon olmuştur. Prenatal enfeksiyonla ilgili malformasyon belirtilmemiştir. Fakat daha çok transplasental oluşan enfeksiyon ilk 2 yılda ölümcül seyretmektedir.

Toksoplazma gondii enfeksiyonunda oluşan hidrosefali ve mikrosefali parazitin teratojenik etkisinden ziyade, oluşturduğu kronik destrüktif meningoensefalit nedeniyledir. Koriyoretinit, hidrosefali ve serebral kalsifikasyonlara yol açar.

Herpes simplex enfeksiyonu genelde doğum esnasında olmakta, fakat muhtemelen erken gebelikteki enfeksiyon artmış düşük riski, geç fetal ölüm, prematurite ve santral sinir sisteminin yapısal anormallikleri ile ilişkilidir. Maternal varisella enfeksiyonu da fetüsü etkileyerek santral sinir sistemi anomalileri ve kütanöz skarlara yol açabilmektedir. Fetüsün varisella ile enfekte olmada en riskli dönem gebeliğin üç ve dördüncü aylarıdır. Etkilenen bebeklerde yüksek perinatal mortalite oranları görülür (17).

Sifiliz mikrobuna gebeliğin 4. ayından önce maruz kalan fetüsler enfekte olmazlar. 4. aydan sonraki dönemde etkilenen bebeklerin %50'si konjenital sifiliz ile doğar. Geri kalanı prenatal ya da erken posnatal dönemde ölmekte ya da prematüre doğmaktadır. Erken konjenital sifilizde büyük plasenta, hepatosplenomegali, hepatit, sarılık, anemi, trombositopeni, lökomoid reaksiyon, rinit, döküntü, hidrosefali, üveit, koriyoretinit ve glokom görülür. Geç bulgular arasında ise Hutchinson dişleri, interstisyel keratit, sağırılık, simetrik sinoviyal efüzyon, mental gerilik, optik atrofi görülür (35).

### 2.3.6.3.Radyasyon

Radyasyon fetal ölüm, büyümenin engellenmesi, somatik anormallikler, mutasyonlar, kromozom fragmentasyonu ve malignensiye yol açma potansiyeline sahip çevresel bir teratojendir. Embriyo üzerindeki patolojik etkisi hücre bölünmesini bozması, hücre ölümü, mutasyonlar ve kromozomal hasar yolu ile (43). Konseptus preimplantasyon, embriyonik ve fetal dönemlere ilerledikçe radyasyona karşı giderek artan bir direnç gelişimi söz konusudur. Preimplantasyon dönemindeki maruziyet ya öldürür ya da herhangi bir iz bırakmaz. Fertilizasyon sonrası ilk haftada 10 rad üzeri radyasyon dozları ölümcül olabilmekte, embriyogenezin son haftalarında minimum letal doz 100 rad a kadar yükselmektedir (44). Büyümenin etkilenmiş olması radyasyonun en sensitif ölçütüdür. Fetal dönemde 50 rad ve üzeri dozlarada büyüme etkilenmekte ve postnatal dönemde pek düzelmemektedir (17). Beyin ve gözler en fazla etkilenen organlar olup, mikrosefali, hidrosefali, mikroftalmi, optik atrofi, retinal displazi ve katarakta yol açtığı bildirilmiştir (45, 46).

### 2.3.6.4. Sigara

Sigara düşüklerle yola açmakta, plasental kan akımını, sitotroblastların proliferasyon ve diferensiyasyonunu değiştirmekte, plasental hipoksiye neden olmaktadır (47). Uterus ve plasentadaki yetersiz perfüzyon sonucu anomali ve erken doğuma neden olmaktadır. Amerika'da tüm kadınların sigarayı bırakması halinde düşüklerde %11 ve yenidoğan ölümlerinde %5 azalma gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (48). Nikotin beynin kritik gelişim evrelerini etkileyen önemli bir nöroteratojendir ve sigara içen kadınların çocuklarında görülen kognitif, duygusal ve davranışsal sorunların en muhtemel sebebidir (49). Sigara dumanındaki karbonmonoksit fetal hipoksiye neden olarak teratojen ve fetotoksiktir. Gebelik süresince karbonmonoksit maruziyetinin düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum ile ilişkili olduğu bilinmektedir (50, 51, 52). Sigara içinde bulunan kadmiyum plasentada birikerek 11 dihidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 enzimini inhibe etmekte ve intrauterin büyümeyi yavaşlatmaktadır. Siyanid ise, fetusun hücrelerinin gelişimine direkt toksik etki göstererek fetusun büyüme ve gelişmesinde geriliğe yol açar (53). Sigara ablasyo plasenta, plasenta previa, ölü doğum ve prematüre doğuma yol açmaktadır (47, 54). Sigara içiminin yarı damak oluşumunu tetiklediği saptanmıştır (47, 54).

### **2.3.6.5. Alkolizm**

Alkol, fetal alkol sendromu olarak bilinen büyüme gelişme geriliği, mental retardasyon, mikrosefali, epikantal kıvrımlar, maksiller hipoplazi, eklem anormallikleri ve konjenital kalp hastalığından oluşan spesifik bir sendroma yol açmaktadır (34). Atriyal septal defektler (ASD) en sık saptanan kalp defektleridir. Radyoulnar ve servikal vertebral füzyonlar, kamptodaktili ve diğer eklem kontraktürleri, kalça displazisi, ayak deformasyonları, hipoplastik distal falankslar görülmektedir (35).

### **2.3.6.6. Maternal hipertermi**

Maternal hiperterminin deney hayvanlarında potent teratojen olduğu gösterilmiştir (35). Dördüncü ve 14. gestasyon haftalarında 38.9°C ve üzeri sıcaklığa maruz kalan 23 çocukta büyüme geriliği, santral sinir sistemi defektleri (mental gerilik, mikrosefali, mikroftalmi, hipotoni), birinci ve ikinci brankiyal ark defektleri (midfasiyel hipoplazi, mikrognati, yarık dudak) saptanmıştır (55).

### **2.3.6.7. Maternal hastalıklar**

Gebelikte diyabet fetal malformasyonlar, preterm doğumlar, ölü doğum, fetal makrozomi ve hidramnios a yol açmaktadır. Diyabetik gebeliklerin çocuklarında holoprozensefali, anensefali, spina bifida, hidrosefali, sakral agenezi, kaudal regresyon sendromu, ekstremite anomalileri, büyük arter transpozisyonu (BAT), persistan trunkus arteriosus, viseral heterotaksi, tek ventriküle görülebilmektedir (56, 57). Diyabetik gebeliklerde glukoz, keton cisimleri ve somatomedin inhibitörlerinin kan düzeyi değişiklikleri tek başına ya da sinerjistik etkiyle embriyo ve fetüste malformasyonlara neden olabilmektedir. Gestasyonel diyabetiklerin çocuklarında da malformasyon riskinde artış olması, prediyabetik gebeliğin ilk trimesterinde metabolik değişikliklerin gerçekleştirdiğini düşündürmektedir. Bu da ilk trimesterde glisemik kontrolün önemini göstermektedir (35, 57).

Maternal hipertansiyonun fetusta mikrosefali, IUGG ve çoklu konjenital anomalilere yol açtığı bildirilmiştir. Çoklu konjenital anomali riskinde artış kronik hipertansiyonun ilaç tedavisine bağlanmıştır (58).

Fenilketonürlü ve hiperfenilalaninemili annelerin bebeklerinde mikrosefali, septal defektler ve mental retardasyon riski artmaktadır. Eğer gebe, gebelik öncesi ve sırasında fenilalanin kısıtlı diyetle beslenirse anomalilerin azaldığı bilinmektedir (34).

Fenilketonürlü doğurganlık çağındaki kadınların serum fenilalanin düzeylerinin 10 mg/dl altında tutulması önerilmektedir çünkü konsepsiyon öncesi fenilalanin alımının kısıtlanmasının fetal hasarı önlediği ya da azalttığı gösterilmiştir (35).

Maternal obezitenin NTD riskinde artışa neden olduğu bilinmekte, ayrıca kardiyovasküler, ekstremitelerde defektler, orofasiyel yarıklar, anorektal atrezi ve hidrosefali ile ilişkisi de belirtilmiştir (59, 60). Maternal obezite ayrıca diyabet, hipertansiyon ve trombotik olaylarla da ilişkili olabileceğinden fetus/infant mortalitesini artırabilmektedir (30).

1996'dan beri Amerika'da tüm gebelere NTD oluşumunu önlemek için 400-800 mcg folik asit alımı önerilmektedir. Folik asit ve diğer vitamin desteklerinin NTD haricinde orofasiyel yarıklar ve kalp defektleri gibi diğer doğumsal anomalileri de azaltabildiği gösterilmiştir (61). 2009'da bir çalışmada prekonsepsiyonel en az 1 yıl süreyle günlük folik asit alımının erken/spontan preterm doğum oranını %50-70 oranında azalttığı gösterilmiştir (62).

#### **2.4. DOĞUŞTAN ANOMALİLERE YOL AÇAN RİSK FAKTÖRLERİ**

Gerek fetus gerekse yenidoğan bebekte aşağıdaki (Tablo 2.6) risk faktörleri varlığında doğuştan anomalilerin sıklığı artmaktadır.

**Tablo 2.6. Doğumsal malformasyon için riskli bebekler**

- 
- Erken doğum
  - Düşük/fazla doğum tartılı bebek
  - Çoğul gebelik
  - İnvitro fertilizasyon
  - Parental yaş
  - Akrabalık
  - İkidenden fazla düşük/ ölü doğum/ ölen bebek
  - Teratojenlere maruz kalma
  - Maternal hastalık
  - İntrauterin enfeksiyonlar
  - Ailede genetik hastalık/malformasyonlu bebek öyküsü
  - Ailede genetik hastalık taşıyıcılık öyküsü
-

### 2.4.1. Prematürite

Doğumsal malformasyonlu bebeklerin yaklaşık %12,5'i prematüre doğmaktadır (63, 64). Preterm bebekler term bebeklere göre 2 kat daha fazla doğumsal anomali taşıma riskine sahiptir (65). 30 gestasyon haftası (GH) ve altında doğan bebeklerde doğumsal anomali riski %8'den fazla iken, 37 hafta ve üzeri olan term bebeklerde bu risk %2 civarındadır. İleri derecede preterm bebeklerde (24-31 GH) bu risk, 32-36 GH bebeklere göre 2.3 kat, term bebeklere göre 5 kat fazladır (63). Doğumsal anomalilerin preterm doğuma yatkınlık oluşturmadaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bu artışın maternal sigara içiciliği ve diyabet gibi preterm doğum riskini artıran faktörlerin ayrıca belli bazı anomalilerle de ilişkili olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. İleri preterm bebekler daha ayrıntılı muayene edilmekte, hastane yatışları daha uzun olmakta ve doğumsal defektlerin saptanabilmesi şansı artmaktadır. Ayrıca valproik asit alımı ve perikonsepsiyonel yetersiz folik asit alımı gibi risk faktörleri spina bifida gibi doğumsal anomalilere sebep olarak, bu anomaliler de preterm doğuma yol açabilmektedir (65).

Preterm bebeklerin yaklaşık %8'inde majör anomali saptanmaktadır. Organ sistemlerine bakıldığında preterm doğum ve doğumsal anomali ilişkisi en çok santral sinir sistemi anomalilerinde görülmüştür. Ayrıca muskuloskeletal sistem anomalileri, özofagus atrezisi, intestinal atrezi, renal agenezi de prematüre eylem ile ilişkilendirilmiştir (65). Ciddi anomali ile doğan bebeklerin medikal problemleri prematürite ile ilgili problemlerin eklenmesi ile artmaktadır. Anomalinin tipi, ciddiyeti ve gestasyon haftasına bağlı olmakla birlikte, bu bebekler majör medikal komplikasyonlar ve mortalite açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar (66). NTDli preterm bebeklerde, NTDli term bebeklere göre ölüm riskinin 10 kat arttırdığı gösterilmiştir. Konjenital diyafragma hernili preterm bebeklerde de ölüm oranları daha yüksek saptanmıştır (67). Konjenital kalp hastalığı olan preterm bebeklerde benzer şekilde mortalite yüksek, VSD (ventriküler septal defekt) si olan preterm bebekler daha fazla cerrahi düzeltme ameliyatlarına gitmektedir (68, 69). İleri preterm bebeklerde sıklıkla görülen bronkopulmoner displaziye eşlik eden konjenital kalp defektli bebeklerde daha yüksek postoperatif komplikasyon ve mortalite riski saptanmıştır (69).

### 2.4.2. Düşük/fazla doğum tartısı

Fetal büyüme doğuştan malformasyonlu fetüslerin büyük bir çoğunluğunda etkilenmektedir (70). Birçok yapısal fetal anomali ve malformasyon sendromları IUGG



ile ilişkilidir (71). Bu, plasentanın da benzer aberran kromozomlar taşınmasına bağlanmıştır. Bazen de IUGG plasental mozaisizm ile ilişkilidir. Malforme fetüslerde büyüme potansiyelinin, yapısal malformasyona neden olan faktör tarafından baskılandığı düşünülmüştür (72). IUGG olan malforme fetüslerde özellikle sindirim sistemi, genital organlar ve muskuloskeletal sistemin etkilendiği görülmüştür (7). Konjenital kalp defektli yenidoğanların (büyük arter transpozisyonu, Fallot tetralojisi, hipoplastik sol kalp ve aort koarktasyonu gibi) özellikle ağırlık açısından anormal fetal gelişim gösterdiği saptanmıştır (73).

### **2.4.3. Çoğul gebelik**

Çoğul gebeliklerde anensefali, biliyer atrezi, hidrosefali, pulmoner atrezi ve stenoz, mesane ekstrofisi, VSD, ASD, Fallot tetralojisi ve hipospadias gibi konjenital defektlerin daha sık olduğu gösterilmiştir. Tam mekanizma bilinmemekle birlikte üç muhtemel açıklama yapılmıştır: 1. intrauterin alanın kalabalıklaşması sonucu pozisyonel mekanik defektlerin daha fazla oluşu, 2. çoklu fetüs taşıyan annenin yeterli gıda desteğini alamaması, 3. çoğul gebeliği artıran üreme tekniklerinin spontan mutasyonlara ve bazı doğum defektlerine yol açabilmesi (74). Bir başka önemli faktör de fetus sayısı fazla olduğunda anomali görülme sıklığının iki veya üçe katlanmasıdır. Konjenital anomali prevalansı monokoryonik ikizlerde dikoryonik ikizlere göre iki kata kadar artmaktadır (75).

### **2.4.4. İn vitro fertilizasyon (IVF)**

IVF ile doğan bebeklerde NTD, özofagus atrezileri, omfalosel, kalp anomalileri (özellikle septal defektler) ve hipospadias (özellikle intrasitoplazmik sperm enjeksiyon-ICSI sonrası) doğal konsepsiyonla oluşan bebeklere göre daha yüksek saptanmaktadır (76, 77). Diğer bir çalışmada ise yardımcı üreme teknikleri ile sağlanan tekil gebeliklerde kalp defektleri, yarık dudak, özofagus atrezisi ve anorektal atrezi ile ilişki saptanmıştır. Çoklu defekli olan, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmiş bebeklerde VACTERL (vertebral defekt, anal atrezi, kardiyak defekt, trakeoözofajeal fistül, renal malformasyon ve ekstremitte defektleri) ve okuloaurikulovertebral spectrum sık saptanan iki fenotiptir (78).

İnfertil kadınlar konsepsiyon anında ilerlemiş yaşa sahip olup, çok sayıda infertilite sebebi taşıyabilmektedir. Ayrıca IVF işlemi boyunca embriyo mekanik,

termal ve kimyasal değişikliklere maruz kalmaktadır. Bu faktörler IVF ile sağlanan gebeliklerde malformasyon riskini artırabilmektedir (77). Fakat IVF ile sağlanan gebeliklerde doğal konsepsiyonlu gebeliklere göre sitogenetik riskte artış saptanmamıştır (79).

Ciddi erkek infertilitesinde tedavi seçeneği olan ICSI sonrasında majör konjenital malformasyon sıklığının %1.1 ile %14.7 arasında değiştii bildirilmiştir. Doğal konsepsiyonla oluşan çocuklara göre konjenital anomali riskinde anlamlı artış saptanmıştır (80). IVF popülasyonuna göre de, ICSI gebeliklerde sex kromozom anormallikleri prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Tam net açıklanamakla birlikte, ICSI işleminin kendisi ya da paternal etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Bunun yanı sıra oligozoospermi, astenozoospermi ve teratozoospermisi olan erkeklerde sperm anöploidisinde artış görölmektedir (81).

#### **2.4.5. Parental yaş**

Yaşlı annelerde Down sendromu gibi kromozom anomalisi gelişme riskinin yüksek olduğu gayet iyi bilinmektedir. Anne yaşı arttıkça doğumdan itibaren bekleyen ovum içindeki kromozomların birbirine yapışma riski artmakta ve hücre bölünmesi sırasında ayrılamama defekti nedeniyle trizomi ve monozomi riski artmaktadır. Avrupa'da 15 ülkede yapılan bir çalışmada en yüksek ölü doğum oranı 45 yaş ve üstü annelerde (%3), gebeliğin sonlandırılması ise %11 ile 35-39 yaş ve 40-44 yaşlar arasında saptanmıştır. Adolesan annelerde ise gastroşizis, konjenital rubella, sitomegalovirüs ve toksoplazmozise bağlı malformasyonlar, santral sinir sistemi anomalileri, anensefali daha fazla rastlanmaktadır (82-89). Adolesan annelerde artmış olan gastroşizis riski her ne kadar sosyal yoksunluk, madde kullanımı, sigara ve düşük vücut kitle indeksi ile açıklanmaya çalışılmış olsa da, genç yaş riski aydınlatılamamıştır (89, 90). Adolesan annelerde yüksek anensefali riski de belirtilmiş olup, kötü beslenme, düşük sosyoekonomik düzey ve plansız gebeliklere ikinci prekonsepsiyonel düşük folik asit düzeyine bağlanmıştır (90). Fakat spina bifida riskinin az oluşu başka faktörlerinde etkili olduğunu düşündürmüştür. Çocukluğunda konjenital kalp defekti olan annelerin benzer ya da farklı anomalili çocuklara daha yüksek oranda sahip olma riski taşıdığı düşünölmektedir (91, 92).

İlerlemiş baba yaşı spermde artmış DNA mutasyonları ve kromozomal bozukluklarla ilişkilidir. Yine baba yaşı ile birlikte düşük riski de artmıştır (93-97).

Spermdeki DNA mutasyonlarında artış nedeniyle yaşlı erkekler akondroplazi, Apert sendromu, Marfan sendromu gibi otozomal dominant genetik hastalıklar açısından yüksek riske sahiptirler. İlerlemiş baba yaşının yarık damak-dudak, hidrosefali, NTD, hipospadias, kraniyosinostoz, konjenital katarakt, ekstremit malformasyonları, trakeoözofajal fistül, özofagus atrezisi, ASD, VSD, konjenital kalp defektleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer bir uçta ise, genç baba yaşının NTD, hipopadias, gastroşizis, ASD, VSD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98).

#### 2.4.6. Akrabalık

Akraba evliliği eşler arasında kan bağı bulunma, yani aynı atadan gelme durumudur. Genetik hastalıkların epidemiyolojisini etkileyen önemli durumlardan biridir. Tüm dünyada insan popülasyonunun yaklaşık beşte biri akraba evliliğini tercih etmekte ve çocukların en azından %8,5'inin ebeveynleri akrabadır (99). Birinci derece kuzen evlilikleri olarak isimlendirilen kardeş çocuklarının evlilikleri, Türkiye'de ve dünyada en sık rastlanan akraba evliliğidir. Bu oran Ortadoğu ülkelerinde Mısır'da %29 olup, Kuveyt'te %54'lere kadar çıkmaktadır (100). Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (2008) verilerine göre Türkiye'de akraba evliliği % 24.1 olarak saptanmıştır. Tablo 2.7'de bölgelere ve yerleşim yerine göre akraba evliliği oranları gösterilmektedir (101).

**Tablo 2.7.** Türkiye'de akraba evliliği oranları

Bölgeler	Yüzde(%)
Batı	17.8
Güney	29.9
Orta	23.6
Kuzey	19.7
Doğu	40.1
Yerleşim yeri	
Kent	22.1
Kır	30.5
<b>Türkiye</b>	<b>24.1</b>

Akrabalar genel toplumda görülen ortak gen yüzdesinin haricinde ayrıca atadan geldikleri için, akrabalık derecesine oranla ortak (aynı) genlere sahiptirler. Bu nedenle

akraba evliliği ile oluşan çocuklar birçok allel için homozigot olmakta ve otozomal resesif hastalık riski artmaktadır. Ayrıca ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, prematurite apnesi, düşük, bebek ve çocuk ölümleri, konjenital defektler ve malformasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir (99, 100). Akrabalık derecesi yaklaştıkça doğumsal anomali riski artmaktadır.

Yirminci yüzyıl sonlarında endüstriyelleşme, modernizasyon ve artan eğitim fırsatları ile akraba evliliği uygulamasının sık olan bölgelerde azalacağı tahmin edilmekte iken, akraba evliliğinde azalma görülmemiş, hatta nispeten artış saptanmıştır (102).

Akraba evlilikleri multifaktöryel/poligenik kalıtılan hastalıkların da sıklığını arttırmırlar. Akrabalık ile izole konjenital kalp defektleri arasındaki ilişki araştırılmış, VSD (en çok), ASD, tek ventrikül ve hipoplastik sol kalp de sıklığının özellikle birinci derece kuzen evliliklerinde fazla olduğu gösterilmiştir (100).

## **2.5. MALFORMASYONLARIN KLİNİK, GENETİK VE PRENATAL TANISI**

Yenidoğan bebeğin doğumsal anomaliler açısından incelenmesinde hikaye çok önemlidir. Öncelikle çocuğun özgeçmiş ve soygeçmişini kapsayan geniş bir aile hikayesi alınır, en az 3 jenerasyonu içeren aile ağacı çizilir. Hikaye alırken doğumsal anomali için risk oluşturan yukarıda bahsedilen durumlar sorgulanarak bu risk faktörlerinin varlığında hikaye alma ve muayene de daha dikkatli olunur.

### **2.5.1. Fizik muayene**

Yenidoğan ve bebekte muayene ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri ile başlar. Pek çok sendromda pre ve postnatal gelişim geriliği varken makrosomik sendromların varlığını da unutmamak gerekir. İkinci önemli nokta mental ve motor gelişim basamakları ve davranış fenotipidir. Sonra yüz, el, ayak, saç, deri ve genital bölgeye dikkat edilerek ayrıntılı fizik muayene ile devam edilir.

Major malformasyonlar doğumda kolayca tanınır. Bir major anomali varlığında eşlik eden gizli diğer bir major malformasyon (kalp, böbrek anomalileri) ve/veya minör malformasyon varlığı araştırılmalıdır. Major malformasyon 3 ve daha fazla major

malformasyonun bir arada olduğu asosiasyon (VATER, CHARGE gibi) veya minor ve major malformasyonların bir arada bulunduğu sendromlar şeklinde karşımıza çıkabilir.

Minor malformasyonlar kolaylıkla gözden kaçabilir. Minor malformasyonların %70'i yüz ve el'de bulunur bu nedenle yüz ve eller dikkatlice muayene edilmelidir. Yenidoğan' da 1 minör malformasyonun bulunma sıklığı %13.4'dür ve %3 oranında majör malformasyona eşlik eder. İki minör malformasyonun bulunma sıklığı %0.8'dir, bu çocuklarda %11 oranında majör malformasyon saptanır. Üç adet minör malformasyonun bulunma sıklığı %0.5'dir ve bu duruma %90 oranında majör malformasyon eşlik edeceği bilindiğinden **3 adet minor malformasyon varsa mutlaka sendrom varlığının araştırılması gerekmektedir.**

**Ayırıcı tanı:** Minor anomalilerin oluşturduğu yüz şekli ve ifadesi sendrom tanısında en can alıcı noktadır. Bazı sendromlar sadece yüz şekli ile kolayca tanınabilirler: Örneğin Down sendromu, Cornelia de Lange sendromu ... gibi.

Bazı minor anomaliler ise bazı sendromların tanısı için özgündür:

Büyük ve geniş başparmak - Rubinstein Taybi sendromu

Klavikula yokluğu - Kleidokraniyal dizostoz

Heterokromik iris - Waardenburg sendromu

Boyunda yele – Turner ve Noonan sendromu ... gibi

Fizik muayene bulguları ile bilinen bir sendrom tanısı konulabiliyorsa ve hastalık geni bilinen bir tek gen hastalığı ise genetik tanı için ilgili gen mutasyonu bakılması bunun dışında bilinen kromozomal hastalıklar, klinik tanı konulamamış dismorfik bulguları ve/veya mental retardasyonu olan çocuklar ve Tablo 2.8'deki durumlar için kromozom analizi istenilmesi önerilmektedir.

### **Tablo 2.8. Kromozom analiz endikasyonları**

Dismorfik bulgu/çoklu konjenital anomali

Mental gerilik

Kız çocuğunda boy kısalığı

Ölü doğum/tekrarlayan düşükler

Ailede dengeli kromozom anomalisi

Kuşkulu genitalya

Teratojen nedenle ortaya çıkan malformasyon sendromları tüm konjenital anomalilerin %7-8'inden sorumludur. Bazen bulgular teratojen bir hastalığı işaret edebilir, bu durumda bir genetik sendrom mu yoksa teratojen bir hastalık mı ayırıcı tanısı yapılmalı; teratojen etkenin dozu, maruz kalınan gebelik haftası ve etkilediği spesifik dokular göz önüne alınarak doğumsal anomalilerin teratojen bir hastalık olup olmadığı açığa çıkarılmalı, tekrarlama riski olan genetik hastalıklardan ayırt edilmelidir.

Bilinmeyen sendromların ayırıcı tanı için göz muayenesi, işitme testi, kardiolojik ve renal/iç genital anomaliler için ekokardiografi ve batin ultrasonografi yapılmalıdır. Ayrıca fizik muayene bulgularına göre iskelet grafileri, kranial görüntüleme istenmeli ve metabolik testler yapılmalıdır. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile elde edilen tüm bulgularla tanı kesinleşmediğinde London Dysmorphology Database (LDDDB), Pictures of Standard Syndromes & Undiagnosed Malformations (POSSUM), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) gibi sendrom programlarından yararlanılır. Programda belirlenen olası sendromlarla ilgili resimlerin bulunduğu kitaplarla (23) hastanın resim ve grafileri karşılaştırılıp tanıya gitmeye çalışılır. Bulunan tanı bir tek gen hastalığı ise ve geni biliniyorsa genetik tanı için moleküler analiz yapılır, eğer geni bilinmiyorsa hastanın DNA'sı bankalanmalıdır.

### **2.5.2. Laboratuvar**

Laboratuvar inceleme sitogenetik, moleküler ve biyokimyasal incelemelerden oluşmaktadır. Kromozom analizi (karyotip ya da sitogenetik analiz) çoğunlukla periferik kandan yapılmakta, ayrıca deri fibroblastları ve kemik iliğinden de yapılabilmektedir. Bazı durumlarda mozaizmi dışlamak için birden fazla dokunun kromozom incelemesine gerek duyulmaktadır.

Geleneksel sitogenetik analizin yetersiz kaldığı durumlarda mikroarray analizi (genomik hibridizasyon) yapılmaktadır. FISH (Floresans In Situ Hibridizasyon) analizi ile genetik tanının mümkün olabilmesi için kritik bölge olarak adlandırılan hastalıktan sorumlu tek bir gen ya da gen grubunun bilinmesi gerekir. Bu bölge laboratuvarda sentezlenip, floresan madde ile işaretlenerek hazırlanan özel problemler yardımıyla görüntülenir. FISH yöntemi ile birçok mikrodelsiyon sendromu tanısı konmaktadır (21). Mikrodelsiyon sendromlarının sıklığı 1000 canlı doğumda 1'dir. Mikrodelsiyon sendromları içinde yer alan 22q delesyon sendromu ise 2000-4000 canlı doğumda 1

görülür ve Down sendromundan sonra en sık rastlanılan kromozomal bozukluktur. Diğer sık rastlanan mikrodelyasyon sendromları Williams sendromu, Prader Willi ve Angelman sendromudur. Bu grup hastalıklarda FISH yöntemi haricinde nadiren yüksek çözünürlü bantlama (HRB) yöntemi ile deleyon gösterilebilir.

Moleküler inceleme ile sorumlu gen ve o gen içindeki spesifik mutasyonların analizi yapılmaktadır. Çoğu vakada, mutasyonlar %100 oranda saptanamayabilir ve negatif test sonucu hastalığı dışlayamamaktadır. Noonan sendromu vakalarının %50'sinde PTPN11 gen mutasyonu mevcuttur, küçük bir kısmında ise KRAS ya da SOS1 gen mutasyonu görülmektedir.

### **2.5.3. Prenatal Tanı**

Prenatal tanı konjenital malformasyonların gebelikte tanınması ve önlenmesi açısından çok önemlidir. Gebeliğin 10 ile 20. haftalarında uygulanan birçok prenatal tanı yöntemi bulunmaktadır.

Ultrasonografi 1950'de obstetrik pratiğine girmesine rağmen 1970 ve sonrasında malformasyonların saptanmasında yaygın kullanılır hale gelmiştir. Ultrasonografi gebelikle ilgili parametreleri (fetüs sayısı, amniyotik sıvı miktarı, plasenta pozisyonu, fetal kardiyak aktivite, gestasyonel yaş, uterus/pelvis anomalilerinin varlığı) göstermekle birlikte malformasyonların saptanmasında da yararlıdır (14). Ayrıca amniyotik sıvı, fetal ve plasental örnekleme için rehber görevi de bulunmaktadır. NTD, ciddi iskelet displazileri, karın duvarı defektleri ve renal anomaliler 17 ile 20. gebelik haftalarında ultrasonografi ile saptanabilmektedir. Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ise beyin anomalileri, konjenital kalp defektlerinin çoğu, damak-dudak yarığı ve mikroftalmi gibi anomalileri saptayabilmektedir (104).

Maternal serum taraması: 1970'lerde açık NTD ve maternal serum alfa fetoprotein (AFP) değerlerinde artış arasında ilişki gösterilmiştir. AFP ayrıca anensefali, karın duvarı defektleri, intestinal atrezi ve cilt defektlerinde de artmaktadır (104). Human koryonik gonadotropin (HCG), unkonjuge estriol (UE3), gebelik ile ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ve inhibin A da fetal defektlerin saptanmasında kullanıma girmiştir (17). İkinci trimesterde bakılan maternal serum AFP, HCG ve uE3 değerlerinin kombinasyonu Down sendromu için etkili bir tarama yöntemi olmuştur ve risk 1:250'yi geçtiğinde tanısal amniyosentez önerilmektedir. İlk trimesterde PAPP-A ve HCG, ikinci

trimesterde AFP, HCG, uE3ve inhibin A ve ilk trimesterde nukal kalınlık ölçümleri tarama yöntemleri olarak kullanılmaktadır (104).

Amniyosentez 1960 lardan beri sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler analiz ile birlikte malformasyonve malformasyon sendromlarının prenatal tanısındaki en önemli metod olmuştur. Midtrimester amniosentezin güvenilirliği (%0.5 den daha az gebelik kaybı) ve doğruluğu yaygın kabul edilirlilik ve kullanılrlık sağlamıştır. Koryonik villüs örneklemeesi 10-12. gebelik haftalarında transservikal olarak fetal koryonik villüs materyalinin alınması ile yapılır. Endikasyonları arasında ailesel translokasyonlardan oluşan kromozomal bozukluklar ve tek gen hastalıkları vardır. Düşük riski yaklaşık %1-2'dir. Umbilikal kord aracılığıyla fetal kan örneklerine ulaşılabilmekte, ikinci trimesterin ilerleyen zamanlarında bulgu veren hastalarda hızlı fetal karyotiplendirmeye imkan sağlamakta fakat koryonik villüs örneklemeesinin yaygınlaşması ile kullanımı azalmaktadır (17, 21,104).

## 2.6. KORUNMA VE TEDAVİ

Doğumsal malformasyon nedenlerinin çok geniş olması nedeniyle koruma yaklaşımlarının geliştirilmesi kaçınılmazdır. Çevresel kaynaklı birçok doğumsal anomali bazı halk sağlığını koruma yaklaşımlarıyla önlenebilir: cinsel yolla bulaşan hastalıkların engellenmesi, toksik kimyasalların kontrolü, kızamıkçığa karşı aşılama, temel besinlerin iyot ve folik asit gibi mikrobeseinlerle zenginleştirilmesi gibi. Doğumsal malformasyonlara karşı koruma primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılmaktadır (1). Birincil koruma; temel, aile içi ve okulda eğitim, akraba evliliğinin azaltılması, aile planlaması, teratojenlerden sakınma, kızamıkçık aşısının uygulanması, folik asit kullanımı, alkol, sigara ve eroinden koruma, resesif geçişli hastalıklarda taşıyıcıların tayini (ör: talasemide evlilikten önce hemoglobin elektroforezi yapılması) gibi önlemleri kapsamaktadır. İkincil koruma ise preimplantasyon tanı, prenatal tanı (ultrasonografi, amniyosentez, koryon villüs örneklemeesi), gebeliğın takibi, toplum içinde sık görülen hastalıkların yenidoğan döneminde taranması (konjenital hipotiroidi, fenilketonüri, kistik fibrozis, biyotinidaz eksikliği gibi) ve hastalıkların (geç başlayan hastalıklar, herediter kanser durumları) klinik bulgu vermeden tespitini içermektedir. Üçüncül korumada ise kronik hastalık takibi, rehabilitasyon ve hafifletici bakım yer almaktadır (1).



## 2.7. DOĞUMSAL MALFORMASYONLARIN SIKLIĞI VE DAĞILIMI

Doğumsal anomaliler tüm pediatrik hastaneye yatışların %15-10'unu oluşturmakta, yıllık yaklaşık 8 milyar dolar bu çocukların tıbbi bakımı ve rehabilitasyonu için harcanmaktadır (30). Son birkaç on yılda dünyada bebek ölüm oranları düşmekle birlikte, konjenital anomalilere bağlı ölümlerde artış olmuştur. Bu durum, doğumsal anomalileri önleme ve rehabilitasyonunun önemini göstermektedir (103). Doğumsal anomalili bebeklerin ilk yılda ölme riski beş-on kat daha fazladır (105). Ölen vakaların %70'den fazlası ilk bir ay içinde ölmektedir (106-109). New York'ta 1983-1988 arasında doğan majör malformasyonlu bebeklerde mortalite oranı 68:1000 iken genel popülasyonda bu oran 11:1000 olarak saptanmış, 6.2 kat daha yüksek bulunmuştur (106). Özellikle trizomi 13, trizomi 18 ve anensefalili çocuklarda mortalite oranları yüksektir. Down sendromu için 10 yıllık sağ kalım yaklaşık %82 iken, bu oran trizomi 18'de ilk yıl sonunda %4'den azdır (110). İngiltere'de yapılan bir çalışmada 20 yıllık sağ kalım oranları en azından bir konjenital anomalide %85.5, kardiyovasküler anomalilerde %89.5, kromozomal anomalilerde %79.1, üriner sistem anomalilerinde %93.2, sindirim sistemi anomalilerinde %83.2, orofasiyal yarıklarda %97.6, santral sinir sistemi anomalilerinde %66.2 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada anomali nedeniyle sonlandırılan gebelikler 1985 te %12.4 iken, 2003 te bu sayı %18.3'e yükselmiştir (111).

Tüm dünyada günde yaklaşık 10.000 çocuk, Amerika'da her yıl yaklaşık 150.000 bebek doğumsal anomali ile doğmaktadır. Doğumsal anomaliler Amerika'da canlı doğan infantların %3-5'ini etkilemektedir. New York eyaletinde 1 yıl içinde hastanelerde doğan toplam 256.976 bebek 22 yaşına dek takip edilmiş ve majör malformasyon oranı %4.1 olarak bulunmuştur (5). Bu çalışmada kardiyovasküler sistem malformasyonları (ventriküler septal defekt en sık) ilk sırada, genitoüriner sistem malformasyonları ikinci (hipo/epispadias en sık), gastrointestinal malformasyonlar üçüncü sırada (pilor stenozu en sık) saptanmıştır. Bir başka çalışmada doğumsal anomali oranı Kuzey Amerika'da %2.67 olarak saptanmıştır (112).

Avrupa genelinde EUROCAT çalışma grubu tarafından yapılan çalışmanın 2003 ile 2007 yılları arasını kapsayan kısmında yıllık majör konjenital malformasyon oranı 23.9/1000 saptanmış, olguların %80'i canlı doğumlar, %17.6'sı tıbbi tahliye uygulanan olgular, %2.5'i ilk hafta içinde ölen canlı doğumlar, %2'si ise ölü doğumlar

oluşturmuştur. Çalışmada kardiyovasküler sistem malformasyonları (ventriküler septal defekt en sık) ilk sırada, genitoüriner sistem malformasyonları ikinci (hipospadias en sık, ardından konjenital hidronefroz), santral sinir sistemi malformasyonları (NTD en sık) ise üçüncü sırada yer almıştır (113).

İngiltere’de yapılan çok merkezli bir çalışmada doğumsal anomali sıklığı canlı doğumlarda %0.82, ölü doğumlarda %10.5 olarak bulunmuştur (6). Bu çalışmada 1991-1999 yılları arasında İngiltere’de 5 farklı kayıt sisteminden gelen, toplamda 839.521 doğumu kapsayan veriler birleştirilmiştir. Çalışma kapsamına canlı doğumlar, 20 haftanın üstündeki fetal ölümler (geç düşükler) ve 24 hafta üstündeki fetal ölümler (ölü doğumlar)deki tüm konjenital anomaliler alınmıştır. Kardiyovasküler sistem malformasyonlarını santral sinir sistemi malformasyonları ve ardından ürogenital sistem malformasyonları izlemiştir.

Meksika’da yapılan bir çalışmada Ocak 2005-Aralık 2007 yılları arasında Meksika Sosyal Güvenlik Enstitüsü hastanelerinde doğan yenidoğan bebekler konjenital malformasyonlar ve ağırlıkları açısından değerlendirilmiş, doğumsal malformasyon sıklığı canlı doğumlarda %2, düşüklerde %11 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada çoklu malformasyon ya da çoğul gebelik hikayesi olan, tanı esnasında gestasyon yaşı bilinmeyen ya da klinik tanı konulamayan ve doğum ağırlığı 1-99 persentil haricinde olan olgular çalışmaya alınmamıştır. Santral sinir sistemi malformasyonları ilk sırada, kardiyovasküler sistem malformasyonları ikinci, muskuloskeletal sistem malformasyonları ise üçüncü sırada yer almışlardır (7).

İran’da yapılan bir çalışmada Ocak 2001 ile Haziran 2005 arasında, Motahhari Hastanesi’nde canlı ve ölü doğan 14.121 olgu incelenmiştir. Doğumsal malformasyon insidansı %1.87 (canlı doğumlarda %1.17, ölü doğumlarda %40.7 olmak üzere) bulunmuştur. Bu çalışmada santral sinir sistemi malformasyonları en sık (nöral tüp defekleri ilk sırada), muskuloskeletal sistem malformasyonları ikinci sıklıkta (pes ekinovarus en çok), sindirim sistemi malformasyonları ise üçüncü en sık olarak saptanmıştır (8).

Nijerya’da Cross River ve Akwa Ibom bölgelerinde yer alan 3 hastanenin kayıtlarının retrospektif tarandığı çalışmada, 1980-2003 yılları arasında doğan toplam 127.929 yenidoğanın %3.3’ünde doğumsal anomali saptanmış, en sık malformasyonlar sırasıyla muskuloskeletal sistem (pes ekinovarus), santral sinir sistemi (nöral tüp defekti), ardından ürogenital sistem (imperfore himen) lerde görülmüştür (114).

Hindistan'da 2006 yılında Assam bölgesinde yapılan çalışmada canlı doğumlarda konjenital malformasyon insidansı Hindistan'ın diğer bölgelerinde yapılan çalışmalara göre (%0.3-3.6) oldukça düşük (%0.08) bulunmuştur. Bu düşük oranın bu bölgede akraba evliliklerinin azlığı ve çalışmanın metodu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmada gastrointestinal sistem malformasyonları en sık (anorektal malformasyonlar ilk sırada), genitoüriner sistem malformasyonları (herni/hidrosetel) ise ikinci sıklıkta görülmüştür (115).

Belçika'da konjenital malformasyon insidansı canlı doğumlarda %1.5, ölü doğumlarda %18, toplamda %1.7 olarak bulunmuştur. St. Pierre Üniversite Hastanesi'nde doğan 10.000 yenidoğan içinde tüm majör konjenital malformasyon ve perinatal ölüm olguları (ölü doğum ve ilk 1 hafta içinde ölenler) kaydedilmiş, 28 hafta ve 1000 gram üzerinde ağırlığı olan ölü doğum olguları çalışmaya dahil edilmiştir (116).

Birleşik Arap Emirlikleri'nde konjenital malformasyon sıklığı canlı doğumlarda %1.19, tüm doğumlarda %1.29 olarak saptanmış. Çalışmada Al Corniche Hastanesinde 1983 Ocak ve 1985 Aralık arasında doğan canlı ve 28 gestasyon haftası üzerindeki ölü doğumlar alınmış, doğumdan sonraki 48. saatte rutin muayeneleri yapılmış, 1 haftalık olana kadar saptanan tüm ciddi konjenital anomaliler kayıt edilmiştir (117).

Japonya'da konjenital malformasyon 15 yıllık prevalansı canlı doğumlarda %1.4, ölü doğumlarda %9.0 oranlarında bulunmuştur. 1979-1993 yılları arasında 11 hastanede 16 haftanın üstünde olan ölü doğumların da alındığı, toplam 138.544 yenidoğan bebeği kapsayan çalışmada data her 1-2 ayda hastanelerin ziyaret edilip, doğumdan sonraki ilk 7 günde saptanan malformasyonların kayda alınmasıyla elde edilmiştir (118).

Umman'da canlı doğumlar ve 500 gram üstü olan ölü doğumların alındığı, toplam 21988 doğumun incelendiği çalışmada majör malformasyon oranı %2.46, malformasyonların %29.2'si çoklu, %61.9'u çoklu, tekli malformasyonlar içinde ise en sık gastrointestinal sistem, ardından santral sinir sistem, üçüncü sırada ise kardiyovasküler sistem malformasyonları saptanmıştır (119).

Türkiye'de ise Tunçbilek ve ark. (9) tarafından koordine edilen bir çalışmada 24 üniversitede 1993 yılı içinde canlı doğan 21.907 çocukta malformasyon sıklığı %3.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada muskuloskeletal sistem malformasyonları ilk sırada, genitoüriner sistem malformasyonları ise ikinci sırada yer almıştır. Himmetoğlu ve ark.

(120) tarafından Ankara'da Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1988-1995 yılları arasında doğan 17.259 bebeğin retrospektif tarandığı bir çalışmada ise malformasyon sıklığı %1.18 olarak saptanmıştır. Soylu ve ark. (121) tarafından Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde Haziran 1993-Haziran 1994 yılları arasında 20. gebelik haftası ve sonrası, doğum ağırlığı 500 gram ve üzeri ağırlıkta olan, canlı, ölü ve düşük olarak doğan tüm bebeklerin prospektif tarandığı diğer çalışmada sıklık %4 olarak saptanmıştır. Çalışmada baş-boyun malformasyonları ilk sırada, muskuloskeletal sistem malformasyonları ikinci sırada, santral sinir sistemi malformasyonlarının ise üçüncü sırada olduğu görülmüştür. Kurdoğlu ve ark. (122) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2004-2008 arasında doğan toplam 7.788 bebek retrospektif olarak taranmış, malformasyon sıklığı ise %1.12 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada ise santral sinir sistemi malformasyonları (hidrosefali ilk sırada, ardından anensefali ve ensefalosel) en sık, gastrointestinal sistem malformasyonları ikinci, üriner sistem malformasyonları ise üçüncü sırada saptanmıştır.

EUROCAT çalışma grubunun 25 yıllık Avrupa sürveyans çalışmasına göre, 1980 lerden beri iki konjenital anomalide belirgin artış gözlenmektedir: Down sendromu ve gastroşizis. Down sendromu maternal yaş artışına bağlanmakta iken gastroşizisteki artışın ise bilinmeyen çevresel faktörle ilgili olduğu düşünülmektedir (123, 124).

Konjenital malformasyon insidansı NTD, yarık damak-dudak ve omfaloselde olduğu gibi coğrafi farklılıklar gösterebilir veya rubella epidemilerinden sonra gözlemlendiği gibi zaman içinde sıklığında değişiklikler olabilir (9, 123).

Gelişmiş ülkelerde bebek ve çocuk ölüm nedenlerinin başında kongenital malformasyonlar gelmektedir (123). Gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyon ve beslenme nedenli hastalıklar bebek ölümlerinde ilk sıralara yerleşmiştir. Ülkeler geliştikçe korunabilir, tedavi edilebilir hastalıklar birincil sorun olmaktan çıkarken, metabolik hastalıklar ve konjenital anomaliler gibi önlenmesi zor hastalıklar birinci plana çıkmaktadır (125).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılı verilerine göre dünya genelinde **yenidoğan ölüm** nedenleri sıralamasında ilk sırada prematüre doğum komplikasyonları, ikinci sırada asfiksi, üçüncü sırada yenidoğan sepsisi, dördüncü sırada diğer sebepler, beşinci sırada pnömoni, altıncı sırada ise malformasyonlar gelmektedir. Fakat konjenital

malformasyonlar yenidoğan ölüm nedenleri içinde Avusturya, Finlandiya, Norveç, İsveç, Japonya, İsrail gibi gelişmiş ülkelerde birinci sırada; İngiltere, Avustralya, İspanya, İtalya, Almanya, Fransa, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Arjantin gibi yine gelişmiş ülkelerde prematüre doğum komplikasyonlarını izleyerek ikinci sırayı almaktadır. Etiyopya ve Afganistan gibi gelişmekte olan ülkelerde ise asfiksi, prematüre doğum komplikasyonları, sepsis ve pnömoninin ardından konjenital malformasyonlar yenidoğan ölümleri nedenlerinde beşinci sırada, Kenya'da dördüncü sırada, Hindistan'da ise altıncı sırada yer almaktadır. Türkiye'de de yenidoğan ölüm nedenlerinde yine prematüre doğum komplikasyonları sonrasında konjenital malformasyonlar ikinci sıradadır (126).

Bir ay ile beş yaş arası çocuklarda ölüm nedenleri dünya geneli sıralamasında gastroenteritler birinci, pnömoni ikinci, diğer enfeksiyonlar üçüncü, sıtma dördüncü, konjenital malformasyonlar ise beşinci sırada yer almaktadır. Konjenital malformasyonlar Amerika, Kanada, Avusturya, Japonya, İsrail, Danimarka, Fransa, Almanya, İtalya ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde bir-beş yaş arası ölüm nedenlerinde ilk sırada, Hindistanda altıncı, Afganistanda dördüncü, Kenya'da altıncı sırada yer almaktadır (126). Türkiye'de aynı yaş grubunda konjenital malformasyonlar ilk sırada, ardından pnömoni, diğer enfeksiyonlar, kazalar ve menenjit gelmektedir (24).

Yine Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre beş yaş altı ölüm nedenleri dünya geneli sıralamasında ilk sırada pnömoniler, ikinci sırada gastroenteritler, üçüncü sırada diğer enfeksiyonlar, dördüncü sırada preterm doğum komplikasyonları, beşinci sırada asfiksi, altıncı sırada sıtma, yedinci sırada yenidoğan sepsisi, sekizinci sırada konjenital malformasyonlar gelmektedir. Konjenital malformasyonlar İsrail, Japonya, Avusturya, Rusya, İspanya, İsveç, İtalya, Fransa gibi ülkelerde beş yaş altı ölüm nedenleri sıralamasında ilk sırada, ABD, Almanya, Danimarka, Kanada, Arjantin gibi ülkelerde preterm doğum komplikasyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kenya'da sekiz, Pakistan'da yedi, Afganistan ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde onuncu sıralara kadar gerilemektedir (126). Türkiye İstatistik Kurumu ve TNSA 2008 verilerine göre aynı yaş grubunda perinatal mortalitenin diğer nedenleri %22.2 oranla ilk sırada, kalp hastalıkları %19.4 ile ikinci sırada, meningokok enfeksiyonları %10.2 ile üçüncü sırada, konjenital malformasyonlar ise %8.2 oranla dördüncü sırada yer almıştır (10).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 2000-2009 yılları arasındaki canlı doğumlar, 20 gestasyon haftasının üzerindeki ölü doğum ve tıbbi tahliye olguları, 20 gestasyon haftasının altında tıbbi tahliye yapılan olgular ve de ilk yedi gün içinde ölen olgular olmak üzere toplam **12.053** olgu çalışma kapsamına alındı. 20 gestasyon haftasının altındaki spontan düşüklere çalışma kapsamına alınmadı. “Ölü doğum” olarak 20. gestasyon haftanın üstündeki, “düşük” olarak 20 gestasyon haftanın altındaki olgular kabul edildi. Perinatal ölüm hesaplanmasına ilk 7 günde ölenler (erken neonatal ölüm olguları) ve ölü doğumların yanı sıra tıbbi tahliye yapılan 20 haftanın altındaki olgular da dahil edildi.

Canlı ve ölü doğum ve tıbbi tahliye yapılan olgularda majör malformasyon sıklığı ve dağılımı araştırıldı. Canlı doğumlar ilk 7 gün içerisinde yenidoğan uzmanı ve genetik uzmanı tarafından muayene edilerek majör ve minor malformasyonlar, deformasyonlar, sekanslar ve disrupsiyonlar kaydedildi. Klinik ve genetik tanı, biyokimyasal ve radyolojik testler, fotoğraf, karyotip analizi, görüntüleme yöntemleri, patoloji raporları ve diğer incelemelerin yardımı ile konuldu.

Gebelikte yapılan USG’de major malformasyon saptanan olgular perinatolog ve genetik uzmanı tarafından incelendikten sonra Tıbbi tahliye kurulu tarafından değerlendirilerek tıbbi tahliye kararı alındı. Ölü doğum, tıbbi tahliye ve perinatal ölüm olgularının otopsi bulguları incelendi. Otopsiler, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda perinatal otopsi konusunda deneyimli perinatal patolog tarafından yapıldı. Otopside tüm organların makroskopik incelemesi (dış özelliklerin kaydedilmesi, fetus ağırlığı ve ölçümleri, fetusun fotoğrafının çekilmesi ve radyolojik inceleme) ve ardından histolojik preparatlar hazırlanıp iç organların mikroskopik değerlendirmeleri yapıldı. İnceleme sonuçları patolog ve çocuk genetik uzmanı tarafından birlikte değerlendirildi. Makroskopik ve mikroskopik değerlendirme sonucunda otopsi tanısı belirtildi.

Tüm olgular içinden malformasyonlu olgular kayıt edildi ve malformasyonlar ICD-10 (International Classification of Diseases-10) a göre sınıflandırıldı. Kongenital kalça çıkığı ve inmemiş testis çalışma kapsamına alınmadı. Minör anomaliler (tek başlarına) çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Canlı doğan olgularda;

- Cinsiyet,
- Anne/baba akrabalık durumu,
- Anne yaşı,
- Prenatal takip
- Gestasyon haftası,
- Doğum ağırlığı,
- Doğum şekli,
- Geliş şekli,
- Üreme şekli (IVF/spontan),
- Fetüs sayısı,
- Apgar sayıları,
- Maternal hastalıklar,
- İlaç ve sigara kullanımı,
- Önceki gebeliklerde düşük, malformasyon ve ölüm hikayesi,
- Malformasyon tipi, tekli/çoklu oluşu araştırıldı, bu parametreler arasındaki ilişki arandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel sıklık

Çalışma kapsamında 11.434 canlı doğum, 256 ölü doğum, 224 tıbbi tahliye, 139 ilk yedi günde ölen olgular olmak üzere toplam **12053** olgu araştırıldı, 20 gestasyon haftasının altındaki spontan düşükler çalışma kapsamına alınmadı.

Canlı doğumlarda malformasyon sıklığı **%2.6** olarak bulundu (Tablo 4.1). Ölü doğum, tıbbi tahliye ve ilk 7 gün ölenlerde malformasyon oranları ayrı ayrı olarak hesaplandığında sıra ile %22.6, %60 ve %49.6 idi. Ölü doğum, tıbbi tahliye ve ilk 7 gün ölümlerini kapsayan perinatal ölüm olgularında ise **%42** olarak saptandı. Canlı ve ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında toplam malformasyon oranı **%4.1** idi.

**Tablo 4.1.** Canlı, ölü doğum ve perinatal ölüm olgularında malformasyon oranları

	Toplam sayı	Malformasyon sayısı	Yüzde (%)
Canlı doğum	11.434	301	<b>%2.6</b>
Ölü doğum	256	58	%22.6
Tıbbi tahliye	224	134	%60
İlk 7 gün ölenlerde	139	69	%49.6
Perinatal ölüm	<b>621</b>	<b>261</b>	<b>%42</b>
Canlı+Ölü doğum+tıbbi tahliye	<b>11.916</b>	<b>493</b>	<b>%4.1</b>

Canlı doğan olguların **%83'ünde (n=249) tekli, %17'sinde (n=52) çoklu malformasyon** vardı (Tablo 4.2). Ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularının ise 94'ünde tekli, 98'inde çoklu malformasyon vardı. İlk 7 gün ölenler içinde tekli malformasyon 42 olguda, çoklu malformasyon ise 27 olguda saptanmıştı. Tüm malformasyonlu olgulara bakıldığında malformasyonların %68.5'i tekli, %31.5'i çoklu şeklindeydi.



**Tablo 4.2.** Tekli ve çoklu malformasyon sıklığı

	Canlı doğum		Tıbbi tahliye	Ölü doğum	İlk 7 günde ölenler	Toplam	
	Sayı	%				Sayı	%
<b>Tekli</b>	249	<b>83</b>	70	24	42	385	<b>68.5</b>
<b>Çoklu</b>	52	<b>17</b>	67	31	27	177	<b>31.5</b>
<b>Toplam</b>	<b>301</b>	<b>100</b>	<b>137</b>	<b>55</b>	<b>69</b>	<b>562</b>	<b>100</b>

## 4.2. Malformasyonların dağılımı

### 4.2.1. Tekli malformasyonlar

Tekli anomalilerin sistemlere göre dağılımı Tablo 4.3'de görülmektedir. Bu tabloda malformasyonlar canlı doğum, 19 gestasyon haftasının altındaki, 20 gestasyon haftası ve üstündeki ve ilk 7 gün içinde ölen olgular olarak ayrı ayrı olarak belirtilmiştir. Tüm olgulara bakıldığında tekli malformasyonlar içinde en sık santral sinir sistemi malformasyonlarına rastlanmakta, burada da NTDnin ilk sırada yer aldığı görülmektedir. Canlı doğum olguları içinde tekli malformasyonlarda en sık görülen malformasyon üriner sistem malformasyonları olup, bunu kardiyovasküler ve santral sinir sistemi malformasyonları izlemektedir. Ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında ise ilk sırada santral sinir sistemi malformasyonları, ardından üriner sistem ve kardiyovasküler sistem malformasyonları gelmektedir. İlk 7 gün içinde ölen olgularda ise ilk sırada kardiyovasküler sistem (en sık hipoplastik sol kalp anomalisi), ardından sindirim sistemi malformasyonları (hepsi diyafragma hernisi) gelmektedir.

**Tablo 4.3.** Organ sistemlerine göre tekli malformasyonların dağılımı

Malformasyon		Canlı doğum	19 GH ve altı	20 GH üzeri	İlk 7gün Ölümler	Toplam Sayı( %)
<b>Santral sinir sistemi</b>		62	30	26	4	<b>122 (%31.7)</b>
NTD	Meningosel+ Meningomyelosel	30	12	14	1	57 (%46.7)
	Anensefali	-	12	5	-	17 (%14)
	Ensefalosel	4	4	-	2	10 (%8.2)
Korpus kallo.agenezi.		5	-	1	-	6 (%4.9)
Serebellar age./hipo.		3	-	2	-	5 (%4.1)
Holoprozoensefali		1	1	1	1	4 (%3.3)
Hidrosefali		14	1	2	-	17 (%14)
Vertebra anomalisi		-	-	1	-	1 (%0.8)
Diğer		5	-	-	-	5 (%4.1)
<b>Kardiyovaskuler sistem</b>		70	-	10	21	<b>101 (%26.2)</b>
ASD		6	-	-	-	6 (%5.9)
VSD		10	-	2	-	12 (%11.9)
ASD+VSD		5	-	-	-	5 (%4.9)
VSD+PDA		1	-	-	-	1 (%1)
ASD+PDA		2	-	-	-	2 (%2)
ASD+PS		3	-	-	-	3 (%3)
ASD+KMP		2	-	-	-	2 (%2)
VSD+KMP		1	-	-	-	1 (%1)
VSD+PA		1	-	-	-	1 (%1)
TA+PA		1	-	-	-	1 (%1)
Ebstein anomalisi		4	-	-	-	4 (%3.9)
Patent duktus arteriozus		3	-	-	-	3 (%3)
Aort koarktasyonu		1	-	1	1	3 (%3)
Trunkus arteriozus		-	-	2	1	3 (%3)
BAT		3	-	-	1	4 (%3.9)
Aort stenozu		1	-	-	-	1 (%1)
Fallot tetralojisi		3	-	-	1	4 (%3.9)
Hipoplastik sol kalp		1	-	-	10	11 (%10.9)

Hipoplastik sağ kalp	3	-	-	-	3 (%3)
Kompleks kalp anomalisi	13	-	4	6	23 (%22.7)
Diğer	6	-	1	1	8 (%7.9)
<b>Űriner sistem</b>	80	6	6	3	<b>95 (%24.7)</b>
Hidronefroz	22	-	-	1	23 (%24.2)
Pelvikaliektazi	30	-	2	-	32 (%33.6)
MKDB	3	-	-	1	4 (%4.2)
Posterior uretral valv	8	3	1	1	12 (%12.6)
Renal agenezi	1	2	3	-	6 (%6.3)
UPJ darlığı	6	-	-	-	6 (%6.3)
UVJ darlığı	4	-	-	-	4 (%4.2)
Hipospadias	5	-	-	-	5 (%5.2)
Kloaka anomalisi	1	1	-	-	2 (%2.1)
<b>Sindirim sistemi</b>	15	1	7	11	<b>34 (%8.8)</b>
Ŗzofagus atrezisi	3	-	2	-	5 (%14.7)
İleal atrezi	5	-	-	-	5 (%14.7)
Anal atrezi	2	-	1	-	3 (%8.8)
Gastroşizis	2	-	-	-	2 (%5.8)
Omfalosele	2	1	-	-	3 (%8.8)
Diyafragma hernisi	1	-	4	11	16 (%47)
<b>Muskuloskeletal</b>	15	-	-	2	<b>17 (%4.4)</b>
Pes ekinovarus	12	-	-	-	12 (%70)
Ekstrem. Hipoplazisi	3	-	-	2	5 (%30)
<b>Baş, boyun, göz</b>	4	4	1	1	<b>10 (%2.6)</b>
Yarık dudak-damak	3	-	-	1	4 (%40)
Kistik higroma	1	4	1	-	6 (%60)
<b>Solunum sistemi</b>	3	-	3	-	<b>6 (%1.6)</b>
Kistik adeno. malfor.	3	-	3	-	6 (%100)
<b>TOPLAM</b>	<b>249</b>	<b>41</b>	<b>53</b>	<b>42</b>	<b>385</b>

ASD: atrial septal defekt, BAT: büyük arter transpozisyonu, KMP: kardiyomiyopati, MKDB: multistikistik displastik böbrek, NTD: nöral tüp defekti, PA: pulmoner atrezi, PS: pulmoner stenoz, TA: triküspit atrezisi, UPJ: üreteropelvik bileşke, UVJ: üreterovezikal bileşke, VSD: ventriküler septal defekt.

Poligenik multifaktöryel kalıtımla ortaya çıkan izole major malformasyonlara neden olabilecek çevresel faktörlerin dağılımı Tablo 4.4’de sıralanmıştır. Bu bilgilere göre doğumsal kalp anomalileri yaklaşık %36.3 oranında diyabetik anne çocuklarında görülmektedir.

**Tablo 4.4.** İzole major malformasyona neden olabilecek teratojen etkenlerin dağılımı

Sistem	Diyabetik anne	Annenin diğer hastalıkları	İlaç kullanımı	Toplam
Kalp	12	14	7	33
Üriner	11	9	5	25
Sindirim	2	3	1	6
SSS	-	4	-	4
Ekstremiteler	2	-	-	2
Solunum	1	1	-	2
Toplam	28	31	13	72

#### 4.2.2. Çoklu malformasyonlar

Çoklu anomalilerin sınıflandırılmasında canlı doğumlarda en sık saptanan malformasyon kromozomal anomaliler olup, bunlar içinde de Down sendromu ilk sırada yer almaktadır. Kromozomal hastalıklarını tek gen hastalıkları izlemektedir. Ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında da ilk sırada Down sendromu ve diğer kromozom hastalıkları yer almakta, ardından tek gen hastalıkları gelmektedir. İlk 7 gün içinde ölen olgularda ise tek gen hastalıkları ve kromozom hastalıkları eşit oranda saptanmıştır (Tablo 4.5 ve 4.6). Ölü doğum olgularında 2 amniyotik bant disrupsyonu, 2 gelişimsel alan defekti, 3 Potter sekansı; ilk 7 gün içinde ölen olguların birinde Potter sekansı, 2 sinde VATER asosiasyonu saptanmıştır.

**Tablo 4.5.** Çoklu malformasyonların sınıflandırılması

	<b>Canlı doğumlar</b>	<b>Ölü doğum +tıbbi tahliye olguları</b>	<b>İlk 7gün ölenler</b>	<b>Toplam</b>
Tek gen hastalıkları	6	24	6	<b>36</b>
Trizomi 21	10	19	-	<b>29</b>
Diğer kromozom anomalileri	3	16	6	<b>25</b>
Amniyotik band disrüp.	-	2	-	2
Potter sekansı	-	3	1	4
Vater asosiasyonu	-	-	2	2
Gelişimsel alan defekti	-	2	-	2
İkili/üçlü anomali	19	10	10	<b>39</b>
Tanımlanamamış	14	22	2	<b>38</b>
<b>Toplam</b>	<b>52</b>	<b>98</b>	<b>27</b>	<b>177</b>

**Tablo 4.6.** Kromozom hastalıklarının sınıflandırılması

Sendrom	Canlı doğumlar	Ölü doğum+tıbbi tahliye olguları	İlk 7 günde ölenler	Toplam
Down	10	19	-	29
Patau	-	2	1	3
Edwards	1	5	-	6
Turner	-	3	-	3
Klinefelter	-	1	-	1
DiGeorge	1	-	3	4
4p delesyonu	-	1	1	2
Diğer	1	4	1	6
<b>Toplam</b>	<b>13</b>	<b>35</b>	<b>6</b>	<b>54</b>

Tek gen ve geçişi bilinmeyen hastalıkların dağılımında canlı doğumlarda ve ilk 7 günde ölenlerde otozomal resesif polikistik böbrek hastalık ilk sırada yer alırken ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında iskelet displazi olguları öne çıkmaktadır (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Tek gen ve geçişi bilinmeyen hastalıkların dağılımı

	Canlı doğumlar	Ölü doğum+tıbbi tahliye olguları	İlk 7 günde ölen olgular	Toplam
Akondroplazi	-	1	-	1
Akondrojenesis	-	1	-	1
Hipokondrojenesis	-	1	1	2
Metafizyel D*	-	1	-	1
Corneli de lange S**	1	-	1	2
Seckel S	1	-	-	1
OI tip 2B***	-	4	-	4
Short rib polidak, tip2	-	1	-	1
Asfiktik torasik D	-	2	-	2
Spondilokostal D	-	1	-	1
İskelet displazisi tanımlanmamış	-	5	1	6
OR PKB#	3	2	4	9
Multipl pterygium S	-	1	-	1
Konjenital iktiyoz	1	-	-	1
VATER assosiasyonu	-	-	2	2
Meckelgruber S	-	1	-	1
Charco Levin S	-	2	-	2
Penaschoker S	-	1	-	1
Toplam	6	24	9	39

\*D:Displazi, \*\* S:sendrom, \*\*\* OI: Osteogenezis imperfekta, #OR PKB: Otozomal Resesif Polikistik Böbrek

Çoklu malformasyon olgularının 39'unda asosiasyon kabul edebileceğimiz ikili veya üçlü majör malformasyonlar mevcuttu. Bunların 19'u canlı doğum, 10'u ölü doğum ve tıbbi tahliye, 10'u ise ilk 7 gün içinde ölen olgulardı. Tablo 4.8'de en sık birlikteliğin kardiyovasküler sistem ve üriner sistem arasında, ardından santral sinir sistemi ve üriner sistem arasında olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.8.** İkili veya üçlü sistem malformasyonu olan 39 olgunun dağılımı

**SSS+sindirim anomalileri**

Anensefali+gastroşizis

Anensefali+omfalosel

Meningomiyelosel+gastroşizis

Anensefali+omfalosel+aspleni

Meningomiyelosel+anal atrezi

Meningomiyelosel+diyafragma hernisi

**SSS+ Üriner anomaliler**

Hidrocefali+multikistik displastik böbrek

Anensefali+ renal agenezi

Holoprozensefali+hidroüreteronefroz

Meningomyelosel+posterior üretral valv

Holoprozensefali+korpus kallozum agenezisi+ multikistik displastik böbrek

Hidrocefali+ posterior üretral valv

**SSS+Kalp**

Hidrocefali, meningomiyelosel+büyük arter pozisyonu

Ensefalosel+kompleks kardiyak anomali

Hidrocefali+atrial septal defekt, triküspit yetersizliği

Ensefalosel+atrial septal defekt

**SSS+Solunum**

Ensefalosel+sağ akciğer agenezisi

**SSS+solunum+üriner**

Anensefali+akciğer hipoplazisi+renal agenezi(2)

**GİS+kalp anomalileri**

Diyafragma hernisi+anal atrezi+ büyük arter pozisyonu

Diyafragma hernisi+omfalosel+ventriküler septal defekt

Duodenal atrezi+atrial septal defekt

Özofagus atrezisi+atrial izomerizm, patent duktus arteriozus

### **Sindirim+Üriner sistem**

Duodenal atrezi+kompleks kardiyak anomali

### **Kalp+üriner anomaliler**

Tek ventrikül+renal agenezi

Mitral stenoz+ multikistik displastik böbrek

Kompleks kardiyak anomali+polikistik böbrek hastalık

Triküspit yetersizliği+ posterior üretral valv

Kompleks kardiyak anomali+pelvikaliektazi+hipospadias

Aort koarktasyonu+renal agenezi

Kompleks kardiyak anomali+sol multikistik displastik böbrek

Fallot tetralojisi+sağ multikistik displastik böbrek

Kompleks kardiyak anomali+sağ renal agenezi

### **Kalp+ekstremit**

Atrial septal defekt+sağ alt ekstremit hipoplazisi

Kompleks kardiyak anomali+pes ekinovarus

### **Kalp+üriner+sindirim**

Ventriküler septal defekt+pelvikaliektazi+ileal atrezi

### **Üriner+ekstremit**

Polikistik böbrek hastalık+polidaktili

### **Üriner+solunum+başboyun**

Displastik böbrek+akciğer hipoplazisi+kistik higroma

### **Üriner+başboyun**

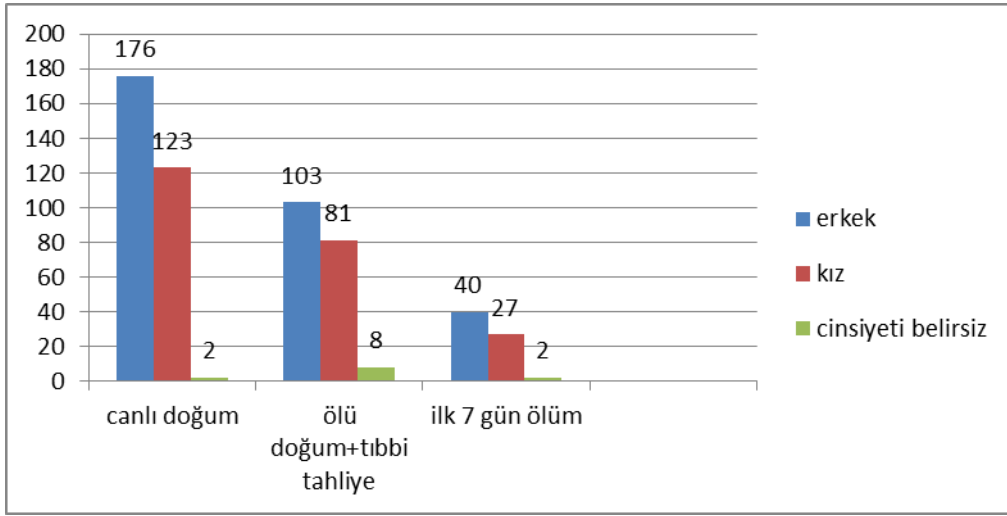
Hipospadias+yarık damak dudak

Çoklu anomalilerin sınıflamasında **38 olgu** (14 canlı doğum, 22 ölü doğum ve tıbbi tahliye, 2 ilk 7 günde ölen olgu) ise tanımlanamayan çoklu konjenital anomali (bilinmeyen sendrom veya diğer malformasyon tipleri) diyebileceğimiz gruptaydı.



### 4.3. Malformasyonlu olguların cinsiyet ve klinik özelliklere göre dağılımı

Canlı doğan olguların 176'sı erkek (%58.5), 123'ü kız (%40.9), 2'si ise cinsiyeti belirsiz olgulardı. Ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularının 103'ü erkek (%53.6), 81'i kız (%42.2), 8'inin cinsiyeti belirsiz (%4.2), ilk yedi gün ölen olguların 40'ı erkek (% 58), 27'si kız (%39.1), 2'sinin cinsiyeti belirsiz (% 2.9) idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Tüm malformasyon olgularında cinsiyet dağılımı

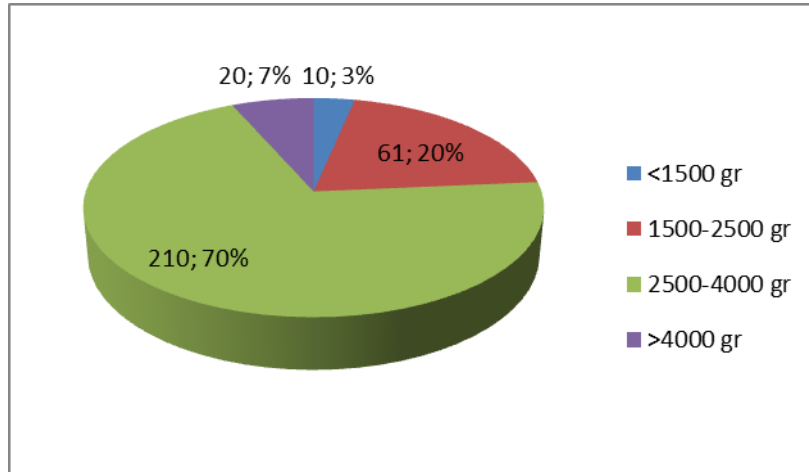
Sistemlere ve cinsiyete göre canlı doğan olgular incelendiğinde, **genitoüriner sistem malformasyonları erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek, gastrointestinal sistem malformasyonları ise kızlarda anlamlı olarak daha yüksek** oranlarda saptandı (sırasıyla  $p=0,001<0.05$  ve  $p=0.04<0.05$ ). Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve muskuloskeletal sistem malformasyonlarında ise her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p:0,14>0.05$ ;  $p:0,64>0.05$ ;  $p:0,24>0.05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Sistem malformasyonlarının cinsiyete göre dağılımının karşılaştırılması

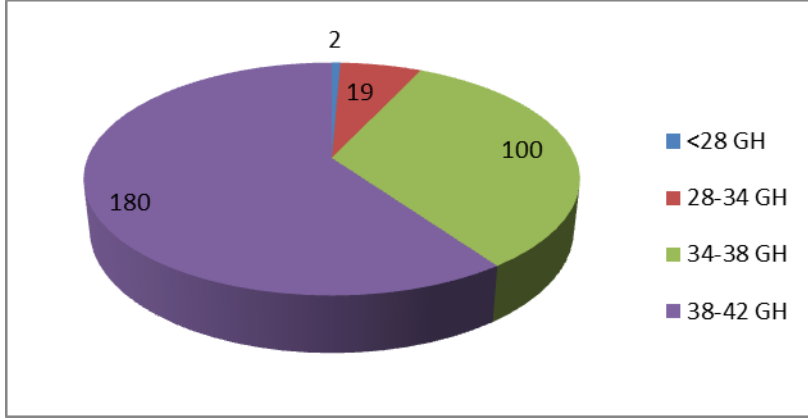
Sistem	Cinsiyet				P*
	Erkek		Kız		
	Var n (%)	Yok n (%)	Var n (%)	Yok n (%)	
Genitoüriner	78 (%44.3)	98 (%55.7)	23 (%18.7)	100 (%81.3)	<b>0.001</b>
Santral sinir	47 (%26.7)	129 (%73.3)	35 (%28.5)	88 (%71.5)	0.64
Kardiyovasküler	52 (%29.5)	124 (%70.5)	48 (%39)	75 (%61)	0.14
Sindirim	10(%5.7)	166 (%94.3)	9 (%7.3)	114 (%92.7)	<b>0.04</b>
Muskuloskeletal	13 (%7.4)	163 (%92.6)	16 (%13)	107 (%87)	0.24

\*Pearson Ki-Kare

Canlı doğan olgular doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldıklarında olguların 210'u (%70) 2500 ile 4000 gram arasında, 61'i (%20) 1500 ile 2500 gram arasında, 20'si (%7) 4000 gram üstünde, 10'u (%3) 1500 gram altında ağırlıklara sahiptir (Şekil 4.2).

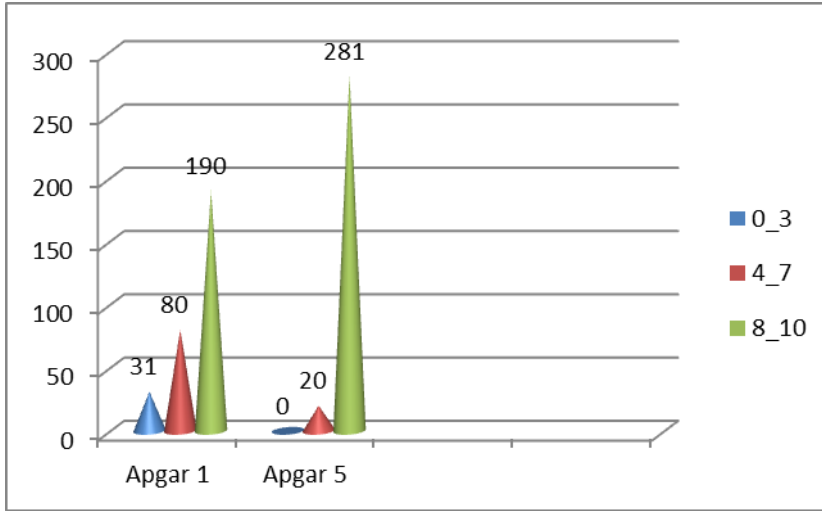
**Şekil 4.2.** Malformasyonlu canlı doğumlarda doğum ağırlığı

Canlı doğan olguların 180'inin (%60) 38-42 GH, 100'ünün (%33) 34-38 GH, 19'unun (%6) 28-34 GH, 2'sinin (%1) ise 28 GH altında doğduğu görülmüştür (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** Gebelik haftasına göre malformasyonlu canlı doğumların dağılımı

Canlı doğan olguların 1. ve 5. dakika Apgar değerleri incelendiğinde, 1. dakika Apgar değerleri 31 olguda 0 ile 3 arasında, 80 olguda 4-7 arasında, 190 olguda 8 ile 10 arasında bulunmuştur. 5. dakika Apgar değerleri 20 olguda 4 ile 7 arasında, 281 olguda 8 ile 10 arasında saptanmıştır (Şekil 4.4).

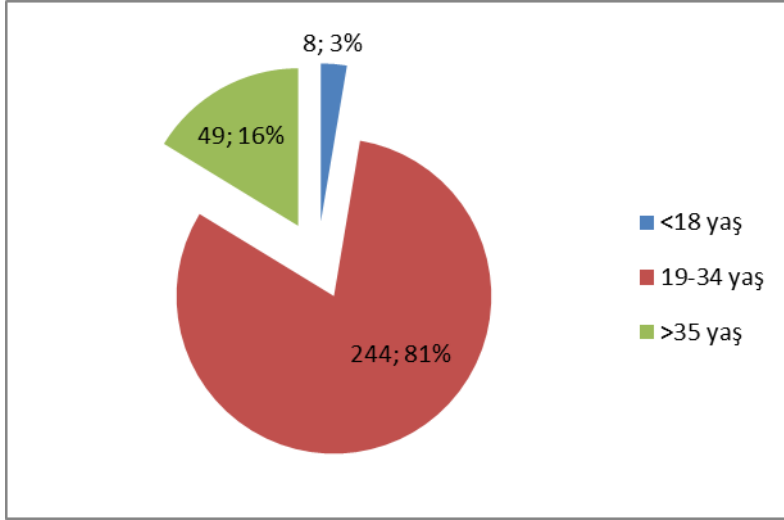


**Şekil 4.4.** Canlı doğumlarda 1. ve 5. Dakika Apgar değerlerinin dağılımı

#### 4.4. Malformasyonlu olguların risk faktörlerine göre dağılımı

Özellikle kromozom anomalileri için risk faktörü olan anne yaşının canlı doğan olgulardaki dağılımına bakıldığında 244'ü (%81) 19 ile 34 yaş arasında, 49'u (%16) 35 yaş ve üzerinde, 8'i ise (%3) 18 yaş altındadır (Şekil 4.5). 35 yaş üstü olan 49 olgunun 4'ünde Down Sendromu mevcuttu, 17 sinde kalp anomalisi, 13'sinde üriner sistem anomalisi, 3'ünde sindirim sistemi anomalisi, 4'ünde santral sinir sistemi anomalisi, 3

muskuloskeletal anomali, 1 baş boyun anomalisi, 1 solunum sistemi anomalisi, 3 ünde de ikili sistem anomalisi vardı. **Down Sendromu ile doğan canlı olgular değerlendirildiğinde bu hastalığın 18 yaş altında (1 olgu olsa da) ve 35 yaş üstünde istatistiksel olarak daha yüksek oranda olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).**



**Şekil 4.5.** Canlı doğumlarda anne yaşı dağılımı

Malformasyon saptanan canlı doğumların 75'i (%25) normal spontan doğum ile, 222'si (%74) sezaryen ile, 4'ü (% 1) ise müdahaleli eylem ile gerçekleştirilmiştir. Canlı doğanların 287'si baş, 9'u makat ile gelmiş, 5'i ise diğer geliş şekilleri ile doğurtulmuştur.

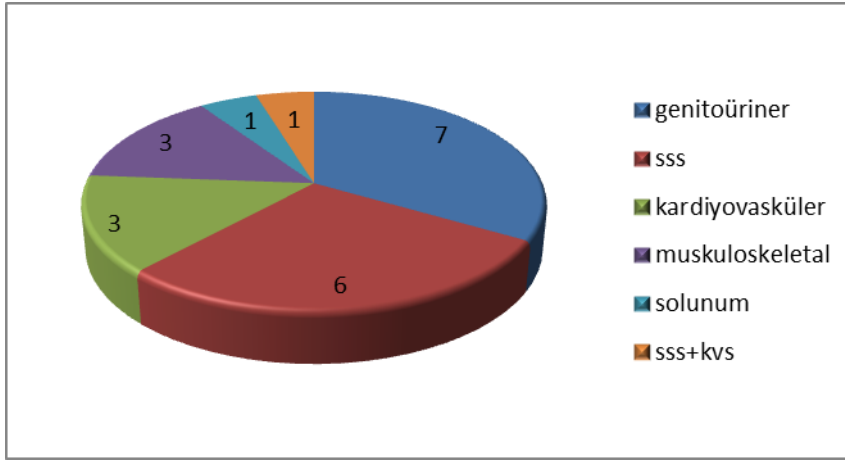
**Olguların 55'inin (%18.3) ebeveynlerinde akraba evliliği hikayesi mevcuttu.**

Malformasyonlu canlı doğum olgularının prenatal takibi 233'ü (%77.5) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'da yapılmış, 65'i (%21.5) dış merkezde takipli olup, 6'sı (%2) ise takipsiz gebeliklerdi.

Major malformasyonu olan olguların **229'unda (%76) prenatal tanı yapılmıştı.**

Malformasyonlu kardeş hikayesi olguların yedisinde mevcuttu. **Olguların 8 (%2.6)' inde öncesinde ölen kardeş hikayesi, 65 (%21.5)' inde ise düşük hikayesi vardı.**

**Olguların 21 (%7)'inde çoğul gebelik mevcuttu.** Bu olguların 7'sinde genitoüriner sistem, 6'sında santral sinir sistemi,3'ünde kardiyovasküler, 3'ünde muskuloskeletal, 1'inde solunum sistemi malformasyonu olup, 1 olguda ikili (santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem) sistem anomalisi saptanmıştı. Çoğul gebeliklerde görülen anomaliler Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



**Şekil 4.6.** Çoğul gebeliklerde görülen malformasyonların sistemlere göre dağılımı

Malformasyonlu canlı gebeliklerin 15'i (%5) IVF ile, 286'sı (%95) ise normal yolla sağlanmıştı. IVF ve normal spontan doğum ile sağlanan canlı gebeliklerde malformasyon oranları Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** Canlı doğum olgularında normal yolla ve IVF ile sağlanan gebeliklerde malformasyon oranları

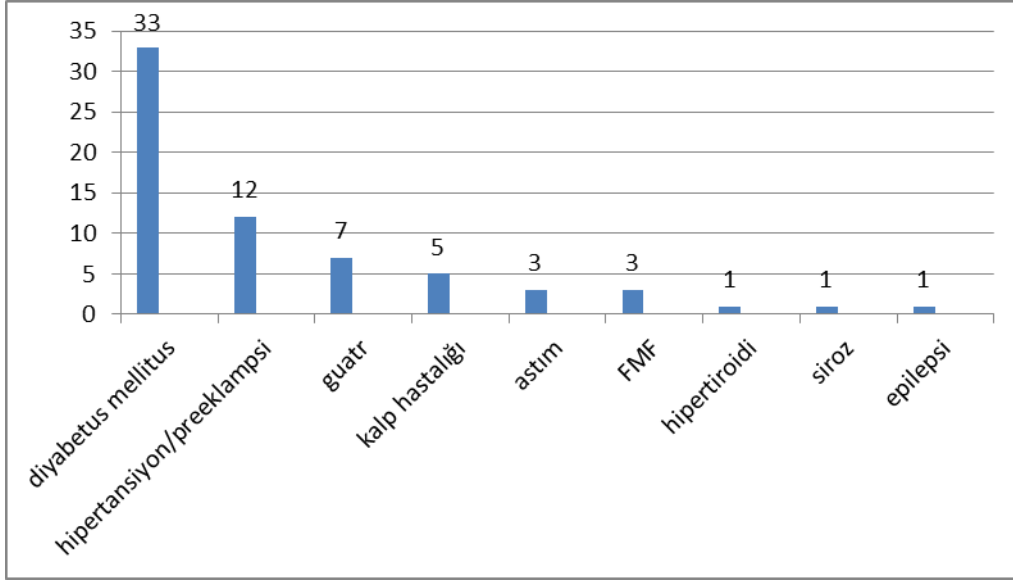
	Normal Spontan gebelik	IVF gebelik
Toplam	11233	201
Malformasyon	286	15
Oran(%)	<b>%2.5</b>	<b>%7.4</b>

IVF ile sağlanan malformasyonlu 15 gebeliğin beşinde kalp anomalisi (3 kompleks kardiyak anomali, 1 hipoplastik sağ kalp, 1 ASD), 3 muskuloskeletal sistem anomalisi (3 PEV), 2 sindirim sistemi anomalisi (1 özofagus atrezisi, 1 anal atrezi), 1 solunum sistemi anomalisi (kistik adenomatoid malformasyon), 1 üriner sistem anomalisi (pelvikaliyektazi), 1 santral sinir sistemi anomalisi (hidrosefali), 1 çoklu tanımlanamamış anomali, 1 Down sendromu saptanmıştır (Tablo 4.11). Normal gebeliklerdeki kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem malformasyonlar dağılımı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.11.** IVF canlı gebeliklerde saptanan malformasyonlar

<b>Organ sistemi</b>	<b>Malformasyonlu canlı bebek sayısı</b>
<b>Kardiyovasküler sistem</b>	<b>5</b>
Kompleks kardiyak anomali	3
Hipoplastik sağ kalp	1
Atrial septal defekt	1
<b>Muskuloskeletal sistem</b>	<b>3</b>
Pes ekinovarus	3
<b>Sindirim sistemi</b>	<b>2</b>
Özofagus atrezisi	1
Anal atrezi	1
<b>Solunum sistemi</b>	<b>1</b>
Kistik adenomatoid malformasyon	1
<b>Üriner sistem</b>	<b>1</b>
Pelvikaliyektazi	1
<b>Santral sinir sistemi</b>	<b>1</b>
Hidrosefali	1
<b>Çoklu tanımlanamamış anomali</b>	<b>1</b>
<b>Down Sendromu</b>	<b>1</b>
<b>Toplam</b>	<b>15</b>

Maternal hastalık, canlı doğan malformasyonlu bebeklerin 66'sında (%22) saptanmıştır. Şekil 4.7'de maternal hastalıkların dağılımı görülmektedir. Tablo 4.12'de annelerinde diyabet ve hipertansiyon olan olgularda saptanan malformasyonların dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Canlı doğan olgularda maternal hastalıkların dağılımı

Gebelikte hipertansiyon varlığı ve doğum kilosuna arasında ilişki araştırıldığında, hipertansiyonun düşük doğum ağırlığına neden olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Fakat diyabet ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). **Maternal diyabette en fazla kardiyovasküler sistem ardından üriner sistem anomalileri görülmektedir.**

Tablo 4.12. Annelerinde diyabet ve hipertansiyon olan olgularda malformasyonların dağılımı

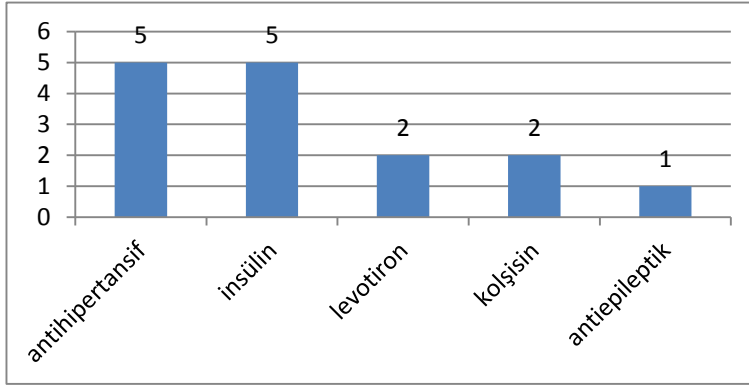
Malformasyon	Maternal diyabet	Maternal hipertansiyon
Kardiyovasküler sistem	12	5
ASD	-	1
ASD+KMP	2	-
VSD+KMP	1	-

ASD+VSD	1	-
ASD+PDA	2	-
ASD+PS	-	2
Aort koarktasyonu	1	-
Aort stenozu	1	-
Fallot tetralojisi	1	-
Kompleks kardiyak anomali	1	2
Triküspit yetersizliği	1	-
<b>Üriner sistem</b>	<b>11</b>	<b>3</b>
Pelvikaliektazi	5	1
Hidroüreteronefroz	3	-
UPJ darlığı	1	-
Kloaka anomalisi	1	-
Hipospadias	-	2
Renal agenezi	1	-
<b>Sindirim sistemi</b>	<b>2</b>	<b>-</b>
Anal atrezi	1	-
İleal atrezi	1	-
<b>Santral sinir sistemi</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
Korpus kallozum agenezisi	-	1
Hidrosefali	-	1
<b>Solunum sistemi(kistik adn.malf.)</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Muskuloskeletal sistem(PEV)</b>	<b>2</b>	<b>-</b>
KMP+PUV	1	-
Yarı damak dudak+hipospadias	1	-
ASD+VSD+HUN	1	-
<b>Kompleks hardiak+PKE</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Down sendromu</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>33</b>	<b>11</b>

HUN: hidroüreteronefroz, PKE: pelvikaliektazi



Malformasyonlu canlı doğum olgularının 15 ünde (% 4.9) ilaç kullanımı hikayesi mevcuttu. Olguların 5'i antihipertansif, 5'i insülin, 2'si levotiron, 2'si kolşisin, 1'i ise antiepileptik kullanmıştı (Şekil 4.8). Tablo 4.13'de teratojen etkenli anomalilerin dağılımı gösterilmiştir.



**Şekil 4.8.** Canlı doğan olgularda ilaç kullanımı

**Tablo 4.13.** Teratojen (ilaç) etkene maruz kalan olgularda malformasyonların dağılımı

	Antihipertansif	İnsülin	L-tiroksin	Kolşisin	Antiepileptik
Kompleks kalp	2	-	-	1	-
ASD	1	-	-	-	-
VSD	-	-	1	-	-
VSD+KMP	-	1	-	-	-
VSD+PDA	-	-	1	-	-
Pelvikaliektazi	1	1	-	-	-
Hidroüreteronefroz	-	1	-	-	-
Hipospadias	1	-	-	-	1
Anal atrezi	-	-	-	1	-

Olgulardan 10'unun gebeliğinde sigara içme hikayesi vardı. Bu olgular doğum ağırlıkları yönünden incelendiğinde 6'sı 2500 ile 4000 gram arasında, 3'ü 1500 ile 2500 gram arasında, 1 olgu ise 4000 gram üstünde ağırlıkta olduğu görülmüştür. Aynı olguların gestasyon haftası yönünden incelemesinde ise 5 olgunun 34 ile 37 GH arasında, 4 olgunun 38 ile 42 GH arasında, 1 olgunun ise 28 ile 33 GH arasında

doğduğu saptanmıştır. Fakat sigara içme ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,58$  ve  $p=0,76$ ).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda konjenital malformasyon sıklığı **canlı doğumlarda %2.6** olarak bulundu, **ölü doğum ve tıbbi tahliye olguları ile birlikte bu oran %4.1'e** çıkmakta idi (Tablo 4.1). Konjenital malformasyon sıklığı **ölü doğumlarda %22.6, tıbbi tahliye olgularında %60, ilk 7 gün ölen olgularda %49.6, tüm perinatal ölüm olgularında ise %42** olarak saptandı.

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda canlı doğumlarda anomali prevalansı %2-3 arasında değişmekte olup; Amerika'da %2.7 (112), İngiltere'de %0.8 (6), Meksika'da %2 (7), İran'da %1.8 (8), Nijerya'da %3.3 (114), Belçika'da %1.5 (116), Japonya'da ise %1.4 (118) olarak saptanmıştır. Ölü doğumlardaki oranlar arasında da ülkelere göre farklılıklar görülmektedir; İngiltere'de %10 (6), İran'da % 40 (8), Belçika'da %18 (116), Japonya'da %9 (118). Avrupa genelinde EUROCAT çalışma grubu tarafından yapılan 2003 ile 2007 yılları arasındaki çalışmada majör konjenital malformasyon oranı 23.9/1000 saptanmış, olguların %80'i canlı doğumlar, %17.6'sı tıbbi tahliye uygulanan olgular, %2.5'i ilk hafta içinde ölen canlı doğumlar, %2'si ise ölü doğumlar oluşturmuştur (113). Bir başka çalışmada konjenital malformasyonların neden olduğu perinatal ölüm sıklığı %33 olarak gösterilmiş, ölü doğum olgularında bu oran %51'e, ilk 7 günde ölen yenidoğan grubunda ise %70'e yükselmektedir (131).

Ülkemizde Soylu ve ark. (121) tarafından 1993-1994 yılları arasında bir üniversite hastanesinde yapılan ve 20 GH ve 500 gr üzerinde doğan tüm canlı, ölü doğum ve düşük olgularının ele alındığı bir çalışmada majör malformasyon oranı %4 olarak rapor edilmiştir. Himmetoğlu ve ark. (120) tarafından yine bir üniversite hastanesinde 1988-2005 yılları arasında canlı doğumlarda ise malformasyon oranı %1.18 saptanmıştır. 1993 yılında Tunçbilek ve ark (9) tarafından yürütülen ve 33 üniversite hastanesini kapsayan çalışmada konjenital malformasyon oranı canlı doğumlarda %2.7, ölü doğumlarda %25.9, perinatal (ilk birkaç gün) ölüm olgularında ise %40.7 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile karşılaştırıldığında canlı doğanlardaki malformasyon oranları benzer, ölü doğumlardaki malformasyon sıklığı daha düşük (%22.6) fakat ilk 7 gün içinde ölen olgularda ise daha yüksek (%49.6) bulunmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak inmemeş testis ve gelişimsel kalça displazileri de çalışma kapsamına alınmıştı.

Çalışmamızdaki hasta grubunda malformasyon %68.5'i tekli, %31.5'i çoklu şeklindeydi. Tekli malformasyonlar canlı doğan olguların %83'ünde (n=249), çoklu malformasyonlar ise %17'sinde (n=52) saptanmıştı. Tüm perinatal ölüm olgularında bu oran tekli %52, çoklu %48 şeklindeydi. Martinez –Frias ve ark. (127) tarafından yapılan çalışmada tekli malformasyon oranı %73, çoklu malformasyon oranı %27 olarak belirtmişler. Türkiye'de yapılan iki çalışmada tekli malformasyon oranı %70 ve %74.7, çoklu malformasyon oranı ise %30 ve %25.3 olarak belirtilmiştir (120, 122). Umman'da canlı doğumlar ve 500 gram üstü olan ölü doğumların alındığı, toplam 21988 doğumun incelendiği çalışmada malformasyonların %29.2'si çoklu, %61.9'u çoklu, tekli malformasyonlar içinde ise en sık gastrointestinal sistem, ardından santral sinir sistem, üçüncü sırada ise kardiyovasküler sistem malformasyonları olduğu saptanmıştır (119).

Tekli malformasyonların dağılımında EUROCAT çalışmasında kardiyovasküler sistem malformasyonları (ventriküler septal defekt en sık) ilk sırada, genitoüriner sistem malformasyonları ikinci (hipospadias en sık, ardından konjenital hidronefroz), santral sinir sistemi malformasyonları (NTD en sık) ise üçüncü sırada yer almıştır (113). Bizim çalışmamızda ise canlı ve ölü doğumlarda tekli malformasyonlar içinde en sık santral sinir sistemi malformasyonların yer aldığı, bu grupta da NTD'nin ilk sırada iken canlı doğum olguları içinde en sık görülen tekli malformasyon üriner sistem malformasyonları olup, bunu kardiyovasküler ve santral sinir sistemi malformasyonları izlemektedir. Ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında ise ilk sırada santral sinir sistemi malformasyonları, ardından üriner sistem ve kardiyovasküler sistem malformasyonları gelmektedir. İlk 7 gün içinde ölen olgularda ise ilk sırada kardiyovasküler sistem (en sık hipoplastik sol kalp anomalisi), ardından sindirim sistemi malformasyonları (hepsi diyafragma hernisi) gelmektedir (Tablo 11). NTD sıklığı canlı doğumlarda %0.3, perinatal ölüm olgularında %8, tüm olgularda ise %0.7 oranında idi. Ülkemizde Himmetoğlu ve ark. (120) tarafından yapılan çalışmada da canlı doğan olgularda en sık santral sinir sistemi malformasyonları saptanmış olup, NTD'li fetüs oranı %0.3 olarak bulunmuştur. Tunçbilek ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada ise en sık kulak-burun-boğaz, ardından genitoüriner, kas-iskelet sistemi ve santral sinir sistemi malformasyonları saptanmıştır. Fakat tüm olgular içinde NTD bizim çalışmamızdaki oran ile aynı (%0.3) oranda saptanmış olup, ilk sırada yer almıştır.

Tekli majör malformasyonlar multifaktöryel poligenik kalıtıldığı için prevalansı coğrafi, ekonomik ve etnik özellikler ve akraba evliliği sıklıklarına göre toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir (128). NTD prevalansı İngiltere’de 1991 yılında 10.000 de 15.6 iken 1999 yılında 10000 de 12.9’a gerilemiştir (6). Bu düşüş muhtemel perikonsepsiyonel folik asit desteğine bağlanmıştır. Amerika’da ise canlı doğumların alındığı bir çalışmada 0.5/1000 (5), tıbbi tahliye ve ölü doğumların da canlı doğumlara eklendiği bir diğer çalışmada ise 0.7/1000 olarak belirlenmiştir (112). Amerika Birleşik Devletleri’nde 278.000 canlı doğum üzerinde yapılan bir çalışmada 6 sene süreyle perikonsepsiyonel folik asit kullanımı ile NTD görülme oranının %1.89’dan %0.95’e düştüğü, özellikle spina bifida görülme sıklığını azalttığı görülmüştür (129). Bu grup anomalilerin önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaları, prekonsepsiyonel ve gebelikte folik asit desteğinin toplum sağlığı üzerindeki önemini göstermektedir.

Çalışmamızda tüm olgularda ikinci sırada kardiyovasküler sistem malformasyonları (8.2/1000), ardından ürogenital sistem malformasyonları (7.8/1000) gelmiştir. Tunçbilek ve ark. (9) ürogenital sistem malformasyon sıklığını 5.56/1000 bulmuş, fakat kardiyovasküler sistem malformasyonlarını daha düşük oranda saptamıştır (1.87/1000). Her iki sistem malformasyonlarının da bizim çalışmamızda daha yüksek oranda bulunmuş olması, iki çalışma arasındaki zaman farkından dolayı, gelişen teknoloji ile özellikle kalp ve böbrek anomalilerinin prenatal ve postnatal daha yüksek oranda saptanabilmesine bağlanabilir. Amerika’da bu oran kardiyovasküler sistem için 5.4/1000, ürogenital sistem için 4.1/1000 olarak bulunmuştur (112). Sistemlerin kendi içinde malformasyon tiplerine göre sıralamasında, ürogenital sistemde en sık olarak pelvikaliektazi (%33.6) ve hidronefroz (%24.2) gibi obstrüktif patolojileri; kardiyovasküler sistemde ise en sık kompleks kardiyak anomaliler (%23) ve VSD (%20) yi saptadık. Fakat birçok kardiyovasküler anomalinin tanısının daha çok ilk 1 yılda konuyor olması, sıklığının bildirilenden daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Sindirim sistemi malformasyonları çalışmamızda 2.8/1000 oranında saptanmıştı, Amerika’da iki çalışmada (5,112) benzer olarak 2/1000 ve 2.6/1000 oranında, Tunçbilek ve ark. (9) tarafından ise 1.59/1000 oranında saptanmıştır. En sık saptadığımız malformasyon diyafragma hernisi olup, sıklığı 12.7/12.503 olarak bulunmuştur. Olgularımızda omfalosel sıklığını 2.3/10000 ve gastroşizis sıklığını

1.6/10000 olarak saptadık. Literatür ile kıyasladığımızda omfalosel Tunçbilek ve ark. (9) tarafından 2.2/10000, Rankin ve ark. (6) 2.4/10000, Himmetoğlu ve ark. (120) 3.4/10000 oranlarında, gastroşizis ise Tunçbilek ve ark (9) tarafından 0.9/10000, Rankin ve ark (6) tarafından 2.9/10000, Himmetoğlu ve ark (120) tarafından ise 3.4/10000 oranlarında saptanmıştır. Diyafragma hernisi ise literatüre göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Ölü doğum olgularında ilk sırada santral sinir sistemi malformasyonları, yenidoğan döneminde ise kardiyovasküler ve pulmoner malformasyonların ölüme yol açtığı belirtilmiştir (130). Çalışmamızda malformasyonların neden olduğu perinatal mortalite oranı %42 idi. Ölü doğumlarda bu oran % 22.6, tıbbi tahliyelerde %60, ilk 7 gün ölen vakalarda ise %49.6 idi. Perinatal ölümlerin %19.1'i NTD, %11.8'i kongenital kalp anomalisi, %7.2'si gastrointestinal sistem anomalileri, %5.7'si üriner sistem malformasyonları gibi tekli organ malformasyonları; %15'i kromozom anomalileri, %3.8'i letal kemik displazileri, %2.3'ü otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, %20'si ise tanımlanamayan çoklu malformasyonlara bağlı idi. Avrupa'da ise perinatal mortaliteye neden olan en sık konjenital anomali grubu konjenital kalp hastalıkları (anomaliye bağlı perinatal ölümlerin %26'sı), santral sinir sistemi malformasyonları (anomaliye bağlı perinatal ölümlerin %21'i) ve kromozom hastalıkları (%25) idi (131).

Çalışmamızda çoklu malformasyonlarda kromozom hastalıkları %30 ile ilk sırada iken, ardından tek gen hastalıkları %20 ile ikinci sıradaydı. Canlı doğumlarda kromozom hastalıkları (Down Sendromu en sık) ilk, tek gen hastalıkları (OR PKB en sık) ikinci sıradaydı. Ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında yine Down Sendromu başta olmak üzere kromozom hastalıkları ilk sırada olup, ikinci sırada tek gen hastalıkları (letal kemik displaziler) yer aldı. İlk 7 günde olan olgularda ise kromozom hastalıkları (Di George Sendromu en sık) ilk sırada, ardından tek gen hastalıkları (OR PKB) saptandı. Çalışmamızda Down sendromu sıklığı 2.3/1000 olarak saptandı. Literatür ile karşılaştığımızda Down sendromu sıklığı daha yüksekti; Tunçbilek ve ark. (9) Türkiye'de Down Sendromu sıklığını 1.2/1000, Avrupa'da 2.1/1000 (113), İngiltere'de 1.95/1000 (6), Amerika'da 1.2/1000 (5), Nijerya'da 0.92/1000 (114), Tokyo'da ise 1/10000 (118) olarak bildirmişlerdi. Rankin ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada kromozomal anomaliler hem genelde, hem de ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında ilk

sırada, sendromlar ise yine aynı gruplarda ikinci sırada yer almıştır. Avrupa’da EUROCAT çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada kromozom hastalıkları tüm doğumlarda 3.6/1000 oranında saptanmış olup, bu da malformasyonlu canlı doğumların %8’i, 20 GH sonrası malformasyonlu ölü doğumların %28’i, malformasyonlu tıbbi tahliye olgularının ise %48’ine tekabül etmiştir (113). Aynı çalışmada tek gen hastalıkları ve mikrolelesyonlar ise 0.57/1000 oranında saptanmış, fakat mikrolelesyonların zor fark edilmesi ve iskelet displazilerinin bu gruba alınmamış olması nedeniyle olandan az saptanmış olabileceğini öne sürmüşlerdir. Al-Gazali ve ark. (130) ise yaptıkları çalışmada çoklu malformasyonlarda genelde tek gen kalıtılan sendromların ilk sırada, kromozomal anomalilerin ise ikinci sırada olduğunu rapor etmişlerdir. Tennant ve ark. (97) tarafından yapılan diğer çalışmada ise kromozomal anomaliler genelde ilk sırada, geç düşük, ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında ise kromozomal anomaliler ilk sırada, sendromlar ve iskelet displazileri ise ikinci sırada yer almıştır. Umman’da yapılan bir çalışmada (119) majör malformasyonların %15.3’ünde tek gen hastalıkları, %12.9’unda kromozomal hastalıklar, %25.1’inde ise multifaktöryel geçişli hastalıkların yer aldığı rapor edilmiştir.

Çoklu malformasyon olgularının 39’unda asosiasyon kabul edebileceğimiz 2’li veya 3’lü majör organ malformasyonu mevcuttu (Tablo 4.8). Bu gruptan 19 olgu canlı doğum, 10 olgu ölü doğum ve tıbbi tahliye olguları, 10’u ise ilk 7 gün içinde ölen olgulardı. Bu olgularda en sık birlikteliğin kardiyovasküler sistem ile üriner sistem arasında, ardından santral sinir sistemi ile üriner sistem ve santral sinir sistemi ile sindirim sistemi arasında olduğu görülmektedir.

Perinatal ölümlere neden olan santral sinir sistemi ve konotrunkal kalp defektleri gibi anomaliler 0-28 gündeki blastogenez döneminde ortaya çıkan gelişimsel alan defektleridir ve çoğunu orta hat anomalileri ve şizis defektleri oluşturur (132). Benzer şekilde, Martinez-Frias ve ark. (133) 22264 malformasyonlu canlı ve ölü doğum olguları üzerinde yaptıkları çalışmada blastogenetik defektlerin ölü doğumlarda daha yüksek oranda oluşunu bu defektlerin ölümcül olmasına bağlamışlardır. Khoury ve ark. (134) yaptıkları çalışmada olguların % 4.9’unda iki orta defekti olduğunu görmüşlerdir: NTD, oral yarıklar, omfalosel, özofagus atrezisi/trakeoözofajeal atrezi, imperfore anüs, konotrunkal kalp defektleri ve diyafagma hernisi gibi. NTD daha sıklıkla yarık damak

ve yarık dudakla birlikte (tek yarık damaktan ziyade), imperfore anüsün de daha sıklıkla spina bifida ile birlikte (anensefaliden ziyade) olduğunu saptamışlardır. Prieto ve ark (135) tarafından yapılan bir çalışmada ise çoklu konjenital anomalileri olan olgularda en sık birliktelik spina bifida ve pes ekino varus, ardından trakeözofajeal atrezi ve anal atrezi arasında saptanmıştır.

Çoklu konjenital anomalisi olan 38 olguya ise (14 canlı doğum, 22 ölü doğum ve tıbbi tahliye, 2 ilk 7 günde ölen olgu) fizik muayene, radyolojik inceleme ve otopsi bulgularıyla bilinen bir sendrom tanısı konulamadı. Bugünkü koşullarda tüm ekzon dizileme dahil en son genetik inceleme tekniklerinin uygulanması durumunda dahi sendromların ancak yaklaşık %60'ına tanı konulabilmektedir.

Malformasyonları etkileyen etmenlerin incelenmesinde canlı doğumlar, ölü doğum ve tıbbi tahliye olguları ve ilk 7 gün ölen olgulara cinsiyet açısından bakıldığında literatüre de benzer şekilde her üç grupta erkeklerin kız olgulara göre daha yüksek oranlarda malformasyonlu olduğu görülmüştür (sırasıyla erkek: kız oranları 1.4:1, 1.27:1, 1.48:1). Çalışmamızda ayrıca sistemlere ve cinsiyete göre canlı doğan olgular incelendiğinde, genitoüriner sistem malformasyonları erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek, gastrointestinal sistem malformasyonları ise kızlarda anlamlı olarak daha yüksek oranlarda saptandı (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p = 0.04$ ). Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve muskuloskeletal sistem malformasyonlarında ise her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 16). Garne ve ark tarafından (EUROCAT çalışma grubu) Avrupa'da yapılan bir çalışmada da konjenital hidronefroz ve renal anomaliler erkeklerde daha yüksek oranlarda saptanmıştır (136). Sindirim sistemi anomalileri için literatürde farklı bilgiler verilmektedir; İran'da yapılan bir çalışmada gastrointestinal malformasyonlar kızlarda daha yüksek saptanırken (137), Amerika'da omfalosel ve gastroşizis erkeklerde daha yüksek oranlarda saptanmıştır (138).

Çalışmamızda akraba evliliğini %18.3 olarak saptadık. Bu oran 2008 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması raporunda açıklanan %24.1, genel Türkiye ortalamasına göre düşük fakat %17.8 olan batı bölgesi oranına yakındır (101). Bu oran Ortadoğu ülkelerinde Mısır'da %29 olup, Kuveyt'te %54'lere kadar çıkmaktadır (100).



Gebelikte diyabet fetal malformasyonlar, preterm doğumlar, ölü doğum, fetal makrozomi ve hidramniossa yol açmaktadır. Diyabetik gebeliklerin çocuklarında holoprozensefali, anensefali, spina bifida, hidrocefali, sakral agenezi, kaudal regresyon sendromu, ekstermite anomalileri, BAT, persisten trunkus arteriozus, viseral heterotaksi, tek ventrikül görülebilmektedir (56,57). Maternal hipertansiyonun ise fetusta mikrosefali, iskelet ve sindirim sistemi kaslarında hipotonisite, özofagus atrezisi/stenoz, kardiyovasküler anomaliler ve çoklu konjenital anomalilere yol açtığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hipertansiyonun düşük doğum ağırlığına neden olduğunu istatistiksel olarak saptadık ( $p<0,001$ ). Fakat diyabet ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık göremedik ( $p>0,05$ ). Yine diyabetik anneler ile santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem malformasyonlar ve doğum ağırlığı arasında istatistiksel bir anlamlılık saptayamadık. Maternal hipertansiyon varlığı ve fetal santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem anomalileri arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık.

Fetal büyüme doğuştan malformasyonlu fetüslerin büyük bir çoğunluğunda etkilenebilmektedir (70). Birçok yapısal fetal anomali ve malformasyon sendromları IUGG ile ilişkilidir (71,72). IUGG olan malforme fetüslerde özellikle sindirim sistemi, genital organlar ve muskuloskeletal sistemin etkilendiği görülmüştür (7). Konjenital kalp defektli yenidoğanların (büyük arter transpozisyonu, Fallot tetralojisi, hipoplastik sol kalp ve aort koarktasyonu gibi) özellikle ağırlık açısından anormal fetal gelişim gösterdiği saptanmıştır (73). Çalışmamızda canlı doğan olgular doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldıklarında olguların 210'u (%70) 2500 ile 4000 gram arasında, 61'i (%20) 1500 ile 2500 gram arasında, 20'si (%7) 4000 gram üstünde, 10'u (%3) 1500 gram altında ağırlıklara sahiptir. Fakat sistem malformasyonları ve doğum ağırlığı arasında anlamlılık saptayamadık.

Doğumsal malformasyonlu bebeklerin yaklaşık %12.5'i prematüre doğmaktadır (63,64). Preterm bebekler term bebeklere göre 2 kat daha fazla doğumsal anomali taşıma riskine sahiptir (65). Organ sistemlerine bakıldığında preterm doğum ve doğumsal anomali ilişkisi en çok santral sinir sistemi anomalilerinde görülmüştür. Ayrıca muskuloskeletal sistem anomalileri, özofagus atrezisi, intestinal atrezi, renal agenezi de prematüre eylem ile ilişkilendirilmiştir (65). Çalışmamızda canlı doğan olguların 180'inin (%60) 38-42 GH (term), 100'ünün (%33) 34-38 GH, 19'unun (%6)

28-34 GH, 2'sinin (%1) ise 28 GH altında doğduğu görülmüştür. Gastrointestinal sistem malformasyonları 28-34 gestasyon haftası arasında doğan canlı bebeklerde daha sık saptadık ( $p=0,025$ ).

Yaşlı annelerde Down sendromu gibi kromozom anomalisi gelişme riskinin yüksek olduğu gayet iyi bilinmektedir. Adolesan annelerde ise gastroşizis, konjenital rubella, sitomegalovirüs ve toksoplazmozise bağlı malformasyonlar, santral sinir sistemi anomalileri, anensefali daha fazla rastlanmaktadır (82-89). Özellikle kromozom anomalileri için risk faktörü olan anne yaşının canlı doğan olgulardaki dağılımına bakıldığında 244'ü (%81) 19 ile 34 yaş arasında, 49'u (%16) 35 yaş ve üzerinde, 8'i ise (%3) 18 yaş altındadır (Şekil 4.5). 35 yaş üstü olan 49 olgunun 4'ünde Down Sendromu mevcuttu, 17'sinde kalp anomalisi, 13'ünde üriner sistem anomalisi, 19'unda ise diğer sistem anomalileri mevcuttu. Down Sendromu ile doğan canlı olgular değerlendirildiğinde bu hastalığın 18 yaş altında (1 vaka olsa da) ve 35 yaş üstünde istatistiksel olarak daha yüksek oranda olduğunu saptadık ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda muskuloskeletal sistem anomalilerini 18 yaş altı annelerin çocuklarında daha sık olarak saptadık ( $p=0,01$ ).

Çoğul gebeliklerde anensefali, biliyer atrezi, hidrosefali, pulmoner atrezi ve stenoz, mesane ekstrofisi, VSD, ASD, Fallot tetralojisi ve hipospadias gibi konjenital defektlerin daha sık olduğu gösterilmiştir. Konjenital anomali prevalansı monokoryonik ikizlerde dikoryonik ikizlere göre iki kata kadar artmaktadır (75). Çalışmamızda olguların 21 (%7)inde çoğul gebelik mevcuttu. Bu olguların yedisinde genitoüriner sistem, altısında santral sinir sistemi, üçünde kardiyovasküler, üçünde muskuloskeletal, birinde solunum sistemi malformasyonu olup, bir olguda ikili (santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem) sistem anomalisi saptanmıştı. Çalışmamızda literatürün aksine santral sinir sistemi malformasyonlarını tekil gebeliklerde çoğul gebeliklere kıyasla daha yüksek oranda saptadık.

Sigara içiciliği çalışmamızda 10 olguda (%3.3) saptandı. Bu sayı Amerika'da son üç ay için saptanan %13 (47) ve Kanada'da saptanan %16.1 (54) değerlerine göre oldukça düşüktür. Yine Türkiye'de Manisa'da bir sağlık ocağına başvuran gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada gebe kadınların %19.1'inde (139), Ankara'da bir kadın hastanesinde yapılan bir diğer çalışmada ise %14.1 oranında sigara kullanımı olduğu

görülmüştür (140). Çalışmamızdaki düşük oran gebelerin sigara içiciliğini saklamış olabileceği ya da üniversite hastanesine başvuran hasta popülasyonunun daha eğitilmiş olabileceği gibi nedenlere bağlanabilir. Sigara içiminin ablasyo plasenta, erken doğum ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı bilinmektedir (47, 53, 54). Fakat bizim çalışmamızda sigara içme ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

IVF ile doğan bebeklerde NTD, özofagus atrezileri, omfalosel, kalp anomalileri (özellikle septal defektler) ve hipospadias (özellikle ICSI sonrası) doğal konsepsiyonla oluşan bebeklere göre daha yüksek saptanmaktadır (63,64). Bizim çalışmamızda da IVF ile sağlanan canlı gebeliklerin %7.4'ünde malformasyon saptanmıştır. Fakat santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem malformasyonları ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Doğumsal malformasyonlar, yaşam süresini ve kalitesini etkilediği gibi sonraki gebeliklerde tekrarlama riskleri vardır. Doğumsal malformasyonların doğru ve erken klinik ve genetik tanısı, gerek prenatal tıbbi tahliye kararı için gerekse canlı doğan çocuklarda tedavi ve prognoz için önemli olduğu kadar, sonraki gebeliklerde prenatal tanı yapılmasını sağlayacağı için koruyucu hekimlik açısından da önemlidir. Bu çalışma da canlı doğumlarda malformasyon oranı %2.6 olarak bulundu. Ölü doğum ve tıbbi tahliye olgularında malformasyon sıklığı toplam %40, perinatal ölüm olgularında ise %42 olarak saptandı. Malformasyonların %68.5'i tekli, %31.5'i çoklu idi. Tekli malformasyonlar içinde nöral tüp defektlerinin ilk sırada yer aldığı görüldü. Çoklu anomalilerde en sık neden Down sendromu, ardından tek gen hastalıkları idi. En sık ikili malformasyon birlikteliği kardiyovasküler ve üriner sistemler arasındaydı. Bu çalışmanın en değerli ve ilginç yanı ise, sık görülen sistem malformasyonların belirlenmesinin, prenatal tanıda öncelikler açısından bilgi verici olmasının yanı sıra, majör malformasyonlar nedeniyle sonlandırılan gebelikler ve ölü doğumların çoğunluğuna otopsi yapılarak, genetik uzmanı ve perinatal patoloğ tarafından değerlendirilmesi ve otopsi yapılan olgularda bugüne dek rapor edilmeyen ikili ve üçlü anomalilere dikkat çekilmesidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Birth defects report by secretariat. World Health Organization. Sixty-third World Health Assembly. April 2010.
2. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, Geneva, 2008.
3. Copeland GE, Kirby RS. Using birth defects registry data to evaluate infant and childhood mortality associated with birth defects: An alternative to traditional mortality assessment using underlying cause of death statistics. Birth defects research(Part A). Clin Mol Teratol 2007; 79: 792-7.
4. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151(11): 1096-103.
5. Sekhobo JP, Druschel CM. An evaluation of congenital malformations surveillance in New York State: An application of Centers for Disease Control and Prevention(CDC) guidelines for evaluating surveillance systems. Public Health Rep 2001; 116: 297-305.
6. Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: 374-9.
7. Montes-Nunez S, Chavez-Corral DV, Reza-Lopez S, Sanin LH, Acosta-Maldonado B, Levario-Carrillo M. Birth weight in children with birth defects. Birth Defects Research(Part A) Clin Mol Teratol 2011; 91: 102-7.
8. Abdi-Rad I, Khoskalam M, Farrokh-Islamlou HR. The prevalence at birth of overt congenital anomalies in Urmia, Northwestern Iran. Arch Iranian Med 2008; 11(2): 148-51.
9. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikışıfoğlu M. Results of the Turkish congenital malformation survey. Turk J Pediatr 1999; 41: 287-97.
10. Türkiye İstatistik Kurumu Ölüm İstatistikleri, İl ve ilçe merkezleri, Ankara 2008.
11. Classification and nomenclature of morphological defects. Lancet (special article); 1974: 798.
12. Yüksel M. Konjenital Malformasyonlar ve önlenmesi (Genetik Danışma ve Prenatal Tanının yeri). Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1987; 1: 187-92.
13. Hall BD. The state of the art of dysmorphology. Am J Dis Child 1993; 147: 1184-9.
14. Misra T, Dattani N, Majeed A. Congenital anomaly surveillance in England and Wales. Public Health 2006; 120: 256-64.
15. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM. Errors of morphogenesis: concepts and terms. J Paediatr 1982; 100: 160-5.

16. Aksoy F. Konjenital Anomaliler: tanımlama, sınıflama, terminoloji ve anomalili fetüsün incelenmesi. *Türk Patoloji Dergisi* 2001; 17: 57-62.
17. Stevenson RE, Hall JG. *Human Malformations and Related Anomalies*. 2nd ed. New York: Oxford press, 2006.
18. Chen B-Y, Hwang B-F, Guo Y-L. Epidemiology of congenital anomalies in a population-based birth registry in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 460-8.
19. George AT, Mohnish S. Classification and aetiology of birth defects. *Paediatr Child Health* 2007; 233: 17.
20. Khoury MJ, Moore CA, Evans JA: On the use of the term “syndrome” in clinical genetics and birth defects epidemiology. *Am J Med Genet* 1994; 49: 26-8.
21. Kumar P, Burton Barbara. *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management*. 1st ed. USA: Mc Graw Hill Professional, 2008.
22. Mehes K, Stalder G. *Minor malformations in neonate*. Akademia Kiada, Budapest, 1983.
23. Jones KL. *Smith’s Recognisable patterns of human malformation*. 6 th ed. Philadelphia: Saunders, 2006.
24. Martinez-Frias ML, Frias JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 1998; 76: 291-6.
25. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Philadelphia, PA: Saunders, 2007.
26. Kalousek DK, Barrett IJ, McGillivray BC. Placental mosaicism and intrauterine survival of trisomies 13 and 18. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 338.
27. Hanna JS, Shires P, Matie G. Trisomy 21 in a clinically recognized pregnancy. *Am J Med Genet* 1997; 68: 98.
28. Dunn TM, Grunfeld L, Kadron NB. Trisomy 1 in a clinically recognized IVF pregnancy. *Am J Med Genet* 2001; 99: 152.
29. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
30. Hobbs CA, Cleves MA, Simmons CJ. Genetic epidemiology and congenital malformations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 315-20.

31. Chinnery PF. Mitochondrial Disorders Overview. Genereviews . University of Washington, Seattle; 1993-2000.
32. Berg KA, Astermboski JA, Boughman JA, Ferencz C. Congenital cardiovascular malformations in twins and triplets from a population based study. *AJDC* 1989; 143: 1461-3.
33. Little JEM. Associations between neural tube defects and multiple pregnancy. In: *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. New York, NY: Oxford University Press; 1992.
34. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*. 5th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1993.
35. Seaver LH, Hoyme HE. Teratology in pediatric practice. *Pediatr Clin North Am* 1992; 1: 111-30.
36. Brent BL. Addressing environmentally caused human birth defects. *Pediatr Rev* 2001; 22: 153-64.
37. Süzer Ö. Süzer Farmakoloji. *Klinik Farmakoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2005.
38. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci* 2009 Jan; 71(1): 1-7.
39. Ito T, Ando H, Handa H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(9): 1569-79.
40. Stevenson RE. *The fetus and newly born infant*. 2n ed. Saint Louis: CV Mosby Company, 1977.
41. Kalter H. Teratology in the 20 th century. Environmental causes of congenital malformations in humans and hoe they were established. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25: 131.
42. Chiriboga-Klein S, Oberfield SE, Casulla AM, Holahan N, Fedun B, Cooper LZ et al. Growth in congenital rubella syndrome and correlation with chemical manifestations. *J Pediatr* 1989; 71: 311.
43. Brent RL. Radiation teratogenesis. *Teratology* 1980; 21: 281.
44. Mayer MD, Haris W, Wimpfheimer S. Therapeutic abortion by means of X-ray. *Am J Obstet Gynecol* 1936; 32: 945.
45. Goldstein L, Murphy DP. Etiology of the ill-health in children born after maternal pelvic irradiation. PartII. Defective children born after postconception pelvic radiation. *Am J Roentgenol* 1929; 22: 322.
46. Dekaban A. Abnormalities in children exposed to X radiation injury to the human fetus. Part I. *J Nucl Med* 1968; 9: 471.

47. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28: 152-60.
48. Kahn RS, Certain L, Whitaker RC. A reexamination of smoking before, during, and after pregnancy. *Am J Public Health* 2002; 92(11): 1801-8.
49. Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM. Nicotine and brain development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008; 84(1): 30-44.
50. Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, Langlois PH, Savitz DA, Loomis D et al. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000. *Am J Epidemiol* 2005; 162(3): 238-52.
51. Mannes T, Jalaludin B, Morgan G, Lincoln D, Sheppard V, Corbett S. Impact of ambient air pollution on birth weight in Sydney, Australia. *Occup Environ Med* 2005; 62(8): 524-30.
52. Wilhelm M, Ritz B. Local variations in CO and particulate air pollution and adverse birth outcomes in Los Angeles County, California, USA. *Environ Health Perspect* 2005; 113(9): 1212-21.
53. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 2006; 27(2): 141-69.
54. Crane JMG, Keough M, Murphy P, Burrage P, Hutchens D. Effects of environmental tobacco smoke on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *BJOG* 2011; 118(7): 865-71.
55. Pleet H, Graham JM Jr, Smith DW. Central nervous system and facial defects associated with maternal hyperthermia at four to 14 weeks' gestation. *Pediatrics* 198; 67(6): 785-9.
56. Vitoratos N, Veachnis N, Valsamakis G, Panolulis K, Cretsas G. Perinatal mortality in diabetic pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1205: 94-8.
57. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GHA, Meijboom EJ. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Herz* 2010; 1: 19-25.
58. Czeizel AE, Banhidy F. Chronic hypertension in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23: 76-81.
59. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 611-9.
60. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2009; 301: 636-50.
61. Bott LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects: *Am J Med Genet* 2004; 125: 12-21.



62. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg FA, Comstock CH, Hankins GD et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000061.
63. Rasmussen SA, Moore CA, Paulozzi LJ, Rhodenhiser EP. Risk for birth defects among premature infants: A population-based study. *J Pediatr* 2001; 138(5): 668–73.
64. Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 2006; 117(1): 168–83.
65. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N et al. The Association Between Major Birth Defects and Preterm Birth. *Matern Child Health J* 2009; 13: 164–75.
66. Davidoff M J, Petrini J, Damus K, Russell RB, Mattison D. Neural tube defect-specific infant mortality in the United States. *Teratology* 2002; 66: 17–22.
67. Cannon C, Dildy GA, Ward R, Varner MW, Dudley DJ. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia in Utah: 1988–1994. *Obstet Gynecol* 1996; 87(6): 959–63.
68. Tanner K, Sabine N, Wren C. Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116(6): 833–8.
69. Dees E, Lin H, Cotton RB, Graham TP, Dodd DA. Outcome of preterm infants with congenital heart disease. *J Pediatr* 2000; 137(5): 653–9.
70. Nikkila A, Kallen B, Marsal K. Fetal growth and malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 289-95.
71. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 321-7.
72. Kalousek D. Current topic: confined placental mosaicism and intrauterine fetal development. *Placenta* 1994; 15: 219-30.
73. Rosenthal GL. Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *J Epidemiol* 1996; 143(5): 505-13.
74. Zhang XH, Qiu LQ, Huang JP. Risk of birth defects increased in multiple births. *Birth Defects Res A. Clin Mol Teratol* 2011; 91(1): 34-8.
75. Little J, Bryan E. Congenital anomalies in twins. *Semin Perinatol* 1986; 10: 50-62.
76. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16: 504–9.
77. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002; 17: 1391–8.

78. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod* 2009; 24, 360–6.
79. D. Bettio D, Venci A, Levi Setti PE. Chromosomal Abnormalities in Miscarriages after Different Assisted Reproduction Procedures. *Placenta* 2008; 29: 126–8.
80. Hindryckx A, Peeraer K, Debrock S, Legius E, de Zegher F, Francois I et al. Has the prevalence of congenital abnormalities after intracytoplasmic sperm injection increased? The Leuven data 1994-2000 and a review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70(1): 11-22.
81. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Genetic considerations related to intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril* 2008; 90: 182-4.
82. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007; 13: 221–7.
83. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 701–6.
84. Reefhuis R, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta – 1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res (Part A) Clin Mol Teratol* 2004; 70: 572–9.
85. Loane M, Dolk H, Bradbury I, a EUROCAT Working Group. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980–2002: a phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21: 363–9.
86. Kazaura R, Lie T, Irgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Egeaues J et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 358–63.
87. Loane M, Dolk H, Morris J, a EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG* 2009; 116: 1111–19.
88. Miller B, Brent C, Benson B, Galbraith KA. Family relationships and adolescent pregnancy risk: a research synthesis. *Dev Rev* 2001; 21: 1–38.
89. Botting M, Rosato M, Woods R. Teenage mothers and the health of their children. *Popul Trends* 1998; 93: 19–28.
90. de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW. Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 539–43.
91. Thilen U, Olsson SB. Pregnancy and heart disease: a review. *Eur J Obstet Gynecol* 1997; 75: 43–50.

92. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 923–9.
93. Puscheck EE, Jeyendran RS. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 222–8.
94. Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1649–56.
95. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 369–77.
96. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 2007; 114: 170–86.
97. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 816–23.
98. Green RF, Devine O, Crider KS, Olney RS, Archer N, Olshan AF et al. Association of Paternal Age and Risk for Major Congenital Anomalies. From the National Birth Defects Prevention Study, 1997 to 2004. *Ann Epidemiol* 2010; 20: 241–9.
99. Obeidat BR, Kader YS, Amarin ZO, Kassawneh M, Al Omari M. Consanguinity and Adverse Pregnancy Outcomes: The North of Jordan Experience. *Matern Child Health J* 2010; 14: 283–9.
100. Yunis K, Mumtaz G, Bitar F, Chamseddine F, Kassar M, Rashkidi J et al. Consanguineous Marriage and Congenital Heart Defects: A Case-Control Study in the Neonatal Period. *Am J Med Genet* 2006; 140: 1524–30.
101. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması TNSA-2008 Raporu, Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü.
102. de Costa M. Consanguineous Marriage and its relevance to Obstetric Practice. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(8): 530-6.
103. Copeland GE, Kirby RS. Using Birth Defects Registry Data to Evaluate Infant and Childhood Mortality Associated with Birth Defects: An Alternative to Traditional Mortality Assessment using Underlying Cause of Death Statistics. *Birth Defects Research(Part A) Clin Mol Teratol* 2007; 79: 792-7.
104. Kingston HM. *ABC of Clinical Genetics*. 3rd edition. BMJ Books, London, 2002.
105. Cauesy TN, Bodurtha JN, Ford N. A Genetic Perspective on Infant Mortality. *South Med J* 2010; 103: 440-4.
106. Sekhobo JP, Drusschel CM. An evaluation of congenital malformations surveillance in New York State: An application of centers for disease control and prevention (CDC) guidelines for evaluating surveillance systems. *Public Health Rep* 2001; 116: 296-305.

107. Cordero JF. Registries of birth defects and genetic diseases. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 65-77.
108. Hexter Alfred C, Harris JA. Bias in congenital malformations information from the birth certificate. *Teratology* 1991; 44: 177-80.
109. Sowards KA. What is the leading cause of infant mortality? A note on the interpretation of official statistics. *Am J Public Health* 1999; 89: 1752-4.
110. Berger KH, Zhu BP, Copeland G. Mortality throughout early childhood for Michigan children born with congenital anomalies, 1992-1998. *Birth Defects Research (Part a) Clin Mol Teratol* 2003; 67: 656-61.
111. Tennat PW, Pearsce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population based study. *Lancet* 2010; 375: 649-56.
112. Edmonds LD, Erickson JD, Heath CW, Oakley GP. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Programme, 40th Anniversary Edition Surveillance Report, Reporting Birth Defects Surveillance Data 1968-2003. *Birth Defects Research (Part A)* 2007; 79: 65-93.
113. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology, Rare Diseases Epidemiology*, 2010; 686(5): 349-64.
114. Ekanem TB, Okon DE, Akpantah AO, Mesembe OE, Eluwa MA, Ekong MB. Prevalence of congenital malformations in Cross River and Akwa Ibom states of Nigeria from 1983-2003. *Congenit Anom* 2008; 48: 167-70.
115. Dutta HK, Bhattacharya NC, Sarma JN, Kusre G. Congenital malformations in Assam. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2010; 15: 53-5.
116. Regemorter NV, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E, Flament-Durand J et al. Congenital malformations in 10000 consecutive births in a university hospital: Need for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Pediatr* 1984; 104: 386-90.
117. Al-jawad ST, Shubbar AI, Khafaji NA, Kholeif SA, Lane SM, Moore DK. A survey of serious congenital morphological abnormalities in Abu Dhabi. *Ann Trop Paediatr* 1988; 8: 76-9.
118. Kato K, Fujiki K. Incidence of congenital malformations in Tokyo Metropolitan Hospitals, 1979-1993. *Brain Dev* 1996; 18: 230-3.
119. Sawardekar KP. Profile of major congenital malformations at Nizwa Hospital, Oman: 10-year review. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 323-30.
120. Himmetoglu O, Tiras MB, Gursoy R, Karabacak O, Sahin I, Onan A. The incidence of congenital malformations in a Turkish population. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55(2): 117-21.

121. Soylu F, Aygün AD, Türkbay D, Yılmaz E, Kocabay K, Güvenç H. Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde 1993-1994 Yıllarında Doğan Bebeklerde Konjenital Malformasyon Sıklığı, Dağılımı ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. *Turk Ped Arch* 1998; 33:1.
122. Kurdoğlu M, Kurdoğlu Z, Küçükaydın Z, Kolusarı A, Adalı E, Yıldızhan R, Şahin HG, Kamacı M. Van Yöresinde Konjenital Malformasyonların Görülme Sıklığı ve Dağılımı. *Van Tıp Dergisi* 2009; 16(3): 95-8,
123. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 355-8.
124. Dolk H, Loane M, Garne E, et al. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down Syndrome in Europe 1980–1999. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005; 53: 87-95.
125. Tüysüz B, Beker BD, Aksoy F, Perk Y, Ilıkkkan B, Madazlı R et al. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Doğan 28,363 Bebekte Doğumsal Anomali Sıklığının İncelenmesi.1. İstanbul Çocuk Kurultayı Bildiriler Kitabı, İstanbul, 2000.
126. Neonatal, 1-59 months and under-5 mortality estimates, by cause and by contry, WHO, 2008.
127. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Frias JL. Pathogenetic classification of a series of 27.145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 2000; 90: 246-9.
128. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom* 2006; 46: 55-67.
129. Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, Best R, Seaver LH, Dean J et al. S. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 2000; 106(4): 825-7.
130. Al-Gazali LI, Dawodu AH, Sabarinathan K, Varghese M. The profile of major congenital abnormalities in the United arab emirates(UAE) population. *J Med Genet* 1995; 32: 7-13.
131. De Galan-Roosen AE, Kuijpers JC, Meershoek AP, Van Velzen D. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality. A 10 years prospective regional study in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80(1): 55-61.
132. Opitz JM. The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr* 1982; 101: 805-9.
133. Martinez-Frias ML, Frias JL. Primary Developmental field III:Clinical and epidemiological study of blastogenetic anomalies and their relationship to different MCA patterns. *Am J Med Genet* 1997; 70: 11-5.

134. Khoury MJ, Cordero J, Mulinare J, Opitz JM. Selected midline defect associations: A population study. *Pediatrics* 1989; 84(2): 266-72.
135. Prieto L, Martinez-Frias ML. Epidemiological analysis of the association between two congenital anomalies in the same child: A method for adjusting nonspecific clustering. *Am J Med Genet* 1996;62:61-7.
136. Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I. Congenital hydronephrosis: Prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 47-52.
137. Golalipour MJ, Mobasheri E, Hoseinpour KR, Keshtkar AA. Gastrointestinal malformations in Gorgan, North of Iran: epidemiology and associated malformations. *Pediatr Surg Int* 2007; 23:75-9.
138. Bird TM, Robbins JM, Druschel C, Cleves MA, Yang S. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1546–51.
139. Altıparmak S, Altıparmak O, Avcı HD. Manisa’da Gebelikte Sigara Kullanımı: Yarı Kentsel Alan Örneği. *Tur Toraks Der* 2009; 10: 20-5.
140. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Güven ES, Yildirim BA, Haberal A. Cigarette smoking and pregnancy: results of a survey at a Turkish women's hospital in 1,020 patients. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(6): 480-6.