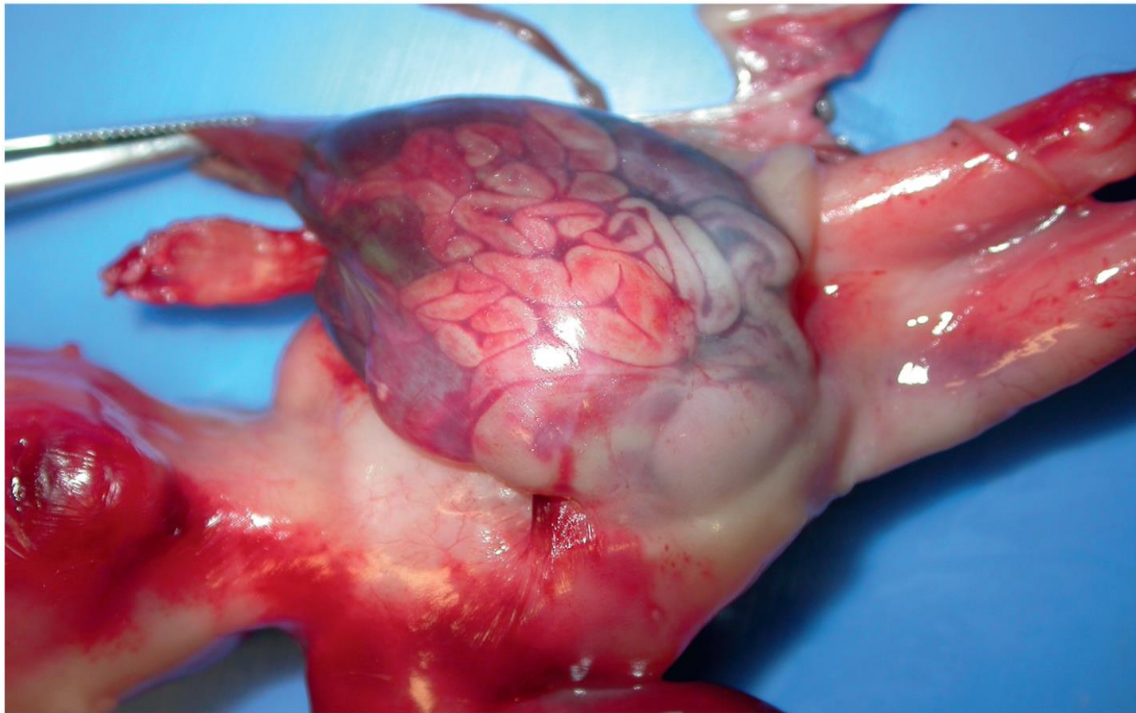


Fetal ve Perinatal: Otopsi ve Genetik Değerlendirme



Prof Dr Tamer MÜNGAN
tdmungan@gmail.com

Hekimlik(1)

- **Hekimlik :**

- **Koruyucu tedbirler** alma, hastalıkların **erken tanı ve tedavisi**, sağlık **süreçlerinin sorunsuz yönetimi** ve sağlık **danışmanlığı** SANATI'dır.

- **Bu suretle Hasta yaklaşımında:**

- Teşhis ve Tedavi'nin yanı sıra, aileye Danışmanlık verilmesi önemlidir.

- **Perinatoloji:**

- Sorunlu gebeliklerde hasta yönetim sanatıdır. Bunun Maternal ve Fetal yanı vardır. Ayrıca, tespit edilen sorunların sonuçlandırılmasında en uygun metodun seçilmesi ve aileye bu hastalıkların tekrarlama olasılıkları konusunda **bilgi verilmesi ve paylaşım** önem taşır.

Hekimlik(2)

- Herhangi bir anormalliğin tespit edilmesi ve tahliyesi önemlidir. Ancak, Aileye ortaya çıkan bu durumun: neden olduğu, sonraki gebeliklerdeki tekrar nispetleri konusunda bilgi verilmesi asıl önemli kısımdır.
- Karar: Aile ile birlikte verilmelidir.
- Yapılacak **ilave değerlendirmelerin limitasyonları** mutlaka paylaşılmalıdır.

AKIŞ ŞEMASI

- Fetal Otopsi Yararlı mıdır?
- Prenatal Ultrasonografi ve anormal gebelik tanısı.
- Genetik Otopsi
- Genetik-Metabolik Değerlendirme
- Sonuç

Fetal anormalliğin saptanması ve yönetimi

- Bugün için, prenatal tanıda USG ile birçok anormal durum yüksek duyarlılıkla saptanabilmektedir.
 - Anormal durum Yönetiminde; patolojinin, yaşamla bağdaşıp bağdaşmayacağı kararı önemlidir.
 - Eğer anormalik, yaşamla bağdaşabilir ancak, yüksek kalite bozukluğu yaratacak ise, Durumun ne şekilde olabileceği **Tıbbi konsey-Aile** ile beraber karara bağlanmalıdır.
 - **Her durumda;** Amaç sadece tahiye olmayıp, kesin tanı ve tekrarlama olasılıkları mutlaka irdelenmelidir.

Is the Diagnostic Yield Influenced by the Indication for Fetal Autopsy?

Puri DR, et al. Am J Med Genet Part A 9999A:1–8, 2016

- **AMAÇ:**

- **Değişik nedenlerle yapılan fetal otopsilerin, aileye yol gösterici olup olamayacağının araştırılması.**
- **N=903 fetal otopsi**
 - Grup I (N=435) : Malformasyon
 - Grup II (N=300) : İntrauterin ölüm/spontan abort
 - Grup III (N=76) : Kistik Higroma/Nonimmün Hidrops
 - Grup IV (N=48) : İzole amniotik sıvı anomalileri
 - Grup V (N=44) : IUGR

Is the Diagnostic Yield Influenced by the Indication for Fetal Autopsy?

Puri DR, et al. Am J Med Genet Part A 9999A:1–8, 2016

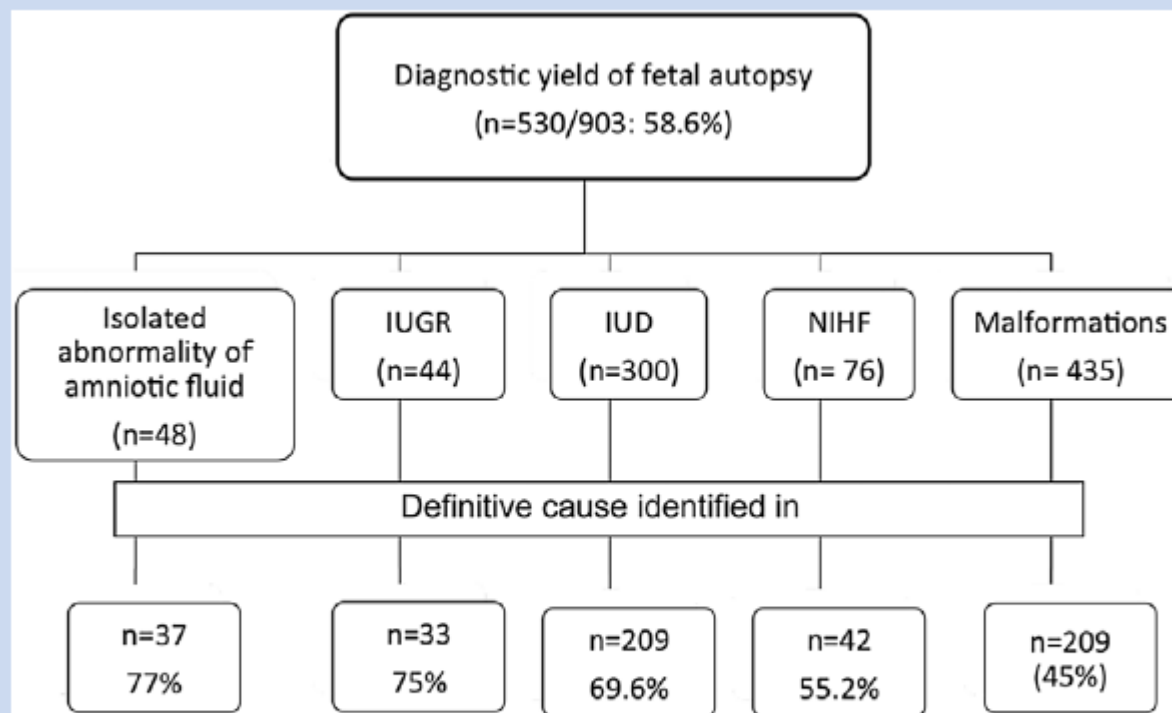


FIG. 1. Diagnostic yield of fetal autopsy according to the indication for fetal autopsy.

Is the Diagnostic Yield Influenced by the Indication for Fetal Autopsy?

Puri DR, et al. Am J Med Genet Part A 9999A:1–8, 2016

Indication Based Diagnostic Yield and Cause Identified after Fetal Autopsy

Indications for 903 fetal autopsies						
	Group I		Group II	Group III	Group IV	Group V
	Malformations (n = 435)		IUD (n = 300)	Cystic hygroma & hydrops fetalis (n = 76)	Isolated abnormality of amniotic fluid (n = 48)	IUGR (n = 44)
Cause identified	Multiple malformations (n = 113)	Isolated malformations (n = 322)			Oligohydramnios (n = 46); Polyhydramnios (n = 2)	
Chromosomal	36 [31.8%]**	32 [9.9%]	20 [6.6%]	22 [28.9%]	01 [2%]	02 [4.5%]
Birth defects	48 [42.5%]**	85 [26.3%] 85/0	41 [13.6%] 31/10	17 [22.3%] 09/08	17 [35.4%] 09/08	10 [22.7%]
MMS/isolated						
Placental and umbilical cord abnormality	—	—	140 [46.6%]	—	10 [20.8%]	19 [43.2%]
Misc.	04 ^a [3.5%]	02 ^a [0.6%] 02 ^c	07 ^b [2.3%] 01 [0.3%] ^c	03 ^d [3.9%]	09 ^e [18.7%]	02 ^a [4.5%]
No cause identified	25 [22.2%]	201 [62.4%]	91 [30.3%]	34 [44.7%]	11 [22.9%]	11 [25%]
Cause identified*	88 [77.8 %]	121 [37.5%]	209 [69.6%]	42 [55.2 %]	37 [77%]	33 [75%]
	209 [45%]					

IUD, intrauterine death; IUGR, intrauterine growth restriction; MMS, multiple malformation syndrome; Misc., miscellaneous.

^aNo abnormality identified on autopsy.

^bPost amniocentesis IUD (n = 3), cervical incompetence (n = 2), twin–twin transfusion (n = 2), fetal parvovirus infection (n = 1).

^cCongenital infection.

^dStorage disorders.

^eLeaking per vaginum.

*Yield of fetal autopsy in various groups was highest in fetuses with isolated amniotic fluid anomalies ($P < 0.001$).

**Chromosome abnormalities in multiple versus isolated malformations $P < 0.001$.

***MMS identified in multiple versus isolated malformations $P < 0.001$.

Is the Diagnostic Yield Influenced by the Indication for Fetal Autopsy?

Puri DR, et al. Am J Med Genet Part A 9999A:1–8, 2016

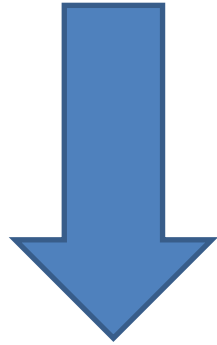
TABLE II. Cause Identified in Fetuses Terminated for Multiple Malformations (n = 113)

Categories (n)	Etiology	
Chromosome abnormality (n = 36)	Trisomy 18	20
	Trisomy 21	5
	Trisomy 13	5
	Triploidy	3
	Translocation 1	3
	Partial trisomy 18	
	Balanced parental translocation (46,--, t (5;6) (q33;q23)	
Identifiable multiple malformation syndromes (n = 48)	Limb body wall complex	8
	Meckel Gruber syndrome	6
	Fryns Syndrome	5
	Schisis association	4
	Two each of Amniotic Band Syndrome, URSM, VACTERL, Carpenter	8
	One each of Cornelia de Lange, Apert syndrome, Goldenhar Syndrome, Acro-oculo-renal syndrome, Heterotaxy, Froster syndrome, 3C syndrome, Miller syndrome, Schinzel phocomelia, Mohr-Majewski, Acrofacial dysostosis Rodriguez, SALL4 disorder, Cyclops, Otocephaly, Congenital rubella syndrome, OEIS, urethral atresia	17
Unclassifiable malformation syndrome		25
No abnormality on autopsy		4

TABLE III. Malformations Detected in Fetuses With Intrauterine Death/Spontaneous Abortion

Malformations identified	Total (41)
Multiple malformation syndromes	
Amniotic band sequence	4
Arthrogryposis	4
Urorectal septal defect	3
Lethal skeletal dysplasia	3
Orofacio digital syndrome type VI	1
Acrocallosal syndrome	1
Neu-Laxova	1
VACTERL	1
Limb body wall complex	1
Isolated malformations	
Urethral atresia	2
Gastroschisis	2
Hypoplastic left heart	2
Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung	1
Congenital Diaphragmatic hernia	1
Endocardial fibroelastosis	1
Encephalocele	1
Multiple malformation syndrome—unclassified	11

Protocol for fetal autopsy



In All Cases

Antenatal and family history
Counseling for autopsy utility
Antenatal sampling (AF/cordocentesis) when possible
Radiographs where skeletal abnormalities are present
DNA storage

Intrauterine Death

1. Placental & cord gross and microscopic examination
2. Conventional autopsy
3. Chromosomal analysis
4. Kleihauer Betke test
5. Radiographs

Intrauterine Growth Retardation

1. Placental & cord gross and microscopic
2. Conventional autopsy
3. Geneticist opinion
4. Chromosomal analysis

Non Immune Hydrops Fetalis and Cystic Hygroma

1. Chromosomal analysis / array cGH
2. Storage disorders testing
3. Intrauterine infections testing
4. Conventional autopsy

Malformations

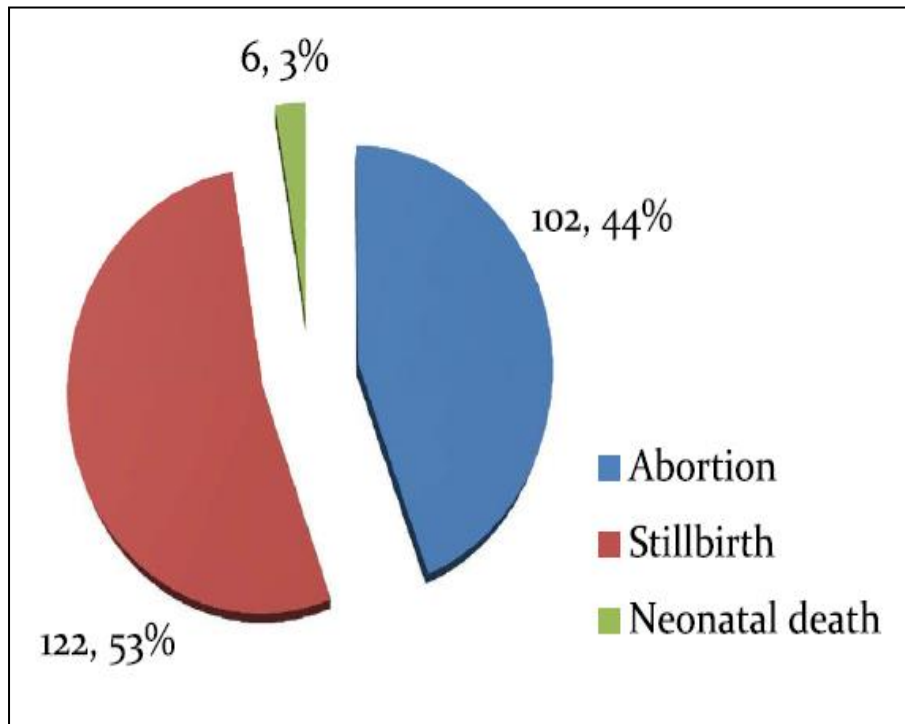
1. Chromosomal analysis/ array cGH
2. Geneticist opinion
3. Conventional autopsy

Isolated abnormalities of Amniotic Fluid

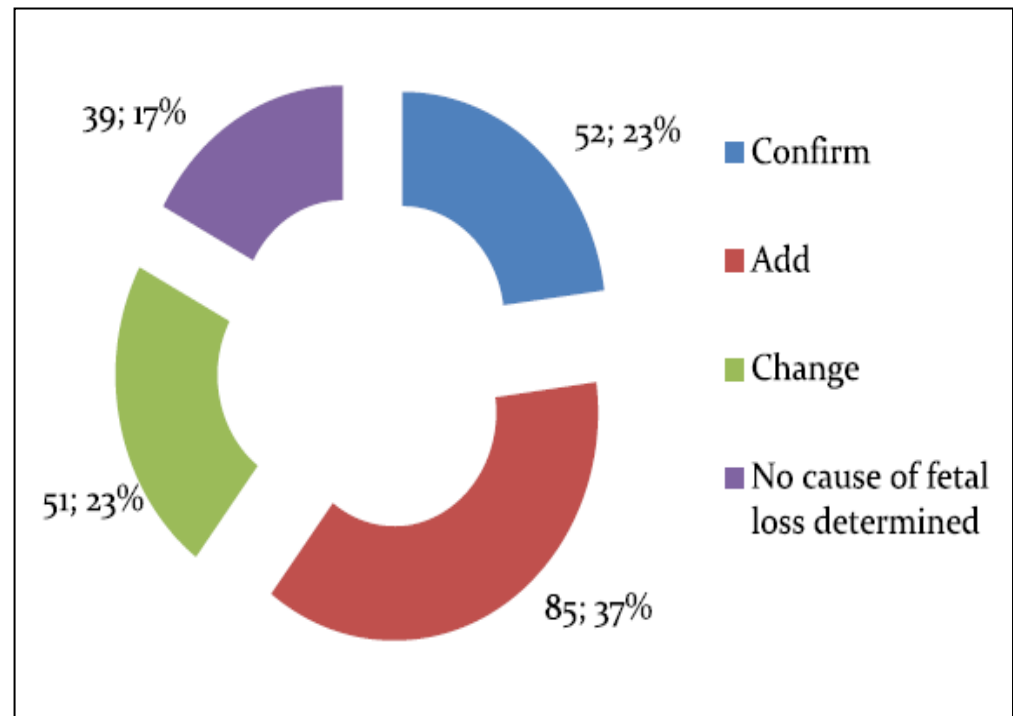
1. Placental gross and microscopic examination
2. Conventional autopsy
3. Geneticist opinion
4. Chromosomal

Clinical utility of fetal autopsy and its impact on genetic counseling

Shalini S. Nayak et al. Prenatal Diagnosis **2015**, 35, 685–691



Reasons for referral for fetal autopsy (n = 230)



Pie chart showing the utility of fetal autopsy on reaching a definitive diagnosis (n = 227)

Clinical utility of fetal autopsy and its impact on genetic counseling

Shalini S. Nayak et al. Prenatal Diagnosis 2015, 35, 685–691

Comparison of utility of fetal autopsy with respect to prenatal sonographic findings

Study	Number of subjects	Study group	Confirm	Add	Change	No cause of fetal loss determined
Saller <i>et al.</i> ³	124	Perinatal deaths (20 weeks onwards)	41.9%	6.5%	27.4%	24.2%
Rajashekar <i>et al.</i> ¹⁹	261	Perinatal deaths (28–40 weeks)	37.7%	59.5%	19%	2.8%
Pahi <i>et al.</i> ²¹	61	Termination of pregnancies for fetal anomaly	14.6%	51%	34.4%	—
Kaiser <i>et al.</i> ¹⁵	173	12–24 weeks	49%	51%	4%	3%
Boyd <i>et al.</i> ⁷	132	Fetuses terminated for anomaly at any gestation	72%	27%	—	2%
Johns <i>et al.</i> ²⁶	47	All fetuses (12–39 weeks)	51.5%	27.7%	12.8%	—
Kaasen <i>et al.</i> ¹⁴	274	Second trimester abortions (12–24 weeks)	58.4%	31.4%	—	—
Ramalho <i>et al.</i> ²³	76	Terminations of pregnancies for fetal anomaly (7–35 weeks)	61.1%	38.9%	—	—
Amini <i>et al.</i> ⁸	328	Terminations of pregnancies for fetal anomaly (11–24 weeks)	53.4%	37.8%	7%	—
Sankar <i>et al.</i> ¹⁰	206	All fetuses	57%	28%	12%	—
Akgun <i>et al.</i> ⁹	107	Second trimester terminations (13–28 weeks)	51%	42%	—	3%
Dickinson <i>et al.</i> ¹¹	809	Termination of pregnancy for fetal anomalies (>14 weeks of gestation)	63.5%	15.1%	1.1%	—
Antonsson <i>et al.</i> ⁵	112	Second trimester abortions (14–21 ⁺⁶ weeks of gestation)	45%	40%	—	—
Phadke and Gupta ¹⁷	91	Fetuses terminated for an anomaly (at any gestation)	72.5%	25.3%	—	—
Maessen and van der Matten ²⁵	161	All fetuses	59%	40%	—	—
Hauerberg <i>et al.</i> ²⁴	52	Second trimester pregnancy termination for fetal anomaly (12–25 weeks)	46.1%	44.2%	—	—
Vogt <i>et al.</i> ⁴	455	Fetuses and infants	84.4%	13.4%	1.3%	—
Vimercati <i>et al.</i> ¹³	144	Second trimester abortuses for fetal anomalies (12–24 weeks)	49%	34%	—	—
Rodriguez <i>et al.</i> ¹²	151	Termination of pregnancy for fetal anomalies (10–23.6 weeks)	86%	4.6%	7.2%	—
Present study	227	All fetuses	23%	37%	23%	17%

Prenatal USG & Postmortem Otopsi(1)

- USG tanısı sonucu,Prenatal konjenital anomali nedeni ile, tahliye edilen gebeliklerde postmortem otopsi tanısı önemlidir.
- Bu doğrulama; Aile, Obstetrisyen ve epidemiyolojik sonuçları bakımından önemlidir.

Rodriguez MA,et all. *Prenat Diagn* 2014; 34: 784-9.

Vimercati A,et all.*J Prenat Med* 2012; 6:13-7.

Hauerberg L,et all. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 386-90.

Akgun H,et all*Prenat Diagn* 2007; 27: 457-62.

Antonsson P,et all*J Perinat Med* 2008; 36: 59-69.

Prenatal USG & Postmortem Otopsi(2)

- Gelişen USG teknolojisi ile, önemli ölçüde tanısal yaklaşım sağlanmakla beraber, erken gebeliklerde ve bazı kompleks durumlarda, daha sofistike değerlendirmelere gerek duyulabilir.
- Norveç, N=1029 (11-33w)
 - ***Isaksen CV, et all. 1998***
 - 1-Ultrasound ve otopsi tamamen aynı
 - 2-Minör otopsi bulguları, USG de tesbit edilmemiş
 - 3-Major otopsi bulguları USG de saptanmamış
 - 4-Otopside saptanan bulguların hiçbirisi USG de saptanmamış
 - 5-USG bulgularının hiçbirisi otopside saptanmamış

Correlation between prenatal ultrasound (US) and autopsy findings in 1029 terminated fetuses between 1985 and 2014

Correlation	Detection rate at different gestational ages							
	Week 11+0 to 15+6		Week 16+0 to 21+6		Week 22+0 to 33+6		Week 11+0 to 33+6	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Category 1: Full agreement between US and autopsy findings	122	86.5	722	88.8	63	84.0	907	88.1
Category 2: Minor autopsy findings not detected at US	17	12.1	75	9.2	8	10.7	100	9.7
Category 1 + 2 (Correct main diagnosis)	139	98.6	797	98.0	71	94.7	1007	97.8
Category 3: Major autopsy findings not detected at US	1	0.7	5	0.6	3	4.0	9	0.9
Category 4: None of the autopsy findings suspected at US	0	0	0	0	0	0	0	0
Category 5: US findings not confirmed at autopsy	1	0.7	11	1.4	1	1.3	13	1.3
Category 1-5: Total	141	100	813	100	75	100	1029	100

- **USG ile Otopsi bulguları oldukça korele**
- **Bu korelasyon 16W sonraki evrede daha yüksek**

Postmortem değerlendirme(1)

- Koşullara bağlı olarak, tam veya sınırlı otopsi, fotoğrafı , dış muayene, radyoloji , plasental histoloji'yi içerir. Son zamanlarda da Fetal biyopsi ile veya olmaksızın fetal MRI bu kapsamda yapılabilmektedir.
- Patolog bakış açısından, anne yaşı ve etnik köken, akraba evliliği ve aile içinde konjenital anomalilerin de dahil olmak üzere doğru bir klinik öykü esastır.
 - Maternal Obstetrik hikaye
 - Aile hikayesi (anne hastalıkları: DM, Epilepsi,SLE,.....)
 - İlaç-Alkol kullanımı

Postmortem değerlendirme(2)

- Fetal otopsiler, birçok ülkede referans merkezlerde yapılmaktadır. **Plasenta formalin içinde** ayrıca gönderilmektedir.
- **Plasentanın fetal yüzünden** 1 cm³ doku örneği, steril olarak alınmalı, steril doku kültür mediası veya SF içinde genetik laboratuvarına gönderilmelidir.
- Post mortem Radyolojik görüntüleme yapılmalıdır.
- Fetusun prone ve supin pozisyona fotoğrafları çekilmelidir.

Postmortem değerlendirme(3)

- Tam otopsi tüm boşlukların incelenmesi ardından da tüm anormal özellikler belirterek, fetusun dış muayenesini kapsar.
 - Kusurlu bir fetusun dış muayenesi çok önemlidir ve muayene baş, gövde ve uzuvların özel dikkatle değerlendirmesini gerektirir.
 - Başın şekli ve büyüklüğü önemlidir.
 - Fetal baştaki, suturler, erken füzyon önemlidir.
 - Fasiyal disformizm değerlendirilmelidir.

Postmortem değerlendirme(4)

- Kulakların şekil ve pozisyonu(yeri), sendromik olgular bakımından önemlidir.
- Yarık dudak ve damak değerlendirmesi
- Fetal Abdomen değerlendirmesi (omfalosel & Gastrosizis)
- Nöral tüp değerlendirmesi
- El/Ayak değerlendirmesi
- Kuşkulu genital, hipospadias ve mikropenis konjenital anomali ile ilişkili olabilir ve mevcut olduğunda dikkat edilmelidir.

Postmortem değerlendirme(5)

- İnternal Değerlendirme
- Histolojik örnekleme yapılması
 - İskelet displazilerinde uzun kemiklerden (humerus veya femur) en az birinin yanı sıra, bir ile üç arasında kosta, histolojik inceleme için örneklenir.
 - Fetal akinesia olgularından birden fazla kas örneklemesi yapılmalıdır.
 - Yalnız anomali olan değil, **tüm organlardan örnekleme yapılmalıdır.**

Fetal-Perinatal Otopsi(1)

- **Fetal-Perinatal Otopsinin temel amaçları:**

- Gebelik yaşının belirlenmesi
- Büyüme ve Gelişmenin Değerlendirmesi
- Konjenital anomalilerin tesbiti
- Klinik tanı ve analiz
- Ölüm sebebinin belirlenmesi
- Muhtemel tekrarlama riski

- Desilets V, et al. SOGC Technical Update. J Obstet Gynaecol Can 2011;33(10);1047-57

- Siebert JR. Potter's pathology of fetus, infant and child 2nd ed. 2007:685-729

Fetal-Perinatal Otopsi(2)

- Otopsi vakaların yaklaşık% 20-30 bazı ek bilgiler sağlamaktadır.
- Prenatal fetal malformasyon saptanmış normal karyotipli olgular, en önemli fetal otopsi nedenidir.

Boyd PA, et al. Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: retrospective cohort study. BMJ 2004; 328:137.

Dickinson JE, et al. The role of autopsy following pregnancy termination for fetal abnormality. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47:445–449.

Phadke SR, Gupta A. Comparison of prenatal ultrasound findings and autopsy findings in fetuses terminated after prenatal diagnosis of malformations: an experience of a clinical genetics center. J Clin Ultrasound 2010; 38:244–249.

Hauerberg L, et al.. Correlation between prenatal diagnosis by ultrasound and fetal autopsy findings in second trimester abortions. Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91:386–390.

Vimercati A, Grasso S, Abruzzese M, et al. Correlation between ultrasound diagnosis and autopsy findings of fetal malformations. J Prenat Med 2013; 7:1–4.

De´ silets V, et al. Fetal and perinatal autopsy in prenatally diagnosed fetal abnormalities with normal karyotype. J Obstet Gynaecol Can 2011; 33:1047–1057.

Fetal-Perinatal Otopsi(3)

- Bu değerlendirmenin yetişkin otopsisinden önemli farkları vardır.
 - Fetal gelişme anne ve plasenta hastalıkları ile ilişkili olabilir.
 - Genetik sendromlarla ilişkili olabilir.
- Özellikle, fetal otopsi, klinik tanı yoksa veya fetal malformasyonlar mevcutsa çok daha yarar sağlar.

Corabian P. J Obstet Gynaecol Can 2007;29;560-7

Gagnon A. SOGC Clinical Practice guideline no 234, 2009

Fetal-Perinatal Otopsi(4)

- Otopsi tanıda ;%22-76 oranında değişikliğe neden olabilir.
- Perinatal Otopsi sonucunu etkileyen faktörler:
 - Perinatal kayıp tipi
 - Otopsi oranları ve protokolleri
 - Exertiz durumu
 - Hastane düzeyi
 - Antenatal tanı

Fetal-Perinatal Otopsi(5)

- **Fetal Otopsi (N=91):**

- %79,1 Kesin tanı
- %97,8 USG bulgularının teyid edilmesi
- **%33 Ek bulgu kazanımı**

Phadke SR, Gupta A. J Clin Ultrasound 2010;38:244-9

- **Dickinson JE, et al. (N=809), 2007**

- %1,1 Major tanısal bilgi kazanımı
- %15,1 Anlamlı bilgi kazanımı
- %27 Tekrarlama riski bildirimi !

Fetal-Perinatal Otopsi(6)

- Perinatal otopsi oranları diğer yaş gruplarındakilere göre daha fazla olmasına rağmen, işlem tecrübesi azalmaktadır.

Battaglia J. Neoreviews 2003;4:E207

- Yeterli ilgi gösterilmemektedir?
- **Terminasyon sonrası fetal otopsi kabul etme oranı: %58**

Khong TY, et al. J Peadiatr Child Health 2006;42:366-9

Fetal-Perinatal Otopsi(7)

- **Azalan Otopsi nedenleri:**

- Aileler, bebeklerinin yeterinde rahatsız edildiğini düşünüyor.
- Anne ve baba, Perinatal değerlendirmenin yeterli olduğunu düşünüyor.
- Perinatolog, otopsinin yeterli bir sonuç veremeyeceğini düşünüyor. !
- Aileye bu opsiyon sunulmuyor.
- Sosyo-Kültürel-Dini nedenler

- Lyon A. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F284

- Burton JL, Lancet 2007; 368:1471-80

- Chisherter M. MCN Am J Matern Child Nurs 2007;32:81-6

Fetal-Perinatal Otopsi(8)

- Patolog; **Otopsinin limitasyonları** konusunda aileye bilgi vermelidir.
- MRI; otopsi istemeyen olgularda aileye önerilebilir.
 - **MRI limitasyonları:**
 - Yüksek Fiyat
 - Ulaşılabilirlik-Yapılabilirlik güçlüğü
 - Tecrübe yetersizliği
 - Özel ekipman ihtiyacı
 - Düşük rezolüsyon
 - Histolojik kanıt yokluğu
 - Maserasyon ve Otoliz olduğunda değerlendirme zorluğu

Fetal-Perinatal Otopsi(9)

- MRI, İskelet displazilerin de suboptimal resolüsyon nedeni ile daha az duyarlıdır.
 - Thayyil S, et al. Prenat Diagn 2010;30:713-8
- CNS anomalilerinde MRI ile otopsi bulgusu uyumu %60 bulunmuştur.
 - Cohen MC, et al. Periatr Dev Pathol 2008;11:1-9
- META-Analiz:
 - MRI ile Konvansiyonel otopsi performansı:
 - %69 sensitivite (%95 CI: %56- %80)
 - %95 Spesificite (%95 CI:%88-%98)
 - Thayyil ST, et al. Eur J Radiol 2010;75:e142-8

Fetal-Perinatal Otopsi(10)

- **Yeni gelişmeler-Opsiyonel Çalışmalar:**
 - Postmortem iğne biyopsisi
 - Laparoskopik Otopsi
 - Küçük insizyon-Selektif organ(sistem) otopsi
- **Vucut sıvı aspirasyonu**
 - Kord, serebro spinal sıvı, İdrar, Ödem,...
- **Konjenital anomalili tüm olgularda, Sitogenetik analiz için örnekleme önerilmektedir.**
 - Kord, Fetal doku, Plasenta

Postmortem clinical examination by experienced clinical geneticists as an alternative to conventional autopsy for assessment of fetal and perinatal deaths in countries with limited resources

Abdalla EM, et al. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2015; 57: 146-153

- University of Alexandria, Egypt.
- Çalışmanın Amacı: Otopsi imkanı olmayan durumlarda, postmortem eksternal değerlendirilmenin etkinliği
- Grup I : 57 (post mortem değerlendirme(+))
- Grup II:173 (usg ve kayıtlar üzerinden değerlendirme)
- **SONUÇ:**
 - 3 yıllık deneyim ile, otopsi yapılamayan durumlarda; X-ray, Fotoğraf, postmortem muayene ve genetik danışma ile, oldukça bilgi sağlanabilmektedir.

Postmortem clinical examination by experienced clinical geneticists as an alternative to conventional autopsy for assessment of fetal and perinatal deaths in countries with limited resources

Abdalla EM, et al. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2015; 57: 146-153

Table II. Distribution of the Cases of Fetal Loss and Perinatal Death Studied, According to the Performance of the Postmortem Examination

Postmortem examination	No. of cases studied	Definite diagnosis	No diagnosis	p-value
Done	57	33 (57.9%)	24 (42.1%)	
Not done	173	47 (27.2%)	126 (72.8%)	<0.0001 [‡]
Total	230	80 (34.8%)	150 (65.2%)	

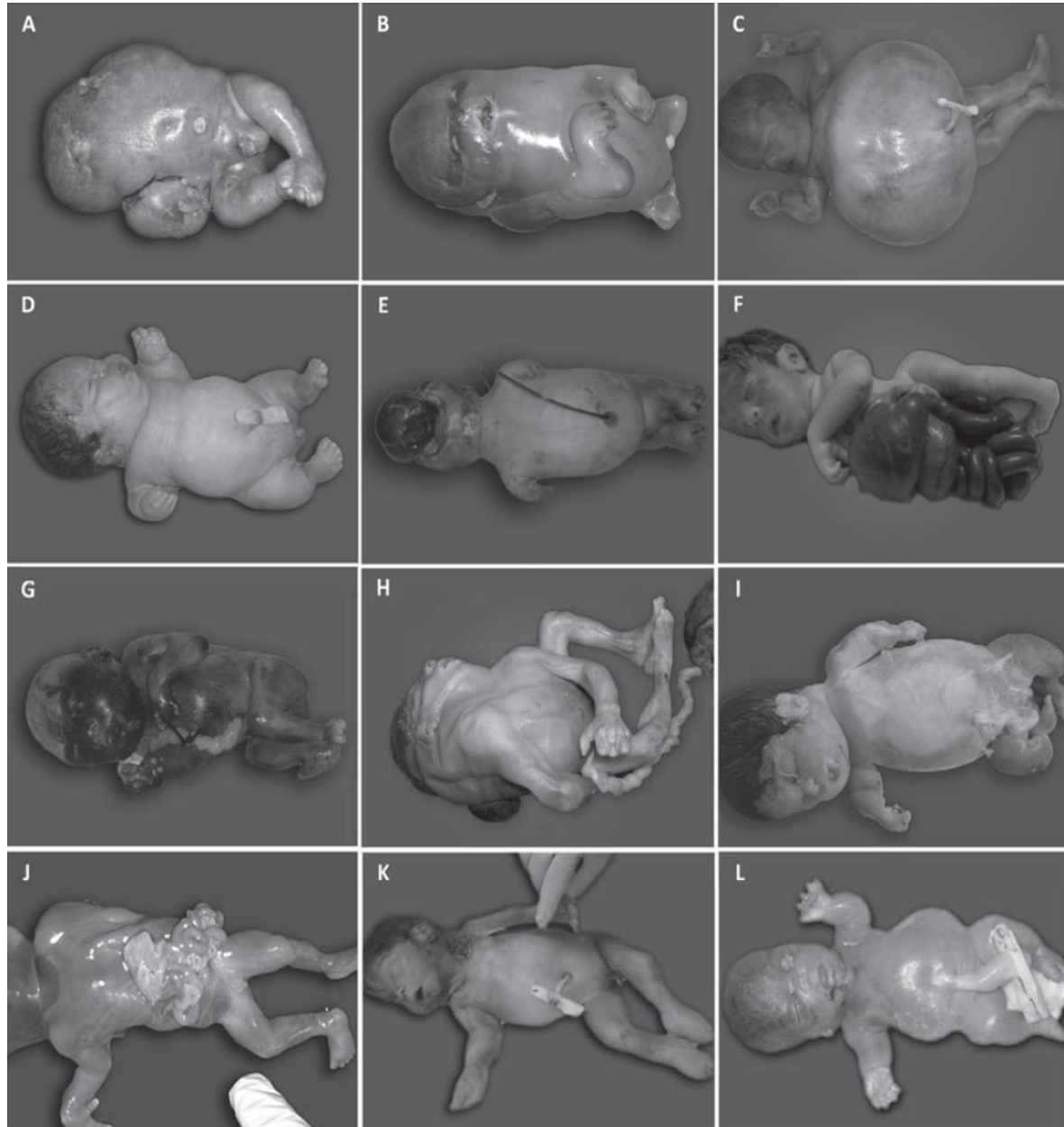
[‡] Chi-square equals 16.516 with 1 degree of freedom. The two-tailed *p*-value is less than 0.0001. The association between groups and outcomes is considered to be extremely statistically significant.

**Konvansiyonel otopsi yapılamayan olgularda,
Postmortem klinik ve genetik değerlendirme YARARLIDIR. (P=0,0001)**

Postmortem clinical examination

Abdalla EM, et al. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2015; 57: 146-153

- **A:** pterygium syndrome
- **B:** infantile polycystic kidney
- **C:** achondrogenesis type IB
- **D:** frontal encephalocele in Robert's phocomelia
- **E:** limb-body wall complex syndrome
- **F:** Neu-Laxova syndrome
- **G:** anencephaly
- **H:** osteogenesis imperfecta
- **I:** gastroschisis
- **J:** lethal multiple pterygium syndrome
- **K:** thanatophoric dysplasia



Postmortem clinical examination

Abdalla EM, et al. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2015; 57: 146-153

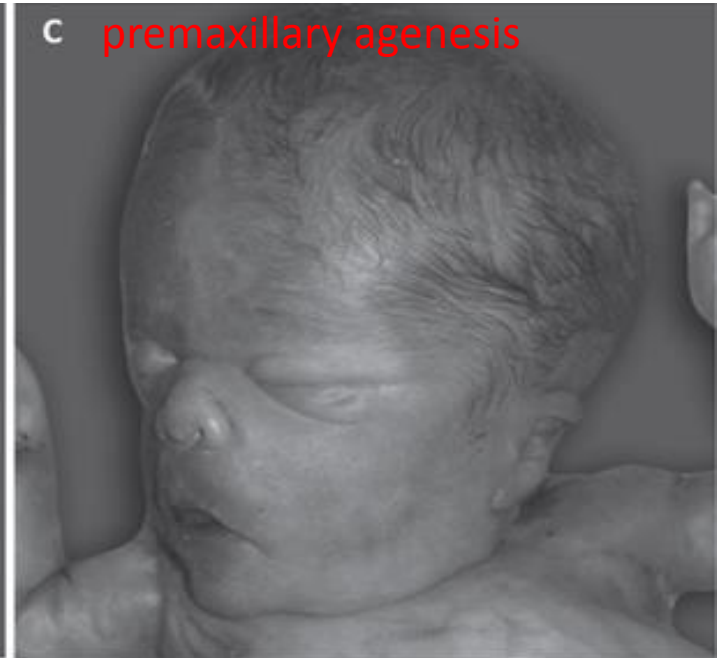
A Fryns syndrome



B infantile polycystic kidney



C premaxillary agenesis



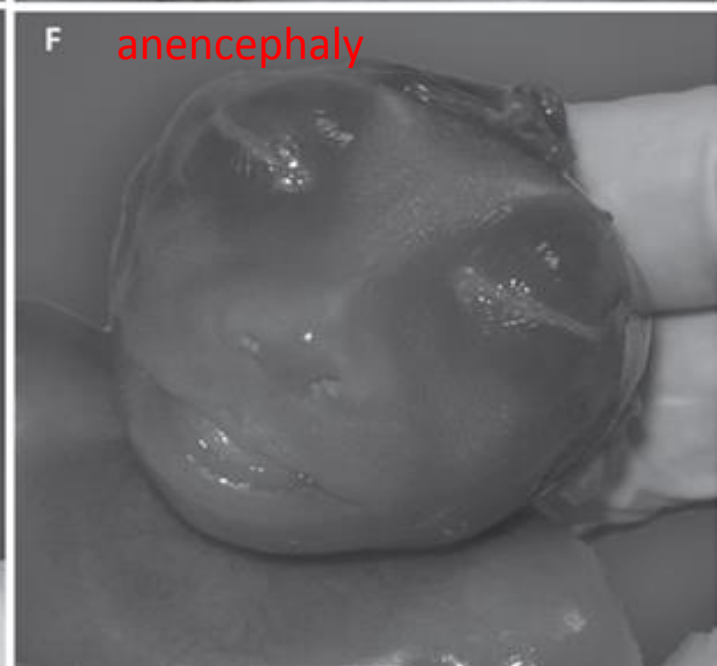
D Kniest dysplasia



E anencephaly

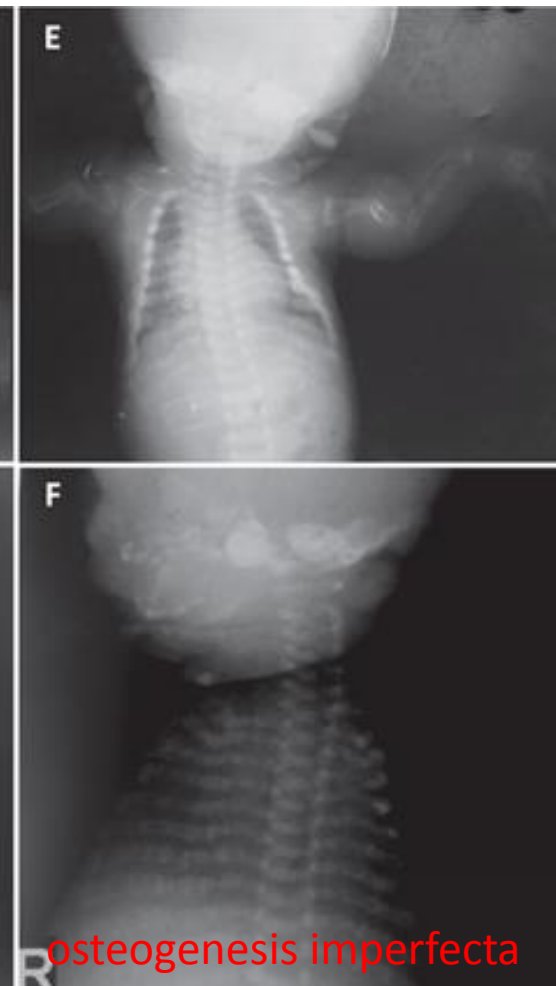
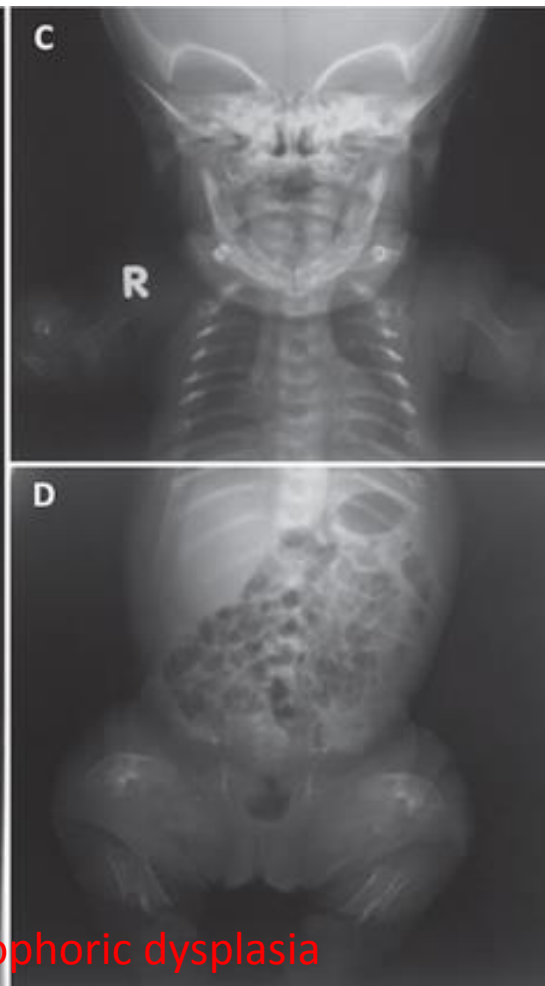
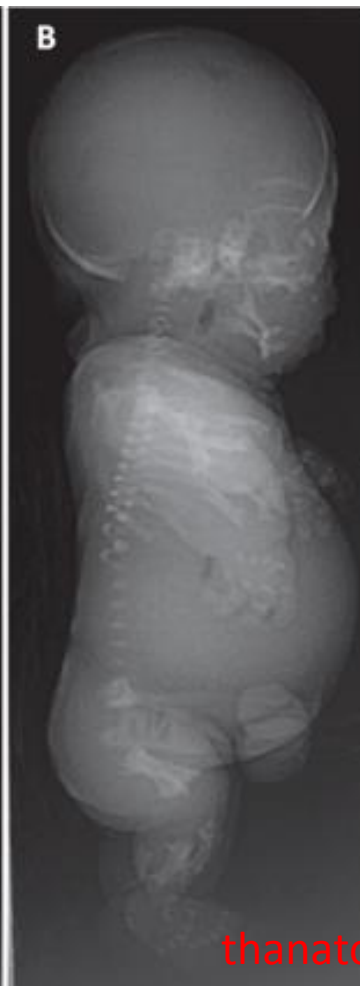


F anencephaly



Postmortem clinical examination

Abdalla EM, et al. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2015; 57: 146-153

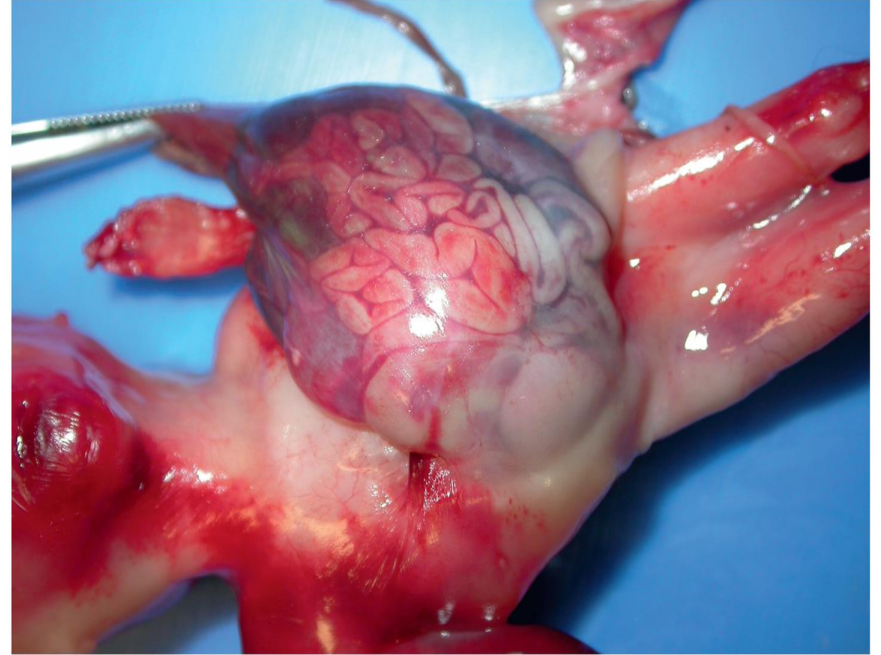


Genetik Otopsi(1)

- Fetal otopsi, sadece Prenatal tanısı konmuş konjenital anomali tahliyesi için değil, aynı zamanda İntrauterin açıklanamamış fetal kayıpların değerlendirilmesi içinde önemlidir.
- Bir uzman perinatal patolog tarafından gerçekleştirilen bir fetal otopsi konjenital anomali tanısında temel bir araçtır.
- Birden fazla malformasyon ile doğan bebeklerin hassas incelenmesi, prognoz ve genetik danışmanlık sağlamak için gereklidir.
- Açıklanamayan ölü doğum olguları, bir kısmı tek gen mutasyonları bağlı olabilir. Ayrıca anormal plasental fonksiyon, nedeniyle gelişebilir.

Görüntüleme & Otopsi(1)

- II. Trimesterde konjenital anomali taraması, birçok programlarda önerilmektedir. (EUROCAT Working Group, Prenatal Screening policies in Europe, 2010).
- İnvaziv testler, anormal biyokimyasal test sonuçları olan veya anomali tespit edilmiş olgularda önerilmektedir.
- Ailelerin çoğu, fetal anomali tesbit edilen olgularda terminasyon kararı vermektedir.



Genetik Otopsi(2)

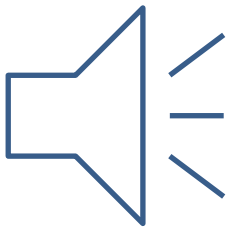
- Açıklanamayan bebek ölümü olgularında, umulmadık konjenital anomaliler ve genetik veya metabolik kusurlar ortaya çıkarabilir.
- Yüksek tekrarlama riski olan birçok konjenital malformasyonlar poligenik olabilir.
- Konjenital anomaliler izole veya diğer anomalilerle birlikte olabilirler.
 - Sendromik, nonherediter
 - Herediter



Clinical utility of fetal autopsy and its impact on genetic counseling

Shalini S. Nayak et al. Prenatal Diagnosis **2015**, 35, 685–691

Study	Risk of recurrence redefined
Boyd <i>et al.</i> ⁷	27%
Piercecchi-Marti <i>et al.</i> ¹⁶	50.9%
Sankar <i>et al.</i> ¹⁰	11.6%
Phadke and Gupta ¹⁷	33%
Present study	36%



Terminasyon sonrası Genetik Değerlendirme ile Rekurrens Riskinde %11-50 arasında bir artış bilgisi verilebilir!

Terminasyon tanısında %1-34 arasında değişiklik olabilir !

Genetik-Metabolik ve diğer Değerlendirmeler(1)

- Otopsi nihai tanıya ulaşmak için başarısız olsa bile, fetal materyallerin saklanması, gelecekteki olası genetik analiz için önemlidir.
- Yeterli örnekler, gelecekteki DNA çalışmaları için dondurulmuş olmalıdır.
 - Fetus karaciğer veya dalak masere değilse, dondurulmalı ve -70 ° C'de saklanmalıdır.
 - Masere fetus ise, daha az mase olmuş doku saklanmalıdır.
 - Taze olguda plasentadan 1cm³ fetal yüzden doku saklanmalıdır.
 - RNA daha hızlı bozulmasına rağmen, çoğu organlardan gelen DNA, 3-5 gün kalabilir; iskelet kasının ölümden sonraki birkaç gün içinde alınabileceği gösterilmiştir.

Genetik-Metabolik ve diğ er Değerlendirmeler(2)

- Fetal malformasyonlu olgularda, taze fibroblast kültürü alınmalıdır. Ancak normal fetusta, sonuç elde etme olasılığı oldukça düşüktür.
- **DNA mikroarray analizi massere olmuş fetuslarda faydalı olabilir ve sitogenetik bilgi verebilir.**

Pinar H, et al. Pediatr Dev Pathol 2009; 12:217–221.

Reddy UM, et al. N Engl J Med 2012; 367:2185–2193.

Wapner RJ, et al. N Engl J Med 2012; 367:2175–2184.

Genetik-Metabolik ve diğer Değerlendirmeler(3)

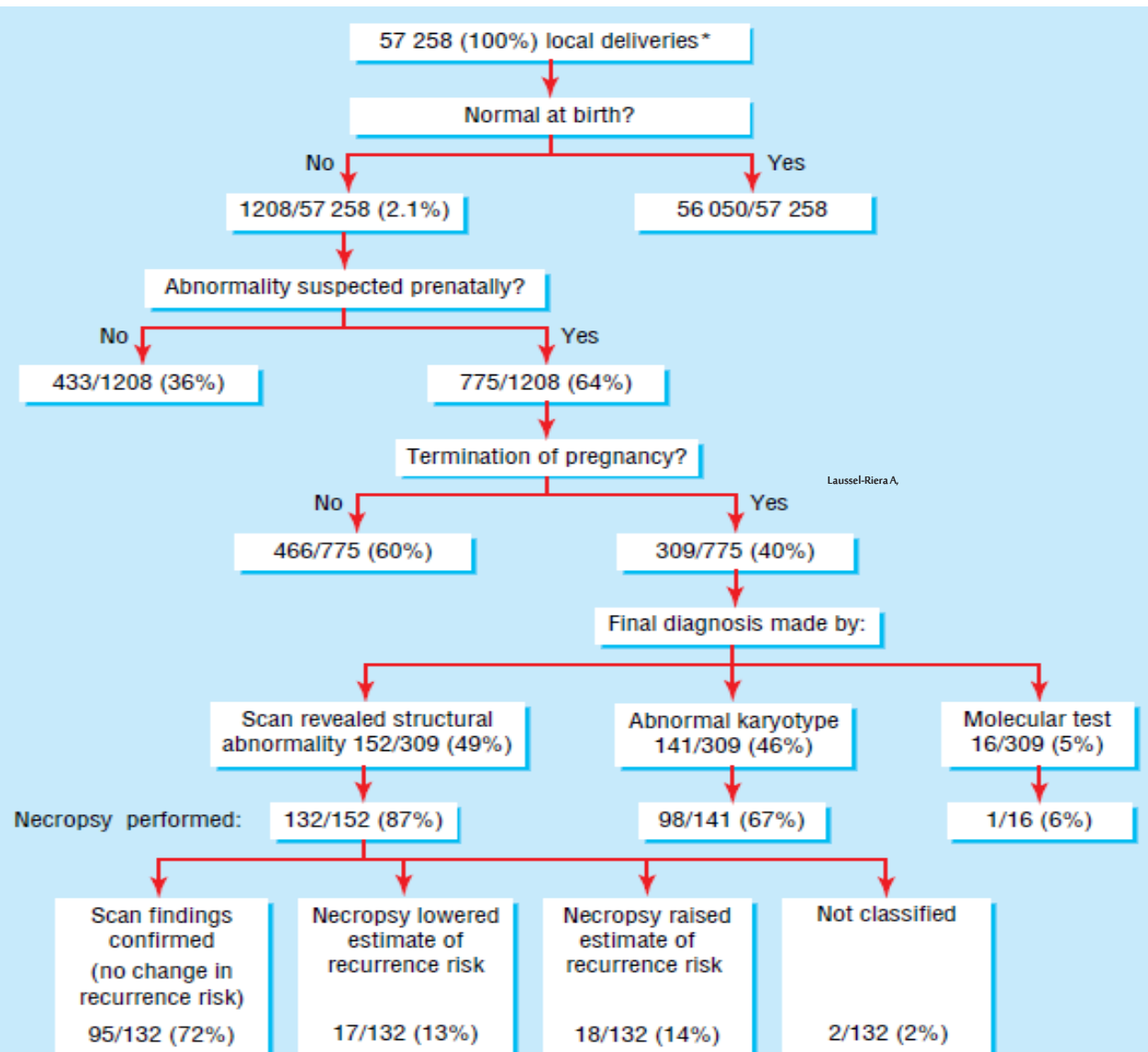
- Metabolik hastalık şüphesini olduğunda kalp, karaciğer, böbrek'ten küçük örnekler ve iskelet kası örnekleme yapma ve bunları dondurma gerekir.
 - Basit bir “Red Oil O Stain” ile dokularda yağ varlığını ortaya çıkaracaktır.
 - Alınması gereken diğer örnekler: idrar, kan (tam kan ve plazma), safra, vitreus ve beyin omurilik sıvısı (BOS) 'dir.
 - Kan, idrar ve BOS fetus canlı iken alınmışsa iyi olur.
 - Alınan bu numuneler metabolik değerlendirme için
 - “Guthrie kart”, kan ve safra toplama için iyi bir yoldur.
 - Fibroblast kültürü için, erken cild biyopsisi alınmalıdır.

Genetik-Metabolik ve diğ er Değ erlendirmeler(4)

- Fetal malformasyona neden olabilen, kızamıkçık, Toxoplazma, CMV gibi ajanlar için, bakteriolojik ve virolojik numuneler alınmalıdır.
- Alınan tüm örneklerin sonuçları, otopsi sonucu, radyolojik görüntüler ve raporlar ve fotoğ raflar çıktığında klinik genetikçinin tekrar değ erlendirmesi önemlidir.

Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: retrospective cohort study

P A Boyd, et al. BMJ, doi:10.1136/bmj.37939.570104.



* Includes live births, neonatal deaths, stillbirths over 20 weeks, and all pregnancies terminated at any gestation for fetal anomaly

300 Fetal Otopsi

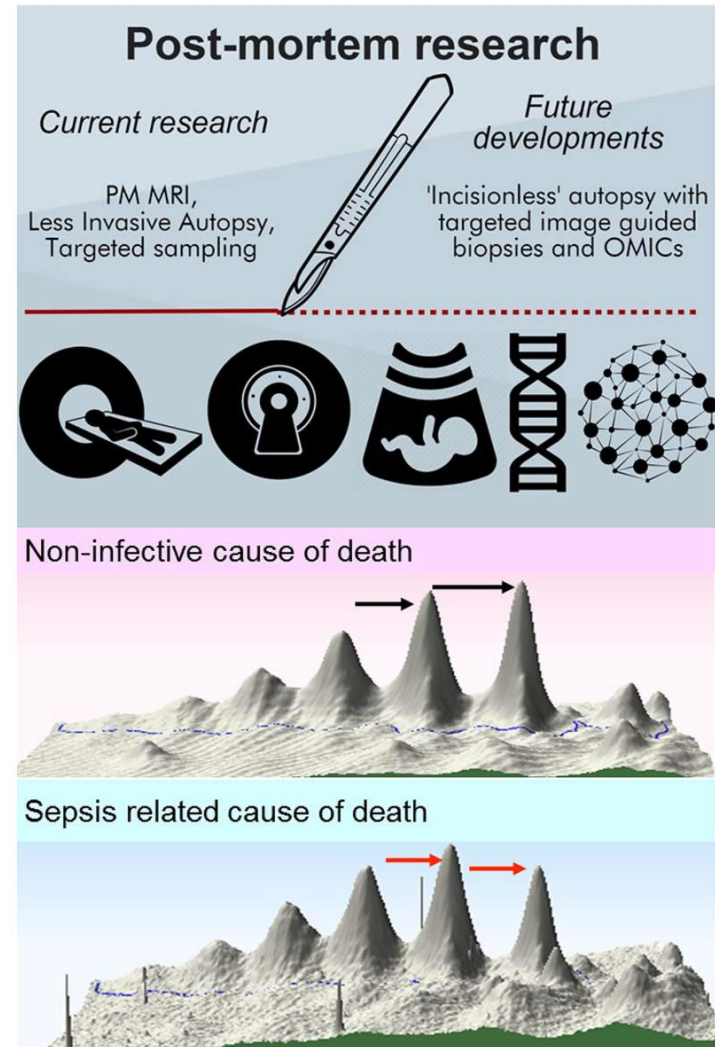
%39 Tanı Doğrulama
%41 Tanı genişleme
%20 Tanı değişikliği

Laussel Riera A, et al.
Ann Pathol 2000;20:549-57

Postmortem research: innovations and future directions for the perinatal and paediatric autopsy

Hutchinson JC, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016;101:54–56.

- Postmortem muayene, bebek ölümlerinde %30-40 ek bilgi sağlar.
- Daha agresif tanı ve değerlendirme metodları yerine “insizyonsus otopsi, görüntüleme rehberliğinde biyopsi, OMIC’s” teknoloji gelecek vadetmektedir.



Postmortem research: innovations and future directions for the perinatal and paediatric autopsy

Hutchinson JC, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016;101:54–56.

- **PMMRI:Post Mortem MRI ile, >%90 standart otopsi bulgu birlikteliği sağlanabilmektedir.**

Thayyil S, et al. Post-mortem MRI versus conventional autopsy in fetuses and children: a prospective validation study. Lancet 2013;382:223–33

- **PMMRI+Laparoskopik değerlendirme ile minimal insizyonla yüksek doğrulukla değerlendirmeler yapılabilmektedir.**

- Arthurs OJ, et all. The less-invasive perinatal autopsy: current status and future directions. Fetal Matern Med Rev 2013;24: 45–59

- **PMMRI+L/P+USG eşiliğinde İğne Biyopsi**

Postmortem research: innovations and future directions for the perinatal and paediatric autopsy

Hutchinson JC, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016;101:54–56.

- Yüksek Tesla değerli(9,4 T) MRI ve Mikrofokus CT (Micro-CT) ile önemli neticeler alınabilmektedir.
 - **<18W gebeliklerde MRI Kısıtlı bilgi** vermektedir.
 - Micro-CT ile, özellikle volümetrik incelemeler ile, organ saklamaya gerek kalmadan incelemeler yapılabilir.

Lombardi CM, et al. Postmortem microcomputed tomography (micro-CT) of small fetuses and hearts. [Ultrasound Obstet Gynecol](#) 2014;44: 600–9.

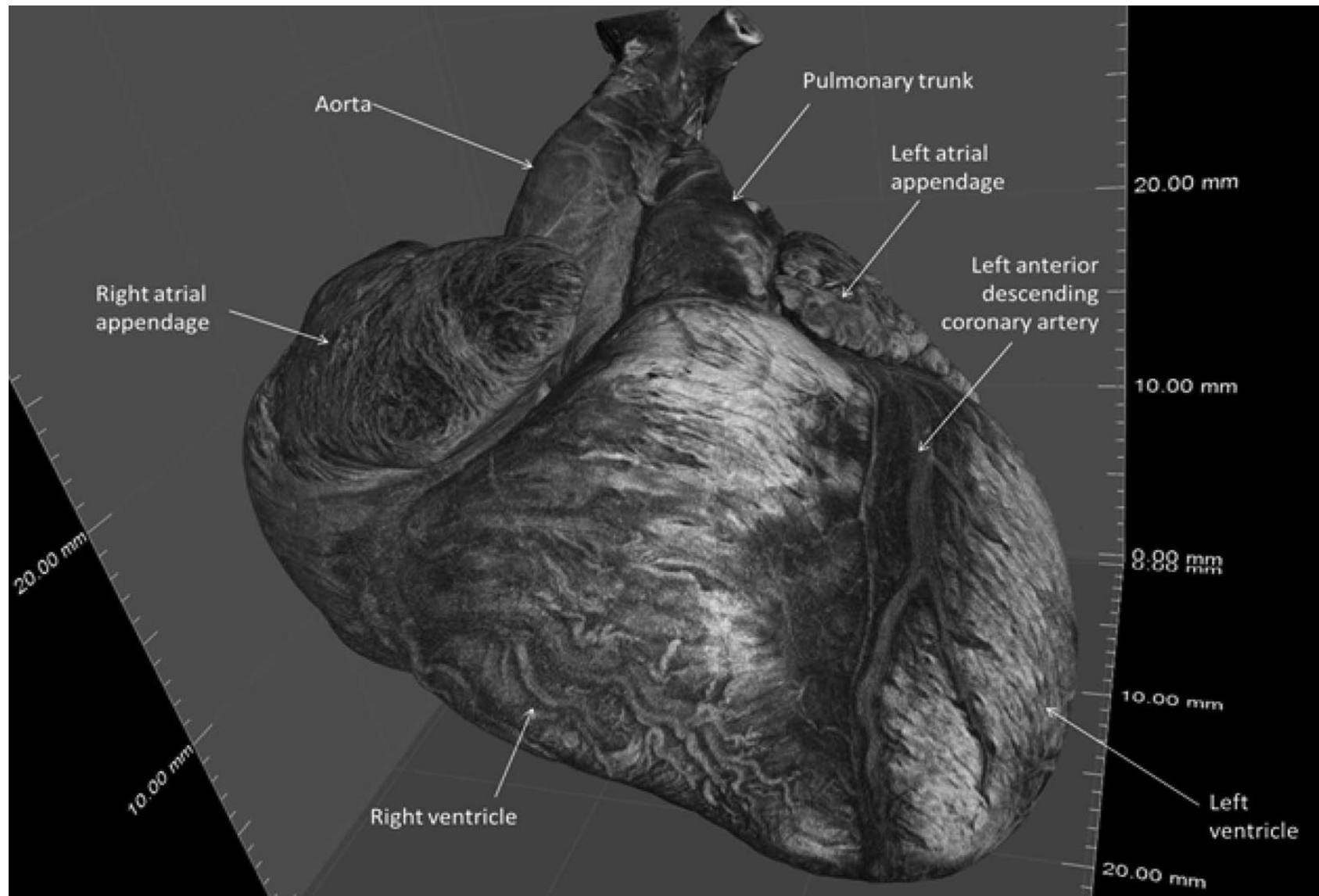
Postmortem research: innovations and future directions for the perinatal and paediatric autopsy

Hutchinson JC, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016;101:54–56.

- **ARAŞTIRMA-LED YAKLAŞIMLAR ve ‘Omic’ TEKNİKLERİ:**

- OMIC:genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics
 - İngilterede çeşitli nadir hastalıklarıda kapsayan, 100.000 'den fazla genomik araştırma projesi yürütülmektedir.
 - Gomez-Cabrero D, Abugessaisa I, Maier D, et al. Data integration in the era of omics: current and future challenges. BMC Syst Biol 2014;8(Suppl 2):I1. 1

Micro-CT: 23w, Koroner arter



Comparison of diagnostic performance for perinatal and paediatric post-mortem imaging: CT versus MRI

Owen J.A, et al. [Eur Radiol.](#) 2015 Oct 21, **(1)**

- Post mortem CT / Postmortem MRI / Otopsi
- N=82 (Fetus:53, bebek:29)
- Otopsi anomali : 55
- **BULGULAR:**

- Postmortem MRI, CT ye göre daha duyarlı
- <24W fetuslarda CT daha kötü
- **MRI , CT ye tercih edilebilir.**

Comparison of diagnostic performance for perinatal and paediatric post-mortem imaging: CT versus MRI

Owen J.A, et al. [Eur Radiol.](#) 2015 Oct 21 (2)

Table 3 Overall diagnostic accuracy of PMCT vs. autopsy, and PMMR vs. autopsy, by age group

		ND	TP / FP	FN / TN	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Concordance
F <24 weeks (n=35)	PMCT	14 **	5 / 0	13 / 3	27.8 % [12.5, 50.9]	100 % [43.9, 100]	100 % [56.6, 100]	18.8 % [6.6, 43.0]	38.1 % [20.8, 59.1]
	PMMR	4	10 / 0	15 / 6	40.0 % [23.4, 59.3]	100 % [61.0, 100]	100 % [72.2, 100]	28.6 % [13.8, 50.0]	51.6 % [34.8, 68.0]
F >24 weeks (n=18)	PMCT	4 **	4 / 0	4 / 6	50.0 % [21.5, 78.5]	100 % [61.0, 100]	100 % [51.0, 100]	60.0 % [31.3, 83.2]	71.4 % [45.4, 88.3]
	PMMR	0	5 / 0	5 / 8	50.0 % [23.7, 76.3]	100 % [67.6, 100]	100 % [56.6, 100]	61.5 % [35.5, 82.3]	72.2 % [49.1, 87.5]
Children (n=29)	PMCT	0	9 / 0	9 / 11	50.0 % [29.0, 71.0]	100 % [74.1, 100]	100 % [70.1, 100]	55.0 % [34.2, 74.2]	69.0 % [50.8, 82.7]
	PMMR	0	9 / 0	9 / 11	50.0 % [29.0, 71.0]	100 % [74.1, 100]	100 % [70.1, 100]	55.0 % [34.2, 74.2]	69.0 % [50.8, 82.7]
Total diagnoses (n=82)	PMCT	18 **	18 / 0	26 / 20	40.9 % [27.7, 55.6]	100 % [83.9, 100]	100 % [82.4, 100]	43.5 % [30.2, 57.8]	59.4 % [47.1, 70.5]
	PMMR	4	24 / 0	29 / 25	45.3 % [32.7, 58.5]	100 % [86.7, 100]	100 % [86.2, 100]	46.3 % [33.7, 59.4]	62.8 % [51.7, 72.7]

Sensitivity was calculated as true positives (TP) divided by true positives and false negatives (FN); specificity calculated as true negatives (TN) divided by true negatives and false positives (FP); positive predictive value (PPV) calculated as true positives divided by true positives and false positives; negative predictive value (NPV) calculated as true negatives divided by true negatives and false negatives; and concordance calculated as sum of true positives and true negatives divided by all cases

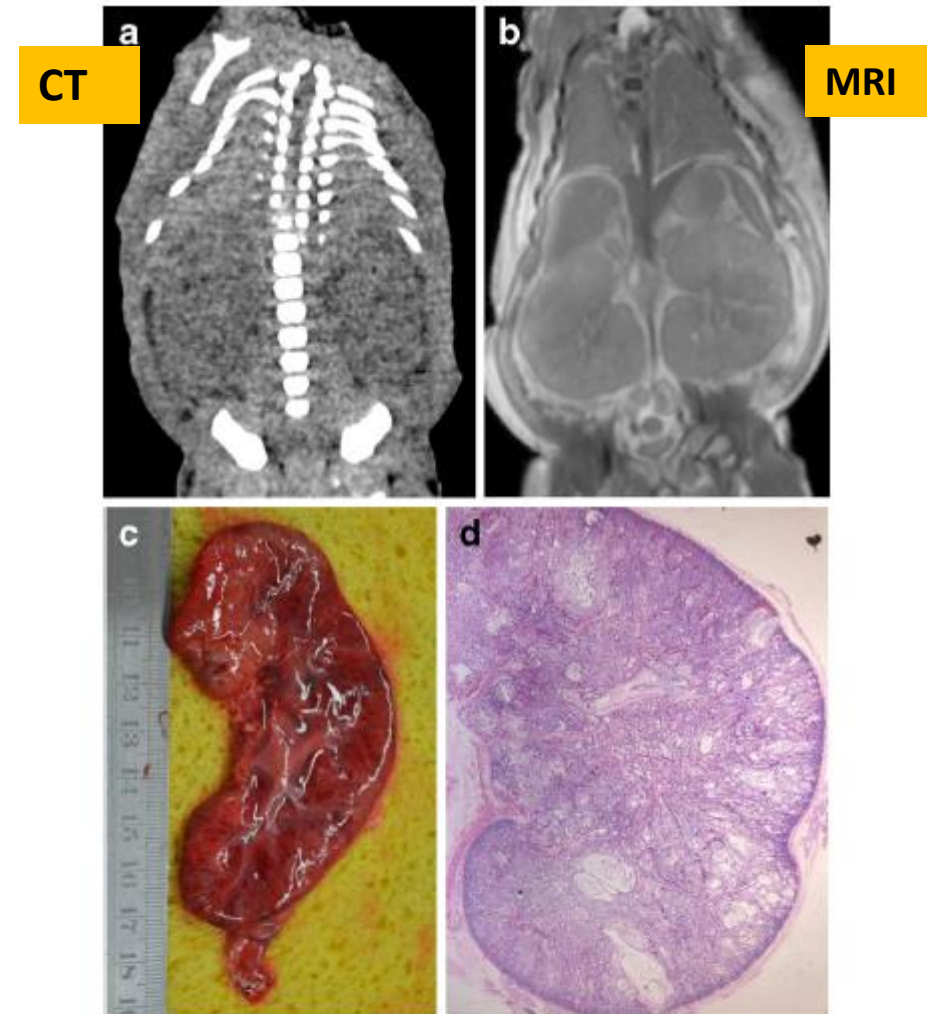
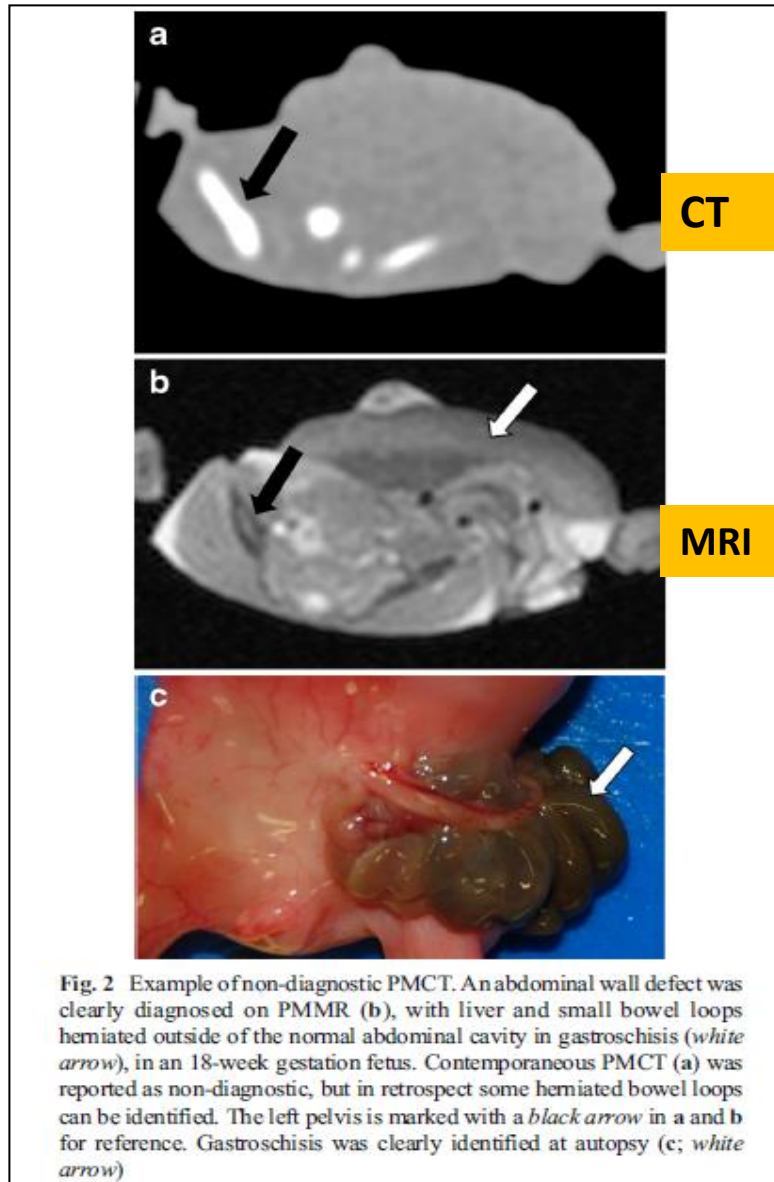
PMCT post-mortem CT, PMMR post-mortem MRI

** $p < 0.005$ using McNemar's test to test the difference between imaging modalities

CT daha kötü !: Yumuşak doku kontrastitesi problemleri
Küçük fetusta rezölüzyon sorunu

Comparison of diagnostic performance for perinatal and paediatric post-mortem imaging: CT versus MRI

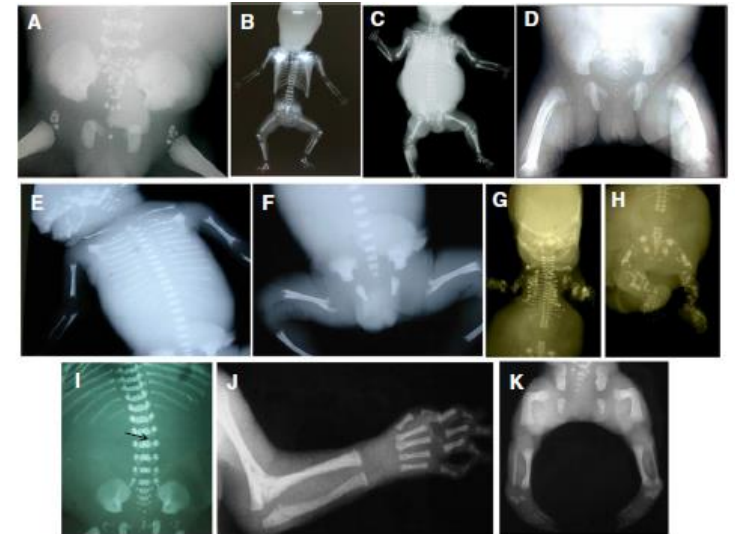
Owen J.A, et al. [Eur Radiol](#). 2015 Oct 21 (3)



Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder

Sophie Collardeau-Frachon et al. [J Inherit Metab Dis.](#) 2016 Apr 22. (1)

- Metabolizma hastalıklarının tanısında: **Radyolojik, makroskopik, mikroskopik**, plasental değerlendirme gerekir.
- Başlıca Metabolizma hastalıkları grupları(**SSIEM** classification):
 - Lizozomal depo hastalıkları
 - Peroksizomal hastalıklar
 - Karbonhidrat metabolizma hastalıkları
 - Yağ asidi ve Keton metabolizma hastalıkları
 - Enerji metabolizma hastalıkları
 - Sterol ve Kolesterol metabolizma hastalıkları
 - Glikolizasyon hastalıkları
 - Aminoasid ve peptit metabolizma Hastalıkları
 - Vitamin ve Kofaktör metabolizma hastalıkları
 - Fosfat, Ca ve Vitamin D metabolizma Hastalıkları



Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder

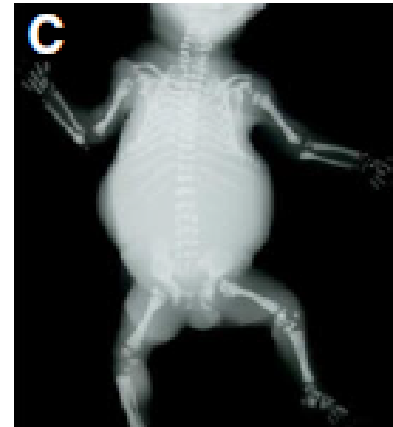
Sophie Collardeau-Frachon et al. [J Inherit Metab Dis.](#) 2016 Apr 22. (2)



A
Arylsulfatase E deficiency



B
Rhizomelic chondrodysplasia punctata



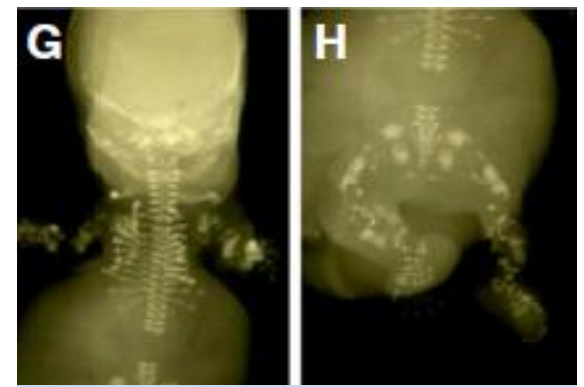
C
Conradi-Hünermann-Happle syndrome



D
Mucopolidosis type II



E
Hypophosphatasia



G **H**
Greenberg dysplasia

Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder

Sophie Collardeau-Frachon et al. [J Inherit Metab Dis.](#) 2016 Apr 22. (3)

Conradi-Hünemann-Happle syndrome



Greenberg dysplasia



MPS VII



Zellweger syndrome



GSD IV



Walker-Warburg syndrome

Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder

Sophie Collardeau-Frachon et al. [J Inherit Metab Dis.](#) 2016 Apr 22. (4)

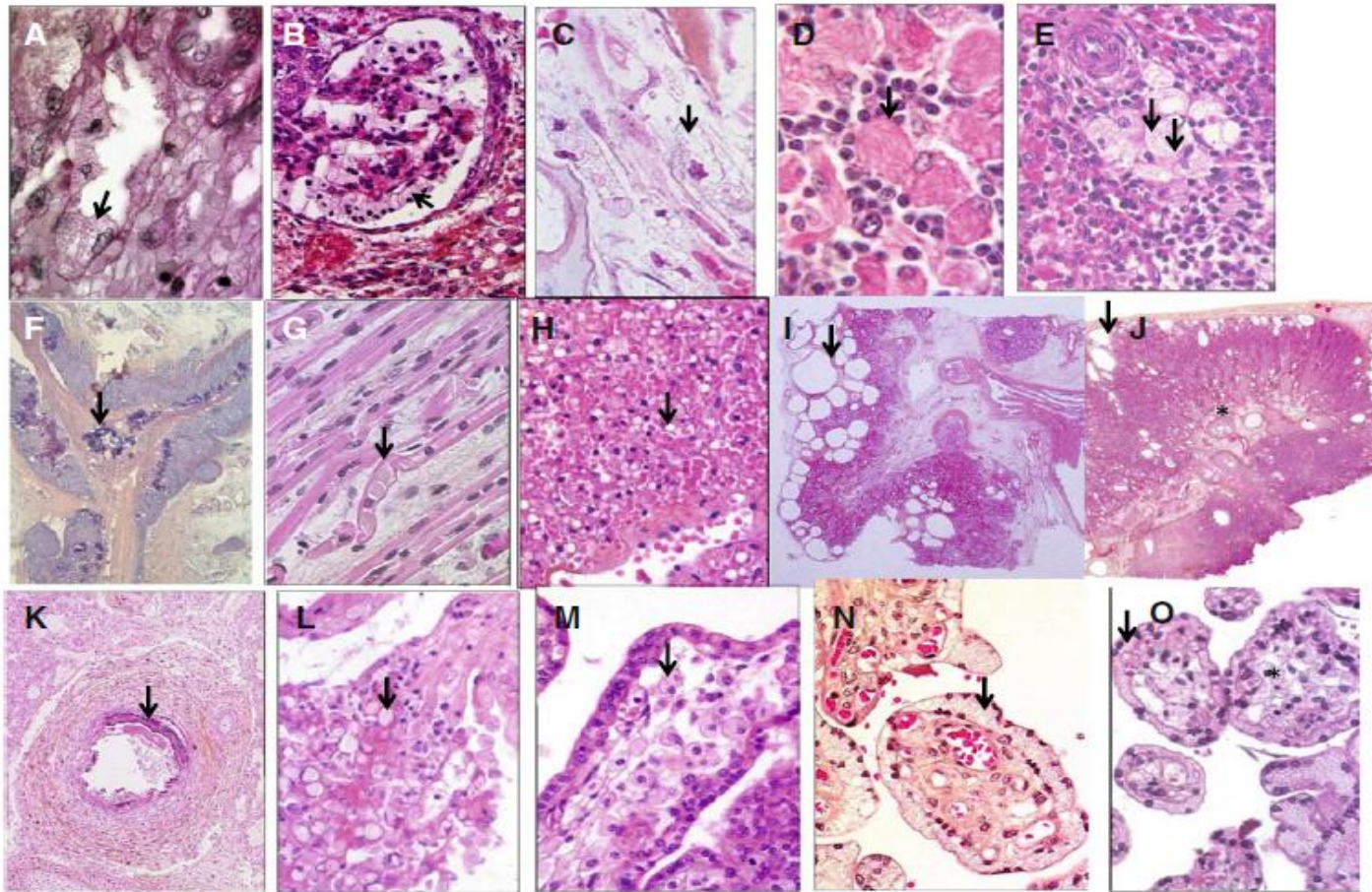


Fig. 4 Histological findings. a: MPS VII (same case as 2B): endothelial cell overload: microvacuolated endothelial cells (arrow) lining lymphatic sinusoid (HES x 400). b: mucopolipidosis II (same case as 1D): podocytes (arrow) inside a glomerulus are overloaded with a vacuolated aspect (HES x200). c: MPS IV, TOP at 25WG: overloaded vacuolated macrophages (arrow) in the metaphyses of the long bones (HES x 400). d: Gaucher cells, TOP at 25 WG (arrows) inside thymus (HES x400). e: Niemann-Pick C disease, perinatal death at 35WG: overloaded vacuolated macrophages in the spleen (HES x 200). f: Wolman disease, TOP at 33 WG: calcifications (arrow) inside adrenal parenchyma (HES x 25). g: GSD IV, perinatal death at 32WG: ground glass inclusions (arrow) inside muscle fibres of the quadriceps (HES x 200) (courtesy of Dr J Roume, CH Poissy, France). h: multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). perinatal death at 39WG: diffuse liver steatosis

with microvacuolated hepatocytes (arrow) (HES x 100). i: Zellweger syndrome (same case as 2 F): cortical cysts of variable sizes (arrow) inside renal parenchyma (HES x 25). j: multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) (same case as 4H): renal cysts (arrow) and dysplastic elements (*) (HES x 25). k: GAC1 (same case as 1I): pulmonary artery with calcifications of intimal elastic lamina (HES x 100). l: GSD IV abortion at 9WG (same sibship as 4G): ground glass inclusion inside extravillous trophoblast cells of the placenta (arrow) (HES x400) (courtesy of Dr J Roume, CH Poissy, France). m: MPS IV (same case as 4C): Hofbauer cells inside the villi (arrow) are overloaded (HES x 400). n: mucopolipidosis II (same case as 1D): trophoblast cells are overloaded (arrow) (HES X 400). o: sialidosis type 2, TOP at 22 WG: both trophoblast (arrow) and Hofbauer cells (*) are vacuolated (HES x 400)

Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder

Sophie Collardeau-Frachon et al. [J Inherit Metab Dis.](#) 2016 Apr 22. (8)

- Metabolizma bozukluklarında:
 - Mikroskopik-Makroskopik patolojik değerlendirme
 - Radyolojik değerlendirme
 - Fotograf
 - Vücut sıvılarından biyokimyasal inceleme
 - Uzun dönem için doku ve sıvı saklanması
 - Plasenta değerlendirmesi
 - Erken gebelikte CVS(koryonik hücre değerlendirmesi)

ÖNERİLMELİDİR!

Quality of evidence assessment*	Classification of recommendations†
I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial	A. There is good evidence to recommend the clinical preventive action
II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization	B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action
II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than one centre or research group	C. The existing evidence is conflicting and does not allow to make a recommendation for or against use of the clinical preventive action; however, other factors may influence decision-making
II-3: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in this category	D. There is fair evidence to recommend against the clinical preventive action
III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	E. There is good evidence to recommend against the clinical preventive action
	L. There is insufficient evidence (in quantity or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision-making

Fetal-Perinatal Otopsi-Genetik ÖNERİ(1)

- İntrauterin fetal ölüm, fetal kayıp ve nonkromozomal fetal anomalilerde standart otopsi önerilir. **(II-3A)**
- Klinisyen aileye otopsi hakkında ve verebilecekleri-Limitasyonları konusunda ful bilgi vermelidir. **(III-A)**
- Eğer aile full otopsi istemiyorsa, alternatifler, limitasyonları ile anlatılmalıdır. **(III-A)**
- Eksternal fizik muayene, tıbbi fotoğraf, standart radyolojik (veya MRI/CT), non kromozomal tüm olgularda önerilmelidir. **(II-2A)**

Fetal-Perinatal Otopsi-Genetik ÖNERİ (2)

- Postmortem MRI için geniş prospektif çalışmalara gerek vardır. Halen Ful otopsi kadar fonksiyonel değildir. **(III-A)**
- Fetal ve perinatal otopsi, perinatal-pediyatrik patolog tarafından yapılmalıdır. **(II-2A)**
- Doku örneklemeleri, rehberlere uygun alınmalıdır. Fibroblast kültürü özellikle önceden karyotipi yoksa veya biyokimyasal hastalık şüphesinde ve DNA analizi için yapılmalıdır. **(II-3A)**

Fetal-Perinatal Otopsi-Genetik

ÖNERİ (3)

- Özel inceleme gerektiren olgularda, fetopatolog ile direk görüşülerek örneklemeler yapılmalıdır. **(II-3A)**
- Aileye, otopsi sonuçlarının en doğru şekilde verilmesi, sonraki gebelikleri için danışma, ek testler ve diğer aile bireylerine yönelik danışma-inceleme; en yetkin birimlerce verilmelidir. **(III-A)**

Fetal-Perinatal Otopsi-Genetik ÖNERİ (4)

- Konjenital anomalili ve özellikle mültipl anomalili olgularda, micro Array incelemeler önerilebilir.
- Metabolik hastalık şüphesinde, doku örneklemeleri ve özel boyamalar dışında, Radyolojik ve Fotografik incelemeler ihmal edilmemelidir.
- Alınan doku örnekleri, uzun vade çalışmalar için saklanmalıdır.

Teşekkürler ;

